n° 2 - février 2009

liris

La lettre d'information
de la Recherche
et de l'Innovation scientifique
CHU de TOULOUSE

Édito

Les bébés et l'eau du bain...

Il y a semble t-il des bébés dans l'eau du bain qu'aimerait jeter le Pr. Philippe Even, directeur de l'Institut Necker, si l'on en croit son rapport récent sur les « faillites et carences de la Recherche Médicale Universitaire » et un article du quotidien « Les Echos » qu'il a inspiré. Selon lui, la recherche dans certains CHU n'a pas plus sa place que... la plage à Paris ! On peut certes contester l'opportunité d'installer Paris-plage sur les berges de la Seine, mais dresser un bilan aussi péjoratif de la recherche médicale dans les CHU hors Paris est une arme de destruction massive.

Bien sûr, seules trois Universités parisiennes appartiennent au groupe A (Paris V, VI et VII). Personne ne peut contester la très grande valeur des travaux scientifiques et du niveau des publications issues de ces centres d'excellence. En revanche, il n'y a pas de désert scientifique dans le reste du territoire, et notre CHU se situe à une place des plus honorables, au sixième rang national (groupe « B »), après Lyon et Lille. Ceci constitue un honneur insigne pour notre institution et surtout la reconnaissance du très haut niveau de la production scientifique issue des berges de la Garonne. Cependant, à bien expurger ces textes, on y trouve matière à réflexion. La dispersion des équipes, le cloisonnement restent sans aucun doute des pierres d'achoppement, et à ce titre les Comités de la Recherche Biomédicale en Santé Publique vont, c'est souhaitable, harmoniser les thèmes de recherche sur les différentes plate formes.

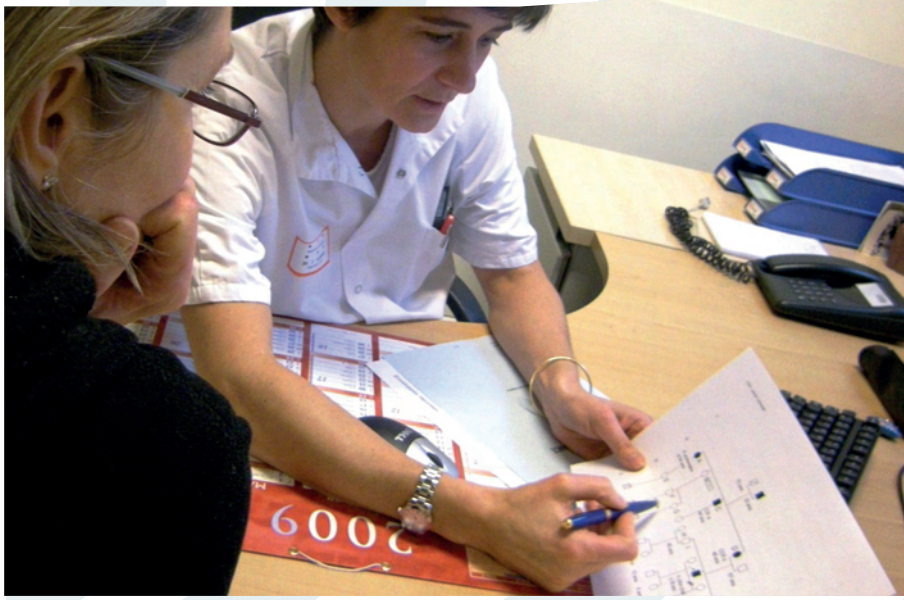
La recherche clinique devrait être l'apanage de l'ensemble des équipes hospitalo-universitaires, en dépit de ce que dit P. Even sur son caractère certes « essentiel pour les malades mais relevant plus de l'évaluation que de l'invention de nouvelles thérapeutiques ». Ce type de recherche est porté, pour une large part, par les travaux des candidats aux carrières H-U et dès lors, la production scientifique prendra la forme d'une courbe sinusoïde au gré du renouvellement des effectifs...

Cela fait aussi poser le problème du recrutement des jeunes dans les CHU, recrutement fondé sur des mécanismes de duplication des structures existantes, rendant leur évolution et leur adaptation au changement plus difficiles. Il faudrait sans aucun doute instiller quelques gouttes de poésie dans ce monde de guerriers...

Notre CHU n'a pas à rougir de sa recherche, au contraire il a tout pour en être fier. La production scientifique augmente régulièrement et s'exprime souvent dans des publications internationales de très haut niveau. La DRCI occupe une place majeure dans cette stratégie en supportant les initiatives et en multipliant les vocations. Son rôle doit être soutenu et amplifié par toute l'Institution pour justement éviter de jeter les bébés avec l'eau du bain...

B. Pradere
Président de la Commission Médicale d'Etablissement

Comité éditorial
Directeur de la publication : Jean-Jacques Romatet
Codirectrice de la publication : Monique Cavalier
Rédactrice en chef : Pr Hélène Hanaire
Responsables Secrétariat de rédaction : Odile Séchoy, Marie-Claude Sudre
Rédacteurs responsables de rubriques : Pr Olivier Rascol, Bertrand Perret, Jean-François Arnal, Pr Thierry Lang, Michel Soulié, Laurent Molinier, Delphine Nigon - Messagerie : DRC



Zoom

Dépistage des formes familiales des cancers colo-rectaux (syndrome de Lynch)

Un programme développé en partenariat avec le CHU, l'ICR et l'U563 de l'INSERM (Pr G Delsol) Dr Janick Selves, Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Pr Rosine Guimbaud, Oncologie et Oncogénétique, et INSERM U563

Organisation

La valorisation en recherche clinique

Sophie Depoutre
Chargée de Mission Juridique et de Valorisation
Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

Bon à savoir

La Valorisation de la Recherche Clinique à travers les collections d'échantillons biologiques

Professeur Bertrand PERRET
Laboratoire de Biochimie - IFB Purpan
Benjamin COTTIN
Juriste, chargé de la Valorisation des collections biologiques.
Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

Bonne nouvelle du côté de la recherche en Thérapie Cellulaire : reprise de l'essai ACellDREAM

Fabian Gross, Chef de Projets Biothérapies DRCI/CIC BT
Pr Alessandra Bura Rivière, Médecine Vasculaire

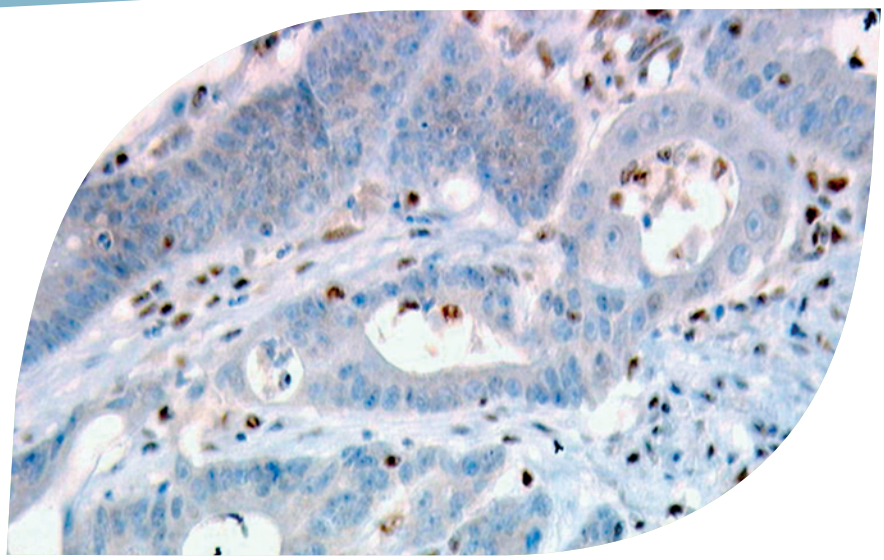
Agenda

Appels à projets
Manifestations scientifiques

« Dépistage des formes familiales des cancers colo-rectaux (syndrome de Lynch) »

Un programme développé en partenariat avec le CHU, l'ICR et l'U563 de l'INSERM (Pr G Delsol)

Le syndrome de Lynch, ou HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer) est la forme la plus fréquente des cancers colo-rectaux héréditaires (moins de 5 % de tous les cancers colo-rectaux). Cependant cette maladie reste très largement sous-diagnostiquée. Identifier les individus porteurs d'un syndrome HNPCC est essentiel car cela permet de dépister précocement les tumeurs par coloscopie et de réduire de façon drastique la mortalité par cancer dans ces familles



Anti MLH 1

Le syndrome HNPCC est lié à des mutations germinales de gènes impliqués dans la réparation des mésappariements de l'ADN (gènes MMR « MisMatch Repair »). La recherche directe de mutations de ces gènes ne peut être réalisée systématiquement dans la population générale (techniques lourdes et très coûteuses) mais seulement dans une population ciblée. La perte de fonction des gènes MMR conduit à une instabilité des séquences microsatellites ADN dans les cellules tumorales (instabilité microsatellitaire ou phénotype RER + pour Replication ERror). Cette instabilité est un marqueur tumoral très sensible des syndromes HNPCC, mais non spécifique puisque observée également dans 15 % de l'ensemble des cancers colo-rectaux. Une pré-selection clinique des patients pour la recherche d'instabilité microsatellitaire permet d'augmenter sensiblement la spécificité de ce test.

L'objet de ce programme de recherche est de mettre en place une méthode de dépistage efficace des syndromes HNPCC et d'étendre cette offre diagnostique à toute la région Midi-Pyrénées.

Nous avons dans un premier temps validé la technique de recherche du phénotype RER : détection d'une instabilité microsatellitaire par amplification par PCR de l'ADN tumoral et étude de l'expression des protéines MMR sur coupes tissulaires de tumeur (Danjoux, Gastroenterol Clin Bio, 2003). Cette technique est maintenant réalisable sur des tumeurs fixées et incluses en paraffine. La quantité de cellules normales présentes dans les tumeurs n'influence pas la détection d'une instabilité microsatellitaire (Danjoux et al, Human Path, 2006).

Nous avons ensuite élaboré et validé une stratégie de dépistage des syndromes HNPCC basée sur la recherche de l'instabilité des microsatellites dans les tumeurs colo-rectales en trois étapes :

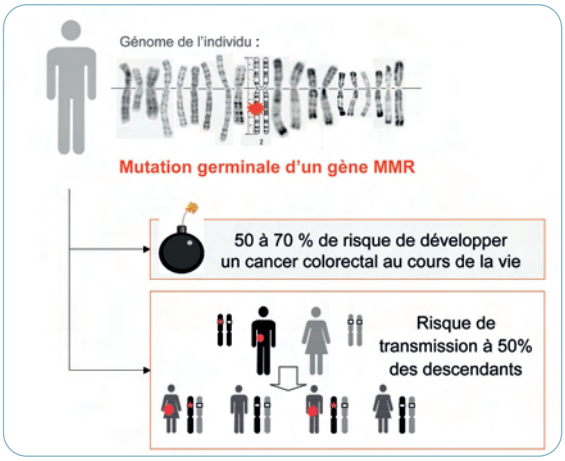
1. Pré-sélection des patients opérés d'un cancer colo-rectal sur des critères cliniques larges (âge ≤ 60 ans, antécédent personnel et/ou au premier degré de cancers colo-rectaux, ou de l'endomètre, ou de l'intestin grêle ou du tractus urinaire haut),

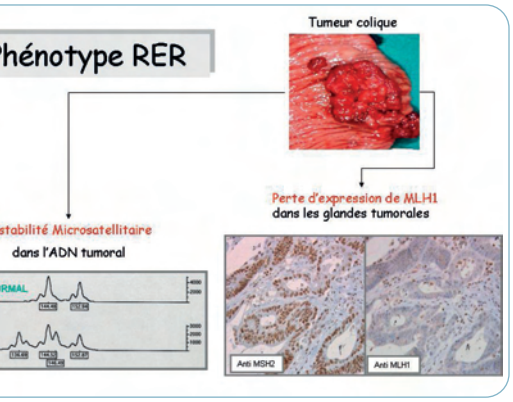
2. Test RER pour tous les patients pré-sélectionnés,

3. Conseil génétique et recherche de mutation constitutionnelle pour les patients avec un test RER positif.

Nous avons mené une étude multicentrique grâce à deux financements (Appel d'Offres Local du CHU obtenu en 1998 et PHRC national obtenu en 2000) qui a permis d'inclure 235 patients entre 1999 et 2004. Une instabilité microsatellitaire a été identifiée dans 31 cas. Parmi eux, un syndrome HNPCC a été diagnostiqué chez 16 patients (Guimbaud R, Gastroenterol Clin Bio 2003 ; Bonnet D Gastroenterol Clin Bio 2009). Ces résultats sont conformes à l'incidence estimée de syndrome HNPCC et montre l'intérêt de cette stratégie de dépistage (Guimbaud et al, J Chir, 2003).

Le syndrome de Lynch (ou syndrome HNPCC) est une maladie autosomique dominante (risque de transmission de la mutation à 50 % des descendants) avec un risque élevé de développer un cancer colo-rectal ou de l'endomètre.





L'instabilité microsatellitaire est recherchée dans l'ADN extrait d'un fragment de tumeur. La perte d'expression d'un gène MMR (ici MLH1) est détectée sur des coupes histologiques de la tumeur.

Par la suite, nous avons poursuivi et étendu cette démarche diagnostique à d'autres centres dans le cadre d'une activité nouvelle (AO 2005). Depuis 2007, la recherche d'instabilité microsatellitaire est réalisée en routine dans le laboratoire d'anatomie pathologique du CHU du Pr Brousset dans le cadre de la plateforme hospitalière de génétique somatique labellisée et soutenue par l'INCa. Nous souhaitons maintenant étendre cette offre diagnostique et l'organiser dans la région Midi-Pyrénées en collaboration avec le réseau ONCOMIP (projet DéLyMIP). En parallèle, nous poursuivons au sein de l'U 563 les travaux de recherche et de validation de nouveaux marqueurs moléculaires des cancers HNPCC.

Ces travaux ont pu être réalisés grâce à une collaboration étroite entre différents services du CHU (anatomo-pathologie, chirurgie, oncologie et oncogénétique digestive), une unité INSERM (U563) et l'ICR (consultation et laboratoire d'oncogénétique).

Dr Janick Selves, Laboratoire d'Anatomie Pathologique,

Pr Rosine Guimbaud, Oncologie et Oncogénétique, et INSERM U563

Organisation

La valorisation en recherche clinique

La valorisation hospitalière consiste à transférer les résultats obtenus par les équipes de recherche clinique vers les acteurs susceptibles de les développer, de les transformer en produits et activités au bénéfice des patients, du système de soins et de la population.

C'est aussi une démarche de protection des inventeurs, ainsi que des hôpitaux qui assurent la promotion ou la validation clinique de ces inventions, avant la publication des résultats.

La valorisation vise le monde socio-économique, dans un but d'associer les établissements de santé au développement économique de leur territoire, grâce à des partenariats industriels. La valorisation de la recherche permet que les résultats tangibles, scientifiques ou commerciaux de la recherche clinique puissent bénéficier en retour aussi bien aux inventeurs qu'à leurs « hôpitaux – employeurs ».

Cette démarche implique la sensibilisation des équipes scientifiques et soignantes à la valorisation de leurs résultats, dans le respect des règles de confidentialité et de propriété à promouvoir au sein des établissements de santé.

Les inventions revêtent une importance considérable pour le CHU de Toulouse. Elles doivent bénéficier d'une protection juridique appropriée et être valorisées. Le CHU de Toulouse au travers sa Cellule Valorisation développe une politique active de valorisation de sa recherche notamment par la promotion des inventions, le choix de la protection juridique la plus adaptée, le transfert des compétences et des innovations vers les entreprises et l'industrie, la recherche de partenaires, la négociation et la conclusion de contrats. Ces activités relèvent d'un corpus juridique dense en constante évolution.

Pour chaque innovation une protection peut être envisagée en fonction des possibilités de protection prévues au Code de la Propriété Intellectuelle :

– Le brevet d'invention
– Le savoir-faire
– Les bases de données et logiciel
– Les contrats de recherche

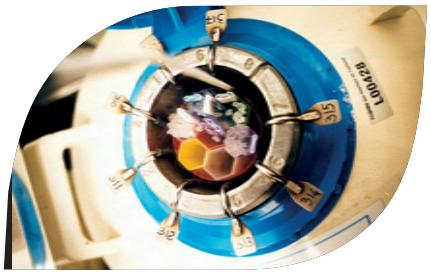
La valorisation de la recherche apparaît donc comme un enjeu majeur pour le CHU de Toulouse non seulement parce qu'elle participe au financement et au développement de nouveaux programmes de recherche mais également parce que la mission T2A de la DHOS évalue chaque année les CHU sur leurs activités de valorisation de la recherche conditionnant par la suite l'importance de l'enveloppe des MERRI.

Sophie Depoutre
Chargée de Mission Juridique et de Valorisation
Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

Bon à savoir

La valorisation de la Recherche Clinique à travers les collections d'échantillons biologiques

Avant la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, des échantillons biologiques humains, prélevés dans une finalité diagnostique ou thérapeutique pouvaient faire l'objet d'une « requalification scientifique » afin de servir la recherche biomédicale.
La « traçabilité » de ces collections disséminées dans les hôpitaux, méritait d'être améliorée afin de rendre leur accès plus facile pour les médecins et les chercheurs.
Ainsi, cette loi de bioéthique a donné un cadre juridique et a défini ces « collections » comme étant la réunion à des fins scientifiques, de prélèvements biologiques, effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction de leurs caractéristiques cliniques ou biologiques.



Bon à savoir

Aujourd'hui, les organismes qui assurent la conservation et la préparation à des fins scientifiques, de tissus et de cellules issus du corps humain, ainsi que la préparation et la conservation des organes, du sang, de ses composants et de ses produits dérivés, doivent déclarer ces activités au Ministère de la Recherche et à l'Agence Régionale de l'Hospitalisation.

C'est dans cette optique que le CHU de Toulouse, suite à la parution du décret n° 2007-1220 du 10 août 2007, a déclaré 52 collections biologiques grâce à un recensement et à un état des lieux dans les différents pôles cliniques et médico-techniques. Cette activité a été encadrée par un groupe de travail émanant de la Délégation à la Recherche Clinique et de l'Innovation.

Ces collections soulèvent d'importantes questions juridiques et de ce fait elles ne peuvent être considérées comme de « simples marchandises ». Elles représentent un intérêt majeur pour la recherche scientifique et médicale et constituent pour le CHU de Toulouse un véritable « patrimoine » qui doit être protégé et valorisé. Leur reconnaissance est une réelle avancée pour le développement des médicaments et du diagnostic. C'est dans ce contexte que des Centres de Ressources Biologiques ont été créés afin de satisfaire aux critères de qualité pour la conservation des échantillons et assurer une lisibilité de ce « patrimoine » de l'établissement en vue d'une utilisation partagée dans les projets de recherche collaboratifs. Des contrats de cessions ou de partenariats pourront être conclus afin de faciliter leur transfert. Le CHU de Toulouse s'est positionné ainsi en faveur d'une valorisation scientifique des collections et un catalogue virtuel pourrait être mis en place afin de contribuer à l'attractivité du CHU sur le plan National et International.

Professeur Bertrand PERRET
Laboratoire de Biochimie - IFB Purpan

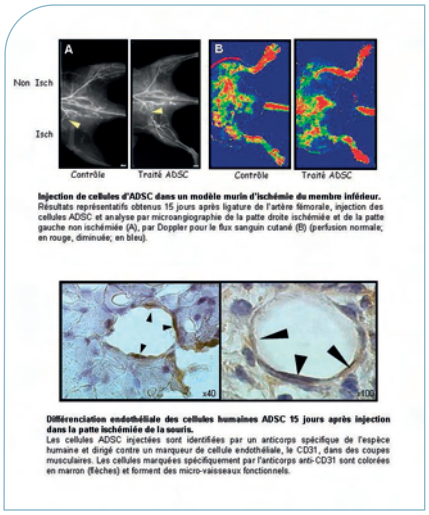
Benjamin COTTIN
Juriste, chargé de la Valorisation des collections biologiques. Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

Bonne nouvelle du côté de la recherche en thérapie cellulaire : reprise de l'essai ACellDREAM

Cet essai clinique de phase I de niveau international, promu par le CHU de Toulouse, dont le Pr. A. Bura Rivière a pris la suite du Pr. H. Boccalon en tant qu'investigateur principal, s'adresse à des patients atteints d'ischémie des membres inférieurs en impasse thérapeutique. A la suite des travaux de l'équipe du Pr. L. Casteilla, la technique à l'étude consiste en une injection, dans les muscles ischémiques des membres inférieurs, de cellules stromales, issues du tissu adipeux du patient. A partir de ce tissu, prélevé au niveau abdominal dans le service de chirurgie plastique (Pr. JL Grolleau), les cellules indifférenciées sont isolées et amplifiées à l'EFS-PM (Etablissement Français du Sang Pyrénées-Méditerranée, Dr P. Bourin) puis injectées par le Dr B. Léobon (Chirurgie cardiovasculaire) dans le service de médecine vasculaire de Rangueil. A terme, cette technique pourrait favoriser la néo-vascularisation du membre inférieur et réduire le risque d'amputation.

En 2007 l'AFSSAPS avait suspendu tous les protocoles de thérapie cellulaire comportant une phase d'expansion en culture, après mise en évidence de caryotypes aberrants sur deux préparations de cellules issues de la moelle osseuse. Au vu des investigations ayant apporté la preuve que les préparations toulousaines ne présentaient aucune anomalie, l'AFSSAPS a autorisé la reprise de l'essai.

Cet événement confirme l'étroite collaboration entre les équipes du Pr. L. Casteilla (CNRS - Université Toulouse III), de l'EFS-PM et des services de chirurgie cardiovasculaire (Pr. G. Fournial), de médecine vasculaire (Pr. A. Bura Rivière), et de chirurgie vasculaire (Pr. JP Bossavy.) du CHU de Toulouse. Le CIC intégré en Biothérapies ayant facilité la mise en place de l'essai et coordonné les différents partenaires.



Injection de cellules d'ADSC dans un modèle murin d'ischémie du membre inférieur. Résultats représentatifs obtenus 15 jours après ligature de l'artère fémorale, injection des cellules ADSC et analyse par microangiographie de la patte droite ischémiée et de la patte gauche non ischémiée (A), par Doppler pour le flux sanguin cutané (B) (perfusion normale; en rouge, diminuée; en bleu).

Différenciation endothéliale des cellules humaines ADSC 15 jours après injection dans la patte ischémiée de la souris.
Les cellules ADSC injectées sont identifiées par un anticorps spécifique de l'espèce humaine et dirigé contre un marqueur de cellule endothéliale, le CD31, dans des coupes musculaires. Les cellules marquées spécifiquement par l'anticorps anti-CD31 sont colorées en marron (flèches) et forment des micro-vaisseaux fonctionnels.

Cet événement souligne la position de leader des équipes toulousaines dans le domaine de la thérapie cellulaire et de l'importance de la convention signée entre l'EFS-PM et le CHU de Toulouse au mois de mars 2008, concrétisant ainsi un partenariat fort pour le présent et pour l'avenir dans ces nouvelles thérapies.

Fabian Gross,
Chef de Projets Biothérapies
DRCI/CIC BT
Pr Alessandra Bura Rivière,
Médecine Vasculaire

Agenda

Les dates limites de candidature aux appels d'offres

27 avril 2009
CHU DE TOULOUSE - AOL : Envoi des dossiers (6) à Stéphanie Loumes - drci.toulouse@chu-toulouse.fr

18 mai 2009
CHU DE TOULOUSE - CIAN : Envoi des dossiers à Chantal Rigoni rigoni.c@chu-toulouse.fr

2 mars 2009
ARC : Appels « Subvention libre », « Aides individuelles jeunes chercheurs », « Equipements »
INSERM : Appel "Postes d'Accueil INSERM 2009"

20 mars 2009
Fondation de l'Avenir : Appel d'offres 2009 Recherche Médicale Appliquée

Mars 2009
ANR : Plusieurs appels d'offre « Biologie-Santé » www.agence-nationale-recherche.fr/AAPProjetsOuverts

21 avril 2009
Commission européenne : Appel FP7-ERANET-2009-RTD (maladies infectieuses) //cordis.europa.eu/fp7/puis « Find a call »

27 avril 2009
INCa : Appel à projets libres 2009 "recherches biomédicales". Transmission des dossiers présélectionnés aux Cancéropôles
Eurotransbio : www.eurotransbio.net

6 mai 2009
Commission européenne : Appel ERC-2009-AdG destiné aux chercheurs confirmés

15 mai 2009
Prix ARC Léopold Griffuel

Nouveau :
Suivez les budgets de vos projets sur BO-Web
« BO Web » se situe dans le menu de droite (sur fond orange) de l'Intranet

Manifestations scientifiques

10 et 11 mars 2009
Workshop du réseau « Réplication, Réparation, Recombinaison », Hôtel-Dieu Saint-Jacques, Toulouse : www.canceropole-gso.org

7-8 mai 2009
Research connection, Prague : www.ec.europa.eu/research/rtd-2009

28 et 29 mai 2009
Épidémiologie Sociale et inégalités de santé, Hôtel-Dieu Saint-Jacques, Toulouse : www.u707.jussieu.fr/adelf

3-5 juin 2009
Salon européen de la Recherche et de l'Innovation, Porte de Versailles, Paris

21 au 21 juin 2009
8e congrès de la Société Francophone de Thérapie Cellulaire et Génique, Paris www.sftcg.fr

Pour plus d'informations

Site de la Recherche et de l'Innovation
www.chu-toulouse.fr
→ « Professionnels, Recherche »
→ « Recherche et Innovation médicale »
→ « DRI »

Contact DRRCI
drci.toulouse@chu-toulouse.fr
Délégation Régionale à la Recherche Clinique et à l'Innovation – Hôtel-Dieu – 2, rue Viguerie TSA 80035 – 31059 Toulouse Cedex 9