



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

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^e 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 préférèrent finalement la 2CV.

La « Voisin du facteur » possède un moteur de

125 cm³, 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

FEMTO Engineering, marque déposée

FC pour Franche-Comté, Innov pour innovation, le nom de la structure juridique, c'est FC'Innov. FEMTO Engineering est en réalité une marque de FC'Innov.

Une fondation partenariale à but non lucratif créée par l'université de Franche-Comté en 2013, avec un soutien financier important de la part de la Région Franche-Comté, pour répondre à différents objectifs : amener à maturation des technologies, et notamment des technologies de rupture, un risque souvent trop grand pour une entreprise seule ; être en phase avec l'échelle de temps des industriels, réputée pour être beaucoup plus courte que celle des chercheurs ; enfin pérenniser les compétences à mettre au service de ces ambitions, en intégrant les personnels par des contrats à durée indéterminée au sein d'une structure dédiée au transfert.

Encouragée par les débuts prometteurs de FEMTO Engineering, FC'Innov donnera bientôt naissance à une deuxième unité, une décision entérinée par son Conseil d'administration en mars dernier. Dédiée au domaine de la santé, cette nouvelle cellule prendra appui sur un partenariat entre l'université de Franche-Comté et le CHRU de Besançon.

FEMTO Engineering, émanation de FEMTO-ST, veut aussi favoriser les relations entre l'entreprise et la recherche, se positionnant comme un guichet unique dirigeant les industriels vers l'une ou l'autre des deux structures selon leurs besoins et leurs attentes.

« Notre objectif est de démystifier la recherche auprès des entreprises, d'en rendre l'accès plus

facile notamment aux PME », explique Grégory Haye, directeur de FEMTO Engineering.

L'unité de transfert répond aussi favorablement à une demande d'analyse de pièce défectueuse nécessitant une journée de travail qu'à une attente en matière de nouveaux procédés qui peut demander plusieurs mois voire plusieurs années de développement.

Une gestion à trois dimensions

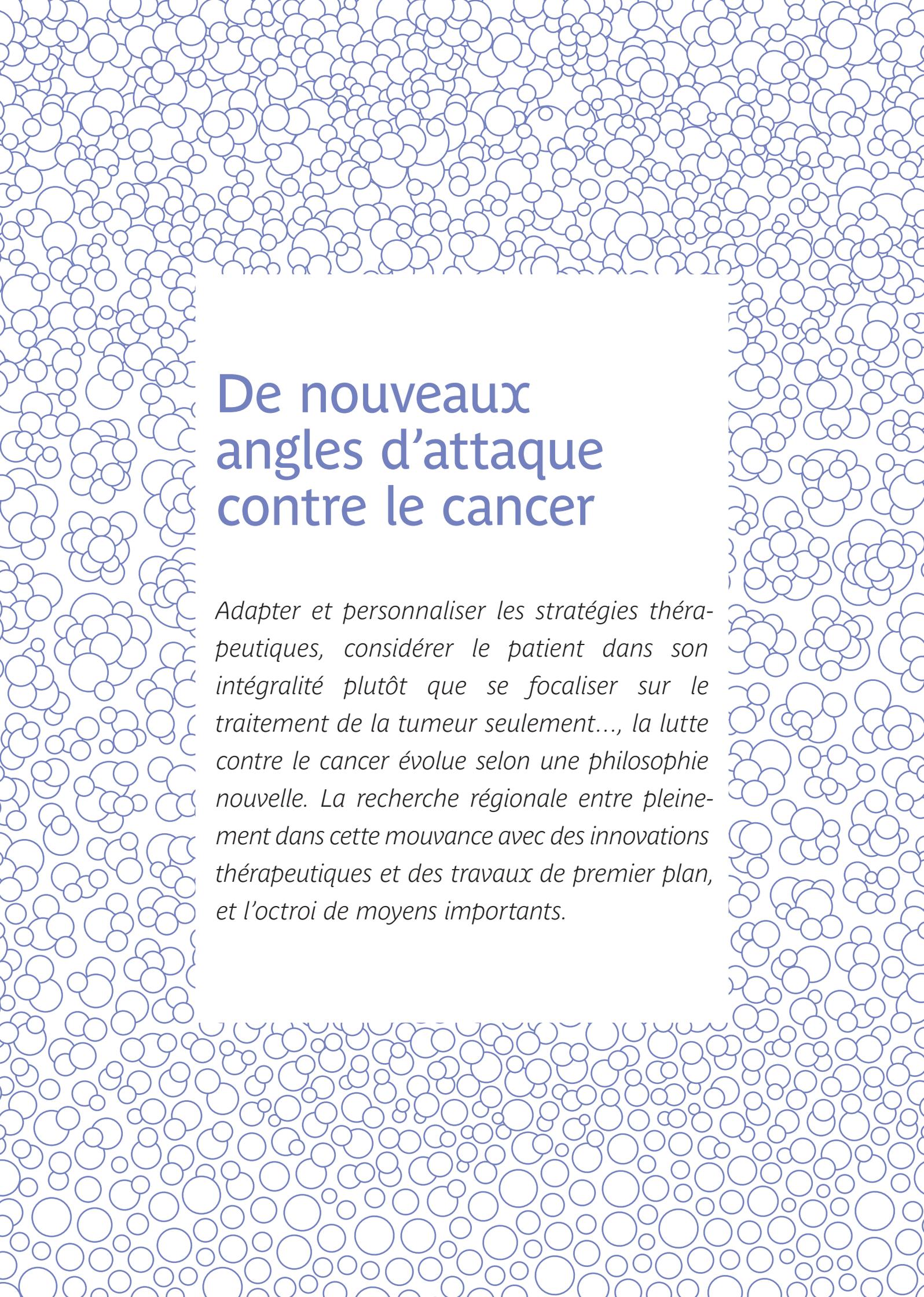
Les moyens techniques et humains sont là. « Nous accédons à des plateformes technologiques de haut niveau, dont la salle blanche de la centrale de technologie MIMENTO est certes le fleuron, mais qui n'est pas la seule à proposer des solutions adaptées aux besoins industriels. » Sept ingénieurs et docteurs se chargent d'assurer le suivi et le développement des projets. S'ils font partie intégrante de la structure FEMTO Engineering, ils travaillent tous au sein même des laboratoires, cette proximité leur garantissant une immersion totale dans la recherche tout en se préoccupant du terrain économique. Trois personnes se consacrent quant à elles aux aspects commerciaux et de gestion.

Au terme de deux exercices, FEMTO Engineering a atteint l'objectif d'autofinancement à 70% qu'il s'était fixé au départ, prenant appui sur l'expérience de grands centres en Europe pour

décider d'un choix opérationnel à trois variables. Le premier tiers du chiffre d'affaires est directement réalisé avec des industriels, le second tiers provient de projets collaboratifs, toujours en lien avec des industriels, mais avec des objectifs de plus grande envergure *via* des dispositifs comme Interreg, et le dernier relève de subventions ou du mécénat.

Grégory Haye explique l'intérêt de ce schéma : « Les contrats directs assurent les développements industriels à court et moyen terme, les projets tournés vers une recherche de plus longue haleine permettent de se ressourcer scientifiquement sur l'amont, enfin les subventions sont un ballon d'oxygène indispensable pour pouvoir prendre les risques inhérents à toute recherche fondamentale ». La recette commence à porter ses fruits, elle fait même parler d'elle dans tout l'Hexagone, où d'autres souhaitent s'en inspirer.

➔ **Contact :** Grégory Haye - FEMTO Engineering - Tél. +33 (0)3 63 08 24 13 - gregory.haye@femto-st.fr



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 des dites 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 TCD₄ 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 TCD₄ 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 TCD₄ 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.

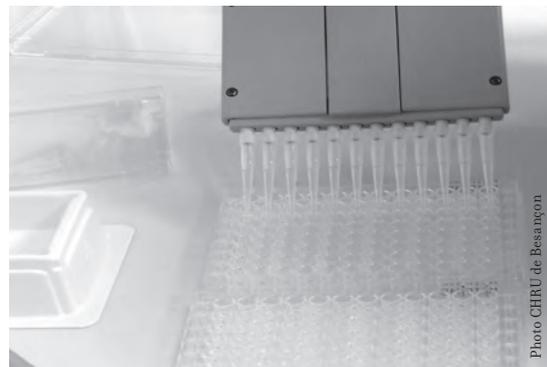


Photo CHRU de Besançon

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

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
<http://endirect.univ-fcomte.fr>

Directeur de la publication : Jacques Bahi. Rédaction : Catherine Tondu. 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^{er} 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. 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>

