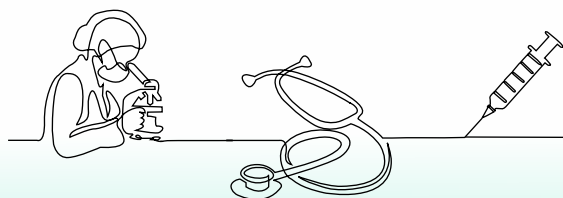
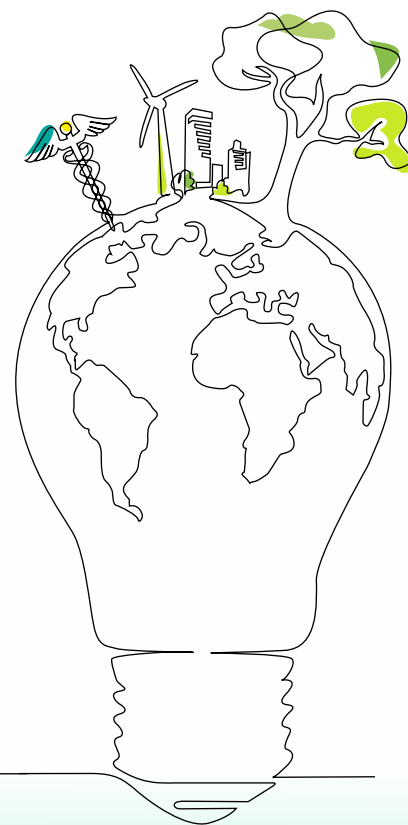


LIVRE BLANC DE LA BIOLOGIE-SANTÉ

MONTPELLIER UNIVERSITÉ D'EXCELLENCE



BIOMARQUEURS & MÉDECINE 6P

PERSONNALISÉE
PRÉVENTIVE
PRÉDICTIVE
PARTICIPATIVE

CENTRÉE SUR LE PATIENT
PRÉCISE



MUSE



PÔLE BIOLOGIE-SANTÉ

MONTPELLIER UNIVERSITÉ D'EXCELLENCE

INTRODUCTION PAGE 4

LE CONTEXTE GENERAL DES BIOMARQUEURS
LA MEDECINE 6P
LES ENJEUX STRATEGIQUES ET ECONOMIQUES

LES MOYENS EXISTANTS SUR LE SITE MONTPELLIER- NÎMES PAGE 7

LA RECHERCHE
LA CLINIQUE
LES PARTENAIRES
LES JOURNEES ANNUELLES

FOCUS THÉMATIQUES : MOYENS ET PERSPECTIVES PAGE 13

BIOLOGIE QUANTITATIVE
CANCEROLOGIE
GENETIQUE-EPIGENETIQUE
INFECTIOLOGIE & IMMUNOLOGIE
MEDECINE EXPERIMENTALE ET REGENERATRICE
NEUROSCIENCES
TECHNOLOGIES POUR LA SANTE – BIOINGENIERIE

RECHERCHE & DÉVELOPPEMENT

SUCCESS STORIES PAGE 22

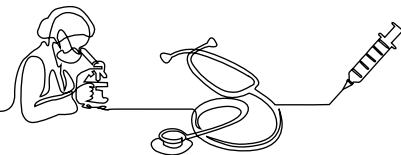
DECOUVERTES BIOLOGIQUES FONDAMENTALES
TECHNOLOGIES INNOVANTES
NOUVEAUX TESTS DIAGNOSTICS ET AIDE A LA PRESCRIPTION
THERAPIES INNOVANTES ET CIBLEES

LES BESOINS ET ACTIONS A MENER EN RECHERCHE ACADEMIQUE/CLINIQUE PAGE 30

MODELISATION ET ANALYSE DES DONNEES MASSIVES
INGENIERIE CELLULAIRE ET CELLULES UNIQUES
METABOLISME ET METABOLOME
STRUCTURATION DES BIOBANQUES, PHENOTYPAGE DES PATIENTS ET COHORTES
DEVELOPPEMENT D'ACTION POUR FAVORISER LA RECHERCHE INTERDISCIPLINAIRE ET TRANSLATIONNELLE

LIVRE BLANC EN BIOLOGIE-SANTÉ MUSE
Biomarqueurs et Medecine 6P
Coordination et rédaction : Brigitte Couette

*Directeur de la publication : Philippe Augé
Edition : MUSE Communication*



éditorial

Un des enjeux majeurs de la médecine et de la santé du futur, dans des environnements changeants, est d'assurer une médecine toujours plus prédictive et personnalisée allant de la prévention jusqu'au traitement.

Les thérapies ciblées, indissociables des biomarqueurs de diagnostic, de pronostic ou de choix thérapeutique, constituent des voies d'avenir permettant de tenir compte dans le protocole de soin, à la fois des sous-types de la pathologie et des caractéristiques physiologiques du patient, offrant donc la perspective d'un traitement individualisé gagnant en efficacité.

Pour répondre à cet enjeu de santé publique, la communauté du Pôle Biologie-Santé du site Montpellier-Nîmes, a rédigé son premier livre blanc intitulé : **Biomarqueurs et Médecine 6P** (Personnalisée, Préventive, Prédictive, Participative, centrée sur le Patient, Précise). Edité dans le cadre du projet MUSE, ce livre s'adresse à l'ensemble de la communauté, aux collectivités territoriales, aux entreprises du domaine et a également vocation à être diffusé à l'international.

Fruit du travail collectif de l'ensemble de la communauté de ce Pôle, ce livre blanc se décline en fiches thématiques autour de sept axes de recherche : Biologie quantitative, Cancérologie, Génétique/épigénétique, Infectiologie & Immunologie, Médecine Expérimentale et Régénératrice, Neurosciences, Technologies pour la santé-Bio-ingénierie.

Il présente également les principales « success stories » qui ont conduit à des découvertes fondamentales et au développement de technologies innovantes réalisées sur notre site et qui

sont autant de réussites encourageant à poursuivre sur cette trajectoire.

Enfin, la réflexion collective engendrée par sa rédaction s'avère précieuse pour évaluer les besoins et définir les actions à conduire tout au long des prochaines années en recherche académique et clinique dans le domaine des Biomarqueurs et de la médecine 6P.

Atout de l'expertise transversale qu'il rassemble, l'ouvrage souligne l'imbrication étroite entre soin, recherche et innovation au service de la santé et de la qualité de vie. Il réussit particulièrement à mettre en lumière les forces incontestables du site Montpellier-Nîmes en matière de recherche fondamentale et clinique, de formation et souligne le potentiel élevé de développement partenarial avec les entreprises.

Des initiatives similaires sur les thématiques transversales des quatre autres pôles de recherche de notre université cible verront sans nul doute le jour pour témoigner de la vitalité des recherches au sein de chacune de nos communautés. Véritable espace de travail collaboratif et de dialogue avec l'ensemble des partenaires et acteurs du monde socio-économique, ce livre blanc, qui sera régulièrement mis à jour, est un outil de promotion et de communication de la recherche en biologie-santé. Il participe à faire reconnaître le site Montpellier-Nîmes comme un site de référence au niveau national et international dans le domaine des Biomarqueurs et de la médecine personnalisée et concourt ainsi au rayonnement de la Région en matière de recherche.

par Philippe Augé
Président de l'Université de Montpellier,

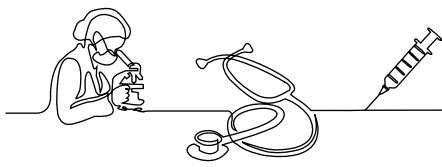
Jacques Mercier,
Vice-président Recherche
Université de Montpellier,

François Pierrot,
Directeur exécutif de l'I-SITE
Montpellier Université d'Excellence,

Pierre-Emmanuel Milhiet,
Directeur du Pôle Biologie-Santé
Montpellier Université d'Excellence,

Philippe Van de Perre,
Président du Comité de Recherches
en matière Biomédicale et de Santé Publique (CBRSP).

Créé en décembre 2017 au sein de la Fondation Montpellier Université d'Excellence, le Pôle Biologie-Santé est un des 5 pôles de recherche préfigurant la structuration de l'Université-cible prévue pour fin 2021, aboutissement du projet de l'I-SITE MUSE.



introduction

Un livre blanc en Biologie-Santé ?

La communauté Biologie-Santé du site Montpellier-Nîmes a souhaité établir un livre blanc afin de faire émerger un programme synergique de recherche sur une thématique qui se trouve à l'intersection de l'ensemble des disciplines du Pôle Biologie-Santé.

C'est ainsi que la thématique « Biomarqueurs et médecine 6P » a été identifiée. Ce livre recense les moyens existants, les « success stories », les perspectives ainsi que les principales actions à développer pour atteindre ces objectifs. Une réflexion est ainsi menée au sein de cette communauté pour accroître au mieux son attractivité auprès des partenaires académiques, cliniques et industriels ainsi qu'auprès des collectivités.

L'objectif à terme est que cette identité soit reconnue au niveau local, national et international.

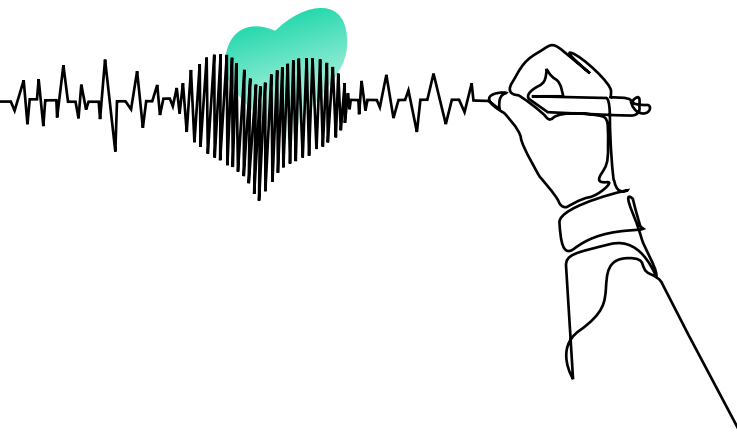
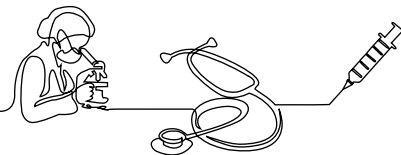
Le contexte général des Biomarqueurs

La notion de biomarqueurs n'est pas récente puisque l'on peut citer, comme biomarqueurs utilisés de longue date, la glycémie dans le diabète et l'antigène carcino-embryonnaire ou l'antigène prostatique spécifique de certains cancers. En revanche, ce qui est plus récent (une vingtaine d'années) et qui a contribué à une accélération considérable de la recherche dans ce domaine, est le développement des approches haut débit dites « omiques », que ce soit en biologie moléculaire avec le séquençage massif du génome et des données d'expression par NGS (Next Generation Sequencing – ou RNA sequencing), qu'en biochimie avec la protéomique ou la métabolomique. La robotisation de ces nouvelles techniques d'analyse et de prélèvement, couplée à des analyses bioinformatiques et biostatistiques à haut débit ont favorisé l'émergence de cette notion de biomarqueurs.

Les biomarqueurs sont définis comme des caractéristiques biologiques quantifiables liées à un processus normal ou pathologique. Ils doivent être mesurés et évalués de façon objective pour être utilisés comme des indicateurs fiables, directs ou indirects, de processus biologiques pathologiques

ou de réponse à un traitement. Selon leurs fonctions, ils permettent d'évaluer un risque de développer une pathologie (Biomarqueur de risque), de prédire ou suivre son évolution (Biomarqueur pronostique), d'établir un diagnostic précis (Biomarqueur diagnostique) ou de prédire la réponse thérapeutique (Biomarqueur prédictif). Les biomarqueurs associés aux tests diagnostiques dits « compagnons » sont utilisés comme outils d'orientation thérapeutique.

Un des principaux enjeux de la recherche translationnelle actuelle est d'identifier le ou les biomarqueurs adéquats qui permettront aux cliniciens de comprendre et de suivre, le plus précocement possible et avec précision, l'évolution de la maladie ou sa réponse à un traitement. La précocité de leur détection représente également un facteur clé. La découverte et la validation de nouveaux biomarqueurs sont des prérequis indispensables au développement de la médecine personnalisée voire de la médecine 6P, et va, sans nul doute, constituer la base de la médecine du XXI^e siècle.



La Médecine 6P

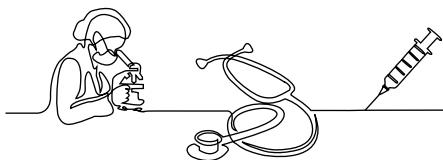
C'est en 2000 que l'expression « Médecine Personnalisée » est née aux USA. En 2008, le President's Council of Advisors on Science and Technology (PCAST) définit la médecine personnalisée comme suit :

« La médecine personnalisée consiste à adapter un traitement médical en fonction des caractéristiques individuelles d'un patient. Cette personnalisation ne signifie pas que des médicaments sont créés pour un seul individu. Elle se traduit plutôt par la capacité de classer les individus en sous-populations caractérisées par la prédisposition à certaines maladies ou par la réponse à un traitement particulier. Les mesures préventives ou thérapeutiques sont donc prescrites aux patients qui en bénéficieront tout en évitant d'imposer des effets secondaires aux individus qui n'en tireront pas parti. Les coûts associés à ces effets secondaires sont également évités. »

En 2013, Leroy Hood, de l'Institute for Systems Biology (ISB) définit la médecine personnalisée en tant que Médecine 4P avec ses quatre principaux attributs :

La médecine 4P est personnalisée car elle tient compte du profil génétique ou protéique d'un individu ; préventive, car elle prend en considération les problèmes de santé en se concentrant sur le mieux-être et non la maladie ; prédictive, en indiquant les traitements les plus appropriés pour le patient et en tentant d'éviter les réactions aux médicaments ; participative, amenant les patients à être plus responsables en ce qui concerne leur santé et leurs soins.

Enfin, récemment, sont apparues les notions de médecine centrée sur le patient et de médecine précise. On parle ainsi de médecine 6P.



Les enjeux stratégiques et économiques

A l'international avec l'Objectif de Développement Durable n°3 (ODD3) de l'ONU intitulé : « Permettre à tous de vivre en bonne santé et promouvoir le bien-être de tous à tout âge ».

Sur le plan national au sein de CoVAlliance, le comité permanent de coordination de la valorisation de la recherche placé sous l'égide de l'Alliance AVIESAN qui réunit les organismes membres d'AVIESAN et leurs cellules de valorisation.

Pour la Région Occitanie, puisqu'elle s'intègre dans un des sept Domaines d'Activité Stratégique (D.A.S) de sa Stratégie Régionale d'Innovation pour une spécialisation intelligente (SRI-SI). Ce domaine s'intitule « Médecine et Santé du Futur », il a pour enjeux : (1) de devenir la « Diagnostic Bay » du Sud de l'Europe : rendre visible les entreprises du diagnostic en Europe et à l'international, (2) d'être une Région modèle dans le développement du « Parcours Santé » et (3) de favoriser le développement de la thérapie ciblée et de la médecine personnalisée.

Pour la Métropole de Montpellier, qui est la seule à s'être positionnée dans le domaine de la santé parmi les quinze Métropoles concernées par le Pacte Etat-Métropoles. Le projet de Montpellier intitulé : « Montpellier Capital Santé », est une démarche innovante et fédératrice qui mobilise les acteurs de la santé (formation, recherche et soin, entreprises, pouvoirs publics ...) pour développer des projets d'envergure et faire rayonner Montpellier à l'échelle européenne.

Pour l'I-SITE MUSE puisqu'elle s'intègre parfaitement dans l'une de ces trois thématiques : « Soigner ».

Enfin, d'un point de vue économique pour les entreprises de la santé puisque, selon le LEEM, l'organisation professionnelle nationale « Les Entreprises du Médicament », le marché mondial des Biomarqueurs devrait rapidement dépasser les 45 milliards de \$.

Les promesses sont donc nombreuses : optimisation des traitements médicaux, baisse des effets secondaires des traitements et retombées économiques importantes.

Les progrès amorcés en génétique, en protéomique, en imagerie médicale, en diagnostic et en thérapeutique ainsi que la prise en compte des aspects sociétaux afférents vont accélérer ce mode de prise en charge dans les années à venir. A terme, la Médecine 6P pourrait concerner tous les patients.

Les biomarqueurs sont ainsi appelés à jouer sans aucun doute un rôle déterminant dans les évolutions à venir. Et, même si de nombreux biomarqueurs ont d'ores et déjà été identifiés et validés sur le plan clinique, très peu atteignent le marché.

Quelles forces dans le domaine ?

Des enquêtes ont été réalisées début 2015 dans le cadre du Pôle BioSanté, sur Montpellier et Nîmes, auprès d'une centaine d'équipes de recherche académiques relevant de la Biologie-Santé et de la Chimie et d'une trentaine de structures hospitalières. L'objectif était d'identifier les forces et les besoins dans le domaine des Biomarqueurs et de la Thérapie Ciblée. Une cartographie similaire avait été réalisée en parallèle auprès des industriels par le Pôle de Compétitivité Eurobiomed.

Brièvement, l'analyse de ces enquêtes a montré que la quasi totalité des laboratoires académiques travaillent de près ou de loin sur des Biomarqueurs et que les principaux domaines sont la Cancérologie, la Neurologie, l'Hématologie et l'Infectiologie. Outre le fait de disposer d'une importante cartographie et d'une base de données des Biomarqueurs sur notre territoire, ces enquêtes ont permis également d'identifier les besoins en équipements pour valider ces Biomarqueurs. C'est ainsi qu'un Contrat de Plan Etat-Région (CPER-IBDLR 2015-2020) a été obtenu pour acquérir des équipements de pointe d'un montant de 6,4 Millions € et ainsi renforcer l'attractivité, l'accessibilité et l'excellence de l'offre technologique des plateformes, indispensables à la validation de Biomarqueurs.

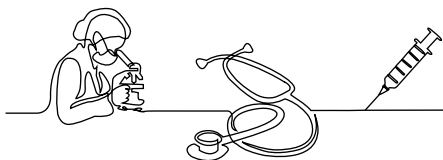
Une réactualisation de ces données a été réalisée tout récemment par une étude de marché financée par la Région Occitanie dans le cadre du projet Prime@ Muse. Le résultat détaillé de cette étude est développé page 21.

« Biomarqueurs et Médecine 6P »

Une thématique qui mobilise et fédère de très nombreux acteurs de la santé de Montpellier et Nîmes et intègre plusieurs dispositifs régionaux. Cette thématique pourrait, à terme, devenir une vitrine régionale, nationale et internationale pour la Biologie-Santé, favorisant la dynamique dans ce domaine et le marketing territorial afférent en attirant des investisseurs.

LES MOYENS EXISTANTS SUR LE SITE MONTPELLIER NÎMES

Le site Montpellier-Nîmes se caractérise par une recherche de tout premier plan en Biologie-Santé et une offre de soin de très haut niveau, associées à un tissu d'entreprises biomédicales extrêmement dynamiques, complétées par une offre de formation particulièrement développée et reconnue.



Un contexte universitaire d'excellence

L'Université de Montpellier, université pluridisciplinaire-santé, est la seule université de la région Occitanie à détenir le label I-SITE (Initiatives-Sciences-Innovation-Territoire-Economie) du Programme Investissement d'Avenir (PIA) avec son projet MUSE « Montpellier Université d'Excellence » centré sur trois enjeux sociétaux : Nourrir, Soigner, Protéger. Elle développe une recherche de haut niveau particulièrement dans le domaine de la Biologie-Santé avec tous les organismes de recherche présents sur le site notamment le CNRS, l'INSERM et l'IRD.

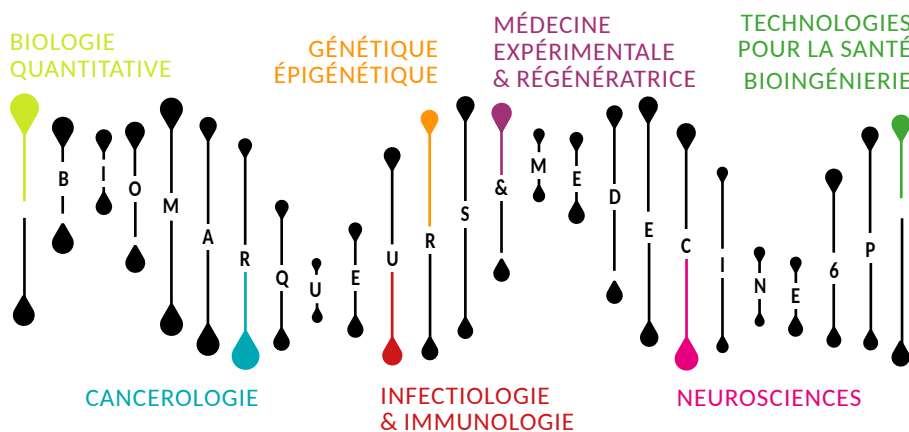
En terme d'innovation, elle est classée 2^{ème} université française au classement Reuters. Elle appartient au groupe très restreint des universités de recherche intensive et a été récemment classée au 1^{er} rang mondial en écologie (Classement Shanghai) en 2018 puis 2019 devant les Universités d'Oxford (U.K), de UC Davis (USA) et de Wageningen (NL).

L'Université de Montpellier fait partie des 16 établissements français impliqués dans les 17 premières universités Européennes lauréates de l'Appel pilote lancé en octobre 2018.

L'Université de Montpellier dispose d'une offre de formation de tout premier plan dans le domaine de la santé et des sciences biologiques incluant 6 masters / 28 parcours et quatre écoles doctorales : CBS2 (Sciences Chimiques et Biologiques pour la Santé), SMH (Sciences du Mouvement Humain), I2S (Information Structures Systèmes) et GAIA (Biodiversité, Agriculture, Alimentation, Environnement, Terre, Eau).

LA RECHERCHE

Sur le plan de la recherche, on compte plus de 1100 Chercheurs & Enseignant-Chercheurs travaillant dans 26 Instituts et laboratoires au sein du Pôle Biologie-Santé. Celui-ci est organisé en 7 axes thématiques de recherche, d'enseignement et d'animation.



Biomarqueurs et médecine 6P, une thématique transversale

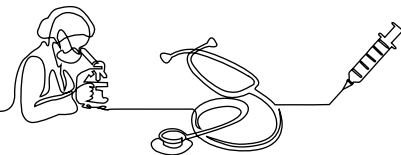
L'excellence est le socle du Pôle Biologie-Santé puisque l'on compte un nombre important d'équipes ATIP-AVENIR (20 équipes accueillies sur Montpellier en 2018 parmi les 51 sélectionnées par le CNRS et l'INSERM), de financements ERC (20, un des plus élevés au niveau national). Cette excellence est aussi attestée par l'index de spécialisation fondamentale qui est 1,5 fois supérieur à l'index national et les publications scientifiques qui représentent 6.9% de la production nationale.

Nous comptons également des infrastructures de recherche performantes : 5 Fédérations Hospitalières Universitaires dont 3 sont labellisées par Aviesan, 2 Laboratoires-Montpellier Université d'Excellence et trois LabEx nationaux, 1 SIRIC Montpellier Cancer, 2 Centres d'Excellence labellisés Aviesan et 5 Infrastructures nationales de recherche.

Le Pôle s'appuie sur des moyens technologiques de hauts niveaux regroupés majoritairement dans deux Unités Mixtes de Service permettant de proposer des plateaux techniques de tout premier ordre.

« Biomarkers & Therapy », une Key Initiative MUSE dédiée

Cette initiative, dirigée par le Pr. Sylvain Lehmann, vise à renforcer la structuration de la communauté autour de la recherche translationnelle en lien avec le monde socio-économique. Cette KIM propose une aide à l'émergence de nouveaux projets dans le domaine des Biomarqueurs et de la Thérapie Ciblée par le biais d'un accompagnement et d'une labellisation ; la mise en place d'une nouvelle gestion des données clinico-biologiques en rétrospectif et prospectif incluant une standardisation et une interopérabilité (entre les 3 établissements de santé) qui facilitera leurs accès ; la participation à des enseignements dédiés aux Biomarqueurs et à la Thérapie Ciblée, le financement de bourses de Master et d'Année Recherche internes pour des projets translationnels et enfin l'organisation d'événements réunissant chercheurs-cliniciens-industriels indispensables à l'établissement de collaborations mais également à la promotion de cette filière.



Les structures fédératives performantes

Les Fédérations Hospitalo-Universitaires

Evocan (labellisation AVIESAN) :
Hétéroclonalité et traitement
personnalisé en cancérologie,

Regenhab (labellisation AVIESAN) :
Regeneration and rehabilitation to
restore mobility in diseases with
musculo-skeletal tissue dysfunction,

InCh (labellisation AVIESAN) : Infections
and Chronicity. CHRONIC INFECTIONS:
from pathogenesis to care strategies,

Neuroclin : Neurosciences from lab to
clinic,

ICT4care: Information and
communication technologies for care.

L'objectif de ces FHU est de réunir des
chercheurs, des enseignants et des
personnels hospitaliers autour d'un
thème fédérateur, prioritaire et novateur
pour la prise en charge des patients.

Les laboratoires d'excellence

Deux **Laboratoires - Montpellier
Université d'Excellence** (Lab-MUSE) qui
sont les émanations des LabEx du même
nom.

EpiGenMed : centré sur l'épigénétique
en relation avec le Déterminisme
cellulaire, le Métabolisme et la Défense
Immunitaire

CheMISyst : centré sur la chimie des
systèmes moléculaires et interfaciaux

**Trois LabEx nationaux dans lesquels
les équipes montpelliéraines sont
fortement représentées :**

MabImprove : Anticorps à visée thérapéu-
tique

NUMEV : Digital and Hardware Solutions,
Environmental and Organic Life Modeling

ICST : Canaux ioniques d'intérêt théra-
peutique

Les centres d'excellence

Le Centre d'Excellence en Maladie
Neurodégénérative (CoEN-Montpellier),
qui est l'un des 7 centres en France
tous labellisés par AVIESAN et qui ont
pour objectif global de construire une
recherche collaborative en France et au
delà des frontières en se concentrant sur
la masse critique et l'excellence.

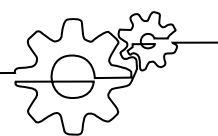
Le Centre d'Excellence sur l'Autisme
(CeAND), est l'un des 3 centres
d'excellence en enseignement, clinique
et recherche sur l'autisme.

Les sites de recherche intégrée

Le Site de Recherche Intégrée sur le
Cancer (SIRIC) de Montpellier labellisé
par l'INCa, la DGOS et AVIESAN. Il en
existe 8 en France qui ont tous une triple
mission d'intégration, de structuration
et de valorisation de la recherche sur le
cancer.

Les infrastructures nationales de recherche : FranceBioImaging-FRISBI-France Génomique-ECELLFRANCE, INGESTEM.

Les plateformes technologiques de recherche



UMS BioCampus Montpellier

Cette Unité Mixte de service présente une
structuration unique en France et compte
54 plateaux techniques regroupés en
13 Plateformes technologiques dont
la moitié est labellisée IBISA et 20 sont
certifiés ISO 9001.

La Plateforme **GenAc**

Production d'Anticorps Humains.

UMS CEMIPAI

Le Centre d'Etudes des Maladies
Infectieuses et Pharmacologie Anti-
Infectieuse est une plateforme avec un
laboratoire de confinement de classe 3
qui a pour vocation d'étudier et manipuler
des agents hautement pathogènes et
de développer de nouvelles molécules
thérapeutiques y compris par criblage
cellulaire.

La Plateforme **CytoF**

Cytométrie et Imagerie de Masse.

La Plateforme **Synbio 3**

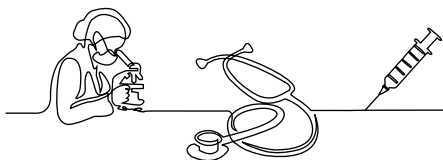
(Synthèse de Biomolécules pour la
Biologie et les Biotechnologies). Cette
plateforme «chimie» est très importante
pour synthétiser des polymères impliqués
dans les technologies de détection des
Biomarqueurs. Elle comprend 2 plateaux
techniques : *Peptide* et *Polymère*.

La Plateforme **SMART**

Spectrométrie de Masse des acides
nucléiques et de leurs modifications.

Les sociétés de service

Horiba, Histalim, Acobiom,...



LA CLINIQUE

CHU de Montpellier

3ème employeur de la région Occitanie avec près de 11 000 agents hospitaliers, le CHU de Montpellier réalise 570 000 consultations par an, 40 200 interventions chirurgicales et 3 900 naissances. Il se positionne au 6ème rang national des établissements de santé pour son activité de recherche. Il réalise chaque année près de 7000 inclusions de patients dans ses services sur des protocoles académiques interventionnels et plus de 1500 publications scientifiques dont la moitié dans des revues à haut facteur d'impact dans la discipline. L'Institut pour la Médecine Régénératrice et les Biothérapies (IRMB), les 14 plateformes de recherche et le Centre de Ressources Biologiques (CRB) sont des structures support aux activités de recherche réalisées sur le site.

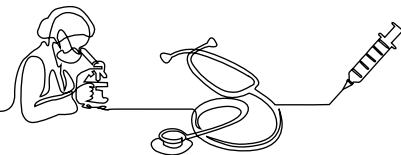
CHU de Nîmes

Le CHU de Nîmes est le 4ème employeur de la région Occitanie, avec près de 6 500 agents auxquels il faut ajouter plus d'un millier d'agents dans le cadre d'une importante direction commune territoriale, adossée à une filière à vocation gériatrique. Il représente une activité annuelle de 390 000 consultations, 22 500 interventions chirurgicales et 2300 accouchements. Son activité de promotion institutionnelle est conséquente, avec le financement de plus de 30 nouveaux projets de recherche par an. Il réalise chaque année environ 4000 inclusions dans des protocoles académiques interventionnels et 500 publications scientifiques, dont près de la moitié dans des revues de rang A et B, et dispose d'un portefeuille de 20 brevets. Il est également doté d'un Institut d'Evaluation des Dispositifs Médicaux (IDIL) et d'un Centre de Ressources Biologiques (CRB) certifié.

Institut du Cancer Montpellier

L'ICM est quant à lui l'un des 20 Centres de Lutte Contre le Cancer qui constitue la Fédération UNICANCER. Il reçoit en moyenne plus de 30 000 patients par an et développe une recherche translationnelle de très grande qualité en relation avec l'Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier (IRCM). Le potentiel montpellierain dans la recherche contre le cancer a récemment été confirmé par le renouvellement du prestigieux label SIRIC (Site de Recherche Intégrée sur le Cancer)- instauré par l'Institut National du Cancer pour structurer et dynamiser la recherche sur le cancer en France. Montpellier devient ainsi la seule Métropole des régions Occitanie et PACA à détenir ce label.





Les plateformes cliniques de recherche

La **Plateforme PPC (Protéomique Clinique)** du CHU de Montpellier vise à exploiter les derniers développements technologiques en protéomique pour la découverte, la validation et l'utilisation de biomarqueurs dans de nombreuses pathologies.

La **Plateforme LCCRH-Infectiologie** dédiée à la recherche de cellules rares en infectiologie et aux réservoirs viraux.

L'Unité de Recherche Translationnelle (URT)

Créée en décembre 2013, cette structure multidisciplinaire et opérationnelle assure une continuité d'expertise en travaillant en étroite collaboration avec le Centre de Ressources Biologiques de l'ICM (CRB-ICM). Située dans les locaux de l'Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier (IRCM) sur le campus de l'ICM, l'URT bénéficie d'un environnement de recherche dynamique et propice aux interactions entre cliniciens et chercheurs.

La **Plateforme «Biomarqueur d'exposition»** (risque et contrôle des maladies transmises par des moustiques) actuellement en développement au sein du laboratoire MIVEGEC

La **Plateforme d'Imagerie MicroPet** (Imagerie préclinique de l'IRCM)

Le Centre d'essais cliniques de phase précoce (CLIPP) de Montpellier

(re-labellisé INCa pour 2019-2024)

Les Centres d'Investigations Cliniques (CIC)

Ce sont des centres de l'Inserm et du CHU qui offrent aux chercheurs et cliniciens les ressources nécessaires pour tester auprès des malades et des volontaires sains les résultats de la recherche fondamentale.

Les Centres de Ressources Biologiques (CRB)

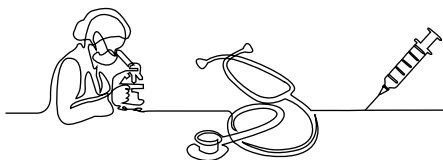
Ce sont des structures d'appui à la recherche, qui gèrent la réception, la préparation, le conditionnement et la conservation de collections d'échantillons biologiques humains, avec le consentement des patients, dans le respect de la réglementation et des normes de qualité et de sécurité relatives aux bio banques, dans le but de faire progresser la recherche médicale et scientifique. Le Réseau BioBanques LR Occitanie (BB-LRO) est une initiative originale de collaboration entre les CRB des trois établissements (CHU de Montpellier, CHU de Nîmes, ICM) appelés à offrir aux utilisateurs publics et privés un accès facilité aux collections via un guichet unique.

L'Institut d'Evaluation du dispositif médical (IDIL) du CHU de Nîmes

L'objectif de cet institut est d'accompagner les entreprises demandeuses d'évaluations cliniques

Plateforme mutualisée d'innovation : KYomed INNOV

Cette société née des investissements d'avenir facilite la mise en place des projets de R&D innovants, à la convergence entre diagnostic, thérapie et e-santé, en s'appuyant sur des plateaux techniques (living-lab, biomarqueurs et informatique).



LES PARTENAIRES

L'Agence de Développement Économique d'Occitanie (AD'OCC)

L'agence Ad'OCC est en charge de plusieurs missions pour le développement économique (soutien aux investissements, accompagnement de l'innovation, adaptation des ressources humaines...). Elle accompagne chaque année plus de 1500 entreprises régionales et coordonne un programme annuel de plus de 400 actions sur 23 pays pour l'accélération à l'international.

Montpellier Capital Santé

Le Projet Montpellier Capital Santé pilote ou accompagne sur son territoire des projets structurants dans le domaine de la santé, aussi bien au profit des habitants que de l'économie. Ces projets représentent en effet des opportunités pour les entreprises en termes d'implantation, de partenariat et de développement de leur activité.

Business Innovation Center (BIC)

Classé 2ème dans le TOP 10 mondial des meilleurs incubateurs selon UBI index, le BIC de Montpellier Méditerranée Métropole accélère le processus de création d'entreprises innovantes et favorise leur montée en puissance.

Le pôle Eurobiomed : moteur du développement régional

Côté entreprises, avec plus de 380 membres dont 300 entreprises, le pôle de compétitivité EUROBIOMED fédère l'ensemble des acteurs de la filière santé du Sud de la France. Depuis plus de 13 ans, Eurobiomed accompagne l'innovation des entreprises par la R&D, depuis l'identification de partenaires académiques ou industriels, jusqu'au suivi des projets après leur financement. Les acteurs publics et privés de la filière Diagnostic Médical du territoire d'Eurobiomed, sont réunis au sein d'Eurobiomed Diagnostic. Eurobiomed Diagnostic représente aujourd'hui le réseau français le plus dense d'acteurs innovants dans le diagnostic médical et réunit plus de 60 sociétés, 2500 emplois, en majorité implanté à Montpellier / Nîmes. L'intégralité de la chaîne de valeur est représentée depuis les découvreurs de biomarqueurs qui permettent d'assurer une démarche préventive, diagnostique, pronostique ou de choix thérapeutique optimal jusqu'aux fabricants de kits et d'automates pour le développement des tests POC, TROD et de multiplexage.

LES JOURNEES ANNUELLES

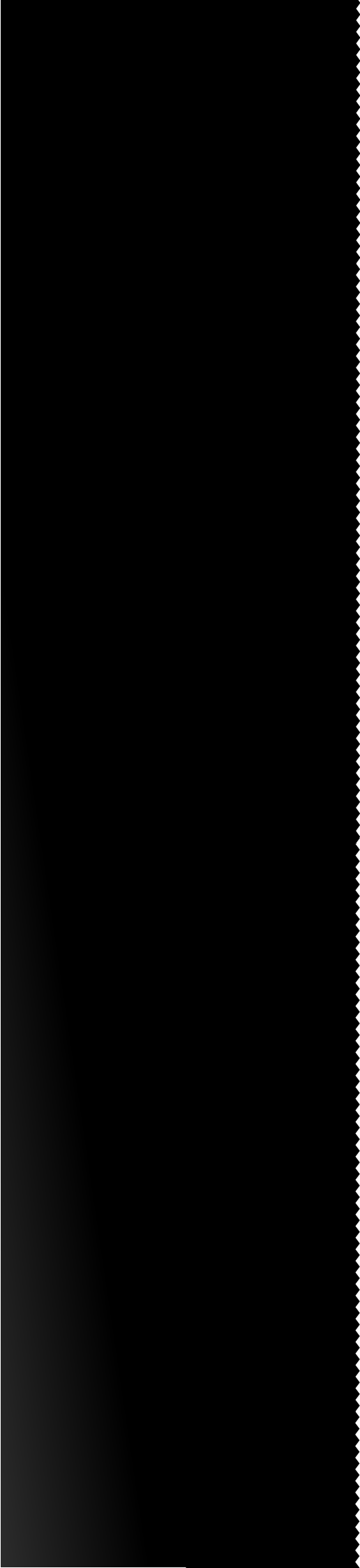
« BIOMARKER DAYS »

Dans le cadre de la Stratégie Régionale de l'Innovation, l'Initiative clé de l'I-Site MUSE « KIM Biomarkers & Therapy », l'Agence Régionale de Développement Economique AD'OCC et le Pôle de compétitivité Eurobiomed organisent tous les ans deux journées de rencontre autour des Biomarqueurs sur une thématique donnée. En 2017 : Neurosciences, 2018 : Infectiologie, 2019 : Cancérologie (co-organisé avec le SIRIC Montpellier Cancer). 2020 : Vieillesse et Dégénérescence.

Ces journées ont pour objectif de faire naître de nouvelles collaborations entre chercheurs académiques, cliniciens et industriels. Elles se déroulent dans la nouvelle Faculté de Médecine de Montpellier mi-Juin et comptent parmi les meilleurs représentants régionaux et nationaux de la discipline. Les orateurs invités deviennent ainsi les meilleurs ambassadeurs de la qualité de la recherche fondamentale et clinique de notre Région et de la richesse de ses entreprises.

Les Biomarker Days, un rendez-vous à ne surtout pas manquer pour :

- Connaître les dernières avancées et perspectives concernant les Biomarqueurs dans un domaine donné
- Découvrir les solutions technologiques innovantes dans le développement de ces Biomarqueurs
- Etablir de nouvelles collaborations



Focus thématiques

MOYENS ET PERSPECTIVES

BIOLOGIE QUANTITATIVE

CANCEROLOGIE

GENETIQUE-EPIGENETIQUE

INFECTIOLOGIE & IMMUNOLOGIE

MEDECINE EXPERIMENTALE ET REGENERATRICE

NEUROSCIENCES

TECHNOLOGIES POUR LA SANTE - BIOINGENIERIE

RECHERCHE & DÉVELOPPEMENT

BIOLOGIE QUANTITATIVE

La Biologie Quantitative a pour objectif de comprendre les principes sous-jacents de comportements biologiques complexes en termes de paramètres physiques et mathématiques. Il s'agit donc d'une approche qui concerne tous les domaines de la biologie, et qui s'appuie sur des savoir-faire technologiques tels que :

- La biologie structurale
- La biophysique et les microscopies, de la molécule unique au tissu
- La bioinformatique (structurale, génomique,...) et les biostatistiques
- La biologie des systèmes
- La modélisation moléculaire multi-échelle

Cette communauté regroupe 16 équipes de recherche réparties dans 9 unités (CBS, CRBM, IRMB, LBN, Sys2Diag, IGF, IBMM, LPHI, L2C).

La communauté Biologie Quantitative, dont les équipes sont soutenues par des financements prestigieux (ERC,

ATIP-Avenir, Bettencourt-Schueller...), coordonne et/ou participe à 5 projets labellisés « Programmed d'Investissements d'Avenir » que sont l'Institut de Biologie Computationnelle (IBC), le projet de Bioinformatique structurale intégrative (Bip-Bip), et 3 infrastructures nationales dans les domaines de l'imagerie optique (France Bio-Imaging-FBI), de la biologie structurale (French Integrated Structural Biology Infrastructure - FRISBI) et de la chemo-informatique (ChemBioFrance). De plus, plusieurs équipes travaillant dans ce domaine sont des acteurs importants de réseaux internationaux prestigieux (Physics of Living Systems, LifeTime).

Dans le cadre des Biomarqueurs et de la médecine personnalisée, les actions dans le domaine de la Biologie Quantitative concernent d'une part des approches de modélisation, et d'autre part des caractérisations structurales de l'échelle atomique à l'échelle multi-cellulaire.

Ainsi, des modèles mathématiques sont développés pour identifier des éléments et des paramètres révélant des grands réseaux moléculaires spécifiques de certaines pathologies. Ces données permettent notamment d'adapter le traitement du cancer à l'hétérogénéité clonale et spatiale des tumeurs. Par ailleurs, des méthodes de machine learning sont utilisées pour identifier de nouveaux éléments génétiques pouvant être dérégulés dans certaines pathologies.

La biologie structurale permet également de caractériser au niveau moléculaire certains biomarqueurs. Ceux-ci, ainsi que les systèmes biologiques complexes auxquels ils sont rattachés, peuvent également être observés à l'échelle cellulaire grâce au développement et à l'utilisation de microscopies innovantes (superresolution, microscopie à feuille de lumières et microscopie haut débit couplée à la microfluidique).

Perspectives



Dans le futur, cette communauté souhaite s'organiser autour de thèmes méthodologiques ou biologiques communs.

Les aspects computationnels : Bioinformatique, Biologie des systèmes, Biostatistiques, Machine Learning, Intelligence Artificielle, Big Data, Modélisation.

La génomique, utilisant l'information génomique des individus pour leur prise en charge clinique afin d'améliorer le diagnostic, le pronostic, le suivi thérapeutique et les stratégies thérapeutiques utilisées.

La caractérisation structurale, fonctionnelle et pharmacologique de cibles protéiques telles que les récepteurs couplés aux protéines G et des biomarqueurs associés, particulièrement en neurologie, infectiologie et cancérologie.



CANCEROLOGIE

L'importante communauté de recherche «cancer» montpelliéraine (60 équipes et environ 600 personnels de recherche) est impliquée dans la compréhension de ses mécanismes fondamentaux jusqu'à l'amélioration de son traitement. Ses équipes se distribuent dans différents instituts montpelliérains (IRCM, CBS, CRBM, IGMM, IGF, IGH, INM, IRIM, LBN) et les centres de soins (CHUs et ICM).

L'excellence de cette communauté est reconnue par la qualité de sa recherche mais aussi par des labellisations telles que l'obtention en 2013 du label SIRIC (Sites de Recherche Intégrée sur le Cancer) avec le projet « SIRIC Montpellier Cancer » (INCa, DGOS, AVIESAN) ainsi que par la labellisation en 2017 de la Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU) EvoCan par AVIESAN.

Le SIRIC Montpellier Cancer est l'un des 8 centres Français. Il est fondé sur le modèle des «Comprehensive Cancer

Centers» américains réunissant sur un même site des services médicaux, des équipes de recherche multidisciplinaires et des ressources/plateformes de haute technologie pour une meilleure prise en charge des patients. Sa labellisation a été renouvelée en 2018, pour une structuration s'articulant autour de trois axes forts : cancer colorectal, radiothérapie et intégrité des génomes/résistances aux traitements.

La FHU se consacre, de façon complémentaire et coordonnée avec le SIRIC, sur les thèmes de l'hétérogénéité et de l'hétéroclonalité tumorale, un défi majeur à relever en termes thérapeutiques et diagnostiques.

Les équipes de recherche étudient le cancer sous différentes facettes en utilisant une diversité de modèles (colon, poumon, sein, ovaire, gliome, cancers hématologiques, etc.), des approches les

plus modernes, en particulier les différents «omics» (transcriptomics, genomics, proteomics, modifomics, metabolomics, etc.) et une modélisation bioinformatique importante dans la recherche de nouveaux biomarqueurs à intérêt clinique.

Les projets de la communauté cancer dans le domaine des biomarqueurs sont souvent développés en interaction étroite avec :

- la communauté génétique/épigénétique
- la communauté des chimistes dont l'expertise joue un rôle grandissant dans la caractérisation et l'analyse d'entité bio (Chimiques)
- la communauté MIPS pour le traitement de la multiplicité des données
- la communauté SHS, si l'on étend la notion de biomarqueur au-delà des entités moléculaires, notamment aux biomarqueurs sociaux et comportementaux associés au Cancer.

Perspectives



Les réalisations par la communauté montpelliéraine cancer dans les domaines des biomarqueurs et de la médecine 6P ont été importantes ces dernières années. Il n'en reste pas moins que celle-ci devra continuer à évoluer pour rester compétitive et faire face aux nouveaux défis de la lutte contre le cancer représentés, en particulier, par le développement d'approches personnalisées dans son traitement, l'identification de nouveaux biomarqueurs et la mise au point de tests compagnons d'intérêt clinique (diagnostic, pronostic et théranostic pour le suivi et l'adaptation des traitements ainsi que l'anticipation des rechutes).

Tout en continuant à développer nos domaines d'excellence traditionnels (signalisation cellulaire, biologie cellulaire, biologie moléculaire, génomique/épigénomique, métabolisme, biologie des tumeurs et de leur microenvironnements, modèles précliniques, biopsies liquides, plateformes technologiques, services cliniques, etc.), il nous semble nécessaire de renforcer les points suivants pour stimuler la recherche sur les biomarqueurs en cancérologie :

Développer les analyses statistiques complexes et la modélisation de la maladie, en particulier en faisant appel aux approches d'intelligence artificielle/deep-learning

Développer les analyses de type «single cell» et «topologiques/tridimensionnelles» qui sont essentielles pour appréhender correctement l'hétérogénéité tumorale, la notion de cellule souche cancéreuse et la complexité des interactions entre les cellules cancéreuses et leur environnement

Comprendre les dérégulations du métabolisme des cellules cancéreuses. Développer la recherche sur les immunothérapies et leurs tests compagnons/biomarqueurs.

Développer les recherches sur l'impact de l'environnement sur la cancérogenèse.

Aider au développement, structuration, standardisation et utilisation de banques d'échantillons tumoraux.

GÉNÉTIQUE, ÉPIGÉNÉTIQUE

La Communauté Génétique-Epigénétique de Montpellier représente 28 équipes réparties dans 11 structures de recherche (IGH, IGF, IRCM, INM, TransVIHMI, MIVEGEC, IGMM, CRBM, LPHI, PhyMedExp, LGMR).

En 2010, dans le cadre du Programme Investissement d'Avenir, l'excellence de la recherche dans ce domaine a été reconnue par la création du Laboratoire d'Excellence « EpiGenMed ». L'objectif de ce LabEx était de favoriser la recherche fondamentale et clinique en mettant en place des projets interdisciplinaires «pour aller du génome et de l'épigénome vers la médecine moléculaire de demain». Le Labex EpiGenMed a réuni 49 équipes de recherche d'excellence étudiant les implications de la génétique et de l'épigénétique dans la prolifération et la différenciation cellulaires, le développement normal, la neurobiologie, l'infectiologie et le cancer. Le LabEx EpiGenMed a connu un succès remarquable, avec des

découvertes majeures effectuées par ses équipes qui se sont vues récompensées par des prix et distinctions nationales et internationales. Suite aux recommandations formulées lors de son évaluation par le jury international, le LabEx EpiGenMed évoluera vers un Laboratoire-Montpellier Université d'Excellence (Lab-MUSE) dans le cadre du projet I-Site.

La génétique et l'épigénétique étant des disciplines de la biologie qui étudient les gènes et les mécanismes modifiant de manière réversible transmissible et adaptative l'expression des gènes peuvent impacter les quatre axes biomédicaux suivants : Cancérologie, Neurologie, Infectiologie, Médecine Expérimentale et Régénératrice.

L'axe Génétique-Epigénétique aborde un ensemble de thématiques très variées telles que :

- l'analyse génétique et épigénétique de la physiopathologie cellulaire, incluant l'étude de l'expression génique, de la

réplication et la réparation de l'ADN, et de la recombinaison;

- l'épigénétique dans la différenciation cellulaire, la biologie des cellules souches, la reprogrammation cellulaire et le développement;
- l'organisation nucléaire et son rôle dans l'expression génique; le rôle des ARN codants et non-codants dans le monde du vivant;
- la génétique et l'épigénétique médicales.

La recherche clinique représente aussi une partie importante de l'activité de l'axe avec:

- l'identification de nouveaux gènes responsables de maladies génétiques;
- la recherche du rôle de facteurs génétiques et épigénétiques dans le cancer et dans l'expressivité des maladies;
- le rôle des petits ARN non-codants et de l'altération de l'épissage des ARNm dans les maladies génétiques;
- la recherche de pistes thérapeutiques à travers des partenariats industriels et la création d'entreprises innovantes.

Perspectives



L'axe Génétique-Epigénétique est en passe de lancer une action majeure dans le domaine de la recherche et de la santé en Europe. Il s'agit du projet « **LifeTime** » qui vise à exploiter l'essor des nouvelles techniques d'imagerie et des technologies dites « multi-omiques », permettant d'effectuer plusieurs mesures à l'échelle génomique (ARNs, méthylation d'ADN génomique) sur des milliers de cellules uniques.

Ce projet propose d'exploiter ces nouvelles capacités afin de cartographier l'état des cellules saines et pathologiques, puis d'analyser les données avec des technologies d'apprentissage computationnel et d'intelligence artificielle afin d'identifier des biomarqueurs et de mettre au point des stratégies thérapeutiques dans une optique de médecine 6P mais avec une puissance jamais vue auparavant. Ce projet a pour but de

Décrire et comprendre l'hétérogénéité spatiale des cellules.

Capter les changements cellulaires au cours du temps.

Etablir des stratégies computationnelles pour comprendre les causes et l'évolution des pathologies.

Développer des systèmes expérimentaux permettant aux chercheurs de manipuler les génomes des cellules et de reconstituer des tissus et organes contenant les cellules ainsi manipulées.

Le Lab-MUSE EpiGenMed (2020-2024) est en cours de structuration, il se limitera aux équipes fortement centrées sur l'épigénétique mais ses appels à projets s'ouvriront à l'ensemble de la Communauté Biologie-Santé du site selon trois axes principaux : Déterminisme cellulaire, Métabolisme et Défense Immunitaire en relation avec l'épigénétique.



IMMUNOLOGIE, INFECTIOLOGIE

La communauté Infectiologie et Immunologie est organisée sous forme d'un continuum Recherche fondamentale-Recherche clinique-Recherche en santé des populations. Elle est structurée et animée par une Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU) « Infection et Chronicité » (InCh) regroupant 7 services ou départements hospitaliers des CHUs de Montpellier et de Nîmes, 10 unités de recherche (TransVIHMI, PCCI, IRIM, MIVEGEC, IGH, CBS, IGMM, LPHI, MMDN, VBMI) et une plateforme hospitalière (LECRII). Cette communauté qui présente un rayonnement international majeur avec l'implantation de plusieurs laboratoires à l'étranger (Afrique, Asie, Amérique du Sud...) est fortement impliquée dans de nombreux projets internationaux, portant sur les infections HIV, EBOLA, Arbovirus...et impliquant les pays du Sud et les organismes de recherche qui y sont fortement implantés (IRD et CIRAD notamment).

En plus des plateaux techniques exceptionnels de l'UMS BioCampus Montpellier dont bénéficie l'ensemble des chercheurs de Biologie-Santé, cette communauté bénéficie d'autres plateaux techniques plus spécifiques tels que ceux de l'UMS CEMIPAI (Centre d'Etude des Maladies Infectieuses et Pharmacologie Anti-Infectieuse) et les infrastructures de stabulation, d'élevage, de conditionnement expérimental et d'expérimentation des animaleries A2/A3 et des Insectarium I2/I3.

Enfin un partenariat important a été développé avec de gros groupes industriels et des PME/TPE bien implantées que sont : Horiba, SANOFI-Aventis, Biorad, Abivax, Metafora, Deinove, Nosopharm, Azilead.

Parmi les spécificités locales et les points forts de l'Infectiologie à Montpellier, il faut noter :

- l'étude des infections émergentes et ré-émergentes & leurs vecteurs (HIV, EBOLA, Zika, CHIKV...)

- la co-infection VIH- Mycobacterium tuberculosis (MTB)
- l'étude des résistances aux anti-infectieux
- le développement de méthodes de diagnostic, de prévention et de soin des infections chroniques et émergentes,
- la conception de nouvelles cibles thérapeutiques à l'interface chimie-biologie,
- l'évaluation des nouvelles molécules et stratégies antirétrovirales

Concernant les Biomarqueurs, l'accent est particulièrement mis sur une recherche intensive de Biomarqueurs de diagnostic et de suivi des pathologies transmises par le moustique, de Biomarqueurs de susceptibilité mais également de contre-indication à la vaccination, d'empreintes épitranscriptomiques consécutives aux infections virales émergentes qui représentent un nouvel atout de prédiction et de suivi des atteintes chroniques consécutives aux infections virales émergentes.

Perspectives



Les nouveaux défis que nous souhaitons affronter dans le domaine des maladies infectieuses sont :

Mise en place d'une plateforme de « Biomarqueur d'exposition », qui deviendrait laboratoire de référence internationale, accueillant des projets portant sur l'évaluation du risque des maladies à transmission vectorielle et de l'efficacité des stratégies de lutte anti-vectorielle (nouveaux outils/méthodes de lutte anti-vectorielle, programmes de surveillance des risques d'arboviroses)

Mise en place d'une plateforme de diagnostic utilisant une combinaison de biomarqueurs moléculaires, immunologiques, biochimiques, voire hématologiques permettant de répondre aux dilemmes diagnostiques en infectiologie dans les cas de fièvre d'origine indéterminée, de tableaux cliniques frustes ou encore de retour de séjours tropicaux

La recherche de biomarqueurs prédictifs d'une évolution défavorable (fuite plasmatique prédictive d'une dengue sévère) et de l'apparition de co-morbidités pour des pathologies invalidantes et chroniques consécutives à une infection arbovirale (atteintes articulaires chronique CHIKV, déficits neurologiques ZIKV en particulier) ou rétrovirale (comorbidités liées à l'activation immunitaire)

Dans le domaine de la vaccination humaine ou animale, la qualification et la quantification de la réponse immunitaire induite par le vaccin pour différencier les individus ayant été en contact avec l'agent pathogène naturel des individus ayant été vaccinés à l'aide de Biomarqueurs de vaccination

La validation d'une étude preuve de concept d'évaluation de l'utilisation d'anticorps monoclonaux humains neutralisant le VIH (bNAbs), pour prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant par l'allaitement maternel.

MEDECINE EXPERIMENTALE ET REGENERATRICE

La Médecine Expérimentale et Régénératrice est l'étude des bases mécanistiques des pathologies et le développement des nouvelles thérapies basées sur la régénération tissulaire, la thérapie cellulaire et la pharmacologie. Dans cet objectif, les équipes afférentes à cet axe ont développé des modèles uniques de pathologies humaines cibles, ainsi que des cohortes de patients, permettant de tester des thérapies innovantes. Les équipes de cette communauté se distribuent majoritairement dans 6 laboratoires (IRMB, PhyMedExp, IGF, DMEM, BC2M, CafeDiVa).

L'excellence de cette communauté est reconnue par la labellisation d'une Infrastructure Nationale en Biologie Santé : E-Cell France qui propose une offre de service couvrant toutes les phases d'un projet de thérapie cellulaire et par la labellisation par AVIESAN de la Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU) RegenHab.

La FHU RegenHab est un consortium clinique, biologique et technologique qui regroupe des biologistes des cellules souches, des physiologistes, des roboticiens, des spécialistes en imagerie de mouvements complexes, des cliniciens en rhumatologie, maladies musculaires, anesthésie-réanimation et rééducation. Elle développe de nouvelles approches thérapeutiques pour restaurer le mouvement chez les patients atteints de maladies dont la fonction des tissus musculo-squelettiques est altérée.

Parmi les spécificités locales, il faut noter l'implication toute particulière des chercheurs dans :

- la physiologie et la physiopathologie cardiaque et musculaire
- l'inflammation et les maladies ostéo-articulaires
- le diabète
- la médecine régénérative et translationnelle

L'accent est donné sur la mise en place de nombreuses bases de données cliniques et biologiques de patients souffrant d'arthrose, d'insuffisance cardiaque et de pathologies musculaires.

L'identification de biomarqueurs diagnostics, pronostics ou prédictifs d'une efficacité thérapeutique est un enjeu majeur en médecine régénératrice et la recherche des modifications d'expression de biomarqueurs dans les maladies musculo-squelettiques et les maladies inflammatoires chroniques est essentielle également.

L'identification de marqueurs d'efficacité des cellules thérapeutiques (notamment les cellules souches mésenchymateuses) en cours de validation dans des essais cliniques est un axe de recherche important afin de développer des tests pronostics d'efficacité de ces cellules et améliorer la prise en charge des patients.

Perspectives

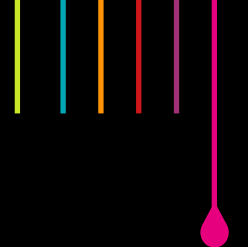


Un des objectifs importants pour cet axe en recherche clinique, est la mise en place d'un continuum de prise en charge du patient. Une mise en place qui concerne notamment les maladies articulaires chroniques. Il s'agit d'intégrer dans un même parcours de soins des traitements innovants en médecine régénératrice, de définir le profil du patient RMD par imagerie et étude fonctionnelle (algorithmes et biomarqueurs d'imagerie et de fonction intégrés à des biomarqueurs biologiques), d'assurer une rééducation personnalisée du patient ainsi que son suivi à domicile à l'aide d'outils connectés.

La mise en place d'une Plateforme Régionale de Recherche et d'Innovation (PRRI) CARTIGEN permettant l'intégration aux données cliniques et biologiques (biomarqueurs) des données anatomiques (biomarqueurs d'imagerie en charge et en mouvement) et de mobilité (biomarqueurs du mouvement) est également un des objectifs du futur.

En médecine régénératrice et biothérapies, l'objectif est de mieux identifier les cellules d'intérêt (cellules progénitrices, cellules médicaments, cellules cibles, ...). Les nouvelles technologies qui incluent des approches multi-omics et génèrent des données quantitatives (omics) et qualitatives (cellulaires) vont permettre de modéliser les modifications associées aux processus physiologiques et physiopathologiques et d'identifier de nouveaux marqueurs qui seront validés fonctionnellement.

Le développement de logiciels d'aide à la prescription de thérapies ciblées dans le domaine des maladies rares, et plus particulièrement des dystrophies musculaires et des maladies chroniques est un objectif important de cette communauté.



NEUROSCIENCES

La Communauté Neurosciences de Montpellier réunit plus de 300 chercheurs, enseignant-chercheurs et cliniciens travaillant dans les CHU de Nîmes et Montpellier et dans 8 instituts de recherche, spécialisés en Neurosciences pour les uns (INM, MMDN, U1061) ou couvrant des thématiques plus larges pour les autres (IGF, CRBM, IGMM, IGH, IRMB).

Elle dispose de 2 Centres d'Excellence labellisés AVIESAN. Le premier, le Centre d'Excellence Maladies Neurodégénératives de Montpellier « CoEN » a pour spécificité de mettre en avant les biomarqueurs et la médecine personnalisée. Ce centre a pour objectif de favoriser l'émergence de projets multidisciplinaires rassemblant recherche fondamentale, préclinique, clinique, épidémiologique, et sciences sociales sur des maladies qui sont des enjeux majeurs de santé publique telles que la maladie d'Alzheimer, de Parkinson ou encore la Sclérose en Plaques et la SLA. Le deuxième est un Centre d'Excellence sur l'Autisme « CeAND » qui a pour enjeu de favoriser la recherche translationnelle dans le Trouble du spectre de l'autisme

(TSA) et la découverte de biomarqueurs dans une pathologie fréquente dont le diagnostic clinique est parfois difficile à établir.

La Communauté Neurosciences est également dotée d'une Fédération Hospitalo-Universitaire FHU NEUROCLIN dont le but est de structurer la recherche en Neurosciences dans des domaines où l'expertise régionale est forte (Pathologies Sensori-Motrices, Neurodégénérescence, Cognition, Psychiatrie) jusqu'aux essais cliniques, et la création d'entreprises pour développer des nouveaux médicaments ou dispositifs technologiques.

Ces structures d'excellence sont en forte synergie, notamment sur l'aspect biomarqueurs par le partage de cohortes multicentriques, de bio-banques certifiées et d'approches technologiques de dernière génération (NGS, spectrométrie de masse quantitative, immuno-détection multiplexe et ultrasensible...).

Parmi les spécificités locales, il faut noter l'implication toute particulière des chercheurs dans :

- les approches moléculaires visant à définir les voies de signalisation, les récepteurs, les canaux ioniques impliqués dans la physiologie et les pathologies du système nerveux central et périphérique
- les mécanismes communs aux différentes pathologies (phénomènes d'agrégation protéique, altération du neurodéveloppement, dérégulation du système immunitaire...)
- le développement de modèles innovants (iPSC) et d'approches de thérapie cellulaire et génique couplées aux approches omiques et utilisant des collections biologiques présentes sur site, permettant d'identifier de nouveaux Biomarqueurs qui font l'objet d'intenses recherches cliniques et dont le but est 1) de faciliter et d'améliorer le dépistage et le diagnostic des maladies neuro-psychiatriques, 2) de déterminer leur pronostic et de choisir les meilleures approches thérapeutiques et 3) de permettre la stratification des patients pour des essais cliniques.

Perspectives



Le domaine des Neurosciences sur Montpellier est déjà fortement reconnu sur des aspects moléculaires fondamentaux d'un côté et clinique de l'autre. Afin de poursuivre et de renforcer l'excellence acquise dans le domaine des biomarqueurs et de la médecine 6P, des actions de facilitation de la recherche translationnelle et d'utilisation des outils de dernière génération semblent nécessaires. Il s'agira en particulier de :

D'optimiser les filières de soins en y intégrant complètement l'aspect translationnel et innovant : protocole standardisé, harmonisation du recueil des données clinico-biologiques, collection de ressources biologiques multi-échantillons et longitudinales, accès à de nouveaux traitements)

Développer une vision trans-pathologie en Neurosciences (maladies neurologiques et psychiatriques) afin de créer des synergies pour l'utilisation et la validation de nouveaux biomarqueurs

Développer une vision intégrative des Neurosciences, du développement à l'impact environnemental.

Investir de façon importante dans les nouvelles technologies (omiques, imagerie..), de bio-informatique et d'IA pour améliorer les performances diagnostiques et aider à comprendre les mécanismes physiopathologiques.

Faciliter la création d'entreprise pour développer de nouveaux médicaments ou des dispositifs de diagnostic (biomarqueurs multimodaux, dispositifs médicaux...)

TECHNOLOGIES POUR LA SANTÉ-BIOINGENIERIE

Cet axe regroupe 4 thématiques principales qui vont de la Biologie synthétique, aux technologies de l'information et de la télécommunication (TIC) pour la santé, de la chirurgie et de l'imagerie.

La Bioingénierie comprend toutes les technologies de diagnostic et/ou d'analyse *in vitro*, leur implantation dans le vivant et les aspects biomatériaux.

La Biologie synthétique est une discipline récente qui combine biologie et ingénierie pour concevoir de nouveaux systèmes biologiques vivants pour des applications diagnostiques et thérapeutiques. Les équipes impliquées dans ce domaine sont les équipes cliniques du CHU de Montpellier (endocrinologie-diabète, urgences et post-urgences psychiatriques, plaies et cicatrisation) et les équipes de recherche fondamentales de 6 laboratoires : CBS, IGF, Sys2Diag, IBMM, CRBM, INM.

Les TIC sont de plus en plus utilisées chez les patients atteints de maladie chronique et les personnes âgées. Elles

permettent le recueil et le suivi de Biomarqueurs nécessaires à la prise en charge des patients, à l'adaptation de leur traitement et à leur réhabilitation. Les principales équipes impliquées dans ce domaine sont des services du CHU de Montpellier (Service de nutrition, Département de physiologie clinique) et des équipes de recherche telles que : PhyMedExp, LBN, Epsilon, EA MRM ainsi que l'Institut des Mines d'Alès. Au-delà des services cliniques et des laboratoires de recherche, ces activités se retrouvent également au sein de 2 FHUs (ICT4CARE et REGENHAB).

Une chaire e-Santé a été développée dans ce domaine au sein de la fondation Entreprendre de l'Université de Montpellier.

La thématique « Chirurgie », outre les technologies chirurgicales incluant la télé opération, les matériaux et appareillages associés, recouvre également les dispositifs implantables, les dispositifs de suppléance fonctionnelle et les prothèses.

La thématique Imagerie inclut l'ensemble des technologies d'imagerie anatomique et fonctionnelle, *in vitro* comme *in vivo*.

Les principales actions menées en diabétologie à visée diagnostique et de suivi (glycémie, hémoglobine A1c, microalbuminurie) ont permis :

- d'identifier de nouveaux biomarqueurs de risque de néphropathie diabétique
- de mettre au point des premières approches de biologie synthétique à visée diagnostique (détection de la glycosurie)

Le suivi des maladies chroniques *via* les solutions numériques ont abouti :

- à la mise en place de dispositifs de téléconsultation bucco-dentaire en EHPAD
- au développement d'un réseau de télé-médecine en plaie et cicatrisation
- au développement du pansement connecté intégrant des Biomarqueurs d'infection

Perspectives



L'évolution de cet axe nécessitera de renforcer les synergies entre les domaines scientifiques de la Biologie-Santé, Chimie, Physique, Informatique, Bio-informatique, Sciences de l'Ingénierie Santé et des Sciences Humaines et Sociales notamment pour les aspects éthiques, juridiques, gestion des systèmes d'information en santé et du marketing en santé.

Le développement de la Biologie Synthétique devrait contribuer à réaliser des avancées majeures par la création de nouveaux modèles expérimentaux tels que les organoïdes limitant ainsi le recours à des modèles animaux.

Un axe fort « Santé Digitale » réunissant les expertises de notre site permettra l'accompagnement des maladies chroniques avec des solutions numériques, la réorganisation du soin par la télé-médecine et le développement de la e-santé et de l'intelligence artificielle en santé

Nous avons un véritable potentiel de création d'un axe « Santé Digitale » réunissant les expertises de notre site en matière d'accompagnement des maladies chroniques avec des solutions numériques, la réorganisation du soin par la télé-médecine et le développement de la e-santé et de l'intelligence artificielle en santé.



RECHERCHE & DÉVELOPPEMENT

Début 2019, une étude de marché, financée par la Région Occitanie dans le cadre du projet Prime@Muse a été réalisée par le cabinet IN Extensio sur les Biomarqueurs, une des cinq thématiques identifiées à fort potentiel de développement partenarial avec les industriels.

L'objectif de cette étude était de réaliser un état des lieux du domaine avec une analyse tendancielle en matière de volumétrie de marché, de collaborations et de cartographie des entreprises. Dans ce cadre, des consultations ont également été effectuées auprès des industriels pour connaître leurs besoins, leurs attentes et leurs ressentis concernant les collaborations établies avec les laboratoires publics et académiques de la Région.

Selon cette étude, la quasi totalité des laboratoires académiques travaillent de près ou de loin sur des Biomarqueurs puisque 106 équipes de recherche sont impliquées dans les Biomarqueurs au sein de l'Université de Montpellier. En Occitanie, la Cancérologie et les Neurosciences occupent une place très importante puisque ces deux aires thérapeutiques détiennent à elles deux près de 50% des compétences internes dans le domaine des Biomarqueurs. Il est intéressant de noter que, même si le différentiel des parts de marché détenues par la Cancérologie vs les Neurosciences est faible en Occitanie (25% vs 19%), l'écart se creuse au niveau mondial (57% vs 10%).

La Région a donc de fortes compétences dans les Biomarqueurs en Neurosciences qu'il sera important de valoriser. De plus, il ressort de cette étude que la Région a également des compétences élevées en Biomarqueurs dans les aires thérapeutiques de niche telles que

l'Infectiologie (11%), le Métabolisme et Immunologie (9%) et le cardiovasculaire (3%) par rapport au marché mondial qui est de 8% tous domaines confondus hors Oncologie, Cardiologie et Neurologie.

Côté entreprise, cette étude a permis de dénombrer 31 entreprises spécialisées dans les Biomarqueurs en Occitanie. Ce sont principalement des TPE/PME avec des compétences notables en Infectiologie et en Immunologie. Ces entreprises sont orientées Diagnostic In Vitro (12/31), Prestations R&D (8/31), les autres étant des industriels pharmaceutiques (7/31).

En terme de collaboration, une marge de progression est largement possible puisque seulement 27% des équipes de recherche ont déjà établi des collaborations avec des industriels (soit 29 équipes /106) et 65% des collaborations effectuées le sont avec des partenaires de la Région.

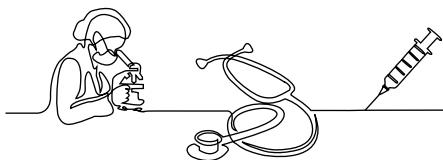
Si l'on considère les brevets, sur le plan national, les déposants de brevets sur les biomarqueurs sont principalement des structures académiques (73%). De façon remarquable, l'université de Montpellier est le deuxième déposant en France dans le domaine des biomarqueurs.

Si l'on effectue un focus sur nos forces et nos faiblesses selon le point de vue des entreprises. Nos principales forces sont notre expertise scientifique, nos structures d'accompagnement uniques en leur genre et une proximité géographique qui facilite les échanges. Nos points à améliorer concernent notre réactivité en terme de mise en place des collaborations, la visibilité de nos compétences, la prise en compte des contraintes globales des industriels et enfin la mise en place de la contractualisation.

Cette étude a donc permis de montrer une expertise et un poids incontestable des Biomarqueurs en Occitanie côté recherche mais un tissu industriel à développer côté entreprises puisque seulement 31 entreprises sont spécialisées dans les Biomarqueurs comparées aux 90 spécialisées dans le domaine des Thérapies.

Les pistes à privilégier sont la recherche de Biomarqueurs en oncologie et en infectiologie, pour une application en médecine personnalisée ou en diagnostic moléculaire. Il est également recommandé d'élargir le périmètre des collaborations hors Occitanie.

Par ailleurs, cette étude a également mis en lumière les besoins et les attentes des industriels qui seront à mettre en concordance, dans la phase opérationnelle, avec les compétences disponibles au sein de MUSE pour favoriser la mise en place de nouvelles collaborations.



Success stories

DÉCOUVERTES BIOLOGIQUES FONDAMENTALES

Rôle clé joué par les transporteurs membranaires de métabolites dans la survie et la prolifération des cellules tumorales

L'équipe de Marc Sitbon de l'IGMM a montré que des glycoprotéines de surface des rétrovirus sélectionnaient principalement des transporteurs membranaires de métabolites exprimés à la surface cellulaire comme récepteurs viraux. Ceci a permis à l'équipe de développer par génie génétique un ensemble d'outils permettant de reconnaître spécifiquement ces transporteurs (dont l'ensemble est appelé «transportome» de surface cellulaire) dont les niveaux, combinaisons et proportions relatives permettent de prédire l'état métabolique des cellules qui les expriment. Ceci a de nombreuses applications dans le domaine du cancer puisque les cellules cancéreuses (ainsi que celles de leur environnement) présentent un métabolisme dérégulé. Ce travail a fait l'objet de la création en 2012 de la start-up Metafora qui a récemment commercialisé son premier kit diagnostique.

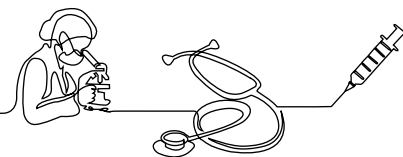
De nouvelles pistes pour combattre le VIH (réservoirs viraux et transcription anti-sens)

Récemment, le monde de la recherche sur le VIH a vu poindre de nouvelles pistes prometteuses du côté des réservoirs viraux, mais aussi du côté de la transcription anti-sens : i) la caractérisation du CD32a comme biomarqueur du réservoir viral. Ce résultat a initié l'émergence de nombreux programmes de recherche au niveau international sur cette thématique biomarqueur du réservoir, ii) la démonstration de l'existence d'un dixième gène apparu au même moment que l'émergence de la pandémie de VIH codant pour la protéine ASP (antisense protein) se situant sur le brin antisens du génome proviral. Ce résultat découle de 15 ans de leadership dans le domaine de la transcription antisens chez les rétrovirus (Antoine Gross de l'IRIM). Si ces découvertes n'ont pas encore amené d'applications directes au lit du malade, néanmoins elles ouvrent des perspectives fondamentales et cliniques de premières importances et ont stimulé fortement des programmes de recherche appliquée notamment dans les biomarqueurs.



Nouveaux Biomarqueurs pour le diagnostic précoce du syndrome de l'œil sec

Le syndrome de l'œil sec touche jusqu'à 34 % de la population âgée. Le film lacrymal déficient induit des affections cornéennes progressives, conduisant finalement à la cécité. A ce jour, il n'existe pas de marqueurs de diagnostic précoce, ni de remède définitif. L'équipe de Frédéric Michon à l'INM se concentre sur la découverte des facteurs qui sont modifiés pendant l'établissement du syndrome de l'œil sec. La découverte de biomarqueurs précoces dans le film lacrymal (tels que GDF5 ou IGF1) aiderait à l'utilisation précoce de gouttes ophtalmiques complétées pour les patients affectés. Un diagnostic précoce est la clé pour réduire l'impact sur la cornée et l'effet à long terme sur la vision.



Mise en évidence d'une corrélation forte entre la sévérité de la Sclérose Latérale Amyotrophique et la carence en vitamine D

L'équipe de recherche de Cédric Raoul de l'INM et le service de Neurologie de William Camus a mis en évidence un lien entre le manque de vitamine D et les maladies neurodégénératives, dont la sclérose latérale amyotrophique.

Implication des Neurofilaments comme Biomarqueur potentiel des maladies neurodégénératives

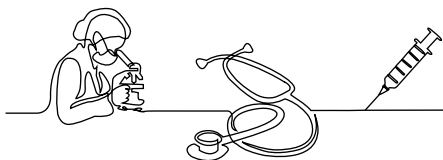
Dans le contexte des Neurofilaments (Nfs) comme biomarqueurs des maladies neurodégénératives, il est essentiel d'oeuvrer pour, à la fois développer de nouvelles méthodologies afin de quantifier les NFs dans les fluides biologiques de patients, mais également de mieux comprendre les bases de la sécrétion de ces NFs hors des cellules et des processus protéolytiques dont les NFs sont la cible dans ces fluides. L'équipe de Pascale Bomont à l'INM étudie la protéolyse des NFs. En effet, cette dernière a identifié la Gigaxonine comme la seule E3 ubiquitine ligase capable de contrôler la dégradation des Filaments Intermédiaires, dont les NFS sont les constituants neuronaux. Ainsi, son expertise sur la dégradation des NFs dans les maladies neurodégénératives combinée aux nombreux outils que le laboratoire développe, permettra de définir la constitution des NFs dans les fluides, de comprendre leur formation et leur évolution au cours des processus pathologiques.

Identification d'une signature de biomarqueurs de diagnostique et pronostique de la Sclérose en plaques

Le service de Neurologie d'Eric Thouvenot au CHU de Nîmes, l'équipe de recherche de Philippe Marin à l'IGF et la plateforme protéomique de Montpellier (PPM) ont identifié une combinaison de biomarqueurs diagnostiques et pronostiques de sclérose en plaques, y compris au stade préclinique (EP18305630.8, 2018), grâce à l'analyse protéomique quantitative du liquide cébrospinal de patients à différents stades de la maladie (stade préclinique, après un premier épisode neurologique évocateur de sclérose en plaques, formes rémittentes ou progressives) et de patients contrôles présentant des pathologies inflammatoires et non inflammatoires du système nerveux central et du système nerveux périphérique.

Mise en culture et caractérisation des cellules tumorales circulantes (CTC) révélant des données cruciales pour la compréhension de cette sous-population cellulaire qui provoque une rechute des patients atteints du cancer

Le laboratoire LCCRH dirigé par Catherine Alix-Panabières vient de démontrer l'utilité clinique des CTCs dans le cancer du sein (STIC METABREAST). Son expertise associée à la possession des techniques EPISPOT/EPIDROPT mais également à la mise en culture de ces cellules CTCs permettent à l'équipe d'étudier les CTCs initiatrices de métastases afin d'identifier et cibler les voies de signalisation activées dans ces cellules, espérant ainsi éradiquer les sous-populations cellulaires tumorales à l'origine des rechutes cliniques chez les patients.



Success stories

TECHNOLOGIES INNOVANTES

Développement d'une méthode peu invasive, peu coûteuse et rapide de recherche des mutations des cellules tumorales à partir d'un prélèvement sanguin.

L'équipe d'Alain Thierry (IRCM) a été pionnière en développant un test multiparamétrique fiable et sensible (IntPlex) détectant des mutations oncogéniques KRAS et BRAF chez des patients atteints de cancers colorectaux métastatiques et en détectant précocement l'émergence de mutations et d'hétérogénéité clonale suite à une thérapie ciblée, validant ainsi le potentiel pronostique de l'ADNcir. Plusieurs études cliniques sont en cours et l'équipe coordonne ou co-coordonne 10 essais cliniques en France. Ces travaux ont permis la création d'une spin-off de l'IRCM : DiaDx SARL.

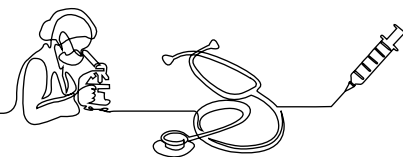
Création du premier modèle humain de Choroïdérémie de la rétine obtenu à partir d'iPS de patients

La choroïdérémie est une dystrophie choroïdérienne liée à l'X caractérisée par la dégénérescence progressive de la choroïde, de l'épithélium pigmentaire de la rétine. Le Dr. Vasiliki Kalatzis, chercheuse à l'Institut des Neurosciences de Montpellier (INM) a créé le premier modèle humain de Choroïdérémie de la rétine à partir d'iPS de patients sur lequel elle teste des thérapies pharmacologiques et génétiques. Ses recherches sont à la base de la création d'une start-up (Horama) en charge de réaliser les premiers essais cliniques en 2019.



Développement d'une application informatique pour le suivi des maladies chroniques articulaires

En collaboration avec Christian Jorgensen de l'IRMB, la société Bodsens a développé une application pour le suivi des maladies chroniques articulaires, intégrant les données démographiques, d'environnement, de mobilité et de force de préhension. Ces paramètres sont prédictifs de réponse aux biothérapies et assurent un suivi personnalisé et à domicile des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en région Occitanie.



Développement d'une application informatique d'aide à l'individualisation et à l'adaptation de la supplémentation nutritionnelle en anti-oxydants pour les patients atteints de FSHD

Cette application a été développée par Dalila Laoudj (PhyMedExp) avec le soutien de la SATT AxLR suite aux études montrant un effet bénéfique sur la fonction musculaire d'une supplémentation nutritionnelle en anti-oxydants chez des patients atteints de dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD).

Développement d'une application informatique pour le développement de la réhabilitation mobile dans les maladies chroniques

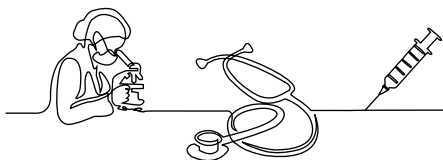
L'équipe de Maurice Hayot (PhyMedExp), en collaboration avec les laboratoires (Epsilon-MRM-EMA) et l'entreprise (5Santé), a développé une solution numérique (application et site web patient - site web médecin) proposant des programmes personnalisés via un smartphone associant activité physique, éducation thérapeutique, modification des comportements nutritionnels ou additifs. La première solution numérique, testée dans l'obésité, a montré son efficacité et a révélé de nombreux enjeux sur l'usage du numérique associé à la coordination des soins à distance.

Construction de Bactéries modifiées utilisées comme Biocapteurs dans le cadre du diabète

Une collaboration entre les équipes de Jérôme Bonnet, Franck Molina et Eric Renard a permis la construction de bactéries modifiées pour servir de biocapteur dans le cadre du diabète. Cette recherche translationnelle a permis le développement d'autres systèmes acellulaires qui sont actuellement développés pour la détection simple, rapide et adaptable de diverses molécules d'intérêt. Ces nouvelles modalités diagnostiques pourraient être appliquées *in vitro* et éventuellement *in vivo* dans un futur plus lointain, en couplage avec une action thérapeutique.

Utilisation des cellules souches pluripotentes induites (iPS) dans le développement d'une médecine de précision à destination des patients souffrant de maladies cardiaques héréditaires

L'équipe de Sylvain Richard dans le laboratoire PhyMedExp a développé une expertise dans le diagnostic fonctionnel, au niveau moléculaire et cellulaire, de troubles du rythme cardiaque d'origine génétique. Les recherches réalisées en collaboration avec des cliniciens lyonnais (cardiologues, généticiens) ont permis d'établir des preuves de concept sur le rationnel, la faisabilité et la pertinence de cette démarche pour comprendre l'impact de variations génétiques identifiées en amont. Ces travaux ont permis la création d'une startup (Diag'nCell) dont l'objectif innovant est de développer une médecine de précision à destination de patients souffrant de maladies cardiaques héréditaires.



Success stories

NOUVEAUX TESTS DIAGNOSTICS ET AIDE À LA PRESCRIPTION



Un test sanguin qui détecte les patients à risque de développer des effets secondaires à la radiothérapie

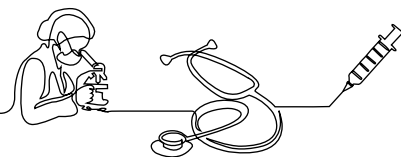
50% des patients cancéreux bénéficient de la radiothérapie dans le cadre de leur traitement et environ 5 à 10% de ces patients développent des effets secondaires sévères et tardifs entraînant douleurs, hypersensibilités, œdèmes et réactions inflammatoires altérant fortement la qualité de vie. Les équipes de Mahmut Ozsahin et David Azria ont initialement développé un test d'apoptose lymphocytaire (RILA, radio-induced lymphocyte apoptosis) permettant de prédire la radiosensibilité intrinsèque des patients atteints d'un cancer en se basant sur les taux d'apoptose radio-induite des lymphocytes T. Sa validation prospective à grande échelle a été conduite dans des essais de phase 3 multicentriques (>500 patients). Enfin, ce test a été combiné à une analyse prédictive (nomogramme) améliorant sa performance globale. Ce nouveau test combiné est maintenant commercialisé sous le nom NovaGray Breast® grâce à la création d'une spin-off (NovaGray) sur le campus ICM.

Une approche syndromique, pour diagnostiquer simultanément plusieurs maladies infectieuses en un seul test

Ces approches simples et rapides (entre 1 à 4h) répondent à des objectifs importants dans les pathologies infectieuses pour lutter contre la multi-résistance bactérienne et réduire la mortalité des patients puisqu'elles permettent : 1) de couvrir les grands syndromes observés en maladies infectieuses : méningites, encéphalites, sepsis, infections respiratoires, infections digestives, infections ostéo-articulaires, 2) de réduire le temps d'analyse et le rendu du résultat, 3) d'aider le clinicien dans le choix très précoce d'une antibiothérapie adaptée, 4) de participer au bon usage des antibiotiques, 5) de réduire les durées d'hospitalisation. Dans ce contexte, Chantal Fournier-Wirth de l'UMR PCCI de Philippe Van de Perre coordonne, en collaboration avec Horiba, le projet ArboMag permettant le diagnostic différentiel des arboviroses et la détermination de l'ancienneté de l'infection.

Un test rapide, indicateur épidémiologique, pour détecter les biomarqueurs d'exposition aux piqûres des moustiques Aedes et Anopheles, (en développement)

Depuis 15 ans, les biomarqueurs d'exposition aux piqûres des moustiques Aedes et Anopheles (anticorps anti-peptides salivaires) ont été validés comme des indicateurs épidémiologiques permettant 1) d'identifier les risques de transmission des arboviroses et du paludisme et 2) d'évaluer l'efficacité de la lutte anti-vectorielle sur le contact Homme-vecteur. Le développement de ces biomarqueurs sous forme de test rapide de type « Point-of-Care » (bandelette auto-réactive) est actuellement en cours avec la société ACOBIOM (Montpellier) en collaboration avec le laboratoire MIVEGEC.

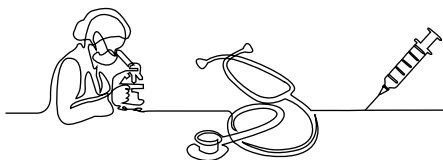


Adaptation de la prise de sang classique à un prélèvement au bout du doigt, pour détecter ou pronostiquer des pathologies neurologiques

L'équipe de Sylvain Lehmann et de Christophe Hirtz (IRMB), en collaboration avec les services de neurologie des CHU de Montpellier (Pierre Labauge, Audrey Gabelle, William Camu) et de Nîmes (Eric Thouvenot), a montré que le dosage des sous-unités light des neurofilaments (NfL) par dosage ultrasensible SIMOA permet de détecter ou de pronostiquer la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques, la sclérose latérale amyotrophique, les métastases cérébrales ou encore les commotions cérébrales dans le domaine sportif. L'adaptation de ces dosages sur des prélèvements au bout du doigt est en cours en collaboration avec la start-up Spot-To-Lab.

Création d'une infrastructure informatique et bioinformatique d'aide au diagnostic basée sur les données NGS (applications en cancérologie et génétique humaine)

Il s'agit du projet de maturation CORTECT qui a abouti à la création de la Startup SeqONE. Cette société offre des services en bioinformatique, à des fins biomédicales, qui sont basés sur l'utilisation d'outils «open source» et la création d'une architecture innovante de plateformes. À ce jour, la plateforme SeqOne est opérationnelle et emploie 9 personnes. Huit hôpitaux en France, dont le CHU de Montpellier, utilisent le logiciel d'analyse SeqOne. Le marché ciblé par SeqOne est composé «d'une trentaine de CHU, d'environ 500 établissements publics ainsi que d'institutions privées en France, et le marché européen est estimé à 13 milliards d'euros».



Success stories

THÉRAPIES INNOVANTES ET CIBLÉES

Stratification des patients atteints de myélome multiple (MM) basée sur l'identification de biomarqueur de modification épigénétique

Le MM est une néoplasie caractérisée par l'accumulation de plasmocytes tumoraux dans la moelle osseuse. Il est génétiquement et cliniquement hétérogène. Les modifications épigénétiques sont impliquées dans sa physiopathologie et dans les mécanismes de résistance aux traitements. Elles peuvent être ciblées par des inhibiteurs déjà utilisés dans le traitement du MM ou en phase de développement clinique. Le groupe de Bernard Klein/Jérôme Moreaux a développé un biomarqueur basé sur les profils d'expression génique des cellules tumorales de patients permettant de prédire la réponse aux inhibiteurs d'HDAC (Histone Désacétylase) qui a, ensuite, donné lieu à un essai clinique aux CHU de Montpellier et Poitiers. En collaboration avec Guillaume Cartron et Giacomo Cavalli (IGH), le même groupe a également développé un biomarqueur permettant d'identifier un sous-groupe de patients atteints de MM pouvant bénéficier d'un traitement par des inhibiteurs d'EZH2. Ces travaux ont permis la création en 2015 de Diag2Tec, une société spécialisée dans les biomarqueurs et la médecine de précision des cancers hématologiques.

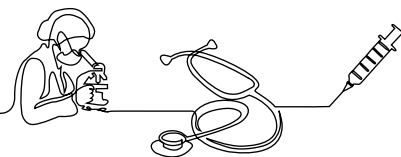
Thérapies antivirales et anti-inflammatoires basées sur des molécules régulant l'épissage et le métabolisme de l'ARN

Les travaux de recherche fondamentale de l'équipe de Jamal Tazi (IGMM) ont permis de démontrer que des molécules interférant avec l'épissage alternatif des ARNs messagers pouvaient interférer avec l'infection de virus comme le VIH. Les premières découvertes dans ce sens ont donné lieu à un dépôt de plusieurs brevets et à la création d'une startup appelée « Splicos » en 2008. Cette création a été suivie en 2009 du lancement d'un laboratoire mixte CNRS/Université de Montpellier/Splicos. En 2014, Splicos a fusionné avec deux autres PME pour former l'entreprise Abivax, qui continue le développement des thérapies antivirales basées sur une deuxième génération de molécules régulant l'épissage et le métabolisme de l'ARN, notamment la biogenèse des ARNs. Cette stratégie bloque la réplication virale et peut être appliquée à un groupe important de virus. En élucidant le mécanisme d'action de ces molécules sur la biogenèse des ARNs cellulaires, le laboratoire de Jamal Tazi a découvert un nouveau mécanisme pour lutter efficacement contre les maladies inflammatoires.

Amélioration des performances des patients atteints de FSHD par une supplémentation en antioxydant dans l'alimentation

De nombreuses études sont en faveur d'un rôle prépondérant du stress oxydant dans la FSHD. En 2015, une étude clinique randomisée en double aveugle contre placebo basée sur l'utilisation d'antioxydants conduite sur 54 patients atteints de FSHD a permis de montrer un effet bénéfique de cette supplémentation sur les performances physiques, le volume musculaire et la qualité musculaire des quadriceps corrélés à une diminution du stress oxydant et à une augmentation des défenses antioxydantes chez les patients atteints de FSHD. Cette étude a conduit 1) à la mise en place d'une consultation spécialisée et personnalisée afin d'analyser les effets à long terme (3 ans) de la prise d'antioxydants ajustés aux analyses propres de chaque patient, sur la fonction musculaire; 2) à l'adoption de l'appellation "MÉDICAMENTS ORPHELINS" de cette supplémentation en antioxydants par la commission européenne.





Traitement des acouphènes par des antagonistes des récepteurs NMDA

Les recherches sur les acouphènes réalisées à l'INM ont permis de montrer l'efficacité des antagonistes des récepteurs NMDA lorsqu'ils sont injectés par voie transtympanique. Une étude clinique multicentrique de phase 3 est actuellement en cours sous la supervision d'une société (Auris Medical), spin off de l'INM. Une autre société issue de l'INM réalise un essai de phase 1 (SENS111) sur les vertiges.

Traitement de la somnolence et des hypersomnies par des antagonistes inverse des récepteurs histaminergiques

Les recherches réalisées dans le département du Sommeil du CHU de Montpellier, coordonnées par Yves Dauvilliers ont mis en évidence l'implication de l'histamine dans la somnolence et les hypersomnies, ce qui permet d'envisager un traitement à partir d'agoniste inverse des récepteurs H3 histaminergique en partenariat avec un industriel (Bioprojet). Ce travail initié il y a 8 ans dans le Centre de Référence Narcolepsie a permis d'obtenir en 2016 une AMM Européenne dans l'indication narcolepsie.

Traitement du diabète de type 1 par insulinothérapie en boucle fermée

Le développement de l'insulinothérapie en boucle fermée pour le traitement du diabète de type 1 (« pancréas artificiel») auquel contribue l'équipe d'endocrinologie-diabète du CHU de Montpellier/ Institut de Génétique Fonctionnelle en collaboration avec l'University of Virginia (USA) et l'Université de Padoue (Italie) est un exemple abouti de médecine personnalisée *via* la mesure continue du glucose au moyen de capteurs sous-cutanés et des algorithmes d'ajustement automatisé de la perfusion sous-cutanée ou intra-péritonéale d'insuline par pompes portables ou implantables. Ces dispositifs sont en voie de commercialisation pour le traitement courant du diabète de type 1.

LES BESOINS ET ACTIONS A MENER EN RECHERCHE ACADEMIQUE/CLINIQUE

Modélisation et analyse des données massives

Développer des analyses statistiques complexes et une modélisation de la maladie, en particulier en faisant appel aux approches d'Intelligence Artificielle/deep-learning/machine learning

Intégrer la recherche en biologie des systèmes et en bioinformatique au sein même des CHUs pour combiner l'approche clinique et les méthodes analytiques puissantes directement applicables au diagnostic et traitement des maladies.

Ingénierie cellulaire et cellules uniques

Développer des analyses de type «single cell» et «topologiques/tridimensionnelles» essentielles pour appréhender correctement l'hétérogénéité tumorale, la notion de cellule souche cancéreuse et la complexité des interactions entre les cellules cancéreuses et leur environnement

Se doter d'équipements et accroître notre expertise pour réaliser des analyses «omics» au niveau de la cellule unique («single cell omics»)

Postuler pour obtenir le label « Cell Centre » seul ou en association avec celui de l'Institut Curie dont la fonction est d'être un centre de distribution de matériel biologique, de développement technologique et de formation des chercheurs et cliniciens impliqués.

Métabolisme et métabolome

Unifier et renforcer les expertises dans le domaine de l'analyse du métabolisme cellulaire, notamment en investissant collectivement dans des équipements dédiés.

Mettre en place une plateforme d'analyse des métabolites et des voies métaboliques

Structuration des Biobanques, Phénotypages des patients et Cohortes

Structurer, standardiser les Biobanques et faciliter leur accès et leur utilisation en :

- aménageant des infrastructures informatiques (données) et biobanques multi-domaines (Cancérologie, Neurologie, Infectiologie, Régénération et Réhabilitation, Santé Numérique) et multi-prélèvements (sang, acide nucléiques, autres liquides...), longitudinale (prélèvement régulier chez les même patients) et lié à des cohortes (suivi d'un grand nombre d'individus),
- augmentant la puissance des capacités des CRBs en mettant l'accent sur l'acquisition de logiciels permettant une intégration des données et l'interopérabilité des bases de données cliniques et biologiques
- établissant un accord cadre pour les transferts d'échantillons biologiques et de données
- établissant un phénotypage commun et une collection biologique commune (ADN, Serum, LCR, urine...) pour échanger, comparer et envisager une synergie sur la recherche de biomarqueurs dans des domaines ciblés.

Développement d'actions pour favoriser la recherche inter-disciplinaire et translationnelle

Identifier des pathologies pilotes sur lesquelles la communauté a des forces Renforcer la mise en place d'Initiatives et de Moyens pour développer la Recherche interdisciplinaire (i.e. KIM...)

Créer des espaces dédiés à la Recherche translationnelle au sein des CHUs Favoriser la création de start-up autour de projets thérapeutiques et diagnostiques Faciliter l'accès des cliniciens aux plateformes Omiques

Organiser des événements scientifiques pour la promotion de l'interdisciplinarité (Journées annuelles des FHU, Journées inter-FHU, Journées de rencontres multidisciplinaires, Journées communes avec celles de l'Institut des Connaissances Avancées...)

Ce Livre Blanc qui a été rédigé avec le concours de l'ensemble de la communauté Biologie-Santé du site Montpellier-Nîmes a contribué à mettre en évidence l'aspect fédérateur de la thématique « Biomarqueurs et Médecine 6P » qui représente un enjeu stratégique et économique majeure pour notre Région.

Ce travail collectif a permis de révéler les forces incontestables du site en matière de recherche fondamentale et clinique ainsi que le fort potentiel de développement partenarial avec les entreprises. Les « success stories », qui relatent les découvertes fondamentales réalisées sur notre site, les technologies et thérapies innovantes développées ainsi que les nouveaux tests diagnostiques et d'aide à la prescription, ne

sont qu'un encouragement à poursuivre sur cette trajectoire avec le concours de nos tutelles et de nos institutions.

Les besoins et les actions à mener en recherche académique et clinique, que ce soit au niveau de l'analyse des données massives, de l'ingénierie cellulaire, du métabolisme, de la structuration des Biobanques et du développement d'actions interdisciplinaires et translationnelles, sont autant de pistes à mettre en place et à développer au sein de notre communauté.

En conclusion, ce bel élan de synergie autour d'une thématique commune permettra de faire du site un lieu de référence sur les Biomarqueurs et la Médecine 6 P reconnu au niveau national et international !



UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER



EN PARTENARIAT AVEC

