



**AMBASSADE DE FRANCE EN ALLEMAGNE**  
SERVICE POUR LA SCIENCE ET LA TECHNOLOGIE

Berlin, mai 2012

## **LA MEDECINE PERSONNALISEE EN ALLEMAGNE**

### **Rédacteurs :**

**Claire Cécillon**, Chargée de Mission, Biologie, Santé, Médecine  
**Stéphane Roy**, Attaché pour la Science et la Technologie

### **Avec les conclusions de :**

- **Bruno Clément**, Inserm, Université de Rennes
- **Paul Hofman**, Inserm, Université de Nice
- **Pierre Laurent-Puig**, Inserm, Université Paris Descartes
- **Christine M'Rini**, Institut Mérieux.

### **RESUME**

Le service pour la science et la technologie de l'ambassade de France à Berlin a organisé une mission exploratoire dans le domaine de la médecine personnalisée en Allemagne. Ce concept en devenir prévoit l'adaptation des thérapies à chaque patient en se basant sur son patrimoine génétique et son historique clinique. L'objectif est d'ici 10 à 20 ans de développer une médecine prédictive, préventive et largement participative quand il est connu que 30 à 80% des patients peuvent ne pas tirer bénéfice de certains médicaments.

L'Allemagne a structuré sa recherche en médecine personnalisée en soutenant la création de trois clusters de pointe spécialisés dans ce domaine et en encourageant la centralisation de ses biobanques d'échantillons humains au niveau national ainsi que leur intégration au niveau européen.

Dans ce contexte, l'identification et la validation de biomarqueurs, le séquençage des génomes d'un nombre important de patients, le suivi de cohortes de populations et un effort de translation et de transfert de technologies constituent les grands axes de développement de ce domaine de recherche en Allemagne.

## SOMMAIRE

Introduction.

1. Deux clusters forts en médecine personnalisée.
  - a. La médecine personnalisée, priorité du Ministère de la recherche
  - b. BioRN, le biocluster d'Heidelberg
  - c. m4, le biocluster de Munich
2. Une structuration des biobanques régionales conduisant à une initiative nationale et européenne.
  - a. L'exemple de l'Alliance Biobank du m4 à Munich
  - b. Le soutien du BMBF à la structuration des biobanques en Allemagne
3. L'enjeu de la stratification de la population.
  - a. La mise en place d'une cohorte de 200.000 individus
  - b. Des biomarqueurs pour une médecine personnalisée performante
  - c. L'exemple du NCT : miser sur le patrimoine génétique de chaque patient
  - d. Consortium International de Génomique des Cancers
4. Une volonté de translation et de transfert de technologies
  - a. La recherche translationnelle au NCT
  - b. L'exemple d'HEURECA
  - c. Les structures de mise en réseau au sein des clusters
5. Des enjeux sociétaux et éthiques.

Conclusions.

## **Introduction.**

En partenariat avec l'ANR, l'Inserm et l'Institut Mérieux, le Service pour la science et la technologie de l'Ambassade de France à Berlin a organisé une mission exploratoire sur la médecine personnalisée, un domaine clé de la recherche biomédicale pouvant avoir un impact important en santé publique.

Il est désormais reconnu que le contexte génétique et environnemental attaché à chaque individu influence son aptitude à combattre les maladies et à tirer bénéfice d'un traitement. Dans ce contexte, de plus en plus de recherches se tournent vers l'émergence d'une médecine individualisée pour laquelle une détermination précise des caractéristiques biologiques, génétiques, morphologiques et environnementales de chaque patient serait effectuée. L'enjeu est d'utiliser le bon médicament pour le bon patient au bon moment (« The right treatment for the right patient at the right time »). En d'autres termes, l'objectif serait de :

- i) prédire régulièrement les risques de développer une pathologie et ainsi mettre en place des mesures de prévention,
- ii) prescrire un traitement adapté aux conditions particulières du patient et,
- iii) évaluer l'efficacité d'un traitement et l'adapter si nécessaire.

Une médecine individualisée et stratifiée existe d'ores et déjà pour certaines maladies et certains groupes de patients ayant en commun des caractéristiques similaires, mais elle devrait pouvoir être étendue à d'autres pathologies et pouvoir cibler des groupes de patients de plus en plus réduits.

Pour atteindre cet objectif, plusieurs enjeux de R&D ont été identifiés : la détermination de biomarqueurs, véritables « signatures » de la maladie, le développement de traitements associés à un ensemble de sous-populations de patients, la mise en place d'une prise en charge des patients adaptée à cette nouvelle stratégie de santé publique, la protection des données enregistrées...

La mission de prospection s'est concentrée autour des deux plus importants pôles de médecine personnalisée en Allemagne à Heidelberg (Bade-Wurtemberg) et Munich (Bavière). Les quatre experts français ont pu rencontrer les responsables des deux clusters de pointe (BioRN à Heidelberg, m4 à Munich), les directeurs des programmes transversaux mis en place dans ces deux pôles et le directeur de la Cohorte Nationale allemande. Ils ont également pu visiter des instituts de recherche (National Center for Tumor Diseases - NCT, hôpital universitaire de Heidelberg...).

### **1. Deux clusters forts en médecine personnalisée.**

Le gouvernement allemand a fait de la médecine personnalisée une de ses priorités en recherche en santé. Preuve de cela, les clusters de pointes d'Heidelberg et de Munich, tous deux centrés sur cette thématique, concentrent des financements publics et privés d'un montant de plus de € 160 millions pour les 5 prochaines années.

#### **a. La médecine personnalisée, priorité du Ministère de la recherche**

Les deux clusters de pointe BioRN et m4 se sont développés à partir de structures établies en 1996 (BioRN à Heidelberg, BioM à Munich) quand les bio-régions ont émergé d'une compétition au niveau fédéral (BioRegio) dotée d'un financement de € 25 millions par pôle. L'objectif de ce concours était de stimuler le transfert de la recherche en biotechnologie

aux applications industrielles. Environ 500 start-ups ont été créés suite à cette initiative et des structures de soutien au transfert de technologies ont été mises en place<sup>1</sup>.

Les deux clusters ont par la suite remporté le concours des clusters de pointe<sup>2</sup> (Spitzencluster) organisé par le Ministère fédéral de l'enseignement et de la recherche (BMBF). Ce programme, partie intégrante de la stratégie High-Tech allemande<sup>3</sup>, a pour but de faciliter le transfert de résultats issus du domaine de la recherche vers des produits et services innovants. Les clusters de pointe sélectionnés rassemblent sur un même territoire des entreprises leaders, des institutions de recherche ainsi que d'autres acteurs spécialisés du domaine technologique et d'innovation. Chacun des clusters reçoit du gouvernement fédéral jusqu'à € 40 millions sur cinq ans pour la mise en place de sa stratégie et doit, dans un souci d'effet d'entraînement, lui-même investir une somme au moins équivalente à celle avancée par l'Etat. La troisième et dernière édition du concours cluster de pointe<sup>4</sup> (2012) ayant récompensé le cluster CI3 ImmunoPolis à Mayence pour des immuno-interventions personnalisées, ce sont au total 3 des 15 clusters de pointe toutes disciplines confondues qui touchent au domaine de la médecine personnalisée : BioRN de Heidelberg en 2008, m4 de Munich en 2010 et CI3 ImmunoPolis de Mayence en 2012.

Malgré une thématique et des projets similaires (biobanques, gestion des données, biomarqueurs, incubateurs, réseautage industriels-académiques...) les clusters de pointe d'Heidelberg et de Munich fonctionnent indépendamment et semblent avoir peu d'interactions. Chacun développe ses propres méthodes, et entend les imposer ou les commercialiser à l'autre. Ils sont par ailleurs tous deux, par définition, voués au développement de partenariats public-privé mais différent au niveau de la gestion des financements : dans le cas de BioRN les fonds du BMBF ont été directement mis à disposition des industriels alors que ceux de m4 ont été répartis pour moitié entre programmes avec l'industrie et programmes académiques.

Outre ces deux clusters présentés plus en détails ci-dessous, d'autres initiatives parsèment le territoire allemand telles que :

- le cluster de pointe CI3 ImmunoPolis à Mayence pour des immuno-interventions personnalisées,

---

<sup>1</sup> Les BioRegio expliquées sur le site Research-in-Germany : <http://www.research-in-germany.de/research-areas/biotechnology/2-nr-1-programmes-initiatives/42162/3-nr-6-bioregio-und-bioprofile.html>

<sup>2</sup> « Cluster de pointe Phase 2 », Note du Service scientifique et technologique (SST) de l'Ambassade de France à Berlin – 24/03/2009 - [http://www.science-allemande.fr/fr/wp-content/uploads/2011/02/10-035\\_Note-sur-Cluster-de-pointe-2.pdf](http://www.science-allemande.fr/fr/wp-content/uploads/2011/02/10-035_Note-sur-Cluster-de-pointe-2.pdf)

<sup>3</sup> Le gouvernement fédéral a lancé en 2006, un programme national en faveur de la R&I dans le but d'atteindre les objectifs de Lisbonne (3% PIB dédiés à la R&D) dès 2010. Il s'agit de la **Stratégie High-Tech**, un programme qui implique quatre ministères fédéraux (BMBF, économie et technologie - BMWi, finances - BMF, et environnement - BMU). C'est au BMBF qu'en revient la coordination. La Stratégie High-Tech poursuit trois objectifs : i) favoriser le transfert technologique, ii) lier la recherche institutionnelle et l'industrie et iii) accroître la capacité d'innovation technologique, en particulier dans les secteurs d'avenir. Ce programme de soutien a permis de rajouter € 6 milliards supplémentaires, entre 2006 et 2009, aux € 9 milliards de budget courant des ministères concernés. Suite aux résultats positifs de la Stratégie High-Tech 2006-2009 (renforcement des investissements en R&D par l'industrie sur les 4 dernières années (+ 19 % entre 2005 et 2009), augmentation du nombre de chercheurs dans l'industrie, taux pour les dépenses de R&D atteignant 2,7 % du PIB en 2008), le gouvernement fédéral a officialisé le cadre stratégique de la R&I pour la période 2010-2020, la Stratégie High-Tech 2020, la seconde s'inscrivant dans la continuité de la première. L'objectif est de poursuivre la mobilisation de tous les acteurs de la recherche allemande, publics comme privés, autour de thématiques stratégiques pour favoriser la mise au point de produits innovants et de maintenir la compétitivité allemande au niveau mondial.

<sup>4</sup> « Troisième tour de la compétition pour les clusters de pointe », BE Allemagne 556 -25/01/2012 - <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/068/68906.htm>

- le programme Gani-Med (Greifswald Approach to Individualised Medicine) à Greifswald pour le transfert de la médecine personnalisée dans un hôpital universitaire,
- le Centre de diagnostic moléculaire et bio-analytique (ZMDB), l'Institut Fraunhofer de technique biomédicale (IBMT) et la Charité (CC5) de Berlin qui collaborent pour le développement de la médecine personnalisée et qui ont, dans ce contexte, participé sans succès au dernier concours des clusters de pointe<sup>5</sup>,
- la Clinique médicale d'Heidelberg, engagée dans la médecine personnalisée en cardiovasculaire,
- l'Institut Max-Planck de psychiatrie de Munich.

La médecine personnalisée est aussi abordée au sein du Réseau national de recherche sur le génome (NGFN<sup>6</sup>), dont les priorités sont la recherche de causes génétiques pour des maladies répandues (système nerveux, cancers, infections, inflammations, maladies cardiovasculaires et métaboliques, maladies dues à des facteurs environnementaux), le développement de méthodes de diagnostic et de traitement et l'analyse de l'efficacité des traitements selon les patients. Il est divisé en deux champs d'action :

- NGFN-Plus, organisé en 26 réseaux de recherche intégrée en génomique, qui se concentre sur la compréhension des processus moléculaires liés à des maladies. Il bénéficie de € 141 millions du BMBF sur la période de 2008 à 2011.
- NGFN-Transfert, composé de huit alliances d'innovation (entreprises pharmaceutiques, universités, centre de recherche), qui est chargé de transférer la connaissance auprès des entreprises. Il bénéficie de € 12 millions du BMBF entre 2008 et 2011.

Le programme NGFN-Plus conduit notamment une étude génétique sur l'arrêt cardiaque (€ 10 millions de 2004-2013 avec 13 projets). L'objectif est d'avoir une approche « de la population aux mécanismes de la maladie » en s'intéressant à la génétique des populations, la génétique des systèmes modèles et la dissection moléculaire des grandes voies métaboliques. Ces derniers points font l'objet d'une action de NGFN-Transfert, tel que le projet « Metabolomics in heart failure as a novel diagnostic tool »<sup>7</sup> réalisé en collaboration avec une entreprise berlinoise (Metabolomic health GmbH<sup>8</sup>), et qui disposera de € 2 millions (2008-2011).

## **b. BioRN, le biocluster d'Heidelberg<sup>9</sup>**

Avec pour thème « Médecine personnalisée contre le cancer : une médecine basée sur les cellules et les molécules », BioRN<sup>10,11</sup> remporte en 2008 la compétition des clusters de pointe et bénéficie d'un budget de € 80 millions provenant pour moitié de fonds publics et

<sup>5</sup> Cette initiative, « Health 3.0 », visait à étendre la médecine personnalisée à la cardiologie.

<sup>6</sup> Site internet du NGFN : <http://www.ngfn.de/en/>

<sup>7</sup> Description du projet sur le site du NGFN : <http://www.ngfn.de/en/herzsignaturen.html>

<sup>8</sup> Site internet de l'entreprise : [www.metanomics-health.de](http://www.metanomics-health.de)

<sup>9</sup> Personne rencontrée : Dr. Armin Pscherer, Head Project and Science Management & BioRN Innovation Center

<sup>10</sup> « Le biocluster de Heidelberg », Note du SST de Berlin – 08/11/2011 - [http://www.science-allemande.fr/fr/wp-content/uploads/2010/12/11-128\\_biotechheidelberg-site.pdf](http://www.science-allemande.fr/fr/wp-content/uploads/2010/12/11-128_biotechheidelberg-site.pdf)

<sup>11</sup> Site internet de BioRN : <http://www.biorn.org/index.php?id=100>

pour moitié de l'industrie de la région (2008-2013). BioRN répertorie environ 200 acteurs principaux du développement des biotechnologies dans un rayon de 30 kilomètres autour de Heidelberg et incluant Darmstadt, Mannheim et Ludwigshafen.

Le développement du biocluster de la région de Heidelberg s'appuie sur 6 grands établissements de recherche et universités dont l'excellence est maintenant reconnue : le Centre Helmholtz de recherche sur le cancer (DKFZ<sup>12</sup> - 2500 employés), l'Université de Heidelberg, université d'élite<sup>13</sup> dans le cadre de la compétition Initiative d'excellence<sup>14</sup> du gouvernement fédéral mise en place en 2005 pour faire émerger les meilleures universités allemandes, la Clinique universitaire de l'Université de Heidelberg<sup>15</sup>, le Laboratoire européen de biologie moléculaire (EMBL<sup>16</sup> - 1400 employés) et le NCT.

Plusieurs campus regroupent une grande partie des acteurs industriels mais le principal se situe à Heidelberg (Heidelberg Life Science Campus Neuenheimer Feld<sup>17</sup>). Environ 80 PME de biotechnologie sont recensées dans la région (avec un total de 3100 employés) auxquelles se rajoutent trois grandes entreprises avec un total de 16.000 emplois (Roche à Mannheim, Merck Serono à Darmstadt, Abbott à Ludwigshafen).

La région a aussi été à l'origine du premier parc technologique (1984) en Allemagne avec 50.000 m<sup>2</sup> de laboratoires et d'espaces de bureau. Un nouveau campus est en construction sur une vingtaine d'hectares au sud de la gare de Heidelberg (Heidelberg II avec 19.000 m<sup>2</sup> de laboratoires et espaces de bureau pour un investissement de € 100 millions<sup>18</sup>).

La gestion du cluster est assurée par BioRN Cluster Management GmbH, dont les cinq activités principales sont :

- **BioRN Incubator** : cet incubateur virtuel a pour but de développer des projets biopharmaceutiques de PME de la phase préclinique ou clinique précoce à la maturation industrielle pour un montant de € 39 millions.
- **BioRN Stammzell-Netzwerk** : à travers des projets collaboratifs, de nouveaux résultats de la recherche doivent être brevetés et poursuivis dans le but de créer de nouveaux médicaments à l'aide de l'industrie pour un montant de € 20 millions. Le réseau a notamment mené à la création d'HI-STEM (Institut d'Heidelberg pour la technologie des cellules souches et la médecine expérimentale), une structure issue d'un partenariat public-privé (DKFZ, BioRN et Fondation Dietmar Hopp).

---

<sup>12</sup> Site internet du DKFZ : [www.dkfz.de](http://www.dkfz.de)

<sup>13</sup> Classée dans les 45 premières universités dans le domaine des sciences de la vie en 2010. QS World University Ranking.

<sup>14</sup> Dans le but d'accroître la flexibilité, la compétitivité et la qualité de sa recherche, l'Allemagne a choisi en 2005 de renforcer la recherche universitaire et de créer des pôles universitaires d'excellence, ce qui a été mis en œuvre par le programme Initiative d'excellence. Mené sous l'égide de la DFG et du Wissenschaftsrat (Conseil scientifique), ce programme de financement qui s'étend sur une période de 5 ans (2007-2012) doit mobiliser la somme de € 1,9 milliards (75% à la charge du Bund, les 25% restants à la charge des Länder). Plus d'informations : <http://www.science-allemande.fr/fr/la-recherche-en-allemande/reformes-actuelles-du-systeme-de-recherche/>

<sup>15</sup> 10.000 employés, budget annuel de €1 milliard, 2000 lits.

<sup>16</sup> Site internet d'EMBL Heidelberg : <http://www.embl.de/>

<sup>17</sup> 140 hectares.

<sup>18</sup> Dont un don privé en provenance d'un investisseur américain, ancien de l'université de Heidelberg.

- **BioRN Biomarker Center**<sup>19</sup> : le centre rassemble des groupes de recherche de l'industrie et du monde académique qui caractérisent de nouveaux biomarqueurs pour le développement de nouvelles méthodes de diagnostic (€ 16 millions).
- **BioRN Academy** : l'initiative vise à former des diplômés des sciences de la vie à l'entrepreneuriat (création d'entreprises, coaching pour présentation auprès des industriels...). L'objectif est d'arriver à former les 600 groupes de recherche de la région d'ici à fin 2013. Pour cela, le cluster déboursa € 2 millions.
- **BioRN Cluster Management** : Les partenaires de ce projet proposent des services pour le développement et le management du cluster (attractivité, création de réseaux internes, communication...). (€ 3 millions)

En ayant eu la possibilité de rencontrer un industriel directement impliqué dans la recherche, la découverte et la validation de biomarqueurs chez Roche (Manager of R&D chez Roche Diagnostics GmbH), tout en ayant pris la charge d'organiser le programme BioRN Biomarker Center, la valeur ajoutée du cluster de pointe a pu être mieux perçue. Ainsi, pour Roche, les projets engagés auraient été beaucoup trop innovants et risqués sans un soutien extérieur. De même, au moins 50% des projets menés par Merck dans le cadre du cluster ne l'auraient pas été par Merck seul.

### c. m4, le biocluster de Munich<sup>20</sup>

BioM<sup>21,22</sup> suit la même voie que BioRN en 2010 avec la création de son cluster de pointe m4<sup>23</sup> « Médecine personnalisée et Thérapies ciblées » et rassemble € 40 millions du BMBF, € 45 millions de l'industrie et € 15 millions du Land de Bavière (2010-2015). Le sigle m4 correspond au fait que le cluster se base sur les interactions entre quatre types de partenaires forts : la recherche académique à Munich, les entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques à Munich, les hôpitaux à Munich et les professionnels du management de cluster à Munich. L'objectif est de combler les manques dans la chaîne de valorisation, optimiser le processus d'innovation et accroître les capacités de management de BioM.

Le développement du biocluster de la région de Munich s'appuie sur de grands établissements de recherche dont l'excellence est maintenant reconnue : le centre Helmholtz de recherche sur l'environnement et la santé (HMZ), trois instituts du Max-Planck (biochimie, psychiatrie, neurosciences), l'Université Ludwig-Maximilian (LMU), université d'élite dans le cadre de la compétition Initiative d'excellence, et sa Clinique universitaire de Großhadern, l'Université Technique de Munich (TUM), autre université d'avenir, et sa Clinique Klinik rechts der Isar, les instituts Fraunhofer et leur réseau créé en 2001 « groupement pour les sciences de la vie », deux écoles supérieures spécialisées (Hochschule München, FH Weihenstephan)...

<sup>19</sup> Personne rencontrée : Dr. Erhard Fernholz, responsable du programme « BioRN Biomarker Center » et chef de projet R&D chez Roche Diagnostics GmbH.

<sup>20</sup> Personne rencontrée : Prof. Horst Domdey, CEO BioM Biotech Cluster Development

<sup>21</sup> Site internet de BioM : <http://www.bio-m.org/en/index.html>

<sup>22</sup> « Le biocluster de Munich », Note du SST de Berlin – 06/05/2010 - [http://www.science-allemande.fr/fr/wp-content/uploads/2011/02/10-052-Diff\\_biotechmunich.pdf](http://www.science-allemande.fr/fr/wp-content/uploads/2011/02/10-052-Diff_biotechmunich.pdf)

<sup>23</sup> Site internet de m4 : <http://www.m4.de/en/index.html>

Deux campus, l'un plus spécialisé dans les biotechnologies concernant la santé humaine (Martinsried), l'autre dans les biotechnologies appliquées à l'agriculture, l'environnement et l'alimentation (Weihenstephan) regroupent une grande partie des acteurs industriels. Dans la région de Munich, on comptait en 2008 plus de 130 PME de biotechnologie employant 2.600 personnes. On estimait aussi à 3.200 le nombre d'employés dans les biotechnologies en Bavière (le deuxième pôle étant la région de Ratisbonne). A cela se rajoute un grand nombre d'employés travaillant dans les 53 CROs, les 80 entreprises dans le domaine de la pharmacie et des biotechnologies, les sociétés de service, et on estime à 22.000 les personnes travaillant dans l'industrie des sciences du vivant en Bavière ou 30.000 si l'on inclut les universités et laboratoires de recherche académique.

BioM Biotech Cluster Development (BioM) coordonne les activités du cluster m4 :

- **m4 Biobank Alliance<sup>24</sup>** : l'initiative doit permettre la mise en place d'une biobanque virtuelle avec accès centralisé pour les industries pharmaceutiques et la recherche académique. Cette approche, que les managers du cluster considèrent comme un élément clef pour l'identification de biomarqueurs, consacrera € 5 millions pendant la période de financement de m4.
- **m4 Data Integration System<sup>25</sup>** : l'objectif de ce programme est de créer un portail central de communication et de gestion des données, tout en assurant une sécurisation de ces dernières. Le problème majeur à résoudre est le management de l'identité et du consentement du patient tout en conservant l'anonymat.
- **m4 Trial Service Center<sup>26</sup>** : le centre propose des services et conseils concernant le recrutement et la stratification de patients dans le but de favoriser l'aspect translationnel de la recherche à l'interface entre préclinique et clinique. Le projet a été initié par le MRI<sup>27</sup> (Klinik Rechts des Isar) de la LMU. Le Trial Service Center ne se considère pas comme une CRO mais bien comme une structure à un niveau intermédiaire agissant comme facilitateur.
- **m4 eAcademy** : la plateforme d'apprentissage en ligne doit permettre de former les professionnels du domaine de la médecine personnalisée au management ou à la R&D.
- **m4 Scouting & Incubation<sup>28</sup>** : L'objectif est de favoriser l'innovation en médecine personnalisée par des projets de recherche académique à fort potentiel qui doivent être identifiés et transférés rapidement en solutions commercialisables attractives pour l'industrie. Des « scouts » ont été intégrés dans les différents établissements de recherche (LMU, TUM...) pour faire émerger des projets avec l'aide de l'évaluation d'un cercle de mentors. € 8,5 millions seront distribués jusqu'en 2015 (Etat de

---

<sup>24</sup> Personne rencontrée : Prof. Heinz-Erich Wichmann, chef du projet « m4 Biobank Alliance » et Directeur de l'Institut d'épidémiologie du HMGU

<sup>25</sup> Personne rencontrée : Prof. Klaus Kuhm, chef du projet « m4 Data Integration System », Chaire d'informatique médicale, Clinique « Rechts der Isar », TUM

<sup>26</sup> Personnes rencontrées :  
Prof. Ulrich Mansmann, chef du projet « m4 Trial Service Center », Institut de traitement des informations médicales, de biométrie et d'épidémiologie (IBE), LMU  
Dr. Martin Sippel, coordination de projet au sein de « m4 Trial Service Center », Clinique « Rechts der Isar », TUM

<sup>27</sup> Site internet de la clinique : <http://www.mri.tum.de/>

<sup>28</sup> Personne rencontrée : Dr Regina Bach, chef de projet m4



Bavière) pour 5 projets (€ 0,5 million/projet/2 années) sélectionnés parmi les 80 dépôts de candidature.

Dans la distribution des fonds, une grande partie du budget est consacrée à des projets de R&D. Leur projet phare est le projet COR-1, un peptide cyclique qui neutraliserait simultanément les anticorps autoimmunes dirigés contre les récepteurs b-adrenergiques. Le projet est issu de la compétition Go-BIO<sup>29,30</sup> de l'université de Wurtzbourg et a donné lieu à une start-up à Martinsried. L'objectif est de stratifier la population et d'utiliser cette approche thérapeutique pour avoir 100% de résultats positifs.

## **2. Une structuration des biobanques régionales conduisant à une initiative nationale et européenne.**

Un objectif commun aux clusters m4 et BioRN est le rassemblement des biobanques de leur région (hôpitaux universitaires, cliniques privées...). Les biobanques sont en effet un point clé de la médecine personnalisée puisqu'elles permettent de rassembler les échantillons (sang, tissus...) prélevés sur les patients pour identifier des biomarqueurs prédictifs ou diagnostics et de définir des groupes de patients. Les études seront d'autant plus fructueuses que leurs sources seront larges, d'où la réunion des biobanques sur des zones géographiques de plus en plus étendues. Ceci implique une homogénéisation des données recueillies et des méthodes d'analyse et le développement de systèmes renforcés de protection de ces données.

Les deux clusters poursuivent un effort d'homogénéisation et d'anonymisation des données indépendamment l'un de l'autre : Munich avec la réunion de 24 biobanques et plus d'un million d'échantillons, Heidelberg en devenant la plus grosse banque de tissus en Europe établie sur la base de celle du NCT, déjà standardisée, accréditée et reconnue pour sa qualité. L'Allemagne met parallèlement en place un réseau national qui pourra s'intégrer au réseau européen Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI<sup>31</sup>).

### **a. L'exemple de l'Alliance Biobank du m4 à Munich**

L'objectif du projet est de rassembler toutes les biobanques de la région de Munich (24 biobanques avec 1 million d'échantillons - tissu, sérum, plasma, ADN, ARN...) et les informations associées sur les patients au sein d'une structure virtuelle ayant un standard unique et des critères communs de collection et d'utilisation des échantillons.

Les cadres juridique et éthique sont également uniformisés. Un standard élevé de qualité y est développé et implémenté pour les futures collections d'échantillons. Le but de l'Alliance est de créer les conditions nécessaires à une utilisation des biobanques qui corresponde aux besoins du marché et, ainsi, de pouvoir s'imposer en tant que modèle de bonnes pratiques d'exploitation dans le futur.

---

<sup>29</sup> GO-Bio est un mécanisme mis en place par le BMBF qui s'attache à développer l'innovation en biotechnologie en transformant une invention en innovation avec une maturité suffisante pour intéresser des investisseurs potentiels, un processus long qui constitue souvent une passerelle entre deux cultures pas toujours facile à établir, celle de la recherche académique et celle des enjeux industriels. Depuis sa création, le programme a financé 28 projets de maturation dans le domaine de la biologie pour un montant total de € 61,8 millions.

<sup>30</sup> « GO-Bio, programme de maturation dans le domaine des biotechnologies », note du SST de Berlin – 24/01/2011 - <http://www.science-allemande.fr/fr/wp-content/uploads/2011/02/GO-Bio-pour-le-site1.pdf>

<sup>31</sup> Site internet de la BBMRI : <http://www.bbmri.eu/>

L'Alliance met ainsi en place un accès central à toutes les biobanques des partenaires, des règles communes, un service de conseil sur l'utilisation des biobanques et la garantie d'une exigence de qualité. En plus de celles qui ont été rattachées au projet dès le début, d'autres biobanques de la région devraient par la suite être intégrées en particulier celles des cliniques de Munich (5 au total) et de la région de Ratisbonne. Cette plateforme est conçue comme un outil d'exploitation.

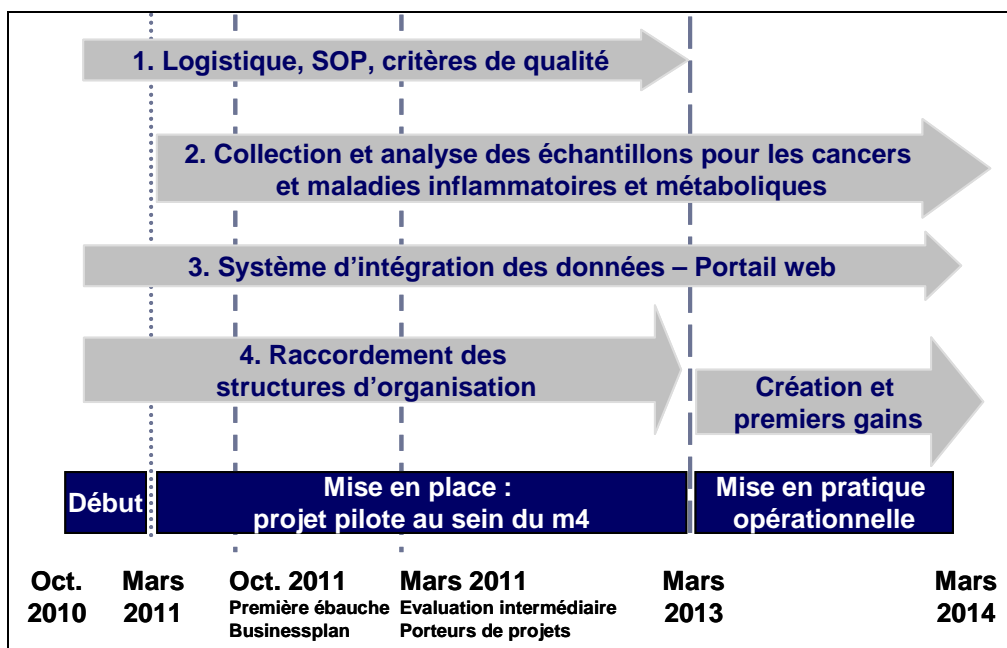
Tout ceci doit, entre autre, faciliter l'identification de biomarqueurs pour le développement de diagnostics compagnons associés à des thérapies. La validation de cibles pour le développement de substances actives doit également être soutenue. Ces biobanques ne seront, dans tous les cas, utilisées que dans le cadre de recherches et non à but médical.

<b>Institution</b>	<b>Maladies principales</b>	<b>Nature des échantillons</b>
Banque de tissus de la TUM	Cancers, maladies inflammatoires et métaboliques	Tissus, sang, ADN, ARN
Banque de la Clinique de chirurgie de la LMU	Cancers, maladies inflammatoires	Tissus, sang, ADN, ARN
Institut de pathologie de la LMU	Cancers	Tissus, sang, ADN, ARN
Institut de recherche sur les AVC et la démence de la LMU	Démence	Sang, ADN, ARN
Clinique médicale I de la LMU	Mort subite cardiaque	Sang, ADN, ARN

Biobanques impliquées dans la première étape de regroupement<sup>32</sup>

Le projet est très imbriqué dans les autres activités du cluster, et notamment, celles du « m4 Data Integration System ». Celui-ci a en effet pour objectif de développer un système de collection (cryptage, système de codes-barres, intégration des données de différentes sources), stockage (sécurité du serveur) et utilisation (portail de recherche d'échantillons) des données performant et sécurisé pour le bon fonctionnement des biobanques.

<sup>32</sup> Source : « Biobank Alliance des m4-Spitzenclusters München », Laborwelt – 12. Jahrgang – Nr. 4/2011



Agenda de mise en place de la biobanque commune<sup>33</sup>

Au moment de la visite, la réunion des biobanques avait débuté, mais les coordinateurs attendaient la mise en place de standards établis pour lancer la collecte commune de nouveaux échantillons documentés et annotés. L'un des objectifs serait, à terme, de collecter systématiquement, sous réserve d'accord du patient, des échantillons de sang lors de la collecte d'échantillons de tissu. Un suivi actif du patient et une complémentation des données collectées permettrait aussi de renforcer la qualité et l'utilité de celles-ci. Un des projets de l'alliance est de réaliser des analyses métabolomique, protéomique et génétique systématiques sur les futurs échantillons collectés pour enrichir la base de données avec des informations fiables tirées d'échantillons jeunes.

Au niveau fédéral, l'Alliance est membre du Registre allemand des biobanques<sup>34</sup> et, au niveau européen, de l'Infrastructure de recherche de ressources des biobanques et biomoléculaires (BBMRI).

#### b. Le soutien du BMBF à la structuration des biobanques en Allemagne

Le BMBF finance par ailleurs une initiative nationale (National Biobank-Initiative – NBI) débutée en avril 2011, visant à l'intégration virtuelle de différentes biobanques géographiquement proches au sein de biobanques centralisées. L'objectif est de réunir les biobanques existantes et d'unifier le format de leurs données de manière à rassembler une masse critique d'informations de qualité permettant aux chercheurs d'identifier non seulement de nouveaux biomarqueurs diagnostics et pronostics, mais aussi de développer des méthodes de théranostique et diagnostic moléculaire permettant de stratifier les patients. Il faudra pour cela regrouper et harmoniser les données, définir des standards de qualité, des process, des directives éthiques et des formulaires-patient communs ainsi qu'un haut niveau de protection des données.

<sup>33</sup> Source : Site internet de m4.

<sup>34</sup> Site internet du registre : <http://www.biobanken.de/BiobankenRegisterEN/Registry.aspx>

€ 18 millions soutiendront les biobanques centralisées de Heidelberg, Würzburg, Kiel, Aix-la-Chapelle et Berlin entre 2011 et 2014. Même si l'Alliance Biobank du m4 de Munich ne fait pas partie des lauréats, elle a été associée au programme lors de la conférence de lancement où le modèle munichois a été présenté.

- A Kiel (Schleswig-Holstein), le réseau **PopGen 2.0** rassemblera 800.000 échantillons de patients pseudonymisés provenant de six biobanques ainsi que des échantillons d'ADN congelés.
- **cBMB**, la banque de biomatériau centralisée d'Aix-la-Chapelle (Rhénanie du Nord-Westphalie) regroupera les 50.000 échantillons de dix banques locales.
- La **BioMaterialBank Heidelberg** (BMBH) sera quant à elle l'une des plus grandes banques de tissus centralisées d'Europe sur la base de celle du NCT qui comprend déjà 500.000 échantillons fixés au formol, plus de 21.000 congelés et de nombreuses micro-puces de tissu. Des biobanques de fluides corporels doivent y être intégrées et certifiées d'ici 2015. Cette expertise sera utilisée pour bâtir des biobanques dans d'autres pathologies telles que les maladies cardiovasculaires. Elles devront inclure les données sur les animaux modèles (souris, poisson zèbre, modèles animaux ayant un intérêt pour les études humaines...).
- A Würzburg (Bavière), des échantillons d'ADN, de fluides corporels et de tissus seront rassemblés au sein de la banque interdisciplinaire de biomatériau et données (**IBDW**).
- La biobanque centrale de la Charité (**Ze-Banc**) de Berlin stockera, physiquement cette fois-ci, tous les échantillons des dix banques participantes en un seul lieu : elle atteindra ainsi un total de plus d'un million d'échantillons fixés au formol et plus de 50.000 congelés.

Un des acteurs centraux de cette initiative est la TMF (Plateforme de technologie et de méthode pour la mise en réseau de la recherche médicale<sup>35</sup>) qui fait office de plateforme de communication et de mise en réseau pour les biobanques au niveau national. Son registre de biobanques doit, dans le futur, permettre aux chercheurs de consulter en ligne la disponibilité en échantillons et les projets menés en relation avec les biobanques.

L'objectif à long terme de l'initiative nationale est de faciliter l'intégration des biobanques allemandes au niveau européen. A cet effet, la BBMRI est une biobanque paneuropéenne en cours de création. Il semble que Munich pourrait imposer son concept de protection des données des patients à la BBMRI et, par là, au futur réseau de biobanques national allemand. Les dirigeants du projet biobanque de Munich font notamment partie des représentants allemands à la BBMRI.

### 3. L'enjeu de la stratification de la population.

La médecine personnalisée repose sur le concept de stratification de la population en groupes de patients, auxquels on pourrait faire correspondre un même traitement. Les biobanques sont un moyen de parvenir à cette division en donnant la possibilité d'analyser de vastes quantités de données issues de prélèvements sur des individus. Ces données peuvent également provenir d'études de cohortes qui permettent de collecter des

---

<sup>35</sup> Site internet de la TMF : <http://www.tmf-ev.de/EnglishSite/Home.aspx>

informations sur une population très diversifiée. A partir des biobanques, des biomarqueurs peuvent être identifiés. Un panel de biomarqueurs correspondra à un facteur de risque pour une maladie ou à une sous-forme de maladie à laquelle conviendra un traitement particulier. A terme, l'objectif est donc de pouvoir, à partir d'analyses précises des biomarqueurs (entre autres génétiques) de chaque patient, lui faire correspondre une thérapie adaptée.

#### **a. La mise en place d'une cohorte de 200.000 individus<sup>36</sup>**

Sous la responsabilité de la Communauté Helmholtz, le gouvernement allemand s'est lancé dans l'établissement d'une cohorte nationale, la Cohorte Nationale Allemande (CNA)<sup>37,38</sup>. Elle sera constituée de 200.000 individus recrutés entre 2011 et 2016 et dont le suivi sera assuré de 2016 à 2023. La CNA comporte 11 centres de recrutement dont l'un se trouve à Heidelberg.

Doté d'un budget de € 150 à 200 millions, le projet vise à identifier les causes et les facteurs de risques (génétique, liés à l'environnement, au style de vie et aux inégalités de santé sociales et territoriales) des grandes pathologies de société et du vieillissement et permettre ainsi le développement de moyens de prévention et de thérapies. Par exemple, 40.000 de ces sujets seront soumis à un examen approfondi dont un volet d'imagerie du cerveau pour définir les sub-populations de malades d'Alzheimer et suivre l'évolution de la maladie.

#### **b. Des biomarqueurs pour une médecine personnalisée performante**

La découverte de biomarqueurs est à la base de la médecine personnalisée et chacun des clusters possède un projet ciblant la découverte et la validation de ceux-ci. Si de nombreux biomarqueurs potentiels ont d'ores et déjà été identifiés, seule une minorité (moins de 1% en oncologie) a été validée et est réellement utilisée au niveau clinique.

Au niveau industriel, le choix d'un biomarqueur particulier à développer représente un enjeu considérable et un investissement important (€ 50 million pour atteindre la phase II de développement clinique) incompatible avec la multiplication des candidats potentiels. L'industrie attend donc des académiques qu'ils valident des biomarqueurs pour pouvoir se lancer dans le développement de méthodes de diagnostics et de thérapies associées.

C'est l'approche choisie par le biocluster de Heidelberg (BioRN) qui consacre € 16 millions pour la période 2008-2013 à l'identification et à la validation de biomarqueurs spécifiques en partenariat avec l'industrie (Roche, Febit biomed<sup>39</sup>, MTM laboratories, Merck, ...) au sein de son projet « BioRN Biomarker Center ». Les programmes présentés par le BioRN Biomarker Center s'attachent à utiliser les cellules tumorales circulantes comme détection précoce (biopsie liquide) et pour suivre la progression de la maladie (Roche), utiliser les miRNA circulant (Febit), utiliser le biomarqueur p60 du cancer cervical (MTM) ou un projet sur la toxicité hépatique. En termes de gouvernance, l'évaluation de ces projets se

---

<sup>36</sup> Personne rencontrée : Prof. Erich Wichmann, coordinateur et représentant officiel de la CNA

<sup>37</sup> Site internet de la CNA : [http://www.nationale-kohorte.de/index\\_en.html](http://www.nationale-kohorte.de/index_en.html)

<sup>38</sup> « Résultats du groupe de travail « Cohortes » du quatrième forum franco-allemand de la recherche. », Note du SST de Berlin - 04/11/2011 - [http://www.science-allemande.fr/fr/wp-content/uploads/2012/01/Dossier-cohortes-janv-2012\\_Cohortes.pdf](http://www.science-allemande.fr/fr/wp-content/uploads/2012/01/Dossier-cohortes-janv-2012_Cohortes.pdf)

<sup>39</sup> Renommé « Comprehensive Biomarker Center GmbH » (CBC)

fait par un comité mixte académique-industriel qui analyse à mi-parcours l'état d'avancement des projets.

Le Centre de découverte de biomarqueurs (bdc<sup>40</sup>) de Heidelberg, initié par l'entreprise Febit biomed, fait partie intégrante de ce projet et met à disposition de tous les membres du cluster une infrastructure permettant la découverte et la validation de biomarqueurs génomiques et la classification des tumeurs grâce aux profils moléculaires et aux technologies de séquençage « next generation ».

### **c. L'exemple du NCT : miser sur le patrimoine génétique de chaque patient<sup>41</sup>**

Le NCT de Heidelberg est une structure regroupant recherche et soins, commune au DKFZ, à la Clinique universitaire de Heidelberg et à la Fondation allemande de lutte contre le cancer (Deutsche Krebshilfe). Il a accueilli 10.000 nouveaux patients en 2011 et traité plus de 16.000 patients en 2009. L'objectif du NCT est de mettre sous un même toit chaque essai clinique et chaque patient. Les domaines de recherche dans lesquels le NCT est actif sont : diagnostic moléculaire, immunothérapie, radio-oncologie, nouvelles thérapies...

Au même titre que l'élaboration de biobanques, l'enjeu de la stratification des populations de malades passe par la connaissance du patrimoine génétique des différents patients. Le NCT prévoit un changement de paradigme dans le diagnostic des cancers avec une substitution de l'imagerie du cancer du patient à une image du génome du cancer du patient par des méthodes moléculaires. Il planifie le séquençage de toutes les tumeurs de tous les patients à partir de 2015<sup>42</sup> et la définition d'un profil génomique pour chaque patient atteint de cancer. Il n'était pas clair si le NCT bénéficiera des nouvelles capacités de séquençage installées au DKFZ de Heidelberg en partenariat avec l'entreprise américaine Life Technologies (10 séquenceurs à haut débit)<sup>43</sup>, mais il a été mentionné 5 HiSeq 2000 d'Illumina (HiSeq 10 Solid) installés à l'université de Heidelberg.

Le goulot d'étranglement réside dans l'analyse de données et Heidelberg s'est équipé pour cela de capacités d'analyse bioinformatique. Le biopôle comprend par ailleurs un centre d'excellence en biologie des systèmes, BioQuant<sup>44</sup>, pour l'intégration de toutes les données issues de la recherche en génomique. BioQuant bénéficie de la plus grande infrastructure informatique dédiée aux sciences de la vie en Allemagne (10 petabytes<sup>45</sup>) et une chaire de bioinformatique va y être prochainement installée.

---

<sup>40</sup> Site internet du bdc : <http://www.bdc-heidelberg.com>

<sup>41</sup> Personnes rencontrées :  
Prof. Christof von Kalle, Directeur du NCT et du département d'oncologie translationnelle du NCT  
Prof. Hanno Glimm, Département d'oncologie translationnelle, NCT

<sup>42</sup> « Une avancée prometteuse dans la recherche sur le cancer », BE Allemagne 558 – 08/02/2012 - <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/69077.htm>

<sup>43</sup> « La plus grande capacité allemande de séquençage génétique sera développée à Heidelberg » - BE Allemagne 488 - 24/06/2010. <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/063/63732.htm>

<sup>44</sup> « La biologie des systèmes en Allemagne », Note du SST de Berlin – mars 2011 - [http://www.science-allemande.fr/fr/wp-content/uploads/2011/03/11-020\\_BiologieSyst%C3%A8meDossier.pdf](http://www.science-allemande.fr/fr/wp-content/uploads/2011/03/11-020_BiologieSyst%C3%A8meDossier.pdf)

<sup>45</sup> « Une capacité de stockage de plusieurs petabytes prévue pour l'Université d'Heidelberg » - BE Allemagne 464 - 17/12/2009. <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/061/61605.htm>

L'objectif du NCT est d'être en mesure d'identifier des cohortes de malades stratifiées, définies génétiquement et de développer des stratégies thérapeutiques ciblées en accroissant les essais cliniques.

Un volet de formation est aussi inclus dans le programme de NCT puisqu'ils veulent initier de jeunes scientifiques et médecins à l'approche de recherche translationnelle conduite à Heidelberg.

Enfin, cette stratégie de séquençage systématique des patients sera aussi utilisée dans le domaine du cardiovasculaire au sein du département de médecine interne de la clinique universitaire de Heidelberg<sup>46</sup> en s'appuyant sur les capacités en séquençage apportées par les HiSeq.

#### **d. Consortium International de Génomique des Cancers<sup>47</sup>.**

Le réseau NGFN participe au Consortium international de génomique des cancers<sup>48,49</sup> (ICGC) à travers trois projets :

- le projet PedBrain Tumor<sup>50,51</sup> mené par le DKFZ qui cherche à appliquer les principes de la médecine personnalisée au médulloblastome et à l'astrocytome pilocytique chez les enfants. Il a débuté en 2008 et concerne 600 séquences dans lesquelles il s'agit de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques et de stratifier les patients. Quatre sous-groupes moléculaires ont déjà été définis basés sur les critères démographiques, de données cliniques, la génétique et l'expression génétique.
- le projet cancer de la prostate<sup>52</sup>, coordonné par le DKFZ, ainsi que les cliniques universitaires et l'hôpital Martini de Hambourg-Eppendorf et dont le but est de décoder le génome complet des tumeurs de la prostate et de tissus contrôles d'hommes de moins de 50 ans pour, in fine, établir la carte des mutations génétiques du cancer de la prostate.

---

<sup>46</sup> Personne rencontrée : Dr. Tanja M. Weis, Département de médecine interne de la Clinique universitaire de Heidelberg, coordinateur scientifique et CEO du « Heart Failure Network » du NGFN

<sup>47</sup> Personnes rencontrées :  
Prof. Holger Sültmann, chef du groupe de Recherche en génomique des cancers, DKFZ et NCT, Coordinateur du projet « cancer de la prostate » d'ICGC  
Dr. David Jones, Coordinateur données pour le projet PedBrain Tumor de l'ICGC, Département de génétique moléculaire, DKFZ

<sup>48</sup> Site internet de l'ICGC : <http://www.icgc.org/>

<sup>49</sup> Résumé des participations allemandes à l'ICGC sur le site du NGFN :  
[http://www.ngfn.de/en/international\\_cancer\\_genome\\_consortium.html](http://www.ngfn.de/en/international_cancer_genome_consortium.html)

<sup>50</sup> Plus d'informations sur le projet PedBrain Tumor : <http://www.icgc.org/icgc/cgp/62/345/822>

<sup>51</sup> Résultat récent du projet : « Mutation des histones dans les glioblastomes », BE Allemagne 557 – 02/02/2011 - <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/68999.htm>

<sup>52</sup> Plus d'informations sur le projet cancer de la prostate : <http://www.icgc.org/icgc/cgp/70/345/53039>

- le projet lymphome malin<sup>53</sup>, coordonné par l'Université Christian Albrechts de Kiel (Schleswig-Holstein) et qui vise à identifier les mutations spécifiques à chaque tumeur dans les lymphomes malins à cellules B du centre germinatif.

Le BMBF et l'association allemande d'aide contre le cancer (Deutsche Krebshilfe) financent les études dans la cadre d'ICGC à hauteur de € 15 millions pour la période de 2010 à 2015.

#### **4. Une volonté de translation et de transfert de technologies.**

Les programmes de médecine personnalisée conduits à Heidelberg et Munich ont tous pour objectif de favoriser la recherche translationnelle et clinique.

##### **a. La recherche translationnelle au NCT**

Pour se faire, le NCT de Heidelberg a été organisé de telle façon que patients, médecins des différentes cliniques et chercheurs évoluent au sein du même lieu. Sur les 10.000 nouveaux patients admis en 2011, 10% ont été inclus dans des essais cliniques (plus de 50 essais en cours).

L'association allemande d'aide contre le cancer (Deutsche Krebshilfe) a soutenu la mise en place de onze Centres de pointe en oncologie (Onkologische Spitzenzentren) à Dresde, Cologne/Bonn, Tübingen, Heidelberg, Berlin, Erlangen/Nuremberg, Essen, Francfort, Hambourg, Ulm et Würzburg, dont le NCT, sur le modèle des « Comprehensive Cancer Center » développés aux Etats-Unis. Les dix autres centres suivent les directives établies au NCT en matière de médecine translationnelle.

Le modèle de recherche translationnelle en médecine personnalisée en oncologie a par ailleurs permis de créer le Consortium allemand de recherche translationnelle sur le cancer (DKTK), l'un des 6 centres nationaux de recherche en santé<sup>54,55</sup> mis en place par le BMBF depuis juin 2009.

##### **b. L'exemple d'HEURECA<sup>56</sup>**

Dans le cadre de la mise en place du Centre allemand de recherche sur les maladies cardio-vasculaire (DZHK), également l'un des 6 centres nationaux de recherche en santé, € 5,8 millions (2011-2015) seront consacrés à la construction d'un nouveau bâtiment abritant l'Heidelberg University Research Centre for Cardiomyopathies and Arrhythmias (HEURECA)

<sup>53</sup> Plus d'informations sur le projet lymphome malin : <http://www.icgc.org/icgc/cgp/64/345/53049>

<sup>54</sup> Depuis le milieu de l'année 2009, l'Allemagne a lancé une initiative d'envergure pour structurer la recherche en santé autour de 6 pathologies majeures en créant des centres de recherche nationaux. En confiant à un organisme fédéral, la Helmholtz, la coordination et la programmation scientifique en collaboration avec des instituts de recherche et quelques universités médicales, l'Allemagne s'attache à développer, de façon stratégique et structurée, une recherche en santé sur le long terme.

<sup>55</sup> « Centres nationaux de recherche en santé : annonce des quatre derniers centres », Note du SST de Berlin – avril 2011 - [http://www.science-allemande.fr/fr/wp-content/uploads/2010/12/11-035\\_Site\\_centres-allemands-recherche-sante.pdf](http://www.science-allemande.fr/fr/wp-content/uploads/2010/12/11-035_Site_centres-allemands-recherche-sante.pdf)

<sup>56</sup> Personne rencontrée : Dr. Tanja M. Weis, représentante du Prof. Hugo Katus, Directeur du Département de médecine interne de la Clinique universitaire de Heidelberg et coordinateur du site d'Heidelberg/Mannheim pour le Centre allemand de recherche pour les maladies cardio-vasculaire (DZHK)



sur le nouveau campus Bahnstadt au sud de la ville. Ce nouveau centre de recherche en cardio-vasculaire regroupera des équipes des différents participants au DZHK (Cliniques universitaires de Heidelberg et Mannheim, EMBL, DKFZ...).

Au cœur du programme « From genes to translation », l'unité de recherche « Epigenomic Unit » d'HEURECA permettra d'intégrer l'analyse moléculaire à une approche translationnelle (diagnostique et thérapeutique) en collaboration avec le NCT.

### **c. Les structures de transfert de technologies au sein des clusters**

Chacun des clusters possède une structure d'incubation, de soutien aux coopérations entre entreprises pharmaceutiques, sociétés de biotechnologie et instituts académiques. Ceci permet d'améliorer le passage de la recherche académique aux applications industrielles.

BioRN possède une structure virtuelle d'incubation (BioRN Incubator) pour développer des projets de PME ainsi qu'un centre d'innovation dont le but est de rapprocher la recherche académique des industries. Le centre rassemble les offres et demandes de coopération du milieu académique et de l'industrie et propose des partenariats, recherche de manière proactive des idées innovantes issues de la recherche académique ou de PME de biotechnologie, forme et encourage les chefs d'équipe académiques à coopérer avec l'industrie, et coordonne les coopérations de R&D translationnelles grâce à des logiciels et process développés en interne.

La structure « m4 Scouting & Incubation » de Munich est, quant à elle, issue de la mise en commun des moyens des organismes de transfert de technologie des universités, cliniques universitaires et instituts de recherche non-universitaires de la région. Les activités de « m4 Scouting » et « m4 Award » poursuivent le but d'identifier des résultats de recherche à fort potentiel innovant correspondant au marché ciblé par m4 et de les transférer rapidement et avec succès en solutions commercialisables attractives. Le « m4 Award » est en effet un concours qui récompense des projets de recherche appliquée dont le soutien (en 2011 : 250.000€/an pendant 2 ans ainsi que des formations et conseils d'une valeur de 30.000€) doit en principe mener à la création d'une entreprise. Le programme « m4 Incubation » met à disposition des financements ciblés et des aides à la gestion de projet. Le « m4 Science Club » est lui chargé de rapprocher les acteurs académiques et industriels. Ces initiatives sont soutenues par le Ministère bavarois des affaires économiques, des infrastructures, des transports et de la technologie (StMWIVT).

Dans le même esprit, le biocluster m4 a mis en place une structure d'aide au développement de la recherche translationnelle à l'interface entre recherche préclinique et le développement clinique : le m4 Trial Service Center.

Au sein de leurs projets « academy », les deux clusters proposent en outre tous deux de former des scientifiques à la gestion d'entreprise.

## **5. Des enjeux sociétaux et éthiques.**

Bien que de nombreuses agences de réglementation, systèmes d'assurance maladie, centres de soins, industries pharmaceutiques et patients attendent beaucoup de la médecine personnalisée, elle soulève aussi des enjeux sociétaux et éthiques de taille. Le Conseil

d'éthique allemand a publié en juillet 2010 des recommandations<sup>57</sup> concernant l'utilisation des biobanques (préservation du secret des biobanques, détermination des utilisations autorisées, implication des commissions d'éthique, garantie de la qualité, transparence des buts et des procédés...). D'ores et déjà, les établissements comme le NCT ont mis en place des protocoles pour la récolte d'échantillons (NCT MASTER<sup>58</sup> protocole) qui entend sous un seul et même consentement éclairé obtenir les autorisations pour les analyses moléculaires, le stockage des données, l'analyse clinique des données et la possibilité de recontacter pour des essais cliniques.

Les aspects économiques de la médecine personnalisée (coût pour les entreprises pharmaceutiques dont le nombre de clients par médicaments sera fortement réduit, élévation des dépenses pour les patients et caisses d'assurance maladie, réduction de la durée et du coût des essais cliniques...) et sociétaux (acceptation des analyses génétiques, protection des patients vis-à-vis des assurances et employeurs...) sont en revanche encore peu étudiés. Cependant, la réforme de la loi de santé en Allemagne demande que des tests d'efficacité comparative soient prescrits pour certains médicaments et exigera qu'une thérapie puisse démontrer une meilleure efficacité pour pouvoir être remboursée.

Le débat public sur la médecine personnalisée n'a pas débuté en Allemagne. Le Conseil National d'éthique entend s'intéresser à ce sujet pour répondre aux questions de protection des données et d'utilisation en santé publique de la médecine personnalisée. Bien plus larges sont les questions auxquelles la société allemande devra répondre : voulons nous tout savoir sur notre génome et nos caractéristiques moléculaires ? Sommes-nous prêts à partager cette information ? Voulons nous avoir une vue sur notre futur médical ? Sommes-nous prêts à adapter notre style de vie à notre génome ? Voulons-nous vivre une vie planifiée par la biologie ?

## Conclusions.

Consciente des enjeux que représente la médecine personnalisée pour la santé de nos sociétés (augmentation de l'efficacité des médicaments, réduction des effets secondaires, plus grande efficacité des essais cliniques et réduction de leur coût...), l'Allemagne a structuré sa recherche en médecine personnalisée avec les deux clusters d'Heidelberg et de Munich, et, tout récemment, avec le cluster de pointe C13 ImmunoPolis. Cette thématique fait par ailleurs partie intégrante de la stratégie Hightech 2020 du gouvernement fédéral (« Mieux diagnostiquer les maladies avec la médecine individuelle »<sup>59</sup>).

Du point de vue des biobanques, l'Allemagne semble se baser sur des expériences régionales pour étendre la meilleure des démarches au niveau national. Le BMBF a d'ores et déjà engagé le processus de centralisation au niveau fédéral puis européen avec son Initiative nationale des biobanques.

De façon à enrichir ces biobanques, la Cohorte Nationale Allemande analysera les données de 200.000 individus. Pour exploiter au mieux les biobanques, des structures visant à la découverte et à la validation de nouveaux biomarqueurs, enjeu clé de la médecine

---

<sup>57</sup> Prise de position du Conseil d'éthique allemand sur l'utilisation des biobanques (en français) : [http://www.ethikrat.org/files/der\\_avis\\_biobanques-humaines.pdf](http://www.ethikrat.org/files/der_avis_biobanques-humaines.pdf)

<sup>58</sup> MASTER pour "Molecularly Aid de Stratification for Tumor Eradication".

<sup>59</sup> « Présentation de la Stratégie High Tech 2020 du gouvernement allemand », Note du SST de Berlin – 20/07/2010 - <http://www.science-allemande.fr/fr/wp-content/uploads/2010/12/10-077-Hightech-Strategie-2020.pdf>

personnalisée, ont été mises en place et renforcées par des équipements informatiques performants.

L'Allemagne n'oublie pas l'impératif de développer des technologies qui correspondent à un réel besoin au niveau clinique, ni l'objectif de transfert des technologies développées aux patients. Les clusters ont ainsi mis en place des structures de translation et de transfert pour accompagner les chercheurs et les entreprises naissantes. C'est aussi dans cette optique de future implémentation clinique que l'Allemagne a commencé à réfléchir aux réglementations à mettre en place concernant les biobanques, et, plus généralement, la médecine personnalisée.