

## Faculté de Médecine

**PROJET : CLPIC\_Caractérisation des lésions préneoplasiques en vue d'une interception des cancers**

**Sections CNU 66**

**Caractérisation des lésions préneoplasiques en vue d'une interception des cancers**  
**Characterization of preneoplastic lesions for cancer interception**

### CONTACTS

- Enseignement/Teaching : Suzette Delalogue : [suzette.delalogue@gustaveroussy.fr](mailto:suzette.delalogue@gustaveroussy.fr)
- Recherche/Research : Suzette Delalogue et Fabrice André : [suzette.delalogue@gustaveroussy.fr](mailto:suzette.delalogue@gustaveroussy.fr)  
[fabrice.andre@gustaveroussy.fr](mailto:fabrice.andre@gustaveroussy.fr)

### DESCRIPTION

#### Contexte Général

*Enjeu sociétal* : Bien que de réels progrès aient été réalisés dans le domaine des thérapies médicamenteuses anticancéreuses, celles-ci n'ont pas été associées à ce jour à une transformation des survies des patients atteints de cancer. En effet, environ 10 Millions de personnes décèdent dans le monde par cancer, et les projections pour 2040 suggèrent qu'environ 20 M de personnes pourraient décéder de cancer. Ces forts taux de mortalité sont liés au fait que les cancers sont détectés tardivement dans leur grande majorité. La prévention des cancers, ainsi que leur détection précoce, est donc un enjeu de santé publique majeur. Le Plan Cancer National a défini la détection précoce et la prévention comme un domaine prioritaire. Ces objectifs recoupent les objectifs du plan européen de lutte contre le cancer. De plus, l'OMS précise que le meilleur moyen de réduire la morbidité et la mortalité par cancer est de dépister précocement la maladie.

*Contexte structurel et opportunité locale* : Dans ce contexte, Gustave Roussy a créé en 2021 une structure de soins appelée Interception entièrement dédiée à la prévention des cancers et à leur détection précoce. Cette structure de soins a déjà pris en charge plus de 1500 patients et a été labellisée « Tiers Lieu Santé numérique » par le plan France 2030. Cette structure pilotée par Gustave Roussy déploiera 14 satellites à travers la France pour devenir la structure de référence Nationale sur ce sujet prioritaire, et une des plus grosses structures Européennes. En s'investissant dans Interception, et compte tenu par ailleurs de son rôle dans la cohorte E3N, l'Université Paris Saclay et sa faculté de Médecine seraient parmi les leaders Internationaux sur le sujet de la prévention et la détection précoce du cancer.

*Contexte scientifique* : La recherche en prévention et détection précoce du cancer s'oriente aujourd'hui sur quatre axes. Le premier axe est la compréhension des mécanismes d'évolution d'une lésion précancéreuse vers un cancer. La compréhension de ces mécanismes pourrait d'une part permettre une détection locale et systémique, mais aussi découvrir de nouveaux médicaments permettant de bloquer cette transition. Les nouvelles technologies d'analyse spatiale permettent aujourd'hui d'analyser à l'échelle unicellulaire ces zones de transition microscopique entre une lésion préneoplasique et un cancer. A titre d'exemple, la barrière fibroblastique des cancers du sein *in situ* a été associée à une évolution plus importante vers le risque de cancer infiltrant (Risom et al, Cell, 2022). Le deuxième axe est celui de l'évaluation du risque de cancer, afin d'identifier les patients sur

lesquels concentrer les efforts de prévention et détection précoce. Les capacités de classer les cancers d'après leurs anomalies moléculaires permettent de mieux définir les facteurs de risque. A titre d'exemple, la pollution a été associée aux cancers du poumon avec mutations d'EGFR, mais pas forcément avec les autres sous types de cancers du poumon (Hill et al, Nature, 2023). Le troisième axe est celui de l'intervention thérapeutique à visée préventive. Cet axe est issu de la connaissance de la biologie du cancer associée à des facteurs de risque. A titre d'exemple, les virus de l'hépatite B, C et HPV ont été associés aux cancers hépatiques, du col de l'utérus et de la sphère ORL. Ceci a justifié des préventions via des vaccinations dans les populations à risque d'infection. Enfin, les développements technologiques ont permis le développement de dispositifs médicaux, notamment des biomarqueurs, permettant de détecter précocement les cancers. A titre d'exemple, la méthylation de l'ADN permet de détecter précocement environ 30 à 40% des cancers (Liu, Annals of Oncology, 2020).

Cette introduction montre que le champ médico-scientifique de la prévention / détection précoce du cancer commence à émerger grâce aux développements technologiques, à la capacité d'analyse de data, à la connaissance en biologie et au développement de structures de soins dédiées. Compte tenu de l'excellence de l'Université Paris Saclay sur ces quatre piliers, et notamment de la mise en oeuvre de la structure de soins Interception et de l'IHU PRISM sur l'oncologie moléculaire, il existe un fort rationnel pour créer une chaire de professeur junior. Elle sera rattachée à la Graduate school Life Science and Health.

### **Enseignement**

Le candidat développera le projet d'enseignement en lien avec le Dr Delaloue, responsable de la structure de soins Interception. Celui-ci aura plusieurs objectifs et plusieurs cibles. Le premier objectif est de proposer un enseignement post-universitaire aux médecins généralistes sur la forme d'un DU sur la prévention du cancer. Le deuxième objectif sera de diffuser largement un enseignement à la population générale via des séminaires itinérants. La formation des nouveaux métiers sera le troisième axe de l'enseignement et sera à visée des paramédicaux et des jeunes médecins développant une double expertise cancer et prévention. Enfin, la création d'un DU portant sur le versant recherche et innovation en oncologie prédictive sera explorée.

En parallèle de ces activités spécifiques au sujet de la prévention, le candidat participera aux activités de la faculté de médecine et de Gustave Roussy notamment les cours aux étudiants en médecine, l'encadrement d'internes, les DUs de carcinologie et médecine de précision.

### **Recherche**

Cette chaire permettra de développer le versant recherche translationnelle de la structure de soins Interception, et le versant détection précoce du cancer de l'IHU PRISM. Ce professeur junior aura pour but à la fois de structurer une équipe de recherche sur le sujet, et de réaliser le programme décrit ci-dessous. Afin de permettre ceci, un starting grant de 250 k€ lui sera attribué par l'IHU PRISM en plus des 200 k€ attribués par l'ANR.

### **Projet Scientifique :**

#### ***Workpackage I : Décrire le paysage moléculaire de la transition bénin-malin***

Dans ce workpackage, l'équipe réalisera l'analyse spatiale à l'échelle unicellulaire des zones de transition bénin-malin dans 200 lésions de cancers du sein, pancréas, carcinome hépatocellulaire, cancers pulmonaires, carcinomes liés à HPV, carcinomes coliques. Ceci sera réalisé à partir d'échantillons de la banque biologique de Gustave Roussy. Les échantillons seront profilés sur l'appareil CosMx récemment acquis par Gustave Roussy. Le financement du projet est assuré par l'IHU PRISM. L'analyse de données sera réalisée par l'IHU PRISM, en partenariat avec l'Université de Stanford.

#### ***Workpackage II : Découvrir de nouveaux facteurs de risque de cancer définis au niveau moléculaire.***

L'équipe réalisera le séquençage de 3 000 cancers (pancréas, colon, poumon) issus de la cohorte E3N afin d'identifier des associations entre des expositions et habitudes de vie et certains cancer définis

par leur profil mutationnel. L'étude sera ensuite étendue aux 17 000 cancers observés dans E3N. Le séquençage sera réalisé par un prestataire externe afin d'assurer les volumes, et les analyses seront réalisées par l'IHU PRISM. Ces séquençages seront financés par la Fondation Gustave Roussy

**Workpackage III : réaliser le profil des antigènes tumoraux et les associer aux modes de vie**

En s'appuyant sur les échantillons précédemment mentionnés, nous réaliserons le profil RNA seq des cancers. Ceci permettra de définir les antigènes tumoraux. Ces profils d'antigènes tumoraux seront associés aux habitudes de vie et aux exposants, afin de définir les ARN vaccinaux à administrer en prévention en fonction des facteurs de risque de cancer.

**Workpackage IV : développer des biomarqueurs de détection précoce du cancer**

La stratégie sera de travailler en partenariat avec des start-up ayant conçu des biomarqueurs de détection précoce du cancer, davantage que de concevoir nous-mêmes ces tests. A titre d'exemple, nous travaillerons avec Abbelight sur le développement d'un test caractérisant les vésicules extracellulaires circulantes. La même approche sera réalisée avec l'ADN tumoral circulant et d'autres marqueurs

**Workpackage V : Développer des études cliniques observationnelles et interventionnelles**

L'équipe développera l'étude LEAH, une grande étude prospective visant à collecter du matériel biologique chez >10 000 patients à fort risque de cancer. Elle aura par ailleurs la tâche de développer des études de phase II testant de nouvelles drogues à visée préventive. A titre d'exemple, la première étude portera sur l'utilisation des immunothérapies par anti PD1 chez les patients présentant un syndrome de Lynch.

Diffusion scientifique : la diffusion scientifique se fera essentiellement via les publications et les conférences.

Science ouverte : Le candidat est encouragé à publier ses articles dans des journaux en libre accès.

**Laboratoire(s) d'accueil : Prédicteurs moléculaires et nouvelles cibles en oncologie**

Label (UMR, EA, ...)	N°	Nbre de chercheurs	Nbre d'enseignants-chercheurs
UMR INSERM UPS Gustave Roussy	U 981	10	6

Mise en situation professionnelle (cocher la case) :  OUI  NON  
Si Oui :  publique  non-publique  
Sous forme de :  leçon(s)  séminaire de présentation de travaux

« L'audition peut comprendre [...] une ou plusieurs mises en situation professionnelle sur site ou à distance, sous forme notamment d'une ou plusieurs leçons sur un thème libre ou imposé, de séminaire de présentation de travaux de recherche ou de rencontre avec les étudiants ou les enseignants-chercheurs, chercheurs ou assimilés de l'unité de recherche ou d'enseignement dans laquelle le poste est ouvert. Cette mise en situation peut être publique dans les conditions prévues par l'avis de recrutement. Lors de ces phases de mise en situation, la commission de sélection agit en observateur et n'intervient que pour assurer le bon déroulement de la mise en situation. » art.10 du décret n° 2021-1710 du 17 décembre 2021

**JOB DESCRIPTION**

**General context**

➤ *Societal challenge*: Although real progress has been made in the field of anti-cancer drug therapies, these have not yet been associated with a transformation in the survival of cancer patients. Indeed, around 10 million people worldwide die of cancer, and projections for 2040 suggest that around 20 million could die of cancer. These high mortality rates are linked to the fact that the vast majority of

cancers are detected late. Cancer prevention and early detection is therefore a major public health issue. The National Cancer Plan has defined early detection and prevention as a priority area. These objectives overlap with those of the European Cancer Plan. In addition, the WHO states that the best way to reduce cancer morbidity and mortality is to detect the disease early.

- *Structural context and local opportunity:* Against this backdrop, Gustave Roussy has created in 2021 a care structure called Interception, entirely dedicated to cancer prevention and early detection. This care structure has already cared for over 1,500 patients and has been awarded the "Tiers Lieu Santé numérique" label by the France 2030 plan. Led by Gustave Roussy, this structure will deploy 14 satellites across France to become the national reference in this priority area, and one of the largest in Europe. By investing in Interception, and given its role in E3N cohort, Université Paris Saclay and its Faculty of Medicine would be among the international leaders in the field of cancer prevention and early detection.
- *Scientific background:* Research into cancer prevention and early detection is currently focused on four areas. The first is to understand the mechanisms by which precancerous lesions evolve into cancer. Understanding these mechanisms could not only enable local and systemic detection, but also the discovery of new drugs to block this transition. New spatial analysis technologies now make it possible to analyze these microscopic transition zones between a pre-neoplastic lesion and a cancer on a single-cell scale. For example, the fibroblastic barrier of in situ breast cancers has been associated with a greater risk of progression to invasive cancer (Risom et al, Cell, 2022). The second axis is cancer risk assessment, to identify patients on whom to focus prevention and early detection efforts. The ability to classify cancers according to their molecular abnormalities enables risk factors to be better defined. For example, pollution has been associated with lung cancers with EGFR mutations, but not necessarily with other subtypes of lung cancer (Hill et al, Nature, 2023). The third area is preventive therapeutic intervention. It is based on our knowledge of the biology of cancer associated with risk factors. For example, hepatitis B, C and HPV viruses have been associated with hepatic, cervical and ENT cancers. This has justified preventive measures through vaccinations in populations at risk of infection. Finally, technological developments have enabled the development of medical devices, notably biomarkers, for early detection of cancers. By way of example, DNA methylation enables early detection of around 30-40% of cancers (Liu, Annals of Oncology, 2020).

This introduction shows that the medical-scientific field of cancer prevention/early detection is beginning to emerge, thanks to technological developments, data analysis capacity, biological knowledge and the development of dedicated care structures. Given the excellence of Université Paris Saclay in these four areas, and in particular the implementation of the Interception care structure and the PRISM IHU in molecular oncology, there is a strong rationale for creating a junior professorship. It will be attached to the Graduate school Life Science and Health.

### **Teaching**

The candidate will develop the teaching project in conjunction with Dr Delalogue, head of the Interception care structure. The project will have several objectives and several targets. The first objective is to offer post-graduate teaching to general practitioners in the form of a DU on cancer prevention. The second objective will be to disseminate teaching to the general population via travelling seminars. Training for new professions will be the third focus, targeting paramedics and young doctors with dual expertise in cancer and prevention. Finally, the creation of a DU (post-graduate diploma) focusing on research and innovation in predictive oncology will be explored.

In parallel with these specific activities in the field of prevention, the candidate will participate in the activities of the Faculty of Medicine and Gustave Roussy, in particular courses for medical students, supervision of interns, DUs in carcinology and precision medicine.

### **Research**

This chair will help develop the translational research aspect of the Interception care structure, and

the early cancer detection aspect of the PRISM IHU. The aim of this junior professor will be both to structure a research team on the subject, and to carry out the program described below. To enable this, a starting grant of 250 k€ euros will be awarded by the IHU PRISM in addition to ANR funding of 200 k€.

Scientific project :

- **Workpackage I:** Describing the molecular landscape of the benign-malignant transition  
In this workpackage, the team will carry out single-cell spatial analysis of benign-malignant transition zones in 200 lesions of breast cancer, pancreatic cancer, hepatocellular carcinoma, lung cancer, HPV-related carcinoma and colonic carcinoma. This will be carried out using samples from Gustave Roussy's biological bank. Samples will be profiled on Gustave Roussy's recently acquired CosMx instrument. The project is funded by the IHU PRISM. Data analysis will be carried out by IHU PRISM, in partnership with Stanford University.
- **Workpackage II:** Discover new cancer risk factors defined at the molecular level.  
The team will sequence 3,000 cancers (pancreas, colon, lung) from the E3N cohort to identify associations between exposures and lifestyle habits and certain cancers defined by their mutational profile. The study will then be extended to the 17,000 cancers observed in E3N. Sequencing will be carried out by an external service provider to ensure volumes, and analysis will be carried out by the PRISM IHU. Sequencing will be financed by the Gustave Roussy Foundation.
- **Workpackage III:** Profiling tumor antigens and associating them with lifestyles  
Based on the above-mentioned samples, we will carry out RNA seq profiling of cancers. This will enable us to define tumor antigens. These tumor antigen profiles will be associated with lifestyle habits and exposures, in order to define the RNA vaccines to be administered for prevention based on cancer risk factors.
- **Workpackage IV:** Developing biomarkers for early cancer detection  
The strategy will be to work in partnership with start-ups that have developed biomarkers for early cancer detection, rather than designing these tests ourselves. For example, we will be working with Abbelight on the development of a test characterizing circulating extracellular vesicles. The same approach will be applied to circulating tumour DNA and other markers.
- **Workpackage V:** Developing observational and interventional clinical studies  
The team will develop the LEAH study, a large prospective study to collect biological material from >10,000 patients at high risk of cancer. It will also be responsible for developing Phase II studies testing new preventive drugs. For example, the first study will investigate the use of anti PD1 immunotherapies in patients with Lynch syndrome.

Scientific dissemination: scientific dissemination will take place mainly through publications and conferences.

Open Science: applicants are encouraged to publish their articles in open access journals.

**Host laboratory : Prédicteurs moléculaires et nouvelles cibles en oncologie (Molecular predictors and new targets in oncology)**

UMR	N°	Number of researchers	Number of professor-researchers
UMR INSERM UPS Gustave Roussy	U 981	10	6

- Professional simulation (tick box) :  YES  NO  
 If yes :  public  non-public  
 In the form of :  lesson(s)  seminar to present work

"The audition may include [...] one or more on-site or remote professional simulations, in particular in the form of one or more lessons on a free or compulsory theme, a seminar to present research work or a meeting with the students or teacher-researchers, researchers or similar staff of the research or teaching unit in which the post is open. This practical experience may be public under the conditions laid down in the recruitment notice. During these simulation phases, the selection committee acts as an observer and intervenes only to ensure that the simulation runs properly", art. 10 of Decree no. 2021-1710 of 17 December 2021.

### **Contrat faisant suite à la réussite au concours :**

Conformément au décret 2021-1710 du 17 déc. 2021 le candidat retenu sera amené à signer un contrat précisera sa date d'effet et la définition du poste occupé, ainsi que les éléments suivants :

- 1° La dénomination des fonctions exercées, celle de l'unité de recherche ou de la composante d'affectation, ainsi que celle du corps dans lequel l'agent a vocation à être titularisé ;
  - 2° La durée du contrat ;
  - 3° L'intitulé précis du projet de recherche et d'enseignement retenu qui fait l'objet de la convention de recherche et d'enseignement mentionnée à l'article 16 ;
  - 4° Les moyens garantis par l'autorité de recrutement pour la réalisation de ce projet de recherche et d'enseignement ;
  - 5° Le nom et la qualité de la personne désignée en qualité de référent scientifique ;
  - 6° Le montant de la rémunération brute mensuelle ;
  - 7° Les obligations de service d'enseignement et les objectifs à atteindre en matière de recherche ;
  - 8° Le cas échéant, les conditions particulières d'exercice de l'emploi de l'agent, notamment lorsque tout ou partie du projet de recherche et d'enseignement se déroule au sein d'un établissement partenaire.
- Dans un délai de deux mois à compter de la date de signature du contrat, la convention de recherche et d'enseignement prévue à l'article 16 du décret est annexée au contrat.

*L'Université Paris-Saclay est l'une des meilleures universités françaises et européennes, à la fois par la qualité de son offre de formation et de son corps enseignant, par la visibilité et la reconnaissance internationale de ses 275 laboratoires de recherche et leurs équipes, ainsi que par l'attention apportée, au quotidien et par tous ses personnels, à l'accueil, l'accompagnement, l'interculturalité et l'épanouissement de ses 65 000 étudiants. L'université Paris-Saclay est constituée de 10 composantes universitaires, de 4 grandes écoles (Agroparistech, CentraleSupélec, Institut d'Optique Graduate School, ENS Paris-Saclay), d'un prestigieux institut de mathématiques (Institut des Hautes Études Scientifiques) et s'appuie sur 6 des plus puissants organismes de recherche français (CEA, CNRS, INRAE, INRIA, INSERM et ONERA). Les deux universités de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines et d'Évry Val-d'Essonne y ont un statut d'universités intégrées. Ses étudiants, ses enseignants-chercheurs, ses personnels administratifs et techniques et ses partenaires évoluent dans un environnement privilégié, à quelques kilomètres de Paris, où se développent toutes les sciences, les technologies les plus en pointe, l'excellence académique, l'agriculture, le patrimoine historique et un dynamique tissu économique.*

Site : <https://www.universite-paris-saclay.fr>

**Candidature via l'application GALAXIE :**

<https://galaxie.enseignementsup-recherche.gouv.fr/antares/can/astree/index.jsp>