



## IntegraGen, Gustave Roussy, Evosciences : un partenariat unique pour la création d'une unité de séquençage clinique à très haut débit

**Gustave Roussy, implanté à Villejuif en région parisienne (94), est de longue date reconnu comme le premier centre de lutte et d'expertise globale contre le cancer en Europe, entièrement dédié aux patients. IntegraGen, dont le siège social et les laboratoires sont basés au Genopole d'Evry (91), s'impose en tant que numéro un français des services en génomique, expert dans le décryptage du génome et spécialiste du développement des tests de diagnostic moléculaire pour l'oncologie et l'autisme. La société Evosciences, enfin, se consacre depuis plus de 30 ans au financement, à la gestion et au négoce d'équipements de haute technologie.**

Ces trois équipes, riches d'une solide expérience et leaders dans leur domaine respectif, ont mis à profit leurs compétences et savoir-faire complémentaires dans le cadre d'un partenariat unique pour la création et l'exploitation d'une unité de séquençage clinique à très haut débit. Inaugurée le 26 mai dernier sur le site de Gustave Roussy, la nouvelle plate-forme marque le passage du domaine de la recherche avec la mise en évidence de biomarqueurs au domaine de la pratique clinique et permet ainsi un nouveau pas vers la médecine personnalisée. Laurence RIOT-LAMOTTE, directeur financier et administratif d'IntegraGen, et Ludwig KUBACKI, dirigeant d'Evosciences, témoignent...

**La Gazette du Laboratoire (LGdL) :**  
« Pouvez-vous nous rappeler la mission

première de l'entreprise et préciser les événements clés qui ont marqué ces trois dernières années ? »

**Laurence RIOT-LAMOTTE (L. R.-L.) :**  
« IntegraGen développe et commercialise des tests de diagnostic moléculaire dans les domaines de l'oncologie et de l'autisme. L'entreprise s'inscrit pleinement dans l'univers de la médecine personnalisée, avec pour objectif de fournir aux cliniciens les outils individualisés permettant d'identifier et de qualifier les anomalies et dysfonctionnements de l'organisme afin de prescrire « le bon traitement pour le bon patient ». Nous utilisons par ailleurs notre plate-forme de génomique pour réaliser des prestations de services auprès de clients académiques et privés, comme pour notre propre compte. IntegraGen a ainsi enregistré ces cinq dernières années une croissance moyenne de ses activités de services génomiques de 20%, avec un chiffre d'affaires ayant évolué de 3,2 m€ à 5,4 m€ en trois ans.

La société a également finalisé la mise au point d'un test génétique [ARISK® et ARISK2®] permettant d'évaluer le risque d'autisme chez de jeunes enfants, et a accéléré la découverte et la validation de biomarqueurs dans le cancer du côlon et le cancer du foie. Enfin, le partenariat mis en place début 2014 avec Gustave Roussy marque le passage de la recherche de biomarqueurs à la réalisation d'analyses en pratique clinique.

Une augmentation de capital finalisée en juin dernier, au travers de laquelle les investisseurs historiques et nouveaux ont manifesté



**Pièce du séquenceur : Équipée d'un NextSeq500 d'Illumina capable de séquençer jusqu'à 10 patients par semaine (soit 20 exomes et 10 transcriptomes)**

un soutien considérable, nous permet de poursuivre l'ensemble de ces développements dans les meilleures conditions. »

**LGdL : « Avant de nous présenter plus précisément ce partenariat avec Gustave Roussy, pouvez-vous nous en dire davantage sur les avancées réalisées dans le domaine de l'autisme et de l'oncologie ? »**

**L. R.-L. :** « Le test ARISK® pour l'autisme familial, basé sur 65 biomarqueurs, a été lancé aux Etats-Unis en 2012 pour évaluer le risque d'autisme chez les enfants issus de familles affectées. Cette année, les équipes R&D d'IntegraGen ont finalisé le test ARISK2®, grâce auquel le risque peut désormais être quantifié chez tous les enfants présentant des signes de suspicion d'autisme sans antécédent familial. Lancée sur le marché américain il y a quelques mois, cette deuxième version du test était fortement attendue par la communauté scientifique ; elle adresse un marché potentiel environ vingt fois plus important.

En oncologie, l'entreprise poursuit le développement de ses tests de diagnostic dans les domaines du cancer du côlon (cancer colorectal métastatique - mCRC), du foie (carcinome hépatocellulaire - HCC) et plus récemment, du poumon (cancer du poumon non à petites cellules au stade avancé - CPNPC). En octobre 2013, la société a annoncé avoir obtenu la licence exclusive sur le bio-marqueur hsa-miR-31-3p, un microARN dont le niveau d'expression serait prédictif de la durée de survie sans progression, chez les patients atteints d'un mCRC recevant un anticorps monoclonal anti-EGFR.

Plusieurs avancées majeures préalables à la mise sur le marché de ces tests ont été réalisées, en particulier pour le test mCRC dont les performances ont pu être répliquées sur plusieurs collections rétrospectives indépendantes et ont confirmé l'association de l'expression du marqueur avec la survie sans progression des patients traités aux anti-EGFR. L'équipe IntegraGen entend aujourd'hui finaliser l'étude NewEPOC - étude randomisée prospective de phase III - et pouvoir ainsi d'ici peu mettre à disposition des cliniciens un test permettant de cibler les malades susceptibles de répondre aux thérapies anti-EGFR.

Concernant les biomarqueurs dans le cancer du foie (HCC), la société prévoit la mise à disposition prochaine d'un test « RUO » (research use only) permettant aux laboratoires d'utiliser les deux signatures dans leurs programmes de recherche sur la pathologie, pour établir d'une part un pronostic du patient et d'autre part, une classification des tumeurs selon leurs caractéristiques génétiques. Enfin, IntegraGen a annoncé en avril 2014 la signature d'un accord de collaboration non exclusive avec le groupe Pfizer qui permettra à ce dernier d'évaluer la signature HCC, préalablement à son utilisation éventuelle dans des essais cliniques. Cela conforte la valeur scientifique de la signature moléculaire mais aussi ouvre la voie à son utilisation future comme diagnostic compagnon. »

**LGdL : « Qu'en est-il des services génomiques ? »**

**L. R.-L. :** « IntegraGen est doté de la première

plate-forme de génomique privée en France. La commercialisation de ses services de décryptage du génome auprès des acteurs académiques et pharmaceutiques les plus prestigieux connaît une forte croissance, depuis le lancement de ses travaux de séquençage en 2008 et le premier exome séquencé deux ans plus tard pour dépasser les 2300 en 2013.

IntegraGen conforte ainsi plus que jamais son leadership en services génomiques et séquençage à très haut débit. Au total, la société a effectué plus de 220 projets pour plus de 150 clients, principalement en France, mais aussi en Europe. »

**LGdL : « Pouvez-vous nous présenter l'équipe IntegraGen et les infrastructures dont elle dispose aujourd'hui ? »**

**L. R.-L. :** « L'équipe IntegraGen réunit aujourd'hui 33 collaborateurs dont trois aux Etats-Unis. La quasi-totalité possède une formation scientifique et un tiers est titulaire d'un diplôme de niveau doctorat. Le siège social de l'Entreprise est basé sur le site du Genopole® d'Evry (91), premier biocluster en France, au sein duquel nous réunissons, l'ensemble de nos activités de laboratoire et de bio-informatique.

IntegraGen compte par ailleurs des bureaux à Boulogne Billancourt (92), ainsi qu'aux Etats-Unis au travers de sa filiale IntegraGen Inc. basée à Cambridge, MA. Depuis mai 2014, enfin, la société est implantée au sein de Gustave Roussy, à Villejuif (94). »

**LGdL : « A propos du partenariat Gustave Roussy - IntegraGen, quels sont les objectifs et termes de l'accord conclu entre les deux entités ? »**

**L. R.-L. :** « La plate-forme de séquençage et d'analyse des échantillons à grande échelle dont dispose IntegraGen au sein du bâtiment de médecine moléculaire de Gustave Roussy, a été inaugurée le 26 mai dernier. Opérationnelle depuis début juin, elle est exploitée par IntegraGen dans le cadre d'un contrat de prestation de services conclu avec Gustave Roussy. La mission consiste à identifier les variations génétiques somatiques sur l'ensemble de l'exome tumoral et du transcriptome des patients (« WholeExomeSequencing » & RNASequencing), autrement dit sur l'exploration exhaustive et sans a priori des tumeurs des malades. Les analyses bio-informatiques sont réalisées sur place.

Les échantillons traités sont ceux de patients inclus dans le cadre des programmes de médecine personnalisée déployés à Gustave Roussy, mais la plate-forme est ouverte et peut être utilisée par d'autres centres de soins. Gustave Roussy rémunère IntegraGen sur la base des volumes traités, dans des conditions comparables à celles réalisées pour d'autres clients.

Les analyses sont réalisées selon des critères stricts de qualité et des délais compatibles avec les exigences de la recherche clinique : 14 jours maximum entre la biopsie et l'interprétation des résultats d'analyse. Ceux-ci sont validés par les biologistes de Gustave Roussy et permettent aux cliniciens d'orienter les patients vers des alternatives thérapeutiques ▶▶▶

## L'AVENIR DE VOS SEPARATIONS

Imaginez un laboratoire où tous les utilisateurs pourraient acquérir des spectres de masse de haute qualité. Par eux-mêmes. Utilisant les procédures en place. Quel que soit l'échantillon et sans formation particulière. Un laboratoire où l'incertitude sur les composés cède la place à une confirmation rapide et fiable par LC/MS. Le tout, accessible à l'aide d'un seul bouton. Au-delà de la puissance de la détection de masse. Détecteur ACQUITY QDa™ de Waters. Plus le moindre doute sur vos séparations. **Visitez notre site [waters.com/separate](http://waters.com/separate)**



Lancement du détecteur ACQUITY QDa

**Waters**  
THE SCIENCE OF WHAT'S POSSIBLE.™

Pharmacie & Sciences de la vie | Agroalimentaire  
Environnement | Secteur clinique | Chimie



et individualisées sur la base du profil mutationnel (ou portrait moléculaire) de la tumeur analysée. »

**LGdL : « Quels atouts représente ce partenariat pour IntegraGen ? »**

**L. R.-L. :** « Stratégiquement, ce partenariat avec Gustave Roussy, concrétisé par le lancement de la première unité de séquençage clinique à très haut-débit, représente pour IntegraGen une évolution clé vers le marché de la recherche clinique et une opportunité majeure de développement de ses prestations de services génomiques. Il s'agit également d'une vraie reconnaissance de son savoir-faire en génomique et en bio-informatique par Gustave Roussy, premier centre européen de traitement du cancer. »

« C'est une évolution majeure du diagnostic moléculaire », déclarait le Professeur Eric SOLARY, Directeur de la recherche de Gustave Roussy à l'occasion de l'inauguration de la plate-forme. « Depuis 2010, les patients inclus dans nos études de médecine personnalisée ont vu leur prise en charge orientée grâce au séquençage de plusieurs dizaines de gènes tumoraux. Désormais, nous aurons accès à la séquence et à l'expression de tous les gènes codants de la tumeur, dans des délais compatibles avec la prise de décision thérapeutique. Nous participons ainsi activement à la mise en œuvre du Plan Cancer 3, dont un des objectifs est de développer l'exploitation de l'exome tumoral. Ces informations nous permettront, à terme, de prédire les réponses aux traitements et d'éviter les traitements inutiles, voire contre-indiqués. »

**LGdL : « Combien de personnes travaillent au sein de la plate-forme et quels moyens technologiques y ont été alloués ? Ces nouvelles acquisitions matérielles sont-elles complémentaires du parc instrumental d'IntegraGen à Evry ? »**

**L. R.-L. :** « Deux personnes de l'équipe IntegraGen travaillent sur la plate-forme : un ingénieur biologiste et un ingénieur bio-informaticien. De nouveaux recrutements pourront être prochainement décidés avec le développement des activités sur le site. »

L'unité dispose d'une surface de 80m<sup>2</sup> où chaque étape – de la réception des biopsies congelées à l'interprétation clinique des résultats d'analyses – est compartimentée pour éviter tout risque de contamination. Le process mis en oeuvre pour Gustave Roussy est comparable à ce qui est réalisé et validé dans nos laboratoires d'Evry. Toutefois, les applicatifs d'analyse des données ont été spécifiquement développés conjointement avec les équipes de Gustave Roussy pour répondre aux attentes des cliniciens.

IntegraGen s'est doté des équipements les plus pointus en termes d'analyse moléculaire, notamment en séquençage très haut débit nouvelle génération. Plusieurs de ces matériels ont été acquis en collaboration avec la société Evosciences, spécialisée dans le financement, la gestion et le négoce de ses systèmes analytiques de haute technologie. Nous possédons à Evry deux séquenceurs HiSeq Illumina et un séquenceur MiSeq. Le laboratoire de Gustave Roussy est quant à lui équipé d'un séquenceur NextSeq500, toujours Illumina, offrant un débit moins élevé que les HiSeq, mais permettant la réalisation d'analyses « whole exome » et « whole transcriptome complet » dans des délais compatibles avec un usage en recherche clinique.

Enfin, nous sommes également dotés d'un bac à ultrason pour la fragmentation des molécules d'ADN, de scanner de puces pour le génotypage et l'analyse de la méthylation de l'ADN (Iscra Illumina), ainsi que d'outils moyens débit de génotypage et d'analyse d'expression : le BioMark HD de Fluidigm et, en croissance d'installation, le nCounterDx de Nanostring. »

A noter par ailleurs qu'IntegraGen et Gustave Roussy – en collaboration avec l'Inserm et Sogeti High Tech, filiale du groupe Capgemini – ont récemment lancé le projet ICE (Interpretation of Clinical Exome) destiné à développer un logiciel scientifique d'assistance à l'interprétation des données de séquençage génomique. L'objectif est

d'optimiser le diagnostic des patients atteints de maladies très graves afin de définir des traitements plus ciblés et mieux adaptés. Ce projet, dont IntegraGen est chef de file, a été retenu dans le cadre de l'appel à projets du 17<sup>ème</sup> Fond Unique interministériel FUI 17, et sera financé à hauteur de 2,2 M€. Une première version du logiciel devrait être prête dès 2016.

**LGdL : « Pourriez-vous maintenant nous expliquer quand et comment a débuté le partenariat entre IntegraGen et Evosciences ? »**

**Ludwig KUBACKI (L. K.) :** « Le partenariat entre Evosciences et IntegraGen a commencé dès 2008 avec les premiers travaux engagés par le Laboratoire dans le domaine du séquençage. Cette collaboration s'est construite tout naturellement sur la confiance que nous avons déjà accordée M. Emmanuel MARTIN - aujourd'hui Directeur des services en génomique IntegraGen - dans le cadre de son expérience professionnelle passée chez Applied Biosystems. »

**LGdL : « En quoi consiste votre collaboration ? Quelles gammes de**

**matériels sont concernées et quelles ont été les étapes clés de ce partenariat ? »**

**L. K. :** « Nous avons principalement travaillé ensemble sur l'activité de séquençage. La première approche a été développée en mode projet afin de faciliter la recherche de financements, parfois délicate dans le cadre d'une activité sur des technologies émergentes. »

**L. R.-L. :** « Evosciences a apporté une caution sur les équipements afin d'obtenir les accords de financement de ses établissements bancaires partenaires. Par la suite, Evosciences a su gérer les évolutions des équipements en fonction de nos besoins, dans le cadre de notre activité de prestataire de services, puis maintenant de cette collaboration avec Gustave Roussy. »

**L. K. :** « Nous avons aujourd'hui pu mettre en place un système d'enveloppe - autrement dit une somme allouée annuellement dont IntegraGen peut se servir en fonction de ses projets. Un gage de sérénité pour envisager de nouveaux investissements... »

**LGdL : « Pour conclure, quels objectifs se**

**fixe désormais IntegraGen ? »**

**L. R.-L. :** « L'augmentation de capital réalisée en juin nous permet de poursuivre nos développements dans les meilleures conditions. Outre la finalisation de nos tests en oncologie, nous comptons développer davantage les outils de médecine personnalisée au travers de nos activités de service, mais aussi grâce aux programmes de développement en bio-informatique. »

Nos ressources financières seront allouées ces prochaines années à quatre projets majeurs : l'accès au marché des tests moléculaires en oncologie, avec la mise au point d'une part, d'un kit marqué CE dans le cancer colorectal et d'autre part d'un test à destination de la recherche dans l'indication cancer du foie. La création des plates-formes de génomique clinique qui permettra d'aborder de nouveaux marchés en France et en Europe ; et enfin, le développement marketing et commercial du test ARISK2® aux Etats-Unis... »

**S. DENIS**

Pour en savoir plus :  
[www.integragen.com](http://www.integragen.com)  
[www.gustaveroussy.fr](http://www.gustaveroussy.fr)

**Köttermann Systemlabor**

**FEEL GOOD...**

**... Tout est sous contrôle pour vos sorbonnes avec le nouveau contrôleur intuitif EXPLORIS TouchTronic®.**

Le contrôleur EXPLORIS TouchTronic® vous permet de visualiser instantanément toutes les fonctions de votre sorbonne et de les commander grâce à l'écran tactile. Vous avez son contrôle total, de la surveillance de la ventilation au pilotage de la guillotine, pour une sécurité maximale. EXPLORIS TouchTronic®: le contrôleur qu'il vous faut.

**EXPLORIS**

[www.koettermann.com](http://www.koettermann.com)