



HAL
open science

Toxicologie pharmacologie et signalisation cellulaire

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Toxicologie pharmacologie et signalisation cellulaire. 2009, Université Paris Descartes, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02031950

HAL Id: hceres-02031950

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02031950v1>

Submitted on 20 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Toxicologie, Pharmacologie et Signalisation

Cellulaire

de l'Université Paris Descartes



mars 2009



agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Toxicologie, Pharmacologie et Signalisation

Cellulaire

de l'Université Paris Descartes



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

mars 2009



Rapport d'évaluation

L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Toxicologie, Pharmacologie et Signalisation Cellulaire

Label demandé : UMR-S Inserm/Université Paris 5

N° si renouvellement : UMR-S 747

Nom du directeur : Robert BAROUKI

Université ou école principale :

Université Paris Descartes

Autres établissements et organismes de rattachement :

INSERM

Dates de la visite :

29-30 janvier 2009



Membres du comité d'évaluation

Président :

M. Louis HUE, Université Catholique de Louvain, Belgique

Experts :

M. Christian DANI, Université de Nice

M. Frédéric LIOTE, Université Paris Diderot

M. Denis POMPON, Université Paris Pierre et Marie Curie

Mme Françoise REDINI, Université de Nantes

Expert(s) représentant des comités d'évaluation des personnels (CNU, CoNRS, CSS INSERM, représentant INRA, INRIA, IRD.....) :

M. Jacques MAGDALOU, représentant des CSS de l'INSERM

M. Jean-Louis GUÉANT, représentant du CNU

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Pascal FERRE

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Arnaud DUCRUIX, Université Paris 5

M. Bruno VARET, Université Paris 5

Représentant(s) des organismes tutelles de l'unité :

Mme Catherine LABBE-JULIE, INSERM

Mme Laurence Parmentier, INSERM



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

L'unité comprend 69 personnes, dont

- 18 enseignants-chercheurs
- 10 chercheurs
- 8 post-doctorants
- 18 doctorants, tous financés
- 6 ingénieurs
- 10 techniciens
- 1 administratif

Il y a 25 HDR et 1 PEDR.

16 thèses ont été soutenues depuis 4 ans.

Parmi les chercheurs et enseignants-chercheurs statutaires, tous sont publiants

L'unité comprend 6 équipes :

Equipe 1 : « Signalisation en toxicologie de l'environnement et du médicament »

Equipe 2 : « Pharmacologie de la destruction du cartilage articulaire »

Equipe 3 : « Régulation génique et Métabolisme »

Equipe 4 : « Pharmacotoxicologie et Biologie Structurale »

Equipe 5 : « Cellules souches, signalisation et prions »

Equipe 6 : « Déficits du métabolisme oxydatif mitochondrial : Thérapie pharmacologique et Signalisation Métabolique »

2 • Déroulement de l'évaluation

Afin de préparer au mieux la visite, le président du comité a demandé à chaque membre d'analyser en détail une ou plusieurs équipes correspondant à leur expertise. Les membres ont aimablement accepté et ont rédigé un rapport succinct. Le président a pu ainsi éditer un document de synthèse préliminaire qui a circulé avant la visite et l'a grandement facilitée.

La visite a débuté le jeudi 29 janvier à 9h30 et s'est terminée le lendemain vendredi 30 janvier vers 16h. Les détails du programme de la visite sont repris ci-dessous. Le programme de présentations des équipes a tenu compte de la demande du président de réserver un temps de discussion suffisant et d'offrir aux chercheurs particulièrement prometteurs la possibilité de présenter leurs résultats.



Une première présentation par le directeur a rappelé l'histoire de l'unité, ses différents axes de recherche et a évoqué les nouvelles orientations. Cette présentation fort utile a été suivie des présentations par les différents chefs d'équipe ou promoteurs principaux (PP). La deuxième session scientifique était programmée l'après-midi et a été suivie d'une visite des locaux et d'une rencontre des étudiants.

La journée du lendemain a permis au directeur de préciser la stratégie et l'orientation des projets collectifs de l'unité (« interactome »). Le comité a ensuite rencontré les membres du personnel (ITA et autres) suivi d'une rencontre avec les représentants des Universités, UFR et Instituts. La visite s'est terminée par la délibération à huis-clos du comité.

Programme de la visite:

Judi 29 Janvier

9:30-10:15 - Réunion à huis-clos du comité
10:15 Introduction et historique par le porteur de projet
10:30 Equipe 1
11:20 Equipe 4
12:00 Equipe 3
12:50-14:00 Déjeuner buffet avec l'ensemble de l'unité
14:00 Equipe 6
14:50 Equipe 5
15:40 Equipe 2
16:50-18 :00 visite des locaux -transfert et valorisation
18 :00-18:30 Rencontre avec les étudiants

Vendredi 30 janvier

9:00-10:00 Stratégie et projets collaboratifs de l'unité par le porteur de projet
10:00-10:45 Rencontre avec les ITA et autres membres du personnel
10 :45-12 :00 Rencontre avec les représentants de l'université, de l'UFR et des Instituts
12 :00-13 :00 Déjeuner
13 :00-15 :30 Réunion à huis-clos du comité

3 • Analyse globale de l'unité, de son évolution et de son positionnement local, régional et européen

L'unité a été créée en 2006 par la réunion de trois équipes (Equipes 1, 2 et 3) dont l'expertise et l'intérêt propres pour la signalisation cellulaire et la pharmacotoxicologie formaient un socle fédérateur en pharmacologie et en toxicologie cellulaires et moléculaires. Afin de compléter l'expertise de l'unité dans d'autres domaines et de renforcer ses différents axes de recherche, 3 équipes ont été accueillies dans l'unité (l'Equipe 4 fin 2006, l'Equipe 5 en 2008 et l'Equipe 6 en 2009-2010).

Ces 6 équipes sont actuellement organisées en 3 axes de recherche :

Axe 1 : Toxicologie cellulaire et moléculaire et Biologie Structurale (Equipes 1 et 4)

Axe 2: Modèles dynamiques de différenciation, tissus minéralisés, cellules neuronales, signalisation et pharmacotoxicologie (Equipes 2 et 5).

Axe 3: Métabolisme cellulaire et pharmacotoxicologie et thérapeutique (Equipes 3 et 6)



De plus, des projets transversaux impliquant plus de deux équipes ont été initiés :

Plasticité du récepteur AhR (« AhR plastic »), interaction xénobiotiques-tissu adipeux (« Adipotox »), mécanismes de toxicité communs aux xénobiotiques et métabolites endogènes réactifs (« Adductome »), mode d'action des polyphénols, ...

L'unité est un centre de référence en toxicologie, pharmacologie et signalisation cellulaire. L'importance des problèmes posés par la pollution place l'unité au centre de la recherche dans ce domaine actuel de santé publique. Ainsi l'unité a pris une part très active dans la création au sein de l'université d'un Institut intitulé « Médicament Toxicologie Chimie Environnement ».

Le positionnement international de l'unité se mesure entre autres par sa productivité scientifique, l'impact des publications et les invitations à des réunions scientifiques. La productivité est impressionnante (une centaine d'articles de recherche entre 2004 à 2008). Ses travaux sont publiés dans des périodiques parmi les meilleurs de la spécialité (Mol Cell Biol, Faseb J, J Biol Chem, Cancer Res, Oncogene, Diabetes, Arthritis Rheum, Endocrinology, Mol Pharmacol, Proc. Natl. Acad. Sci.). De plus, deux publications dans le « top » (Nature et Science), une dans 'New England Journal of Medicine' apportent un prestige évident à l'unité. L'impact des publications en termes de citations est très bon sans être toutefois exceptionnel. Les invitations à des conférences nationales et internationales sont nombreuses (65) et correspondent bien à un niveau établi de reconnaissance internationale. Les membres de l'unité participent activement à la formation (création et participation aux enseignements: masters, Licence, PCEM, agrégation) et aux activités de vulgarisation (journée de la science, ouvrages). On note également une valorisation active (contrats industriels, brevets, recherche clinique). De nombreux financements ont été obtenus (ANR, FP6, NIH). L'unité a une stratégie active de promotions des jeunes chercheurs (recrutement de 3 jeunes chercheurs, accueil de de post-doctorants, équipe "Avenir"). Enfin, les membres de l'unité sont impliqués dans la politique scientifique locale et nationale (comités d'experts INSERM, CNRS, Université).

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Equipe 1 : Signalisation en toxicologie de l'environnement et du médicament

L'équipe comprend 8 enseignants-chercheurs, 1 chercheurs, 2 hospitaliers, 5 doctorants, 3 post- doctorants et 2 ITA. Elle étudie les mécanismes moléculaires responsables de la toxicité de différents polluants et xénobiotiques. La recherche est multidisciplinaire et centrée sur l'étude de récepteurs AhR et du CYP2E1. Elle est complétée par des études cliniques.

Les résultats obtenus sont impressionnants, 53 publications dans des journaux spécialisés, (Mol. Pharmacology, Oncogene, Cancer Res...) et généralistes (Mol. Cell. Biol., EMBO J., Nature genetics, J. Biol. Chem.) et reflètent bien le dynamisme de l'équipe. On note 31 invitations à des congrès nationaux et internationaux, 11 contrats publics (ANR, PNR, ARC...) et 6 industriels. Les membres de l'équipe sont d'autre part très impliqués dans l'expertise publique, l'encadrement et l'enseignement (responsabilité dans des licences et masters).

Les avancées significatives réalisées par l'équipe impliquent l'identification de nouveaux ligands et de nouvelles cibles des AhR menant à des modifications majeures du cytosquelette (plasticité cellulaire) qui pourraient être impliqués dans la tératogenèse et la progression cancéreuse. La découverte de la plasticité des AhR est particulièrement intéressante. D'après ce concept la nature du ligand pourrait déterminer la fonction de AhR. Cette hypothèse ouvre la voie à une modélisation de l'interaction et à des stratégies prédictives. Il est dommage que l'approche reste très marquée par des analyses traditionnelles du transcriptome alors que la tendance actuelle vise à passer aux techniques de séquençage à très haut débit, qui sont plus précises et surtout ne présument pas de la nature des transcrits. Par ailleurs l'étude de la plasticité de AhR requiert l'analyse structurale des AhR en collaboration avec l'équipe 4 (voir commentaires sur l'équipe 4).

L'étude des effets de cocktails xénobiotiques est également prévue. Dans le même cadre, l'approche proposée reste largement descriptive à une époque où un tournant de la communauté vers une approche systémique multi-échelle ('systems biology') devient incontournable pour une intégration sérieuse des données



physiologiques, protéomique, transcriptomiques et moléculaire. Une telle approche intégrée pourrait constituer un axe de renforcement.

Points forts :

- Cette équipe est très dynamique avec une très bonne production scientifique.
- L'équipe a une bonne visibilité avec des thèmes de recherche fondamentaux et cliniques.

Points à améliorer:

- Il existe une certaine dispersion thématique.
- Les approches restent assez traditionnelles.

Recommandations:

- Il est souhaitable que les efforts soient recentrés sur les sujets les plus prometteurs ou les plus performants.
- Il faudrait envisager des approches plus systémiques et augmenter la puissance des études transcriptomiques.
- Il faut envisager une collaboration sur des objectifs bien définis avec l'équipe 4.

Nom de l'équipe : Signalisation en toxicologie de l'environnement et du médicament

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	A	A+	A

Equipe 2: Signalisation et pharmacologie du cartilage

L'équipe comprend 4 enseignants-chercheurs, 3 chercheurs, 1 post-doctorant et 3 doctorants, 4 ITA. L'équipe a étudié les mécanismes de différenciation des chondrocytes articulaires et des cellules discales ainsi que leurs voies de signalisation sous l'effet du stress mécanique, des hormones, des cytokines et des ligands des récepteurs PPARg. L'observation la plus originale réside dans la démonstration du rôle anti-inflammatoire de l'Hème oxygénase (HO-1) dans différents systèmes in vitro et dans deux modèles in vivo (arthrite KBxN, inflammation intestinale). Un nouveau biomatériau à base de chytosan a été développé pour le traitement des défauts cartilagineux (dépôt d'un brevet). Des travaux de recherche clinique sur l'arthrose ou la pathologie discale ont été menés et sont inclus avec les publications de recherche expérimentale. L'excellence de l'ensemble de ces résultats a été saluée : l'équipe a publié 46 papiers dont 7 revues dans de très bon journaux (Arthritis Rheum, ARD, Biochem. J., J. Biol. Chem., Am. J. Pathol., Circulation, gastroenterology...) et a déposé deux brevets. On note 10 invitations dans des congrès internationaux, une coordination d'un projet européen, un PNR et des financements de société savante. Un des membres de l'équipe est responsable d'une formation d'une école doctorale.

Deux programmes cohérents poursuivent les travaux antérieurs. Un projet dit transversal vise à établir un pont entre l'équipe 1 et l'équipe 2, un peu isolée dans cette unité. L'interaction demande à être clarifiée et ne devrait pas écarter ces équipes de leurs thématiques principales, mais devrait au contraire les renforcer. On peut douter de l'intérêt à étudier le récepteur Ahr dans les chondrocytes qui l'expriment uniquement en



normoxie, c'est à dire en conditions non-physiologiques pour le chondrocyte. Par ailleurs, les interactions entre les équipes 2 et 5 pourraient s'avérer plus pertinentes. En effet, les travaux sur la minéralisation des tissus de l'équipe 5 semblent être plus en phase avec la thématique de l'équipe 2.

Points forts :

- La production scientifique est de grande qualité.
- L'équipe a une bonne visibilité nationale et internationale.
- L'équipe poursuit des travaux avec un débouché clair sur la clinique.

Points à améliorer :

- L'équipe 2 est un peu isolée dans l'unité.
- La pertinence de certains thèmes peut se poser.

Recommandations :

- L'équipe a peut-être intérêt à développer une collaboration avec l'équipe 5 dont la thématique semble la plus proche.
- Il faut clarifier les interactions avec l'équipe 1.

Nom de l'équipe : Signalisation et pharmacologie du cartilage

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	A	A+	A

Equipe 3 : Régulation génique et Métabolisme

L'équipe comprend 3 enseignants-chercheurs, 2 chercheurs, 1 post-doctorant et 3 doctorants, 2 ITA.

Une contribution majeure de l'équipe est d'avoir confirmé l'importance de la PEPCK dans la glycéronéogenèse. Ceci est basé sur l'observation que la rosiglitazone (Rsg), un agoniste des PPAR, stimule l'estérification des AG et diminue leur concentration plasmatique. Le mécanisme proposé implique la stimulation par Rsg de l'expression du gène de la PEPCK, de la PDK4 (inactivation de la PDH) et de l'AspAT. De même il se pourrait que la glycéronéogenèse intervienne dans la pathogenèse du diabète de type 2 (T2DM).

Même si l'interprétation des résultats n'est pas univoque, au moins pour quelques membres du comité, l'implication de la PEPCK dans la glycéronéogenèse est bien démontrée.

De plus, l'équipe rapporte des travaux sur la régulation de PCK1 (le gène de la PEPCK) par l'interféron gamma qui trouvent leur prolongement dans des études de génétique fonctionnelle sur le gène PCK1 dans le diabète de type 2.

Le projet, décliné en trois aspects, est dans le prolongement des résultats des deux dernières années. Y figure un aspect très intéressant et actuel concernant la glycolyse aérobie des cellules cancéreuses. La modulation de l'activité (expression) de la PEPCK et d'autres enzymes pourrait affecter la glycolyse aérobie et la croissance des cellules Caco2. Cependant à ce stade, les données sont tout à fait préliminaires et demandent confirmation.



La productivité scientifique des leaders est régulière et de qualité. L'équipe a publié 38 articles (J. Biol. Chem., Endocrinology, Diabetes, Diabetologia) dont 8 revues sur invitation. L'invitation à écrire une revue dans Ann Rev Nutr reflète l'intérêt croissant pour le métabolisme, et la glycéronéogenèse en particulier.

Les membres de l'équipe sont très impliqués dans l'enseignement. L'obtention de financements est correcte.

Points forts :

- L'équipe a une bonne activité de publication.
- L'équipe est impliquée dans la formation.

Points à améliorer :

- Le positionnement dans des réseaux nationaux et internationaux est modeste.
- Il y a peu de valorisation des recherches.
- Il faut mettre plus de forces vives sur les thématiques les plus prometteuses.

Recommandations :

- Il est important et relativement urgent d'effectuer un recrutement.
- Le potentiel de valorisation industrielle devrait être analysé.
- Il faut faire un effort d'implication dans des réseaux.

Nom de l'équipe : Régulation génique et métabolisme

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
B	B	B	B	B

Equipe 4 : Pharmacotoxicologie et Biologie Structurale

Cette petite équipe a rejoint l'unité en 2006. Elle est composée actuellement du porteur de projet qui bénéficie d'un contrat "Avenir", d'un ITA, d'un doctorant et d'un post-doctorant. L'équipe devrait apporter à l'unité des compétences en biologie structurale. Les travaux en collaboration avec des équipes américaine, suédoise et japonaise ont mené entre autres à deux publications prestigieuses (Science et Nature) concernant la structure tridimensionnelle des récepteurs de NO et les modifications de structure que ce ligand induit. L'équipe a également réalisé une étude structurale et mécanistique de deux enzymes à cytochrome P450 afin de comprendre comment des structures semblables mènent à des activités très différentes et afin d'utiliser ces informations pour le "drug design".

Le projet de recherche poursuit les travaux précédents sur les récepteurs de NO en allant vers la protéine humaine, l'objectif visé à plus long terme étant le "design" d'activateurs de l'enzyme. De même, les travaux sur les P450 cités seront poursuivis mais leur ciblage mériterait une analyse plus poussée. Une autre partie très originale du projet implique l'interaction des équipes 1 et 4 et vise l'analyse structurale du récepteur Ah et en particulier les domaines d'interaction avec le ligand et de liaison à l'ADN (voir commentaires ci-dessous).



Les résultats, de même qu'une partie des projets de recherche, sont inspirés par les travaux initiés aux USA et en sont la continuation directe. Le comité encourage le porteur de projet à maintenir sa compétitivité en dehors du contexte initial particulièrement favorable. Le nouveau projet en collaboration (équipes 1 et 4) est ambitieux et original, et doit être encouragé. Ce projet a trait à l'étude des relations entre structure et fonction du récepteur Ah et concerne essentiellement la plasticité de ce récepteur. L'approche de l'équipe 1 est cellulaire et fonctionnelle alors que celle de l'équipe 4 devrait être moléculaire et structurale. Ce thème innovant devrait occuper plus de place dans la stratégie de l'unité afin notamment de constituer une masse critique adaptée à la complexité du problème. Il est cependant dommage que les objectifs du projet restent relativement flous, en particulier au niveau des complémentarités d'approches. Les deux approches devraient être précisées et coordonnées dans des projets communs.

Points forts :

- L'équipe a une compétence reconnue en biologie structurale et le porteur de projet a des réalisations de très grande qualité.
- L'équipe peut avoir un rôle très complémentaire au sein de l'unité en particulier en association avec l'équipe 1.

Points à améliorer :

- La taille de l'équipe reste relativement modeste face aux défis à relever.
- Le projet et les approches respectives impliquées dans le projet collaboratif avec l'équipe 1 sont assez imprécis.

Recommandations :

- Le projet collaboratif doit être mieux défini et occuper une place plus importante dans la stratégie de l'unité.
- Le porteur de projet est encouragé à "s'individualiser" par rapport aux collaborateurs étrangers avec lesquels le projet a été initié.

Nom de l'équipe : Pharmacotoxicologie et biologie structurale

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	B	A	A

Equipe 5 : Cellules souches, signalisation et prions

L'équipe est composée de 2 enseignants-chercheurs et 3 chercheurs, 5 doctorants, 2 post-doctorants et 2 ITA. L'équipe a rejoint l'unité en 2008 et a développé des projets en relation directe avec la thématique générale de l'unité.

Le premier axe de recherche utilise une lignée de cellules souches générée par l'équipe et qui a une capacité de différenciation neuro-ectodermique. Cette lignée a permis à l'équipe de proposer le Prion comme protéine de transduction intracellulaire. Les projets développés mettent en évidence différentes fonctions de cette protéine dans le neurone et visent à utiliser ce modèle dans des études pharmacologiques et toxicologiques.

Le deuxième axe a pour thème l'étude de l'ostéogenèse et en particulier de l'odontogenèse. Les modèles cellulaires utilisés pour cette étude sont une lignée à vocation mésenchymateuse (générée à partir de la même approche que la lignée utilisée dans l'axe 1 ci-dessus) et d'une lignée de cellules souches établie à partir de



moltaire d'embryon de souris. Les études portant sur la caractérisation phénotypique de la cellule progénitrice non différenciée et sur sa différenciation odontoblastique sont très originales et prometteuses au niveau fondamental et clinique. L'équipe émet le souhait d'un recrutement pour maintenir et développer cet axe de recherche. L'intégration de l'axe 1 au sein de l'unité est cohérente et des interactions avec les autres équipes internes sont déjà en place. L'axe 2 est particulièrement prometteur et original. Il devrait être renforcé notamment par une collaboration avec l'équipe 2.

L'équipe a publié une trentaine d'articles dont une majorité dans de bons journaux (J. Biol. Chem., FASEB J., Endocrinology, Cellular signal.,). L'équipe a obtenu 2 ANR dont une en tant que coordinatrice, un GIS, une AIP INSERM et a une collaboration de longue date avec une industrie pharmaceutique. Les membres de l'équipe sont très fortement impliqués dans l'enseignement et la formation par la recherche ainsi que dans l'animation de la recherche.

Points forts :

- L'équipe a une activité de publication régulière et de bon niveau.
- Certaines des thématiques développées sont très originales avec des potentialités cliniques.
- L'équipe est très impliquée dans la formation et l'animation.
- La thématique de l'équipe s'intègre bien dans l'unité.

Points à améliorer :

- Au vu des thématiques de recherche, la politique de publication pourrait être plus ambitieuse.

Recommandations :

- Il serait judicieux d'envisager une collaboration avec l'équipe 2 et de renforcer la thématique odontogénèse.

Nom de l'équipe : Cellules souches, signalisation et prions

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	B	A	A

Equipe 6 : Déficiences du métabolisme oxydatif mitochondrial : Thérapie pharmacologique et Signalisation Métabolique

L'équipe 6, actuellement sur le campus de Necker n'est pas encore arrivée sur le site. C'est une petite équipe composée d'1 enseignant-chercheur, de deux chercheurs et d'un doctorant. La thématique de l'équipe concerne les déficiences héréditaires partielles de l'oxydation des acides gras (AG) et de la chaîne respiratoire mitochondriale (CR) qui sont relativement communs et malheureusement incurables. L'équipe a développé avec succès une nouvelle approche thérapeutique basée sur le paradigme suivant : Dans la mesure où les mutations pathologiques mènent à une perte partielle de la fonction, l'utilisation de stimulateurs connus de l'expression de ces protéines (par exemple les agonistes des facteurs de transcription PPAR) devrait compenser le déficit. La validation expérimentale de cette hypothèse s'est faite en plusieurs étapes et a mené à un essai thérapeutique pilote encourageant, chez des malades souffrant de ces pathologies.

L'importance de ces résultats est considérable puisqu'ils permettent d'envisager un traitement pour des maladies réputées incurables. L'application de ce nouveau concept thérapeutique à d'autres maladies métaboliques héréditaires à déficit partiel (y compris le T2DM) devrait être considérée, de même que la



valorisation industrielle. L'équipe a publié un petit nombre (13) articles dans de très bon journaux de la spécialité (J. Clin. Endocr. Metab., Am. J. Human Gen., Circulation). Il faut noter une publication récente et prestigieuse de l'équipe dans le New England Journal of Medicine qui développe les concepts de cette nouvelle approche thérapeutique.

Points forts :

- L'équipe a développé une nouvelle approche conceptuelle du traitement de certaines maladies métaboliques.
- Son approche est à la fois fondamentale et clinique.
- La thématique s'inscrit bien dans la thématique générale de l'unité.

Points à améliorer et recommandations :

- L'équipe 6 a eu un parcours récent assez mouvementé marqué par plusieurs changements de laboratoire et son intégration dans l'unité devrait être réalisée rapidement afin de valoriser les interactions possibles avec d'autres équipes.
- Il faudrait envisager d'augmenter la taille de cette équipe.

Nom de l'équipe : Déficits du métabolisme oxydatif mitochondrial : thérapie pharmacologique et signalisation métabolique

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	B	B	A

5 • Analyse de la vie de l'unité

Le dynamisme du directeur est exceptionnel. Il permet d'envisager sereinement la fédération d'équipes dont les thématiques peuvent diverger. Diverses réunions scientifiques sont organisées et témoignent de la « vie scientifique » des équipes. Des réunions d'ensemble, à l'échelle de l'unité, seraient souhaitables. Le porteur du projet impulse des projets transversaux (Adipotox, AhR plastique, Protein adductome).

Les plus jeunes membres scientifiques de l'unité soulignent la disponibilité exemplaire de leurs superviseurs et chefs d'unité et l'encadrement de thèses de doctorat semble tout à fait satisfaisant. Comme on l'a souligné précédemment, il existe un très fort soutien aux jeunes chercheurs, le porteur de projet restant attentif à l'équilibre générationnel. Le personnel ITA est globalement satisfait. On note également l'existence d'un règlement intérieur et une véritable politique "Hygiène et sécurité". Le cadre de travail est ressenti comme très positif par l'ensemble des personnels. Le financement de l'unité correspond à ± 12.500€/ chercheur par an ce qui est dans la norme. La communication externe est excellente avec une visibilité au niveau de l'Université (le porteur de projet est pressenti pour être directeur adjoint d'un nouvel IFR), au niveau national et international.



6 • Conclusions

L'avis du comité concernant le projet d'unité est unanimement positif.

Points forts :

- Le dynamisme fédérateur du porteur de projet est exceptionnel.
- Le projet d'unité associe des équipes à expertise complémentaire (mais voir ci-dessous).
- Les projets sont dans l'ensemble originaux et associent des composantes fondamentales et cliniques.
- La production scientifique est très bonne.
- L'implication des membres de l'unité dans la formation est très forte.
- L'unité est un centre de référence en toxicologie, pharmacologie et signalisation cellulaire.

Points à améliorer :

- Le comité a noté une certaine dispersion des thématiques.
- Le renouvellement des cadres (équipes 3 et 5) doit être envisagé.
- les interactions entre équipes sont parfois artificielles.
- La valorisation des découvertes pourrait être améliorée.

Recommandation :

- Afin de renforcer la cohésion de l'unité et d'éviter la dispersion des thématiques, le comité recommande le lancement de projets « inter-équipes » bien identifiés dont la plus value est de bénéficier d'approches complémentaires spécifiques à chaque groupe et de valoriser l'intégration.

Note de l'unité	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	B	A	A

Le Président
Axel KAHN

Paris, le 20 avril 2009

DRED 09/n° 168

Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des unités de l'AERES
20 rue Vivienne
75002 PARIS

Monsieur le Directeur,

Je vous remercie pour l'envoi du rapport du comité de visite concernant l'équipe « **UMR-S 747 Toxicologie Pharmacologie et Signalisation Cellulaire** » rattachée à mon établissement.

Ce rapport n'appelle pas de commentaire particulier de la part de l'Université.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur, à l'expression de ma meilleure considération.

Le Président de l'Université



Axel Kahn

Pr. Robert BAROUKI
Inserm UMR-S 747

Paris, le 16 avril 2009

**Réponse à l'évaluation de l'unité UMR-S 747
(dir : Robert Barouki)**

Nous remercions le comité pour l'évaluation générale de l'unité et pour son avis unanime favorable à son renouvellement. Nous avons particulièrement relevé et apprécié l'avis du comité sur le positionnement central de l'unité dans les domaines de Pharmacologie, Toxicologie et Signalisation cellulaire. Nous avons examiné soigneusement les analyses du comité et ses recommandations qui vont nous être très utiles. Certains points méritent cependant une réponse circonstanciée et factuelle. La discussion de ces points ne doit pas masquer le fait que nous sommes dans l'ensemble en accord avec les conclusions du comité et très reconnaissants pour ses commentaires souvent très favorables.

Equipe 1 :

Le commentaire sur le positionnement international de l'équipe, sa production et son dynamisme est très satisfaisant pour nous et nous encourage à poursuivre dans cette direction en apportant les corrections nécessaires.

« Il existe une certaine dispersion thématique » :

Cette remarque correspond bien à une des conclusions de l'autoévaluation que nous avons entreprise à la veille de la demande de renouvellement. Nous rappelons les actions prises :

- Nous avons réduit le nombre de projets avec notamment l'arrêt du projet cancer ORL et du projet hypoxie.
- Nous avons restreint les projets sur la toxicité de l'alcool à ceux impliquant des collaborations au sein de l'unité ou avec des équipes extérieures.
- Nous avons largement focalisé les sujets propres de l'équipe sur les projets de toxicité environnementale, notamment sur les propriétés et les fonctions du récepteur de la dioxine AhR.

« *Les approches restent assez traditionnelles.* » :

Cette remarque est un peu vague et peut prêter à confusion si elle est isolée du contexte. Il nous semble donc utile d'apporter des éclaircissements et des précisions.

1. Notre choix des approches méthodologiques repose avant tout sur nos besoins scientifiques spécifiques et sur nos moyens budgétaires plutôt que sur la nature traditionnelle ou moderne des techniques en question, d'autant que ces notions sont subjectives.

2. Pour répondre plus précisément à ce commentaire, il nous semble utile de rappeler quelques approches que nous utilisons soit seuls, soit grâce à des collaborations : transcriptomique, protéomique et phosphoprotéomique (approche SILAC et FT-ICR), adductomique, méthodes siRNA et shRNA, souris et nématodes KO, microscopie confocale, à déconvolution, et à force atomique, etc. En ce qui concerne les technologies de séquençage à très haut débit que le comité nous encourage à utiliser pour étudier l'expression des gènes, nous avons précisé que nous avons déjà l'accord de l'un des sites de l'université qui devrait s'équiper en ces technologies vers la fin 2009. Deux personnes du laboratoire ont suivi une formation théorique sur ce sujet. Ces nouvelles techniques pourraient remplacer les approches par puces pan génomiques que nous utilisons aujourd'hui, mais la disponibilité des équipements et les coûts actuels sont à considérer.

3. Le comité suggère de nous orienter vers les approches de biologie systémique. Nous partageons tout à fait ce point de vue et l'équipe a déjà pris des initiatives dans ce sens tant au niveau local que national. Nous pratiquons différentes techniques d'analyse à large échelle et d'exploitation de grands jeux de données (voir ci-dessus), et parfois sur les mêmes modèles, par exemple le transcriptome et le métabolome de *C. elegans ahr-/-* ce qui est un premier pas vers une approche systémique. Mais ceci ne suffit évidemment pas. La biologie systémique implique des interactions fortes entre des laboratoires des sciences du vivant et des laboratoires de biomathématiques et de modélisation. Nous ne pensons pas que cela soit possible à l'échelle d'une équipe. Nous avons indiqué au comité que nous sommes partie prenante de l'axe prioritaire de l'université « biologie systémique » qui regroupe des laboratoires de différentes disciplines (dont ceux de l'UFR de Mathématiques et Informatique dont les locaux sont mitoyens avec les nôtres) et qui a pour objectif de développer les interactions. Enfin, nous sommes membres fondateurs d'un réseau national de laboratoires (Antiopes) dont l'un des objectifs principaux est l'application de la biologie systémique à la toxicologie prédictive. En conclusion, nous nous orientons dans cette direction dans le cadre de réseaux de laboratoires interdisciplinaires, ce qui nous semble être la voie la plus adaptée.

L'application des méthodes de biologie systémique à la question des effets cocktail est l'un de nos objectifs. Depuis plus de huit ans, nous avons adopté sur cette question une approche mécanistique passant par l'étude des mécanismes de signalisation de chaque polluant suivie de l'étude des « cross-talk » entre ces voies (*Cancer res* 2001). Cette exploration passe aussi par des études du transcriptome mais nous sommes d'accord avec le comité sur l'intérêt des approches systémiques que nous envisageons de réaliser dans le cadre du réseau national Antiopes.

« *Il faut envisager une collaboration sur des objectifs bien définis avec l'équipe 4.* » :

Nous sommes satisfaits de constater que le comité soutient et propose d'amplifier les interactions entre l'équipe 4 et l'équipe 1 qui sont essentielles pour notre unité et justifient tous les efforts faits pour installer l'équipe 4 et la développer. Les objectifs et les rôles respectifs sont à présent bien définis et un projet ANR vient d'être déposé. La recommandation du comité nous conforte dans la stratégie suivie pour enrichir l'unité d'une équipe performante de biologie structurale.

En conclusion, nous sommes heureux de constater que les recommandations du comité vont dans la direction que nous souhaitons suivre. Nous avons profité de cette tribune pour préciser et éclaircir certains points qui étaient sans doute insuffisamment développés dans notre document.

Equipe 2 :

L'équipe 2 est très satisfaite des commentaires des experts. Nous sommes tout particulièrement heureux que les deux programmes de recherche principaux aient été très favorablement perçus et que l'orientation de ses travaux vers des applications cliniques ait été reconnue comme un point fort.

Deux points soulevés appellent une réponse plus détaillée :

1. Le caractère « isolé » de l'équipe 2 au sein de l'unité n'est absolument pas ressenti comme tel, ni par les membres de l'équipe ni par les autres membres de l'unité avec lesquels de nombreuses responsabilités sont partagées (exemple : la correspondante Hygiène et Sécurité est membre de l'équipe 2). Rappelons aussi que cette équipe est fondatrice de l'unité 747, et que géographiquement elle se trouve au centre de l'unité. Par ailleurs, l'intérêt de l'équipe pour la signalisation cellulaire et la pharmacotoxicologie l'intègre parfaitement dans l'unité.

2. Il est vrai cependant que la thématique « ostéoarticulaire » qui est propre à l'équipe est assez différente des autres thématiques. Cependant, des interactions avec les équipes 1 et 3 existent déjà d'une part sur les polyphénols et d'autre part sur le tissu adipeux des articulations. L'arrivée de l'équipe 5 dont l'expertise sur les cellules des tissus minéralisés est bien établie, a été une occasion de construire des projets collaboratifs encore plus structurés. En pratique, voici les projets collaboratifs les plus prometteurs :

- *La recherche et la caractérisation de nouvelles molécules ayant une double potentialité de protection cardiovasculaire et de propriétés anti-inflammatoires sur le cartilage (collaboration équipes 1/2).*

Parmi les molécules de type polyphénols dérivées du resvératrol, dont un des membres de l'équipe 2 a les brevets, un certain nombre présente des propriétés anti-NFkB ainsi qu'une forte capacité à induire l'expression de PON1 (gène de détoxification) dans les modèles biologiques étudiés par l'équipe 1. Un projet très structuré a été élaboré dont la réalisation fait l'objet d'une thèse commune. Les propriétés anti-inflammatoires de ces molécules intéressent aussi beaucoup l'équipe 2 dans le cadre des recherches de nouvelles thérapies dirigées contre la dégradation et l'inflammation ostéoarticulaire.

- *Récepteur des Arylhydrocarbures AhR (collaboration équipes 1/2).*

En revanche l'analyse du rôle de AhR dans les chondrocytes, entreprise en exploration, ne semble effectivement pas être une priorité dans les conditions physiologiques. Toutefois, il est prévu d'étudier le rôle d'AhR sur des chondrocytes soumis à un stress mécanique délétère. En fonction des résultats de cette dernière exploration des relations AhR-cartilage, ce projet sera ou non poursuivi.

- *Collaboration avec l'équipe 5 sur l'atteinte du cartilage embryonnaire par les pesticides*

Un projet de collaboration en cours avec l'équipe 5 répond déjà à la suggestion du Comité. Une observation originale effectuée sur des rats soumis *in utero* à l'action de perturbateurs endocriniens (PE), suggère que ces molécules modulent la différenciation chondrogénique et/ou ostéogénique à partir de cellules souches résidentes. Le projet consiste à étudier les effets de ces PE *in vivo/in vitro* au cours de la différenciation chondro/ostéogénique. Pour cela nous utilisons une lignée de cellules souches mésoblastiques tri-potentielles (C1) établie par l'équipe 5, capable de se différencier de façon mutuellement exclusive vers la chondrogenèse, ou l'ostéogenèse. Ce projet a été amorcé par une étudiante en Master 2 (2009). Les premiers résultats confirment l'intérêt de cette étude qui fera l'objet du projet de thèse de cette étudiante. Il s'inscrit naturellement dans les études de l'équipe 2 centrées sur les mécanismes de différenciation et dédifférenciation des chondrocytes.

En conclusion, nous voudrions souligner que ces projets collaboratifs ne modifient pas la nature des projets principaux de l'équipe et contribueront à renforcer les axes transversaux de l'unité.

Equipe 3 :

L'équipe 3 a apprécié les commentaires du Comité mettant en valeur l'implication forte de l'équipe dans la démonstration de l'importance de la voie métabolique qu'elle étudie et de sa régulation en physiopathologie, y compris chez l'homme.

Le commentaire sur le positionnement modeste dans des réseaux nationaux et internationaux nous interpelle. Nous regrettons que notre implication dans ces réseaux ne soit pas apparue plus clairement à la lecture du document et lors de la visite.

- *Réseaux nationaux* : l'équipe 3 est complètement intégrée dans deux réseaux, en Biochimie et en Nutrition, à la fois pour son activité de recherche et dans l'organisation de rencontres scientifiques dans le domaine du métabolisme. Cette activité se concrétise par des projets collaboratifs avec des équipes françaises de ce domaine (Paris, Nice, Lyon, Brest...) ayant conduit à des publications communes. De plus, le directeur de l'équipe 3 est impliqué dans la Société Française de Biochimie et Biologie Moléculaire (ancien trésorier et membre du CA) et du groupe de recherche en lipidomique (membre du CS). Il est éditeur de Biochimie, un journal international de bon impact (IF=3), participant ainsi au rayonnement de cette discipline en France et dans le monde. Il a aussi été membre du CNU des biochimistes médicaux (4401) et continue à avoir un contact actif avec ceux-ci - comme exemple, il est invité à intervenir lors de leur prochaine rencontre annuelle en mai 2009 pour une conférence plénière à visée d'enseignement à partir des découvertes de l'équipe. Par ailleurs, deux membres de l'équipe 3 sont au CS de la société française de nutrition (SFN) (l'un d'eux en est le président fondateur et est aussi expert auprès de l'European Food Safety Authority, EFSA).

- *Réseaux internationaux* : les collaborations avec des équipes américaines, anglaise et brésilienne ont été mentionnées dans le document de synthèse. Le réseau formé avec ces différentes équipes a entraîné la publication de plusieurs articles en collaboration impliquant l'équipe 3 en tant que porteur de projet, notamment dans J Biol Chem, Diabetes, Diabetologia etc. ainsi que des articles de revue concernant le domaine des régulations métaboliques et plus particulièrement la voie métabolique qu'étudie l'équipe 3. Celle-ci a aussi organisé une conférence internationale sur cette voie métabolique, qui a réuni environ 80 personnes. Nous avons ainsi contribué à mettre en lumière l'importance de cette voie en physiopathologie. Elle est apparue depuis peu dans les ouvrages de biochimie et nous y avons largement participé.

La reconnaissance de l'expertise de l'équipe se manifeste aussi par les sollicitations régulières reçues pour évaluer des articles dans des journaux comme Diabetes et Endocrinology.

Concernant la répartition des forces de l'équipe, elle nous semble assez équilibrée d'autant plus que les trois axes de travail sont très interconnectés. Bien entendu, cette répartition est souple et peut être réexaminée en fonction du développement et du potentiel de valorisation d'un axe de recherche. Tout recrutement nouveau se fera aussi sur cette base.

Les points concernant la valorisation et le besoin de recrutement sont discutés dans le commentaire général (voir ci-dessous).

Equipe 4 :

Suite aux commentaires justifiés énoncés par le comité, nous souhaitons apporter quelques précisions quant à l'activité de l'équipe 4 et son développement futur :

- Taille de l'équipe :

Le projet d'équipe consiste en des études de biologie structurale sur trois familles distinctes de protéines que sont les récepteurs de NO, les cytochromes P450 et les récepteurs nucléaires des xénobiotiques. Nous sommes conscients que ce projet est ambitieux pour une équipe de 4 personnes et qu'il nécessite beaucoup de temps chercheur. L'équipe a bénéficié cette année d'un poste de technicien qui a été transféré à partir d'une autre équipe de l'unité, ce qui reflète l'importance que l'unité accorde au développement de cette équipe. Par ailleurs, nous avons demandé et obtenu récemment des financements extérieurs afin de recruter prochainement de nouveaux post-doctorants : Fondation Lefoulon Delalande (contrat d'un an à partir de juin 2009 pour le projet sGC) et pôle de compétitivité MEDICEN (présélection de l'équipe pour un contrat d'un an à partir de janvier 2010 sur un projet récepteur nucléaires (décision finale en juillet 2009).

Le recrutement futur du porteur de projet sur un poste permanent devrait permettre d'attirer des chercheurs ou enseignant-chercheurs afin de renforcer les compétences en biochimie et cristallographie de l'équipe.

Enfin, l'implication du porteur de projet dans l'enseignement (30h de cours en L2 et M1 en 2009) devrait attirer de nouveaux étudiants en master et thèse.

- Collaborations au sein de l'unité :

Le porteur du projet est coordinateur d'une demande de financement ANR (déposée en mars 2009) commune avec l'équipe 1 sur la plasticité du récepteur de la dioxine AhR. Il s'agira de comprendre au niveau moléculaire, les changements conformationnels générés par divers ligands et entraînant une activité transcriptionnelle spécifique, dépendante du ligand, de ce récepteur nucléaire aux xénobiotiques. L'équipe 4 sera responsable de tous les aspects production, cristallisation et résolution des structures de divers fragments du AhR. En parallèle, l'équipe 1 générera les nombreuses constructions plasmidiques nécessaires aux études de biologie structurale et testera l'activité de ces protéines dans les systèmes eucaryotes très bien maîtrisés par cette équipe.

- Collaborations nationales et internationales :

L'équipe 4 a, depuis sa création, collaboré avec un laboratoire américain de petite taille (équipe US de 3 personnes) sur les projets sGC et cytochromes P450. Cette collaboration n'est pas vécue comme un frein à l'individualisation de l'équipe française mais plutôt comme un moyen de produire des travaux de haut niveau dans un contexte fortement compétitif. Les tâches respectives sont bien identifiées et cette collaboration très équilibrée a conduit à des publications de très haut niveau et des financements communs (grant NIH). Néanmoins, depuis son installation, l'équipe 4 a développé des projets propres intéressant l'unité et le site, portant sur le récepteur AhR et sur la protéine CDC25B. Cette évolution est en accord avec le souhait du comité d'une meilleure visibilité propre de l'équipe.

Equipe 5 :

L'équipe remercie le comité de son analyse. Elle est particulièrement heureuse des conclusions du comité sur la bonne intégration de l'équipe au sein de l'unité et sur l'originalité de ses travaux fondamentaux et leur portée médicale. Si la plupart des travaux récents de l'équipe ont été publiés dans des journaux réputés de biochimie (Faseb J, J Biol Chem, Cellular Signaling...), elle envisage de soumettre ses travaux les plus originaux à des revues généralistes de très haut niveau.

L'équipe envisage de suivre pleinement les recommandations du comité concernant les interactions avec l'équipe 2 et le renforcement de l'odontogenèse (sans négliger les interactions établies avec les autres équipes sur la toxicologie). En réalité, ces deux points ont été parmi les raisons justifiant son intégration au sein de l'unité 747. Les interactions avec l'équipe 2 ont déjà débuté et sont en cours de structuration (voir réponse Equipe 2). Nous partageons l'avis du comité sur l'importance et le potentiel des travaux réalisés sur l'odontogenèse au sein de l'équipe.

Equipe 6 :

L'équipe remercie le comité pour son analyse. En raison de contingences matérielles (désamiantage, réaffectation de locaux), l'équipe a connu plusieurs déménagements successifs au cours des dernières années. Cette situation n'a pas empêché l'équipe de développer son projet scientifique, mais a rendu plus difficile un accroissement sensible de sa taille.

Ces problèmes ne se posent plus sur le site des Saints-Pères où les membres de l'équipe bénéficieront de locaux "stables", bien intégrés dans l'Unité, et permettant l'accueil de nouveaux chercheurs/étudiants. La thématique de l'équipe 6 lui permet à l'évidence de s'agrandir, ce qui constitue clairement l'un de ses objectifs importants. La question du recrutement d'une aide technique statutaire devra également être abordée, l'équipe 6 n'en bénéficiant pas à l'heure actuelle. Enfin, conformément au souhait du comité, nous avons tous la volonté de voir cette équipe intégrer l'U747 rapidement et développer les liens qu'elle y a déjà initiés, basés sur des convergences évidentes de thématique.

Unité 747 :

L'unité est particulièrement sensible au relevé des points forts effectué par le comité et se sent confortée dans sa stratégie générale. Les différents points à améliorer ont été partiellement discutés ci-dessus ; nous aimerions cependant rappeler succinctement les actions déjà prises dans ce sens.

« Le comité a noté une certaine dispersion des thématiques » :

Il y a en effet une diversité thématique au sein de l'unité qui est inhérente à la nature transversale de la toxicologie et de la pharmacologie. Cette diversité est un atout majeur lorsqu'elle permet de proposer des projets communs innovants. Ces projets faisant appel à des expertises complémentaires ont d'ailleurs été relevés par le comité. Il y a bien entendu un risque à ce type de situation et nous œuvrons quotidiennement pour profiter de la diversité et éviter la dispersion. Le montage de projets communs est une approche essentielle (voir ci-dessous).

« Le renouvellement des cadres (équipes 3 et 5) doit être envisagé » :

Le « renouvellement des cadres » est une préoccupation générale du système universitaire et de recherche français. Le recrutement de jeunes chercheurs de talent est un des objectifs premiers de la stratégie de l'unité et le comité a relevé le succès de cette politique. En outre, l'arrivée de nouvelles équipes a aussi contribué au rajeunissement de l'unité. En ce qui concerne l'équipe 3, le recrutement au sein de cette équipe d'un jeune chercheur est une priorité de l'unité et devrait soutenir ses projets collaboratifs, comme le recommande le comité. En ce qui concerne l'équipe 5 dont le profil d'âge est très équilibré, il est bon de rappeler qu'elle comprend deux chargés de

recherche titulaires de l'HDR de 35 ans d'une très grande valeur (voir CV) ; par ailleurs, et c'est sans doute là le sens du commentaire du comité, cette équipe comprend un jeune chercheur bénéficiant d'un CDD Inserm longue durée dont le recrutement est vivement souhaité par l'unité.

« Les interactions entre équipes sont parfois artificielles » :

A plusieurs reprises dans le rapport, le comité a vivement soutenu certains projets collaboratifs établis au sein de l'unité. Ces projets ne sont pas tous au même niveau de maturité : certains sont déjà structurés et spécifiquement financés, d'autres sont structurés et en cours de financement, d'autres enfin sont à un stade exploratoire. Il est naturel dans une unité comme la nôtre que des idées de collaboration voient le jour régulièrement, même si seules certaines d'entre elles aboutissent. L'investissement de l'unité va avant tout vers les projets les plus solides et les plus structurants, même si un soutien limité dans le temps peut être consacré à de nouveaux projets exploratoires qui peuvent cependant apparaître comme étant plus fragiles.

« La valorisation des découvertes pourrait être améliorée »

Nous sommes d'accord avec le comité. Plusieurs projets se prêtent bien à la valorisation, notamment la mise en évidence de nouvelles activités à potentialité thérapeutique, le *drug design*, la mise au point de tests prédictifs de toxicité. Les voies suivies sont déjà une augmentation de nos relations avec les industriels et un rapprochement avec l'INERIS, EPIC à vocation d'expertise et de recherche appliquée.

Nous faisons nôtre la recommandation du comité de lancer des projets inter-équipes solides et structurants. Cela a constitué la base de notre stratégie et nous sommes encouragés à poursuivre dans ce sens dans les années à venir.

En conclusion, nous remercions vivement le comité pour son soutien unanime et pour ses recommandations visant à renforcer encore notre unité. La réponse que nous avons faite vise avant tout à rappeler certains actions que nous avons prises et à éclaircir les points qui peuvent prêter à confusion.



Robert BAROUKI,
Directeur Inserm UMR-S 747.