



HAL
open science

Barrières physiologiques et réponses thérapeutiques

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Barrières physiologiques et réponses thérapeutiques. 2009, Université Paris-Sud. hceres-02032127

HAL Id: hceres-02032127

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032127>

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 :

Barrières physiologiques et réponses
thérapeutiques

de l'Université de Paris 11



Mars 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche

Barrières physiologiques et réponses
thérapeutiques

de l'Université de Paris 11



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 : Barrières physiologiques et réponses thérapeutiques

Label demandé : EA

N° si renouvellement : EA2706

Nom du directeur : M. François FORESTIER (ex directeur: M. R. FARINOTTI)

Université ou école principale :

Université de Paris 11

Autres établissements et organismes de rattachement :

Date de la visite :

28 Janvier 2009



Membres du comité d'experts

Président :

M. Jacques ROBERT (Université Bordeaux 2)

Experts :

M. David BALAYSSAC (Université Clermont-Ferrand 1)

M. Ahcène BOUMENDJEL (Université Grenoble I)

M. Léa PAYEN (Université Lyon1)

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

M. Luc ROCHETTE (CNU)

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Bernard DASTUGUE

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Marc PALLARDI, Université Paris 11



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

Cette unité était précédemment dirigée par un autre enseignant-chercheur qui n'a pas souhaité porter à nouveau le projet en raison d'une surcharge d'activités. Cette équipe est localisée dans la faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry et comprend :

- 11 enseignants-chercheurs, dont 3 qui appartenaient à d'autres unités de recherche dans la période précédente: 4 PR et 7 MCF
- 3 techniciens ou agents techniques
- 6 doctorants, tous financés

Nombre d'enseignants-chercheurs bénéficiant de la PEDR: 1

Nombre d'enseignants-chercheurs titulaire d'une HDR: 10

Nombre d'enseignants-chercheurs publiants: 11 sur 11

2 • Déroulement de l'évaluation

La visite s'est déroulée le 28 janvier 2009 de 12 heures à 17h30. Après un tour d'horizon du comité à huis clos, elle a débuté par un entretien avec un représentant de la tutelle qu'exercent l'Université de Paris 11 et la faculté de Pharmacie. Elle s'est poursuivie par une présentation scientifique où sont intervenus les porteurs du projet passé et à venir et les responsables des thématiques. Le comité de visite a ensuite rencontré les enseignants-chercheurs, puis les étudiants, et enfin les techniciens et agents techniques. Un bilan de la visite a été fait par le comité à huis clos.

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

L'activité scientifique de l'unité est centrée sur les transporteurs de médicaments au niveau de trois « barrières physiologiques » régulant la distribution des médicaments : la barrière intestinale, la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire. À chaque niveau existent des projets de recherche physiologique et physiopathologique ; un projet global intégrant ces trois niveaux porte sur l'approche pharmacogénétique des transporteurs impliqués dans ces barrières. L'unité dispose de collaborations institutionnelles avec d'autres unités de recherche, locales ou nationales, avec plusieurs hôpitaux (fédération de neurologie de l'hôpital Pitié-Salpêtrière, institut Gustave-Roussy, maternité de l'hôpital Louis-Mourier), ainsi que de contrats industriels. Elle participe à un PHRC et est intégrée dans le réseau thématique de recherche et de soins PremUP.

Au cours des trois années passées, l'équipe a publié 22 articles dans des journaux à comité de lecture, dont 4 dans des journaux d'impact factor supérieur à 4, auxquels s'ajoutent 12 publications des membres provenant d'autres unités ou équipes de recherche et qui souhaitent intégrer la nouvelle équipe d'accueil.

Six thèses ont été soutenues pendant la période 2006-2008, ainsi que trois HDR.

L'équipe participe à l'enseignement du master « Médicaments et produits de santé » au niveau de trois spécialités.



4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Au niveau de la barrière intestinale sont concernés trois transporteurs : la glycoprotéine P (P-gp, ABCB1), la BCRP (ABCG2) et le PEPT1 (SLC15A1) ; les médicaments transportés sont des anticancéreux, le paclitaxel et le docetaxel ; l'effet de cytokines (IL2 et interféron γ) est étudié sur l'expression de ces transporteurs ; deux pathologies sont plus particulièrement concernées, le cancer et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). L'équipe a développé des modèles d'inflammation intestinale chez le rat et la souris et s'adresse en outre à des modèles ex vivo (anses intestinales perfusées) et in vitro (cellules Caco2). Au cours des années passées et à titre d'exemple, l'équipe a montré que les MICI s'accompagnaient de variations d'expression de la P-gp sans changement de l'absorption intestinale des médicaments substrats ; que l'IL2 augmentait la biodisponibilité de médicaments substrats de la P-gp comme les taxanes ; ou encore que l'induction d'une colite par le TNBS s'accompagnait d'une augmentation d'expression et d'activité de la P-gp parallèlement à une induction de la cyclo-oxygénase 2 (COX2). Ce résultat est à l'origine d'un des projets de l'unité : étudier l'effet des inhibiteurs de COX2 sur l'expression et la fonctionnalité de la P-gp, afin de savoir si une synergie pourrait être trouvée entre ces inhibiteurs et les molécules interférant directement avec la P-gp. Un autre projet à ce niveau concerne l'effet des anticorps anti-EGFR utilisés dans le traitement des cancers colorectaux ; ce projet apparaît discutable, surtout dans le cadre d'un modèle animal (quelle est le degré de reconnaissance de l'EGFR murin par un anticorps anti-EGFR humain ?). Discutable également est le projet concernant l'implication du polymorphisme de la P-gp dans la réponse des cancers colorectaux à l'irinotécan (ce dernier est un meilleur substrat de la BCRP que de la P-gp). Il semble en conséquence qu'une réflexion approfondie sur les projets développés dans le cadre des travaux sur la barrière intestinale doit être conduite.

Au niveau de la barrière hémato-encéphalique, les mêmes transporteurs, P-gp et BCRP, sont à l'étude ; les pathologies qui ont fait l'objet de travaux de recherche sont le neuropaludisme (transport de la méfloquine), le SIDA (transport des antirétroviraux), la maladie de Parkinson (transport de la bromocriptine) et la sclérose latérale amyotrophique (SLA) (transport du riluzole). Des modèles animaux et in vitro sont utilisés. À titre d'exemple parmi les travaux réalisés, l'équipe a montré que la dégénérescence dopaminergique s'accompagnait d'une augmentation de la distribution intracérébrale de bromocriptine sans modification de la fonctionnalité des transporteurs étudiés ; que le riluzole est un substrat des transporteurs P-gp et BCRP et que la minocycline, inhibiteur de la P-gp, augmentait le passage intracérébral du riluzole ; mais que le neuropaludisme et l'encéphalite à VIH n'entraînaient pas de modification de l'expression ou de l'activité des transporteurs. Les projets de l'équipe se concentreront sur la maladie d'Alzheimer et sur la SLA. Dans les modèles animaux de ces deux maladies, l'équipe a montré une déplétion capillaire s'accompagnant d'une augmentation de l'expression de la P-gp aux niveaux ARN messager et protéine. Le lien entre ces événements et le transport du peptide Abeta dans un cas, du riluzole dans l'autre, pourra être étudié sur un modèle de perfusion cérébrale in situ. La transposition à l'homme nécessitera l'obtention de biopsies cérébrales de patients décédés de ces pathologies afin de rechercher l'existence de ces mêmes événements.

Au niveau de la barrière placentaire, les mêmes transporteurs sont étudiés, relativement à leur fonctionnalité, en partie commandée par leurs polymorphismes. Le modèle ex vivo du cotylédon perfusé est utilisé, en parallèle avec le modèle in vitro de cultures de trophoblastes humains et murins. Le passage transplacentaire des antirétroviraux a fait l'objet de travaux publiés et en cours de publication : ils ont montré des différences d'un agent antirétroviral à l'autre, le rôle important de la P-gp dans ce transport et sa modulation par la cyclosporine A. La prévalence croissante de cancers survenant pendant la grossesse, et de grossesses survenant chez une patiente traitée pour cancer, a incité l'équipe à centrer ses projets « barrière placentaire » sur les agents anticancéreux cytotoxiques classiques d'une part, et sur les inhibiteurs de tyrosine kinase d'autre part. Les résultats préliminaires obtenus sont encourageants. L'importance des polymorphismes des transporteurs en cause peut être un élément important de modulation du passage transplacentaire des médicaments, pouvant conduire à une modulation individuelle du pilotage thérapeutique de ces situations difficiles. L'équipe se propose de travailler sur des cellules transfectées par des protéines porteuses des différents haplotypes des gènes de ces transporteurs. L'adjonction au projet de chercheurs très impliqués dans la pharmacogénétique des transporteurs, qui viennent de publier un article dans le New England Journal of Medicine, augure bien de la qualité des travaux qui seront conduits dans l'équipe dans ce domaine.



5 • Analyse de la vie de l'unité

L'unité est apparue soudée autour de projets communs bien appropriés par les enseignants-chercheurs. Ces derniers ont d'importantes charges d'enseignement ainsi que, pour la plupart, des tâches hospitalières prenantes ; il est certain que l'attraction de chercheurs « temps plein » des EPST apporterait beaucoup à l'ensemble de l'équipe. Les doctorants sont pour la plupart d'origine pharmaceutique ou médicale et ont un projet de carrière en rapport avec ce type de formation. Le personnel IATOS est réduit mais partage pleinement les objectifs de l'équipe.

Le problème de la gouvernance de l'équipe va se poser à bref délai, ne serait-ce qu'en raison de l'âge du porteur du projet. Il serait éminemment souhaitable que les enseignants-chercheurs de l'équipe en prennent conscience rapidement afin qu'émerge en leur sein une personnalité susceptible de rassembler et de diriger l'équipe. Ce besoin se fera sentir rapidement en raison de la programmation du déménagement de la Faculté de pharmacie de son site actuel vers le site de Saclay à une échéance d'environ 4 ans. S'il existe une volonté de poursuivre les thématiques développées dans le projet actuel, cette prise de conscience et ce choix devront intervenir rapidement.

6 • Conclusions

- Points forts :

L'équipe dispose d'une thématique relativement homogène (les transporteurs de médicaments au niveau des barrières physiologiques) qui assure la possibilité d'une mise en commun de nombreux outils (anticorps, sondes, amorces, etc.) et de concepts transversaux permettant une vision pluridisciplinaire, du fondamental à la clinique. Par rapport au plan quadriennal précédent, l'équipe s'enrichit de l'arrivée d'une équipe de pharmacogénétique expérimentée, ce qui montre son attractivité. La bonne cohésion des enseignants-chercheurs et de leurs doctorants autour du projet est un facteur de réussite à prendre en compte. La qualité de l'encadrement exercé dans le cadre de la formation doctorale est à souligner.

- Points faibles :

L'absence de chercheur statutaire temps plein se fait durement sentir, comme c'est très souvent le cas dans les équipes d'accueil universitaires, car elle ne permet pas aux projets d'être réalisés avec la rapidité souhaitable. Par ailleurs, malgré ce que nous avons dit plus haut sur la cohésion thématique, il apparaît une certaine dispersion des projets qui peut nuire à la performance de l'ensemble. Plusieurs pathologies très différentes sont abordées (cancer, MICI, maladies de Parkinson et d'Alzheimer), ce qui entraîne la nécessité de développer des modèles variés dont la maîtrise est longue et coûteuse. La constitution de projets partant de demandes cliniques n'est pas à encourager, car elle accentue cette dispersion.

- Recommandations :

Notre première recommandation concerne l'urgence de la réflexion sur la gouvernance future de l'unité, dans le cadre de sa réimplantation prévisible à Saclay dans un environnement scientifiquement très porteur. Notre deuxième recommandation concerne le resserrement des thématiques abordées ; il est apparu au comité de visite que l'étude du passage transplacentaire des médicaments pouvait représenter la thématique la plus originale et la plus riche de promesses. La concentration des moyens sur cette thématique améliorerait la lisibilité de l'équipe, permettrait plus rapidement l'émergence d'une reconnaissance internationale et assurerait mieux la pérennité de l'unité.

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

Le Président de l'Université Paris-Sud 11

à

Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des unités de recherche
AERES
20, rue Vivienne
75002 Paris

Orsay, le 7 avril 2009.

N/Réf. : 96/09/GCo/LM/LS

Objet : Rapport d'évaluation d'unité de recherche
N° S2100012384

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le vingt trois mars dernier, le rapport d'évaluation de l'unité de recherche « Barrières physiologiques et réponses thérapeutiques » - EA 4123, et je vous en remercie.

L'université prend bonne note de l'appréciation et des suggestions faites par le Comité.

Les points à améliorer seront discutés avec le directeur d'unité dans un esprit constructif pour l'avenir de la recherche à l'université.

Vous trouverez en annexe les éléments de réponse de monsieur François FORESTIER, Directeur de l'unité de recherche.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de ma sincère considération.

Guy COURRAZE
Président



P.J. : Commentaires de Mr FORESTIER

REPONSE AU RAPPORT D'EVALUATION DE L'AERES

Ce rapport conforte l'impression ressentie lors de l'évaluation. Il est exact, rigoureux et bienveillant ; il présente, en outre, l'intérêt de nous suggérer de nouvelles orientations et de nous pousser à une réflexion plus pertinente sur l'avenir de notre EA.

Sur le fond, ce rapport ne suscite aucune remarque ou critique particulière, seulement quelques commentaires sur la prise de décisions qu'il a induite

- Le projet sur les cancers colo-rectaux a été abandonné mais, afin de ne pas affaiblir le « pôle intestin », nous allons renforcer notre collaboration avec l'Institut Gustave Roussy en étudiant les variations de biodisponibilité induites par la barrière intestinale dans les traitements oraux des cancers.
- Lorsque la question sur ma succession m'a été posée, vous avez pu constater ma surprise et mon embarras. En fait nous pouvons imaginer deux situations :
 - o soit l'émergence de jeunes chercheurs dans les deux prochaines années susceptibles d'assurer la gouvernance
 - o soit en cas d'impossibilité, l'appel éventuel à une candidature externe à fort potentiel
- Grâce à vos remarques, nous pensons que notre EA pourrait s'intéresser à des transporteurs peu étudiés mais présentant des intérêts majeurs pour les médicaments (type MATE ou MRP4).

Ce rapport d'évaluation est donc, pour nous, très utile puisqu'il nous a permis de faire le point sur nos projets et de mieux préparer l'avenir.

Au nom de notre EA et en mon nom personnel, sachez que vos remarques ont été et seront, pour nous, fondamentales pour notre vie scientifique à venir.

Recevez l'assurance de ma profonde gratitude et de mon profond respect.

A Châtenay, le 30 mars 2009

François FORESTIER