



HAL
open science

Rythmes biologiques et cancers

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Rythmes biologiques et cancers. 2009, Université Paris-Sud. hceres-02032132

HAL Id: hceres-02032132

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032132>

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 :
Rythmes biologiques et cancer
de l' Université Paris 11



Février 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation
Unité de recherche :
Rythmes biologiques et cancer
de l' Université Paris 11



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Février 2009



Rapport d'évaluation



L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Rythmes biologiques et cancer

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement : U 776

Nom du directeur : M. Francis LEVI

Université ou école principale :

Université Paris 11

Autres établissements et organismes de rattachement :

INSERM

Date de la visite :

22 Janvier 2009



Membres du comité d'évaluation

Président :

M. Jacques DEMONGEOT, Faculté de médecine, Université Grenoble 1

Experts :

M. Jacques ROBERT, Université Victor SEGALEN, Bordeaux

Mme Brigitte TRANCHAND, Centre Leon BERARD, Université Lyon 1

M. Frédéric GACHON, INSERM, CNRS UPR 1142, Montpellier

M. Albert GOLDBETER, Université Libre de Bruxelles, Belgique

M. Nicolas CERMAKIAN, Institut universitaire en santé mentale Douglas, Montréal, Canada

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

M. Eric BELISSANT, CSS, INSERM

Mme Marie-Christine FAVROT, CNU

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Charles DUMONTET

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Dominique EMILIE, Université paris 11

M. Laurent BECQUEMONT, Université paris 11

M. Michael DUBOW, Université paris 11

M. Jacques BITTOUN, Université paris 11

Représentant des organismes tutelles de l'unité :

Mme Chantal LASSERRE, INSERM

Mme Danièle MURCIANO, Institut Cancer



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

Cette unité est constituée de 19 membres dont:

- 5 chercheurs
- 1 enseignant-chercheur
- 3 praticiens hospitaliers, tous AP-HP
- 2 postdoctorants
- 4 doctorants
- 4 ingénieurs, techniciens et personnels administratifs, dont 2 contractuels (3,3 ETP)

Parmi les chercheurs et enseignants-chercheurs,

- 4 ont une HDR
- 6 sont publiants

Le bilan de l'unité, en termes de publications, est de 112 articles, dont 31 à impact supérieur à 6. Il faut néanmoins noter que les publications chirurgicales, qui représentent environ la moitié du total, ne sont pour la plupart pas en rapport direct avec la thématique de l'unité.

2 • Déroulement de l'évaluation:

Dans la première partie de la visite, le responsable de l'unité U 776 a présenté l'essentiel des recherches effectuées au cours des années passées dans son unité, dressant un bilan très clair reprenant l'essentiel du rapport écrit, et a tracé les perspectives de l'unité correspondant au projet de renouvellement. Les axes essentiels de la recherche sont représentés par les thématiques : i) Influence du système circadien sur la croissance cancéreuse, ii) Impact du cancer sur le système circadien, iii) Survie et qualité de vie des patients cancéreux. Ces diverses thématiques ont été et seront développées sur des modèles in vivo, in vitro et in silico. Dans le courant de la journée, le comité s'est entretenu avec les étudiants, avec les ITA et avec les tutelles.

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

Cette unité a effectué des recherches extrêmement originales, dans un contexte de quasi-exclusivité sur le plan thématique, puisque c'est le seul lieu au monde où se sont mises en place : i) une étude systématique fondamentale de la relation réciproque entre la tumeur cancéreuse et sa dynamique de croissance d'une part, et les horloges de l'hôte (le contrôleur circadien central et les horloges cellulaires locales) d'autre part, et ii) une recherche appliquée sur l'impact clinique de la thérapie temporelle (chronothérapie) sur le cancer. Cette situation exceptionnelle est le fruit d'un investissement très long, dans un contexte peu favorable au départ, qui n'a débouché que récemment sur une structuration institutionnelle. Les perspectives sont extrêmement séduisantes, si l'unité est renouvelée à court terme, stabilisée à moyen terme par des recrutements, et confortée à long terme par une reconnaissance institutionnelle durable, à travers une mutualisation de l'administration et des équipements, préservant à tout prix l'originalité et la créativité remarquables de ce groupe de recherche.

L'unité appartient au Réseau d'Excellence européen (NoE) BIOSIM, dont le porteur de projet est responsable des recherches dans le domaine du Cancer, et au projet TEMPO, STREP consacré à l'approche chronothérapeutique, dont le coordinateur est le porteur de projet.

La visibilité des travaux de l'unité est démontrée par plusieurs indicateurs. Ainsi, le taux de citation élevé de certains articles : 6 articles datant de 1992 à 2001 ont été cités entre 230 et 587 fois. En 2007, l'équipe a publié un article de revue sur le thème « Circadian rhythms ; mechanisms and therapeutic implications » dans Annual



Review of Pharmacology and Toxicology. L'unité a participé en 2007 à un numéro spécial de la revue *Advanced Drug Delivery Reviews* sur la chronothérapie et à l'ouvrage annuel du Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology sur le thème "Clocks and Rhythms", dans lequel elle a publié un article sur « Cross-talks between circadian timing system and cell division cycle determine cancer biology and therapeutics ». Le porteur de projet est également coauteur d'un rapport sur le thème « Le patient, les technologies et la médecine ambulatoire », voté et publié en 2008 par l'Académie des Technologies.

D'autre part, l'OMS/IARC a constitué un groupe de travail international, auquel a participé le porteur de projet (seul représentant français), qui a conclu que le travail posté pouvait provoquer une "disruption"/perturbation circadienne probablement carcinogène (Monographie 98, sous presse ; *Lancet Oncology*, décembre 2007). Ce rôle du système circadien, constitué à la fois par le pacemaker central (Noyaux Supra-Chiasmiques, ou NSC) et par les horloges moléculaires périphériques, dans la genèse du cancer (lorsque ces horloges sont perturbées) et la croissance tumorale, constitue une découverte très importante, effectuée en grande partie dans le groupe en cours d'évaluation. En effet, ce groupe a été le premier à montrer qu'une lésion des NSC ou un décalage horaire chronique favorisent la croissance de tumeurs chez la souris. Les relations entre rythmes circadiens et cancers représentent un domaine de recherche en plein développement dans lequel l'unité joue un rôle de premier plan.

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

L'unité se compose de trois groupes, dont les thématiques de recherche sont : i) Horloge circadienne de l'hôte ; ii) Modélisation chronothérapeutique ; iii) Essais thérapeutiques. A l'heure actuelle, la pertinence des axes de recherche passés paraît confirmée, avec des patients en rémission avec un recul de 10 ans. Il est clair que les succès thérapeutiques proviennent en partie de l'association entre chirurgie et chronothérapie et que l'équipe chirurgicale a contribué de façon remarquable à cette avancée. En revanche, bien que les schémas thérapeutiques utilisant l'oxaliplatine suivant un type d'administration chronothérapeutique fassent actuellement l'objet d'essais cliniques dans plusieurs pays au niveau européen, les nombreux protocoles FOLFOX développés en France, puis de façon internationale, ne retiennent pas encore cette modalité d'administration. Cela prouve que la chronothérapie, dans la pratique, doit encore convaincre les praticiens de son efficacité, la démonstration donnée par l'unité représentant un jalon de référence sur le long chemin qui reste à parcourir pour introduire une thérapeutique personnalisée.

La modélisation mathématique (collaboration INRIA) a été introduite pour approfondir la connaissance des mécanismes du contrôle circadien et ceux de la cancérogenèse et de la progression tumorale. L'activité de modélisation continue à jouer un rôle central dans le nouveau projet de l'unité aussi bien dans la mise au point d'une stratégie thérapeutique que dans l'élucidation du rôle de l'entraînement circadien du cycle cellulaire et dans la compréhension des relations entre chronoefficacité et chronotolérance. Cette activité justifie pleinement la politique d'union avec l'INRIA.

Du point de vue de l'enseignement, l'unité appartient à l'Ecole Doctorale "Innovation Thérapeutique", et intervient sur la thématique « Rythmes Biologiques et Thérapeutique ». Elle participe à l'enseignement de 5 Mastères et de 3 DES médicaux, ainsi qu'à de nombreux cours internationaux.

Les contacts industriels sont nombreux et portent sur des aspects de modélisation et de mise au point et production de dispositifs médicaux. Les sociétés B Braun et Hospital Systems aident à mettre au point des dispositifs embarqués de traitement chronothérapeutique et de surveillance. Les paramètres de celles-ci sont étudiés avec la collaboration du Laboratoire L2S (Paris 11), spécialiste de traitement du signal, des séries temporelles et de la clusterisation des données.

Le budget est constitué de ressources externes obtenues à partir de nombreux projets mettant en oeuvre des sources variées de financement, telles que UE, Association Arc, ARTBC, organismes (INSERM), portant sur des thématiques complémentaires : Médecine ambulatoire / Qualité de vie / Personnalisation des traitements / Développement des médicaments / Rythmes biologiques / Génomique fonctionnelle, Biologie des systèmes, Dynamique et complexité / Applications médicales. Le budget consolidé montre une très forte contribution contractuelle venant de la dotation récurrente et des contrats, reflétant un souci louable et sain de recherche de financement hors budget statutaire. Toutefois cet effort devra se doubler d'une politique active de recrutement statutaire pour conforter l'avenir du groupe.



5 • Analyse de la vie de l'unité

Le comité a perçu un véritable esprit d'équipe et une gouvernance bien acceptée. Les différentes composantes de l'unité, aux compétences très diverses (médicales, chirurgicales, modélisation, biologie fondamentale) ont su développer de véritables collaborations fructueuses. Il manque néanmoins une politique affirmée de recrutement de jeunes chercheurs et enseignants-chercheurs. Le nombre important de projets présentés pour le prochain plan quadriennal (8 au total) paraît ambitieux au regard des moyens humains disponibles.

6 • Conclusions

– Points forts:

Reconnaissance internationale de tout premier plan dans le domaine de la chronothérapie du cancer.

Interactions fortes et productives avec la clinique.

Multiplés interactions avec le tissu industriel.

Forte participation aux réseaux nationaux et internationaux.

– Points faibles :

Le nombre de post-doctorants et de jeunes chercheurs est faible. Ceci est un point critique pour l'évolution ultérieure de l'unité.

Les personnels de soutien à la recherche sont peu nombreux et beaucoup d'entre eux sont contractuels et sont donc dans une situation précaire.

– Recommandations :

Malgré la cohérence des thématiques proposées :

- un recentrage sur un nombre plus limité de sujets phares paraît souhaitable.
- Une politique pro-active de recrutement de jeunes talents doit être implémentée.
- Les personnels de soutien à la recherche doivent pouvoir sortir de la situation de précarité dans laquelle ils se trouvent.

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+	A+	A	A

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. : 98/09/GCo/LM/LS

Objet : Rapport d'évaluation d'unité de recherche
N° S210001395

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le vingt six mars dernier, le rapport d'évaluation de l'unité de recherche « Rythmes biologiques et cancers » - UMR S 776, 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.

Veillez trouver ci-joint un message du directeur d'unité précisant des données factuelles et ajoutant quelques commentaires.

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

Guy COURRAZE
Président



P.J. : Commentaires de Mr LEVI

U 776

Rythmes biologiques et cancers

Francis LEVI, directeur

Commentaires Généraux concernant le Rapport d'évaluation de l'Unité 776

Dans son analyse globale de l'Unité, le Comité d'experts de l'AERES met en exergue la qualité et l'originalité des recherches menées par l'Unité « Rythmes Biologiques et Cancers », malgré un contexte peu favorable au départ. Il souligne la productivité scientifique et la reconnaissance internationale de l'Unité, qui ne bénéficie d'un soutien institutionnel que depuis récemment.

Cette reconnaissance scientifique et technologique, nationale et internationale, concerne les différents domaines approfondis dans le projet 2010-2013, à savoir le contrôle des processus cancéreux et de l'activité de leurs traitements par les horloges biologiques circadiennes, et les modifications des horloges biologiques par les processus cancéreux et leurs traitements, tant médicamenteux que chirurgicaux.

Fort justement d'ailleurs, le Comité d'Experts souligne la forte proportion de publications chirurgicales sans rapport direct avec la thématique de l'Unité (44, soit 39%). L'expertise chirurgicale dont bénéficie l'Unité contribue aux approches novatrices de la chronothérapie des cancers. De même, celle-ci conduit à de nouvelles stratégies médico-chirurgicales des cancers digestifs. Ces interactions sont un des moteurs du projet de recherche 2010-2013 de l'Unité.

Le Comité d'experts souligne les nombreuses coopérations scientifiques et industrielles nationales et internationales de l'Unité dans ses programmes de recherche expérimentaux, théoriques, technologiques et cliniques, qui constituent des points forts de l'Unité.

Le projet 2010-2013 de l'Unité approfondit celui mis en place en 2006-2009. La thématique des interactions entre horloges circadiennes, processus cancéreux et traitements anticancéreux semble suffisamment bien définie, de sorte que la recommandation d'un « recentrage sur des un nombre plus limité de sujets phares » paraît déjà effective.

Le Comité d'Experts note à juste titre la nécessité de stabiliser des chercheurs en situation précaire et d'encourager la venue de jeunes chercheurs et techniciens dans l'Unité. L'historique de l'Unité, en particulier le soutien institutionnel récent, explique ce point faible. Les remarques du Comité d'Experts sont en adéquation avec la dynamique de croissance visée dans le projet 2010-2013. En effet, les recherches sur les implications des rythmes biologiques pour la Santé constituent désormais un domaine très compétitif, que l'Unité a largement contribué à faire émerger. La stabilisation des personnels en situation précaire et la venue de jeunes chercheurs et techniciens dans l'Unité représentent ainsi un objectif prioritaire que le comité de direction de l'unité souhaite atteindre selon une programmation pluriannuelle établie en concertation avec les institutions concernées.

Villejuif, le 27 Mars 2009



Francis Lévi
Directeur de Recherche au CNRS