



Laboratoire mixte IGR, IRSN d'étude des tissus sains

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Laboratoire mixte IGR, IRSN d'étude des tissus sains. 2009, Université Paris-Sud. hceres-02032139

HAL Id: hceres-02032139

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032139>

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 :

Radiosensibilité des tumeurs et tissus sains

de l'Université Paris 11



Décembre 2008



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Radiosensibilité des tumeurs et tissus sains

de l'Université Paris 11



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Décembre 2008



Rapport d'évaluation

L'unité de recherche :

Nom de l'unité : Radiosensibilité des tumeurs et tissus sains

Label demandé : EA 2710

N° si renouvellement : EA

Nom du directeur : M. Jean BOURHIS

Université ou école principale :

Université Paris 11

Autres établissements et organismes de rattachement :

Institut Gustave Roussy

Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire

Date(s) de la visite :

28 Octobre 2008



Membres du comité d'évaluation

Président :

M. Jacques BALOSSO, CHU de Grenoble

Experts :

Mme Claire RODRIGUEZ-LAFRASSE, Université Claude Bernard, CHU de Lyon

M. Stephan BODIS, Université de Zurich, Suisse

M. Eric BERNHARD, Université d' Oxford, UK

M. François PARIS, INSERM , Nantes

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

M. Jean-Jacques MAZERON, représentant du CNU

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Charles DUMONTET

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Claude BOUCHEIX, Université Paris 11

Représentants des organismes tutelles de l'unité :

M. Eric SOLARY, IGR



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

Cette unité est constituée de 20 personnes dont :

- 5 chercheurs permanents dont 2 de l'Université, 2 de l'IRSN et 1 autre
- 1 chercheur invité
- 4 post-doctorants
- 5 doctorants, tous financés
- 5 techniciens et personnels administratifs (4,3 ETP)

L'unité a pour origine une équipe de radiobiologie clinique et fondamentale de l'IGR qui a été dissoute à la fin des années 1990. Cette nouvelle unité est étroitement associée à l'IRSN (Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire).

L'unité occupe actuellement une surface de laboratoire assez contrainte d'environ 230 m² dans l'un des deux pavillons de recherche de l'IGR. Une relocalisation est prévue dans un espace commun avec l'Unité INSERM 848 dans le même bâtiment.

L'unité anime deux domaines de recherche comprenant plusieurs projets scientifiques qui ont comme point commun un effort de recherche de transfert au service de l'amélioration de la radiothérapie dans le domaine de la protection des tissus sains (en coopération avec l'IRSN) et dans celui de l'amélioration de l'efficacité des traitements (partie plus spécifique de l'IGR).

Ces deux domaines sont :

- la fibrose radio-induite : mécanismes moléculaires et possibilités de réversion pharmacologique.
- la radiosensibilité tumorale et les effets différentiels tumeur-tissus sains.

Ces thématiques ont amené à établir de fructueuses collaborations industrielles qui participent largement au financement de cette équipe.

2 • Déroulement de l'évaluation

La visite de l'unité a eu lieu dans le Bâtiment central de l'IGR dans le Département de radiothérapie. Elle s'est déroulée en cinq temps : Un premier temps a consisté en une brève période de travail du Comité à huis clos, présentation des différents membres, proposition que chacun porte son attention plus particulièrement sur certains aspects au cours de l'évaluation afin de ne pas risquer de laisser certains aspects dans l'ombre. Une deuxième partie qui a occupé le reste de la matinée a consisté en une séance plénière qui a permis d'écouter les présentations sur l'organisation et les développements des recherches des différentes équipes. Après chaque présentation, les membres du Comité ont pu poser des questions. Une troisième partie, après la pause déjeuner, a permis de rencontrer en séances restreintes les différents corps professionnels. Les discussions ont été plutôt libres et de bonne foi et ont permis de bien appréhender le fonctionnement de l'équipe et l'apport de chacun. Au cours de cette partie, le Comité s'est efforcé d'apprécier le parcours de chacun et d'évaluer le potentiel de formation, de dissémination ou d'attraction de l'équipe. Une quatrième partie, après la rencontre avec les représentants des institutions tutélaires, a consisté en une discussion et une synthèse des appréciations des membres du Comité. La cinquième partie a été la visite des locaux.

Le programme de la visite a été le suivant :

- 09h30 : Réunion préalable en huis clos des membres du comité avec le Délégué Scientifique de l'AERES: 30'
- 10h00 : Présentation générale par le directeur d'unité : 30'
- 10h30 : Présentation de chaque équipe : 1h30 (discussion incluse)
- 13h00 : Rencontre avec les doctorants : 20'
- 13h30 : Rencontre avec les techniciens et personnels administratifs: 20'



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

Cette unité a été créée en 1998 et est associée au Département de Radiothérapie de l'Institut Gustave Roussy, un des plus grands centres européens de traitement du cancer. Depuis 1999 une collaboration étroite avec l'IRSN s'est établie et a été confirmée lors des renouvellements de 2002 et 2006. La période actuelle est la troisième période quadriennale de l'unité. La visite s'est déroulée dans une ambiance studieuse et chaleureuse où les discussions ont pu être approfondies en toute transparence dans le respect intégral du programme de visite.

L'unité a une position stratégique en matière d'enseignement et de formation par la recherche en radiobiologie au plan national. C'est la base scientifique idéale et réellement attractive pour l'accueil des étudiants du Master de Radiobiologie de Paris 11 et le flux de doctorants de l'unité en est une conséquence heureuse. Cette position d'excellence académique doit être soutenue et prise en compte notamment pour les emplois universitaires attachés à l'unité.

La relation de proximité entre l'unité et le département de radiothérapie de l'IGR, bien que non unique en France, a donné lieu ici à un développement scientifique exemplaire construit à partir de problématiques cliniques (la réduction chez les patients guéris des effets secondaires tardifs de la radiothérapie et l'augmentation de l'effet anti-tumoral pour les tumeurs résistantes). Les développements vont vers l'amont avec un questionnement de plus en plus fondamental comme l'étude de l'impact phénotypique de l'inhibition de la production des oncoprotéines E6 et E7 des virus HPV16 (impliqués dans de très nombreuses tumeurs traitées par radiothérapie), la signalisation Rho/ROCK/CTGF, la régulation du point de restriction G2/M du cycle cellulaire par les protéines Aurora A et B. Des approches interventionnelles précliniques sont proposées pour ces différents aspects (cidofovir®, statines, nouvelles molécules ...), une a été brevetée, une seconde est en cours, et le transfert en aval est réalisé et porté par une unité d'essais de phase I (qui joue un peu le rôle de Centre d'Investigation Clinique), mais aussi par des contrats industriels. L'implication directe des cliniciens est forte avec plusieurs doctorants médecins mais surtout un PH (HDR et en voie de promotion PU-PH) quasiment à plein temps en recherche, ce qui traduit le soutien de l'équipe clinique dans son ensemble et de l'institution. Il s'agit là, pour ces thématiques (radiothérapie / radiobiologie), d'une situation unique en France dont le développement doit être poursuivi avec tout le soutien nécessaire, notamment sur le versant clinique.

Les membres de l'unité publient environ 10 publications par an dans des revues internationales. L'impact Factor (IF) moyen est de 5 et chaque publication est citée environ 11 fois par an ce qui est de bon niveau dans le cadre des références bibliométriques de cette spécialité où le journal international de référence (IJROBP) a un IF de 4,29. A cet égard c'est bien plus le taux de citation (score H) que l'IF global qui doit être pris en compte. Cependant, ce score bibliométrique pourrait être amélioré en approfondissant les travaux les plus fondamentaux notamment par une proximité plus grande entre les chercheurs de l'unité et ceux de l'unité INSERM 848 au sein de l'IFR 54. Cette proximité matérielle va être apportée par un changement de locaux de l'unité. L'objectif d'une labellisation EPST est à soutenir fortement. Il ne doit pas, de l'avis du CE, uniquement reposer sur les efforts internes de l'unité pour progresser en IF, mais bénéficier aussi d'un soutien des institutions tutélaires pour promouvoir soit des chercheurs pour des recrutements EPST soit la labellisation progressive de l'ensemble de l'unité par les instruments proposés par l'INSERM (contrat AVENIR, etc).

Grâce à cette unité, l'IGR a réussi à reconquérir un positionnement national en radiobiologie. A cet égard, l'apport de l'IRSN est déterminant. Le développement et la labellisation de ce groupe permettront un renfort substantiel de la radiobiologie clinique et universitaire qui reste particulièrement pauvre en France. La qualité des approches et des thèmes scientifiques donne déjà à notre sens une stature européenne à cette équipe. Ce positionnement rend crédible le projet de consultation nationale de radiopathologie. Celui-ci doit représenter l'occasion de tisser des liens scientifiques et médicaux avec tous les autres laboratoires français de radiobiologie ayant développé des recherches sur la caractérisation de la réponse des tissus humains aux radiations ionisantes. Par ailleurs l'accueil de 2 doctorant(e)s italiennes et les stages post-doctoraux hors de France doivent être l'occasion de développer des liens de coopération internationale. A cet égard, la présence en tant que visiteur scientifique de l'ex-directeur du service de radiothérapie du NKI (centre national de traitement du cancer néerlandais) est une preuve d'attractivité.



4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Cette unité n'est constituée que d'une seule équipe. Les travaux abordent cependant deux thématiques assez distinctes qui structurent l'EA en deux domaines:

Thème 1 : Etude de la radiosensibilité des tissus sains avec l'étude de la fibrose radio-induite.

Cette étude est coordonnée par des personnels de l'IRSN, ce qui constitue une des originalités de l'unité. Celle-ci pose cependant un certain nombre de problèmes en l'état qui sont notamment la limitation thématique des personnels IRSN impliqués dans l'unité alors qu'au plan fondamental les différentes thématiques (tumeurs et tissus sains) pourraient parfaitement se rejoindre ; la chercheuse titulaire de l'IRSN se trouve insuffisamment environnée malgré le soutien financier conséquent de l'IRSN ; enfin il n'est pas évident que ce lien dans l'état présent des institutions facilite ni une candidature au recrutement d'une EPST ni une labellisation EPST. La nouvelle convention qui va être établie entre l'unité et l'IRSN pourrait apporter des solutions à ces difficultés. Cependant, au-delà de ces aspects, la synergie entre l'unité et l'IRSN est bénéfique notamment pour les thématiques tissus sains et effets secondaires des rayonnements ionisants. L'expertise de l'IRSN est précieuse et unique au monde et son association dans le domaine de la recherche avec l'INSERM (cas de l'Unité 860 à Montpellier et de l'Unité 892 à Nantes), et au plan opérationnel avec l'HIA Percy et le CHU St-Antoine) est un lien que l'IGR et l'université doivent continuer à favoriser et à développer, peut-être en privilégiant d'avantage la dimension fondamentale que la dimension tissu sain versus tumeur.

Thème 2 : Etude de la radiosensibilité tumorale, de la mort cellulaire radioinduite, et recherche de nouvelles thérapies moléculaires ciblées pour augmenter l'effet anti-tumorale de la radiothérapie ;

Ce thème est coordonné par des personnels de l'IGR. L'appréciation est très favorable sur la valeur scientifique des thématiques suivies et prospectives, en particulier la vision médicale qui permet d'apporter au laboratoire la complexité du champ clinique comme par ex. le concept d'effet différentiel orientant vers des approches spécifiques des cellules p53 mutées (la grande majorité des cancers humains) avec les travaux sur le point de restriction G2/M, notamment. Les projets présentés pour la prochaine période quadriennale sont solides, focalisés et représentent un approfondissement des travaux actuels, fondateurs de l'unité. Pour la clarté des résultats et la facilitation de leur transfert à la clinique un choix de tumeurs spécifiques à étudier de manière plus approfondie pourrait être fait. Sur un plan méthodologique, la radiothérapie évolue sur un double registre de relations dose/volume : les fortes doses (stéréotaxie) pour de petits volumes et les « faibles » doses pour les grands volumes. Ces deux domaines peuvent justifier des approches particulières, débarrassées notamment des limites des sensibilités des méthodes radiobiologiques, devenues très satisfaisantes y compris pour les très faibles doses. Enfin, il serait souhaitable que cette unité puisse avoir, au-delà du prochain contrat quadriennal, une vision prospective renouvelée autant au plan thématique que méthodologique. Cette prospective doit se développer en lien avec une politique peut être plus incitative d'échanges internationaux au niveau des jeunes scientifiques (post-doc hors France, etc).

5 • Analyse de la vie de l'unité

Les échanges au sein de l'unité sont nombreux. Tous les membres de l'unité participent aux réunions de laboratoire. Les personnels techniques sont co-auteurs des publications. L'accès aux congrès est ouvert aux frais du laboratoire aux jeunes chercheurs sous réserve d'une présentation de poster, etc. La masse critique des personnes présentes est suffisante pour assurer une vie scientifique de bon niveau. Les membres du comité de visite n'ont peut être pas perçu suffisamment la nature des liens fonctionnels dans ce domaine, entre la clinique et le laboratoire, quoique plusieurs personnes participent aux deux types d'activités.

6 • Conclusion

Points forts :

Dans un contexte de fragilité et de pauvreté persistante de la radiobiologie académique et clinique française, cette unité se distingue par une cohérence clinique, une insertion scientifique et une production tout à fait remarquables compte tenu des moyens disponibles.



Il existe un réel effort de collaboration avec des équipes fondamentales de très haut niveau. La valorisation des recherches est d'excellent niveau.

La participation à l'enseignement de la radiobiologie, est importante et exemplaire.

Points à améliorer :

Un centrage sur un nombre limité de tumeurs spécifiques permettrait une étude plus approfondie favorisant peut-être encore davantage les capacités de transfert clinique.

L'autonomie et l'implication dans les différents domaines de recherche des chercheurs ou enseignants-chercheurs venant d'autres institutions pourrait être améliorées.

Recommandations :

Un renforcement de l'attractivité, par le biais d'échanges de jeunes chercheurs avec des équipes nationales et internationales, est à développer.

Le renouvellement des thématiques et des approches scientifiques à l'horizon du prochain contrat quadriennal sera essentiel en vue d'une bonne intégration de la thématique radiobiologique dans l'environnement local, national et international.

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