



HAL
open science

Stress oxydant, réaction inflammatoire et prolifération cellulaire

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Stress oxydant, réaction inflammatoire et prolifération cellulaire. 2009, Université Paris Descartes. hceres-02032183

HAL Id: hceres-02032183

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032183>

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 :

Stress oxydant, réaction inflammatoire et
prolifération cellulaire

de l'Université Paris 5



mars 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche

Stress oxydant, réaction inflammatoire et
prolifération cellulaire

de l'Université Paris 5



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 : Stress oxydant, réaction inflammatoire et prolifération cellulaire

Label demandé : EA

N° si renouvellement : EA 1833

Nom du directeur : M. Bernard WEILL

Université ou école principale :

Université Paris 5

Date de la visite :

3 Mars 2009



Membres du comité d'évaluation

Président :

Mme Sylvie CHOLLET-MARTIN, Université de Paris 11

Experts :

M. Bruno CRESTANI, Université de Paris 7

M. Jamel EL BENNA, Université de Paris 7

M. Eric RAYMOND, Université de Paris 7

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

M. Lina BOLOTINE, représentant du CNU

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Pierre BEDOSSA

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Patrick BERCHE, Université de Paris 5



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

Cette équipe est composée de 19 personnes dont :

- 10 enseignants-chercheurs dont 5 PU-PH, 4 MCU-PH, 1 MCU
- 1 PHU (HDR)
- 1 AHU
- 1 coordonateur d'études cliniques
- 1 ingénieur de recherche, 1 technicien et 3 aides-techniciens
- 5 doctorants, tous financés grâce à leurs fonctions hospitalières (IHP, AHU, Assistant Spécialiste), encadrés par 4 enseignants chercheurs différents titulaires de l'HDR

Nombre de HDR : 10

Nombre de thèses soutenues depuis 4 ans : 3

Durée moyenne des thèses : 3 à 4 ans

Nombre de publiants : 11 sur 11

2 • Déroulement de l'évaluation

L'évaluation a concerné deux structures administratives différentes avec des dotations autonomes, l'unité et l'ERTi, mais totalement imbriquées sur le plan fonctionnel et scientifique. Le compte-rendu sera donc unique avec un bref résumé sur l'ERTi à la fin du document.

L'évaluation a débuté par un exposé du directeur de l'Equipe afin de dresser le bilan de l'unité durant les quatre années précédentes ; puis, le bilan de la plateforme ERTi a été présenté par son responsable. Ensuite, quatre exposés par les chercheurs seniors ont permis de présenter le projet et ses sous-projets. La discussion avec l'ensemble des chercheurs a été très profitable, dynamique et stimulante. Les entretiens avec l'ingénieur et avec les doctorants ont permis de bien comprendre et évaluer l'organisation du travail de cette équipe. Enfin, le doyen de la Faculté de Médecine est venu rencontrer le Comité.

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

Les travaux antérieurs de cette unité ont été consacrés à la modulation de la prolifération et de l'apoptose des cellules normales et cancéreuses par des molécules anti-oxydantes. L'originalité de cette unité tient au fait que ce thème de recherche a abouti à l'émergence d'une molécule particulière, le mangafodipir, dont les potentialités thérapeutiques ont été appréhendées par des études in vitro, ex vivo et in vivo chez l'animal et chez l'homme. Ceci a été rendu possible, d'une part grâce à la création d'une plateforme de monitoring du



stress oxydant (labellisée ERTi en 2008), et d'autre part grâce au dépôt de 3 brevets et la création d'une start-up hébergée localement. Il s'agit donc d'une organisation que les experts ont saluée et trouvée exemplaire, dont le potentiel de développement est grand.

Durant les quatre dernières années, la production scientifique a été importante et de bonne qualité. La mise à jour des publications met en évidence 3 très bons articles : un sous presse dans J Immunol (modèle murin de sclérodermie), et deux en révision (un dans Am J Pathol pour le modèle d'endométriiose, et un dans Nature Medecine pour des résultats non présentés ce jour).

La grande majorité des membres de cette unité, y compris les doctorants, sont des hospitalo-universitaires, ayant eu à cœur de mettre en place des collaborations avec les services cliniques de référence de l'hôpital Cochin (médecine interne, oncologie, gynécologie en particulier). Dans le projet actuel, il est prévu d'élargir ces collaborations, via l'insertion dans l'EA d'enseignants-chercheurs dermatologues, virologistes et radiologues, en particulier. Le directeur de l'équipe ambitionne de se donner ainsi les moyens de réaliser des objectifs scientifiques permettant de demander la labélisation par l'INSERM de cette unité et l'intégrer au sein du Centre Cochin.

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

La présentation orale des projets a suivi un plan différent de celui qui était présenté dans le document écrit. Le contenu des présentations a été également non exhaustif par rapport au texte, certains projets rédigés n'étant pas repris à l'oral. Le compte-rendu ci-après reprend le plan des exposés oraux.

Projet n° 1 : Stress oxydant et cancer

Par le passé, cette équipe a consacré son travail à la modulation de la prolifération et de l'apoptose des cellules normales et cancéreuses par des molécules anti-oxydantes, en particulier le mangafodipir. Trois brevets ont été déposés, et une start-up créée pour développer l'utilisation in vivo des nouvelles applications de cette molécule. De plus, une plateforme ERTi de monitoring du stress oxydant a également vu le jour, qui a été labellisée en 2008. Le projet n°1 est donc présenté comme une suite logique des travaux précédents, par un enseignant-chercheur revenant de son stage post-doctoral. Deux axes sont proposés.

- l'étude du stress oxydant dans la capacité métastatique des cancers, qui repose sur l'implication des molécules ADAM, en particulier ADAM9 et ADAM17. Après l'étude de la régulation de l'expression de ces molécules par western blot et fluorimétrie dans des lignées de cellules tumorales, les capacités d'adhésion in situ et d'invasion in vitro seront évaluées. Puis, les capacités métastatiques de cellules tumorales exprimant les molécules ADAM seront étudiées in vivo dans un modèle de souris nude.
- l'exploration de nouvelles vectorisations des cytotoxiques et des anti-oxydants. Ce sujet nouveau dans l'équipe repose sur l'intégration d'une équipe spécialisée dans le cancer du pancréas et l'utilisation des ultrasons (ANR blanc 2009). Ce projet vise à développer un traitement loco-régional du cancer du pancréas basé sur la combinaison des ultrasons et de liposomes transporteurs de drogues cytotoxiques ; de plus, le mangafodipir sera utilisé comme agent de contraste mais aussi cytotoxique et potentialisateur de la chimiothérapie. Le modèle expérimental chez le rat est à mettre au point. Les projets concernent ensuite la mise au point de sondes pour l'homme.

Enfin, la plateforme ERTi permettra le monitoring d'un essai clinique avec le mangafodipir en association avec l'oxaliplatine, ainsi que l'étude des effets anti-tumoraux de nouvelles molécules anti-oxydantes au sein du réseau européen REDCAT, incluant des chimistes et des biologistes.



Projet n° 2 : Stress oxydant et dermatologie

Grâce à l'intégration de nouveaux enseignants-chercheurs, cette thématique nouvelle sera développée dans l'unité. Là encore, deux axes sont proposés et ont été présentés par le PUPH de dermatologie.

- l'étude du rôle des formes réactives de l'oxygène dans la réaction inflammatoire induite par *Propionibacterium acnes*, agent infectieux de l'acné vulgaire ; de manière intéressante les résultats obtenus in vitro permettent de proposer que ces mécanismes seraient aussi impliqués dans la physiopathologie de maladies rhumatismales où cet agent a été retrouvé. Un PHRC a été demandé.
- l'évaluation du rôle du stress oxydant dans les cancers viro-induits, avec un modèle d'infection par le virus HHV-8. Ce travail repose sur l'intégration dans l'EA de virologistes et dermatologues spécialisés dans l'étude de ce virus. Une première approche expérimentale sur lignées de cellules infectées sera complétée par une approche clinique sur biopsies de patients.

Projet n° 3 : Stress oxydant et endométriose

Il s'agit d'un modèle très original, bien présenté par l'enseignant-chercheur principal de l'EA. L'objectif de ce projet est d'étudier in vitro et in vivo le rôle des formes réactives de l'oxygène dans la prolifération des cellules de l'endomètre, afin d'évaluer ensuite la place de thérapeutiques ciblées anti-oxydantes. Les premiers résultats suggèrent qu'une dysrégulation du métabolisme oxydatif est à l'origine du phénotype prolifératif de ces cellules ; ce travail est soumis pour publication dans un article en cours de révision. Deux projets sont proposés : l'un dans l'endométriose profonde (lignées cellulaires et modèle murin), l'autre plus fondamental sur la possibilité de bloquer la voie de ERK (MAPKinase) et aboutir à une inhibition de la prolifération des cellules endométriosiques in vitro et in vivo.

Projet n° 4 : stress oxydant et sclérodémie

Là encore, il s'agit d'un modèle original et bien construit, présenté par le responsable actuel de l'EA. Ce projet est dans la continuité directe de travaux antérieurs de l'équipe. En particulier, un modèle murin d'induction de sclérodémie par injection intradermique de formes réactives de l'oxygène directement ou via des donneurs, vient d'être accepté pour publication dans *J Immunol* et semble prometteur pour la suite de ce travail. La visibilité par le système immunitaire de nouvelles cibles auto-immunes après un stress oxydant serait à l'origine de la rupture de tolérance observée dans la sclérodémie, mais aussi probablement dans d'autres maladies fibro-prolifératives touchant d'autres organes cibles. Il est proposé de rechercher, en particulier, l'implication des récepteurs NOTCH.

Evaluation de la plateforme ERTi labellisée en 2008 : « Etude du stress oxydant en oncologie et dans les maladies inflammatoires »

Cette plateforme est dirigée par l'enseignant-chercheur, adjoint du responsable de l'unité. Elle propose à des partenaires académiques ou industriels des outils technologiques, cellulaires ou animaux centrés autour du stress oxydant, grâce à la mise au point de nombreuses techniques innovantes développées au cours des protocoles de recherche de l'EA, puis transférés sur cette plateforme. Cette plateforme est largement ouverte vers l'extérieur. Ainsi, le rôle des formes réactives de l'oxygène peut être abordé de manière fondamentale en physiopathologie, mais aussi thérapeutique avec la gestion d'essais thérapeutiques. En effet, cette plateforme est liée également à une start-up (PROTEXEL SAS) découlant des découvertes faites par l'EA sur des molécules anti-oxydantes. Cette plateforme fait aussi partie du réseau européen REDCAT qui développe et teste de nouvelles molécules anti-oxydantes. Trois grandes activités de la plateforme ont été présentées le jour de l'évaluation, en grande partie citées ci-dessus :

- stress oxydant et cancer
- stress oxydant et inflammation (participation à un PHRC et un CIRC dans l'hyperstension artérielle pulmonaire et la micropolyangéite microscopique)
- divers programmes en collaboration avec des équipes APHP ou INSERM,



Le groupe d'experts a évalué très positivement cette plateforme issue des recherches de l'unité. Son fort potentiel de développement est un atout pour l'ouverture vers l'extérieur et la visibilité de l'équipe de recherche. C'est aussi une source de financements académiques et industriels.

5 • Analyse de la vie de l'unité

– En termes de management :

Toutes les discussions qui ont eu lieu mettent en évidence d'excellentes relations humaines au sein de cette équipe. L'adjoint actuel du responsable est scientifiquement prêt à prendre la direction de cette équipe dans les 2 ou 3 ans qui viennent, lorsque le responsable actuel prendra sa retraite. Son enthousiasme et ses capacités sont l'un et l'autre évidents. Des réunions hebdomadaires de recherche permettent aux doctorants de discuter avec l'ensemble de l'équipe ; il leur est également proposé de présenter leurs résultats à des congrès.

Les dotations récurrentes universitaires et provenant de l'ERTi sont complétées par des contrats ANR, PHRC, CIRC, ARC, Sidaction, témoignant d'un bon management. D'autre part, les 3 brevets obtenus puis la start-up créée par deux des membres de l'équipe permet également de financer certains projets, mettant en évidence une très bonne gestion du droit de propriété intellectuelle.

– En termes de ressources humaines :

La grande majorité des membres de l'EA sont des enseignants chercheurs avec des fonctions hospitalières sur le même site, dans des domaines assez variés (immunologie, dermatologie, cancérologie, radiologie, virologie). La présence d'un chercheur statutaire temps plein serait un atout. L'unique MCU temps plein et l'unique ingénieure possèdent un rôle majeur dans l'organisation du travail de tous, étant en charge de nombreuses tâches communes. Le futur responsable de l'EA dans les 2 ou 3 ans qui viennent a été promu PUPH en 2009 ; d'autres promotions ou recrutements semblent prévus, en particulier un post-doctorant.

– En termes de communication :

La communication se fait au quotidien par des réunions de laboratoire informelles, ainsi qu'au cours de réunions tous les lundis. Les étudiants et chercheurs peuvent bénéficier de la proximité du Centre de Recherche INSERM de l'Hôpital Cochin. Mais la non-appartenance de cette équipe au centre INSERM est un frein relatif à son développement, à sa valorisation et à son image. Cependant, la start-up associée à cette équipe assure un rayonnement et une visibilité certains.

6 • Conclusions

– Points forts :

Les liens forts entre le laboratoire de recherche et les activités de clinique ou de diagnostic biologique de la plupart des enseignants chercheurs.

L'originalité et la qualité du projet sur les sclérodermies.

L'originalité et la qualité du projet sur les endométrioses.



Les brevets obtenus sur le mangafodipir, débouchant sur une start-up et des essais cliniques de bonne envergure.

La mise en place d'une plateforme d'évaluation approfondie du stress oxydant permettant des études in vitro, ex vivo et in vivo chez l'animal et chez l'homme, à fort potentiel de valorisation.

L'émergence claire d'un biologiste enseignant-chercheur prêt à prendre la responsabilité de l'unité dans les années à venir et guider son évolution.

— Points à améliorer :

La présence d'un seul MCU sans charge hospitalière, tous les autres étant hospitalo-universitaires. Un chercheur statutaire temps plein ou au moins un enseignant-chercheur sans charge hospitalière serait bénéfique à cette équipe.

Le nombre de projets apparaît trop important eu égard à la taille de l'équipe. L'existence de plusieurs nouveaux thèmes de recherche qui risquent de disperser les forces du groupe. Les projets les plus porteurs semblent finalement être ceux qui constituent la suite logique des travaux précédents. La faisabilité de l'ensemble des thèmes du projet dans le quadriennal à venir doit être réfléchi. En outre, la multiplicité des thématiques fait perdre le fil directeur général du laboratoire qui était jusqu'alors centré sur le stress oxydant.

Le comité s'interroge notamment sur la pertinence des projets en infectiologie cutanée par rapport à la thématique générale de l'équipe. En outre, le comité suggère également de centrer les recherches sur les mécanismes de la cancérogénèse sur un cancer donné, digestif par exemple, afin d'asseoir l'intérêt des travaux et de ne pas se limiter à l'utilisation de lignées cellulaires mais d'utiliser des matériels tissulaires pathologiques.

La durée des thèses a été de 4 ans pour toutes les thèses récentes sauf 1 en 3 ans, du fait du statut hospitalo-universitaire des doctorants.

L'utilisation d'une animalerie autonome en dehors de l'animalerie centrale et performante du centre de recherche Cochin. La pérennité de l'animalerie actuelle n'étant, semble t'il, pas assurée.

— Recommandations :

Essayer de hiérarchiser rapidement les projets si leur évolution ne rentre pas dans un calendrier d'avancement des projets suffisant ; ceci permettrait de faire émerger 2 ou 3 thèmes particulièrement innovants et porteurs, de les approfondir sur le plan fondamental, et ainsi préparer la labellisation INSERM de cette unité pour 2014.

Réfléchir au gain qu'apporterait à long terme l'utilisation de l'animalerie centrale, en terme de mutualisation de personnel, matériel, autorisations...

Recruter des doctorants pouvant se consacrer à temps plein à leur travail de recherche.

Répondre aux appels d'offres de l'INCa (projets cliniques et translationnels) pour les projets en relation avec le cancer et prévoir en général une meilleure intégration en Cancéropôle de l'IDF.

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	A	B	A

Le Président
Axel KAHN

Paris, le 30 mars 2009

DRED 09/n° 110

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 de comité de visite concernant l'équipe d'accueil «EA 1833 Stress oxydant, prolifération cellulaire et inflammation» rattachée à mon établissement.

L'Université a pris bonne note des remarques du comité de visite et veillera à ce que les recommandations faites soient suivies d'effet.

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

Le Président de l'Université



Axel Kahn

EA 1833

Cochin, le 25 mars 2009

Docteur Bernard Weill

Directeur

bernard.weill@parisdescartes.fr

REPONSES DU DIRECTEUR DE L'EA 1833
au rapport du comité d'experts de l'AERES

J'approuve les termes du rapport, notamment ce qui est considéré par les experts comme des points forts et des points à améliorer. Je me permets seulement d'ajouter quelques précisions sur deux points :

1/ Page 8 du rapport, lignes 29-30: "*L'utilisation d'une animalerie autonome en dehors de l'animalerie centrale et performante du centre de recherche Cochin. La pérennité de l'animalerie actuelle n'étant, semble t'il, pas assurée.*"

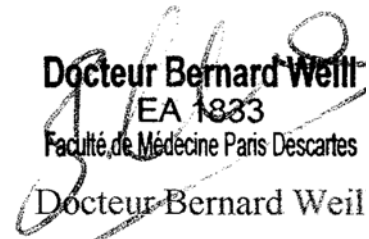
L'EA dispose d'une animalerie autonome, qui est en réalité une structure d'accueil des animaux d'expérience.

- cette animalerie est agréée depuis 2007 et conforme à la réglementation en vigueur.
- située au sein de notre laboratoire, elle constitue un outil indispensable à notre travail basé sur la mise au point de modèles animaux.
- l'animalerie est placée sous la responsabilité d'une ingénieure de recherche titulaire d'un diplôme d'expérimentation animale de niveau 1 et sa pérennité n'est pas menacée.
- nous avons demandé un poste d'animalier que nous sommes prêts à échanger contre notre poste de secrétaire.
- l'utilisation de l'animalerie centrale de l'Institut Cochin est extrêmement onéreuse et ne permettrait pas l'accès 24h/24 aux animaux en cours d'expérimentation.

2/ Page 8 lignes 19-22: "La faisabilité de l'ensemble des thèmes du projet dans le quadriennal à venir doit être réfléchie. En outre, la multiplicité des thématiques fait perdre le fil directeur général du laboratoire qui était jusqu'alors centré sur le stress oxydant. Le comité s'interroge notamment sur la pertinence des projets en infectiologie cutanée par rapport à la thématique générale de l'équipe."

Nous convenons que nos projets sont nombreux, mais nous sommes à l'aube d'un nouveau plan quadriennal. Il est dans nos habitudes de hiérarchiser rapidement les priorités en fonction de l'évolution des projets.

L'intégration d'une équipe de dermatovirologie a entraîné la conception de projets qui ne paraissent pas dans la continuité de nos travaux antérieurs (auto-immunité, cancer). Pourtant ils concernent aussi le stress oxydant et son impact sur l'inflammation et la tumorigénèse cutanée. Cette thématique pourrait être fructueuse puisque nous avons eu, depuis la visite des experts, un article en révision très favorable dans PlosPathogen (IF = 9,5).


Docteur Bernard Weil
EA 1833
Faculté de Médecine Paris Descartes
Docteur Bernard Weil