



HAL
open science

Histologie et pathologie moléculaire des tumeurs

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Histologie et pathologie moléculaire des tumeurs. 2010, Université Bordeaux 2. hceres-02032431

HAL Id: hceres-02032431

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032431v1>

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 de l'AERES sur
l'unité :

Histologie et Pathologie Moléculaire des Tumeurs

sous tutelle des
établissements et organismes :

Université Bordeaux 2

Mai 2010



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Histologie et Pathologie Moléculaire des Tumeurs

Sous tutelle des établissements et
organismes

Université Bordeaux 2

Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mai 2010



Unité

Nom de l'unité :

Histologie et Pathologie Moléculaire des Tumeurs

Label demandé :

EA

N° si renouvellement :

2406

Nom du directeur :

M. Jean-Philippe MERLIO

Membres du comité d'experts

Président :

M. MOLINA Thierry

Experts :

M. ANTOINE Martin, Bobigny

M. SOULIER Jean, Paris

M. GAULARD Philippe, Créteil

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

M. VAGO Philippe, Clermont-Ferrand

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. BEDOSSA Pierre, Paris

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

M. BLANCHARD Alain, Université Victor Segalen Bordeaux 2.



Rapport

1 □ Introduction

- Date et déroulement de la visite

La visite s'est déroulée le lundi 23 Novembre 2009 de 8h30 à 14 heures en présence des 2 responsables de thématique et l'ensemble des membres de l'unité. Une entrevue avec les différents corps (ingénieurs, enseignants-chercheurs et étudiants) et avec le vice-président du Conseil Scientifique de l'Université ont également eu lieu permettant de faire un état des lieux des unités labélisée du site et des potentiellles interactions avec l'EA.

- Historique et localisation géographique de l'unité et description synthétique de son domaine et de ses activités

La visite s'est déroulée dans les locaux de l'unité qui occupe une surface de 450 mètres carrés dans le bâtiment de l'Université située à plus de 10 km de l'hôpital Haut-Lévêque, lieu d'exercice hospitalier des enseignants-chercheurs de l'équipe. Cette EA faisait partie de l'IFR 66, Maladies Infectieuses et cancer, dans le cadre du précédent contrat quadriennal.

L'EA est dirigée par un PU-PH d'histologie, 52 ans et comporte 2 groupes dont les thématiques sont différentes et dirigés pour l'un (groupe A, oncogénèse des lymphomes cutanés humains) par le directeur de l'EA et pour l'autre (groupe B, étude du cycle cellulaire et des cancers dans les modèles animaux) par un autre enseignant-chercheur en histologie.

- Effectifs de l'unité

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	12	11
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	0	0
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	0	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	3	3
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	3	3
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	4	1
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	6	6



2 □ Appréciation globale de l'activité de l'unité

- Avis global

Le comité reconnaît de façon unanime l'originalité des thématiques de l'Unité. La qualité scientifique du groupe A s'est étoffée en fin de quadriennal (3 publications dans J Invest Dermatol sur 20 publications dans le domaine) et le projet B, grâce aux collaborations internationales notamment avec le CNIO, a généré une forte activité de publication parfois en coleader (Nature 2007) mais le plus souvent par le biais de collaborations pérennes dans des journaux à fort facteur d'impact (Nature, Nature Cell Biology, Cancer Cell).

Cette unité s'est construite sur un socle hospitalo-universitaire commun avec des politiques de recrutement et nomination efficaces d'enseignants chercheurs.

Les financements obtenus sont suffisants pour permettre aux étudiants et chercheurs de mener leurs travaux. Néanmoins, il s'agit de thématique (groupe B) fortement compétitives et une optimisation rapide des plateformes notamment de transgène conditionnelle est nécessaire pour ne pas pénaliser l'unité dans ce contexte difficile.

Le recrutement récent d'un enseignant chercheur dans chacune des deux thématiques devrait favoriser l'animation scientifique de l'équipe, potentialiser l'activité de recherche et permettre d'encadrer plus d'étudiants en thèse ou en stage post-doctoral.

- Points forts et opportunités

L'équipe bénéficie d'une visibilité nationale très claire dans la thématique « pathologie moléculaire des lymphomes cutanés ». La multidisciplinarité (clinicien, pathologiste, moléculaire) des enseignants-chercheurs de l'unité est un atout. Un approfondissement des thématiques et la densification des efforts de plusieurs enseignants-chercheurs sur cette thématique devrait permettre d'accroître le niveau de compétitivité et le facteur d'impact des publications.

Il existe une expertise morphologique reconnue de l'analyse histopathologique des modèles murins ciblant les protéines du cycle cellulaire à l'échelle internationale. Cette activité, constituée principalement de collaborations pourrait évoluer vers une activité de leadership des projets si la plateforme de recombinaison homologue est rapidement mise en place localement. Le développement des modèles animaux sur le site devrait permettre à cette équipe d'autonomiser son programme.

La titularisation des étudiants en thèse sur des postes hospitalo-universitaires ou d'ingénieur est importante.

- Points à améliorer et risques

L'absence totale de lien entre les deux thématiques représente un risque majeur de dispersion. Ceci passe par une plus grande mutualisation, et une politique volontariste d'animation scientifique

La vie interne, l'incitation aux échanges au sein du laboratoire paraissent insuffisants.

Une implication plus forte de l'ensemble des enseignants chercheurs émergeant sur le profil de l'unité est souhaitable car 1/3 des publications citées n'est pas liée aux thématiques scientifiques directement développées dans l'équipe

Il paraît utile d'augmenter l'attractivité vis-à-vis d'étudiants, de stagiaires postdoctoraux et de chercheurs des EPST.

La dispersion topographique entre les sites d'activité hospitalière et de recherche est un handicap potentiel.

Il existe une insuffisance de moyens biostatistiques dans l'exploitation des données génomiques.



- **Recommandations au directeur de l'unité**

Le comité recommande au directeur de l'EA et au leader du groupe B de favoriser la vie interne de l'unité par des animations scientifiques plus fréquentes et de façon générale, une plus grande transversalité. Celles-ci pourraient permettre d'attirer des étudiants doctoraux ou postdoctoraux et également de mettre en exergue des projets transversaux entre les deux groupes. Le recrutement récent d'un maître de conférence dans chacune de ces deux thématiques pourrait constituer des inducteurs de cette dynamique interne, prenant en compte les lourdes charges administratives (vice-doyen), d'enseignement (forte implication dans le L1) et de soins (tumorothèque, génétique moléculaire des cancers) des deux responsables d'équipe.

Améliorer la transversalité des deux thématiques devrait également représenter un objectif sans pour autant être artificiel. Il s'agit cependant d'un challenge compte tenu de la forte divergence des deux thématiques. Un objectif pour le futur quadriennal devrait être de recentrer la thématique et de préparer une demande d'une unité labélisée.

Compte tenu de l'absence de bâtiment recherche à l'hôpital Pellegrin d'une part et de thématiques parfois communes avec celles de l'institut Bergonié (CLCC), la constitution d'un projet commun de recherche de pathologie moléculaire des cancers sur Bordeaux impliquant le CHU et le CLCC devrait être fortement envisagée

- **Données de production**

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	11
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	0
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	1
Nombre d'HDR soutenues	0
Nombre de thèses soutenues	4

3 □ Appréciations détaillées :

- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production :**

La thématique A (oncogenèse des lymphomes cutanés humains) a visé surtout à évaluer par CGH array et cytogénétique la pathologie moléculaire des lymphomes T cutanés primitifs principalement. Ces approches moléculaires à haut débit ont permis d'améliorer l'impact factor récent des publications sur ce thème avec 3 publications dans le meilleur journal de spécialité (J Invest Dermatol, IF 5.25).

La thématique B (cycle cellulaire, modèles animaux et cancer), a été essentiellement une collaboration très forte avec une équipe renommée du CNIO de Madrid travaillant sur des modèles de transgène conditionnelle des protéines du cycle. Ces travaux ont permis la réalisation d'une thèse en cotutelle avec publication en premier co-auteur d'un étudiant du laboratoire dans Nature en 2007, conduisant à identifier le rôle de cdk1 dans le déroulement de la mitose grâce au développement d'un triple KO CDK2/4/6. Cette activité a été valorisée par des publications en tant que co-auteur de nombreux articles dont 5 à fort impact factor (2 Cancer Cell, 1 Cell Metabolism, 1 Nature Cell Biology) mais qui sont des collaborations et pas des travaux propres du laboratoire.



- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'unité de recherche dans son environnement :**

La visibilité nationale de l'équipe dans les deux thématiques est très clairement associée à une certaine visibilité européenne. Celle-ci se traduit par l'obtention de financements récurrents. Les projets du groupe A sont financés de façon régulière soit par des crédits régionaux soit par des contrats de recherche (Ligue, PHRC, ACTINCa, PAIR). Cette EA est reconnue comme un groupe leader français en matière de lymphome cutané avec une renommée européenne bien établie (6 communications orales lors de congrès européens).
Groupe B : Le responsable du groupe B possède une notoriété européenne sur l'analyse histopathologique de nombreux modèles murins transgéniques avec de nombreuses invitations en France et à l'étranger. Il participe à plusieurs réseaux et consortiums européens sur cette thématique. Il n'y a cependant pas de recrutements d'étudiants post-doctoraux étrangers.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'unité:**

Cette unité s'est construite sur un socle hospitalo-universitaire commun avec des politiques de recrutement et nomination efficaces d'enseignants-chercheurs en histologie, anatomie pathologique, et ce lien universitaire représente le principal ciment du groupe. Il faut noter une forte capacité à titulariser ses étudiants sur le plan universitaire sur site ou à distance (2 étudiants de l'unité promus MCUPH et PUPH à Rennes). Par contre malgré la bonne entente qui semble régner, l'absence d'animation scientifique commune est à déplorer. Ceci est sans doute à mettre sur le compte d'une forte activité hospitalière et surtout d'une charge d'enseignements importante. Le responsable de l'EA a un leadership naturel.

- **Appréciation sur le projet :**

D'une façon générale, le projet est dans la continuité des travaux réalisés au cours du précédent quadriennal. Pour le groupe A, les objectifs sont d'identifier les partenaires du gène *mum-1* dans les réarrangements, la fonction de *mum-1* dans les lymphomes T cutanés et d'approfondir les analyses génétiques dérivées des données de CGH array. Des validations de gènes candidats seront évaluées sur lignées cellulaires et grâce à la mise au point de xénotransferts de lymphomes cutanés. Le recrutement récent d'un MCUPH ayant bénéficié d'expériences doctorales et postdoctorales solides en pathologie moléculaire représente un atout important pour dynamiser cette thématique.

Pour le Groupe B, le projet de recherche vise à réaliser un KO conditionnel de *p57kip2*. La construction est terminée. Le projet sera dirigé par un MCF qui a déjà une forte expérience de cette technologie lors de travaux de recherche antérieurs au Karolinska Institute en 2006. Un croisement de ces modèles avec des modèles de carcinogénèse pancréatique conditionnelle représente également un des objectifs. L'animalerie de l'IFR devrait mettre en place toutes les conditions nécessaires pour la réalisation du projet en créant une plateforme de recombinaison homologe sur le site (qui n'existe pas encore actuellement et qui est un facteur limitant majeur à la pérennité du groupe). L'expertise morphologique du groupe devrait conduire à des collaborations sur le site de l'université avec d'autres unités. Cependant la prise en main des modèles localement est fortement souhaitable afin d'autonomiser la recherche et améliorer la visibilité, au-delà des prestations/collaborations qui ont par ailleurs été très fructueuses.

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	B	A



Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la section Unités de recherche
AERES

Bordeaux, le 18 mars 2010

Monsieur le Directeur,

Je vous transmets les observations de Monsieur Jean-Philippe MERLIO, Directeur de l'EA 2406 «Histologie et pathologie moléculaire des tumeurs», faisant suite au rapport du Comité de visite de l'AERES.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur, à l'assurance de mes sincères salutations.

Le Vice-Président du Conseil Scientifique,

Alain BLANCHARD

- 1) Le rapport décrit parfaitement la situation générale de notre Equipe d'Accueil.
- 2) Nous n'avons que quelques remarques ponctuelles montrant que nous avons ou avons pris en compte les points à améliorer mis en avant lors de la procédure d'expertise (auto-bilan de l'équipe dans le rapport, échange avec le comité de visite et rapport du comité de visite).

2.1 : Points à améliorer et risques

- l'absence «totale» de lien entre les 2 thématiques (Thème A cancérogenèse des lymphomes cutanés, Thème B : cycle cellulaire, modèles animaux et cancers) correspond effectivement à une démarche parallèle et autonome des 2 composantes de l'équipe. Cependant, l'équipe A a pour projet le développement des modèles murins de lymphomes cutanés permettant de bénéficier de l'expertise de l'équipe B. Les compétences techniques et matérielles sont partagées. Il existe une grande complémentarité avec les activités hospitalières des différents enseignants HU qui sont co-auteurs de publications portant sur les lymphomes humains et notamment cutanés.

A noter des travaux sur lymphomes cutanés et cycle cellulaire démontrant cette interaction:

BELAUD-ROTUREAU MA, MARIETTA V, VERGIER B, MAINHAGUIET G, TURMO M, IDRISSE Y, FERRER J, BEYLOT-BARRY M, DUBUS P, MERLIO JP

Inactivation of p16 (INK4a)/CDKN2A gene may be a diagnostic feature of large B cell lymphoma leg type among cutaneous B cell lymphomas.

Virchows Arch. 2008 Jun;452(6):607-20

LAHARANNE E, CHEVRET E, IDRISSE Y, GENTIL C, LONGY M, FERRER J, DUBUS P, JOUARY T, VERGIER B, BEYLOT-BARRY M, MERLIO JP.

CDKN2A-CDKN2B genetic loss correlates with prognosis in cutaneous T-cell lymphoma.

Modern Pathol 2010, Jan 29 Epub ahead of print

Dans le cadre du projet d'étude de l'instabilité génomique, des anomalies du centrosome et des télomères dans les lymphomes T cutanés primitifs, l'expertise de l'équipe B dans le domaine du cycle cellulaire sera utilisée.

Les difficultés rencontrées par l'équipe B pour « autonomiser » ses propres travaux et l'absence d'aide technique sur cette thématique rendent encore difficile l'encadrement d'étudiants et l'accueil de post-doctorants (cf point 2.3).

Comme le souligne le rapport « la dispersion entre les sites d'activité H et U est un handicap potentiel » qui nous apparaît **majeur** pour permettre une meilleure implication des enseignants-chercheurs émergeant au profil de l'équipe. Le conseil de laboratoire a précisé la nécessité d'un engagement des enseignants-chercheurs dans des travaux et des collaborations directement liées aux thématiques de recherche de l'EA.

2.2 Recommandations au directeur de l'Unité page 5

La politique d'animation scientifique interne de l'équipe a été effectivement limitée pour plusieurs raisons :

- l'animation scientifique locale ou régionale est très importante avec des séminaires hebdomadaires et des conférences supplémentaires proposées aux étudiants et chercheurs dans le cadre de l'IFR 66 Pathologies Infectieuses et Cancers (Dir J Rosenbaum). Ceci se poursuivra dans le cadre de la SFR Médecine et Biologie Translationnelle. Les étudiants de notre équipe sont amenés à présenter leurs travaux lors des Journées scientifiques de l'IFR66/SFR (<http://www.ifr66.u-bordeaux2.fr/>), les séminaires annuels des doctorants-post-doctorants. Enfin, l'Ecole Doctorale

organise aussi des séminaires et une journée scientifique annuelle de présentation des travaux des étudiants.

- Nous participons à l'animation scientifique du cancéropôle Grand Sud Ouest (JP Merlio Comité de pilotage scientifique du cancéropôle, Comité de Pilotage de l'Axe 2 Génétique et Cancer, P Dubus Plateforme du cancéropôle d'Histopathologie expérimentale). Le cancéropôle organise des réunions annuelles globales et des journées thématiques d'axe fondamental ou de pathologie permettant des présentations orales et par poster des étudiants et des enseignants chercheurs des 2 thématiques.

- Les étudiants et enseignants-chercheurs participent également à des réunions à orientation clinique (Journées du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés, Réunions du Groupe Thématique Régional de Dermatocancérologie, ...).

- Nous développons une animation interne basée sur une « culture projet » avec des réunions générales au début du projet d'un nouvel étudiant et du (présentation orale), des réunions de suivi spécifiques à la thématique, des présentations internes générales en amont des soutenances de Master, Thèse.

- Sont également organisées des réunions post congrès international (ASH, EACR, EORTC, ...) lorsqu'un membre de l'équipe s'y est rendu.

- Des réunions internes type conseil de laboratoire impliquant les 2 équipes concernent la stratégie générale, la gestion et le suivi administratif des projets et des finances.

2.3 Appréciation sur le projet du Groupe B page 6

Le groupe B s'est rapproché de l'animalerie transgénique qui est une structure de l'Université (et non pas de l'IFR) et fait partie du projet SFR Innovations et Plateformes de l'Université qui est à proximité immédiate de notre laboratoire. Ainsi, la mise en place d'une "plateforme de recombinaison homologue" sera basée sur un accord entre le groupe B et l'animalerie transgénique de cette SFR.

(i) Le MCF du groupe B, expert dans le domaine, utilise les locaux et l'équipement universitaires gérés par l'animalerie transgénique, pour générer ses propres animaux génétiquement modifiés.

(ii) Ce même MCF forme le personnel de l'animalerie à cette technique difficile afin que la recombinaison homologue devienne un service pour la communauté scientifique bordelaise.

Bordeaux le 16 mars 2010

JP Merlio