




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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :
Interactions Gènes-Risques environnementaux et Effets
sur la Santé
Pathologies respiratoires et immuno-allergiques
INGRES
sous tutelle des
établissements et organismes :
Université de Lorraine



Février 2012



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

Section des Unités de recherche

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des Unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glaudes



Unité

Nom de l'unité :	INteractions Gènes-Risques environnementaux et Effets sur la Santé Pathologies respiratoires et immuno-allergiques
Acronyme de l'unité :	INGRES
Label demandé :	Equipe de Recherche Clinique (ERC) / EA Université Lorraine, adossée à l'Unité INSERM U954
N° actuel :	
Nom du directeur (2009-2012) :	M. Christophe PARIS
Nom du porteur de projet (2013-2017) :	M. Christophe PARIS

Membres du comité d'experts

Président :	M. Gérard ZALCMAN, Caen
Experts :	M ^{me} Simone BENHAMOU, Paris
	M. Pascal CHANEZ, Marseille
	M. Dominique CHOUDAT, Paris
	M. Antoine MAGNAN, Nantes

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Michel AUBIER

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

M. Henri COUDANE, Faculté de Médecine de Nancy

M. Pierre MUTZENHARDT, Université Lorraine



Rapport

1 • Introduction

Date et déroulement de la visite :

La visite a eu lieu le 6 février 2012 de 10h30 à 16h30. Elle a commencé par un entretien avec le représentant de l'Université de Lorraine, qui a été suivi par la présentation du projet d'équipe d'accueil INGRES, adossée à l'unité Inserm U954. En fin de matinée une partie du comité d'experts a rencontré les autres représentants des tutelles et partenaires (Faculté de Médecine, CHU Recherche Clinique, INSERM, Fédération de Recherche, Pôle...). Les autres membres du comité rencontraient les chercheurs de l'équipe. Après le déjeuner, les locaux ont été visités, puis une partie du comité a rencontré les personnels techniques et administratifs pendant que l'autre partie s'entretenait avec les étudiants. Le comité s'est ensuite réuni à huis clos avant de recevoir le directeur de l'équipe avec son adjointe.

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

Créée en janvier 2009 par la réunion de l'U754 et de l'ERI-11, et dirigée par M. Jean-Louis GUEANT (adjoint : Christophe PARIS), l'U954 au cours du quadriennal 2007-11 a étudié les interactions nutrition, génétique et risques environnementaux. Au sein de cette unité co-existaient deux grands groupes de thématiques et de spécialités clairement individualisés : un groupe nutrition/gastro-entérologie d'une part ayant développé toute une approche génomique et épidémiologie moléculaire sur les donneurs de méthyles des éléments nutritionnels et leur impact moléculaire sur la genèse de pathologies digestives, et un groupe « immuno-allergie » et « pathologies respiratoires et professionnelles » d'autre part, reposant sur les services de Dermatologie, Pneumologie et Médecine professionnelle.

Si les deux groupes et thématiques ont pu utiliser par le passé la même plate-forme de génomique pour l'étude de déterminants génétiques et épigénétiques, en association avec des facteurs environnementaux exogènes (nutritionnels, aérocontaminants allergéniques, irritants ou cancérigènes, ou médicaments), et des approches statistiques épidémiologiques communes, il est apparu lors de la dernière évaluation par l'AERES qu'une certaine dispersion des thématiques pouvait nuire à la cohérence globale de l'U954 et donc à sa future évaluation. Par ailleurs les services cliniques qui accueillent les patients, sujets d'études des groupes de dermatologie, médecine professionnelle et pneumologie, sont localisés dans les nouveaux bâtiments du CHU depuis un an, ce qui représente certes un rapprochement par rapport aux locaux historiques de l'U954 situés dans l'UFR de médecine, à 200m, mais ils restent clairement distants et séparés de ces derniers, qui n'ont d'ailleurs pas été visités par le comité d'experts, la proposition n'en ayant pas été faite, ce qui traduit de fait la séparation adoptée plus ou moins inconsciemment et de façon plus ou moins pratique.

La création d'une « Équipe de Recherche Clinique » universitaire qui fait l'objet du présent dossier répond donc à cette double problématique de cohérence thématique et géographique. La nouvelle équipe regroupe donc les pneumologues (deux services appelés à se réunir), médecins du travail et dermatologues autour de thématiques ayant des points d'intersection évidents sur la thématique générale « environnement et études en populations », qui associe les axes : *i*) hypersensibilité et toxidermies médicamenteuses avec des études de susceptibilité génétique à ces pathologies *ii*) hypersensibilité et asthme/BPCO notamment d'origine professionnelle *iii*) cancer bronchique et facteurs environnementaux (nutritionnels, ou amiante et autres cancérigènes professionnels).

Outre ces points d'intersection thématique, on note une interaction humaine riche entre ces trois équipes, au sein desquelles l'entente entre les hommes et femmes les composant apparaît de façon très évidente et très forte, avec une proximité géographique puisque les quatre services sont intriqués sur deux étages partageant les secteurs de consultations et d'hospitalisation de jour, et enfin une communauté méthodologique puisque de nombreux projets reposent sur des approches d'épidémiologie descriptive, analytique ou moléculaire dans les trois disciplines, donc potentiellement des outils communs (logiciels, base de données, centre de ressources biologiques) et des personnels communs (ARC, data manager et ingénieurs informaticiens). L'interaction avec l'U954 est par contre purement historique et repose sur l'utilisation de l'outil technologique que constitue l'U954 par sa plate-forme de génomique qui est là plus comme un « service commun » technique qu'une composante intellectuelle du projet scientifique de l'ERC.



Équipe de Direction :

Le directeur de l'équipe, M. Christophe PARIS, est assisté par un directeur-adjoint, M^{me} Annick BARBAUD. D'emblée le comité d'experts regrette que le nouvel arrivant à Nancy, professeur de pneumologie, ne soit pas directement impliqué dans l'équipe de direction, au moins sur l'organigramme proposé. Au vu de son passé et de son expérience en recherche clinique dans le domaine de la BPCO et de l'HTAP, le comité d'experts suggère donc fortement, pour favoriser son intégration et la synergie au sein de la future ERC, qu'il soit clairement associé à la direction pour un triumvirat de direction ainsi plus représentatif de toutes les composantes de la future ERC.

Effectifs de l'unité :

Effectifs	Nombre au 30/06/2011 *	Nombre au 01/01/2013 *	2013-2017 Nombre de produisants du projet **
N1 : Enseignants-chercheurs	11	11 (7PU-PH, 1P U, 3MCU- PH)	5
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC	0	0	0
N3 : Autres enseignants-chercheurs et chercheurs	3 (chercheurs associés)	3 (chercheurs associés)	2
N4 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs titulaires*	2	2	
N5 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs non titulaires*	5		
N6 : Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	3		
N7 : Doctorants	8		
N8 : Thèses soutenues	8		
N9 : Nombre d'HDR soutenues	2		
N10 : Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	16		
TOTAL N1 à N7	32	16	7

* Si différent, indiquer entre parenthèses les ETP correspondants.

** Nombre de producteurs de la période [1^{er} janvier 2007-30 juin 2011] et qui seront présents en 2013-2017.
Définition et téléchargement des critères :

<http://www.aeres-evaluation.fr/Evaluation/Evaluation-des-unites-de-recherche/Principes-d-evaluation>.



2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité :

L'avis du comité d'experts est globalement très favorable à la création de cette nouvelle équipe dite de recherche clinique. La logique de l'individualisation de cette équipe est en effet très forte reposant sur 3 points :

- l'entente très forte et visible, et les synergies développées de longue date entre les trois groupes et les chercheurs enseignants constituant cette future équipe. Cette entente est évidente avec manifestement un vrai plaisir exprimé à constituer ensemble cette équipe. On sent notamment un vrai partenariat de direction scientifique entre les deux directeurs.
- un soutien très fort et clairement exprimé par les instances locales tant universitaires (Université de Lorraine représentée par son VP recherche, et UFR de médecine représentée par son doyen, l'Inserm dont l'implication est cependant plus éloignée), qu'hospitalières (représentées par le président de la CME, le chef de pôle et les 3 chefs de services impliqués dans le projet). On notera cependant l'absence d'un représentant du directeur général du CHU qui aurait pu être interpellé sur la problématique des locaux et de la titularisation de certains postes d'ARC.
- Une synergie scientifique *i)* du fait des thématiques traitées par les trois groupes autour des problématiques immuno-inflammatoires de dermatologie, des maladies chroniques des voies aériennes et cancérologie, de l'implication des xénobiotiques (médicaments ou aérocontaminants professionnels) dans ces pathologies, et du rôle de la prédisposition génétique à ces réactions immuno-inflammatoires (au sens large immunologiques et allergiques) à ces xénobiotiques *ii)* du fait des méthodologies choisies : cohortes de patients, génétique constitutionnelle et centre de ressources biologiques, expositions professionnelles et environnementales.

Points forts et opportunités :

Les points forts de ce projet sont

- i)* le regroupement acquis depuis un an sur un même plateau hospitalier au sein d'un même pôle avec des locaux communs de consultations et des acteurs se côtoyant au quotidien ;
- ii)* l'implication de leaders scientifiques reconnus au niveau national voire international à la tête des trois projets de dermatologie, médecine professionnelle et pneumologie ;
- iii)* l'autonomisation par rapport à l'unité d'origine aux thématiques éloignées et dont la seule interaction restante n'étant plus que l'utilisation éventuelle d'un plateau technique de génomique, qui devrait fonctionner comme un service commun, mais ne constitue pas, à lui seul, une rationalisation scientifique à un « adossement » qui apparaît très abstrait, artificiel et scientifiquement étouffant ;
- iv)* l'arrivée dans ce projet déjà solide d'un leader de la pneumologie française dans le domaine de l'HTAP (et le rôle de l'inflammation et de la susceptibilité génétique/des gènes modificateurs devrait à cette occasion pouvoir être étudié au sein de la future ERC), et de la BPCO, dans un contexte hospitalier de réunion des deux services de pneumologie en un seul, dont la masse critique devient ainsi très importante.

Points à améliorer et risques :

- i)* l'absence de chercheurs EPST (INSERM, CNRS, voire INRS car les chercheurs INRS ne sont qu'associés) est une faiblesse claire pour la durée des projets et leur continuité, cette unité reposant sur l'activité de PU-PH et MCU-PH dont on connaît la charge de travail clinique et d'enseignement, leur laissant vraisemblablement un temps insuffisant pour l'encadrement d'étudiants ou de post-doctorants ;
- ii)* l'insuffisance du nombre de personnels BIATOS statutaires, l'absence de soutien de l'Inserm, ses moyens étant naturellement dévolus à l'U954, et la pauvreté de l'université et de l'UFR en de tels personnels.



- iii) l'absence de post-doctorant étrangers et non issus du sérail des trois services, qui mériteraient d'être financés sur les grands projets multicentriques internationaux et nationaux auxquels participent les médecins de cette équipe ;
- iv) La direction de l'ERC doit absolument intégrer le représentant de la thématique purement pneumologique au potentiel de recherche important ;
- v) *A contrario*, on ne voit pas en quoi consiste l'adossement à l'Unité U954, et qu'elle en est la valeur ajoutée par rapport à une collaboration scientifique ordinaire. On ne comprend pas le rôle du directeur de cette unité dans la direction d'une équipe de recherche clinique, dans des domaines qui ne sont pas les siens. Le comité d'experts a estimé que le rôle de ce directeur était excessif dans la mesure où cette équipe nait d'une séparation souhaitée par la direction de l'unité Inserm elle-même. Pour les membres du comité d'experts, il semble indispensable d'entériner cette décision par le retrait du Directeur de l'U954 de la direction de l'ERC, et une formalisation différente par exemple par une contractualisation entre les deux structures de recherche, sur des collaborations ponctuelles, sur des projets, sur l'utilisation d'un plateau technique commun, des réunions scientifiques et/ou colloques communs.

Recommandations :

- i) Le but de cette ERC doit être à moyen terme de viser une labellisation de type INSERM éventuellement sous la forme, dans un premier temps, d'une équipe soutenue par la région et l'INSERM (ESPRI) à la fin du contrat en cours. Cela passe par une politique plus ambitieuse de recrutement de chercheurs à temps plein statutaires, d'ingénieurs de recherche statutaire, et sur le développement de la composante la plus jeune de l'équipe, la composante pneumologique en lui donnant toute sa place. Cela passe aussi sans doute par une interaction encore plus forte avec l'INRS et l'intégration de chercheurs INRS au sein de l'équipe, comme chercheurs de plein titre de l'équipe, et plus seulement comme chercheurs associés. Cela passe enfin par une politique de soutien, d'ores et déjà, de la région qui n'a pas paru évidente dans le dossier en terme de postes techniques, de financements de thèse ou post-doc ou d'équipements.
- ii) une politique de promotion des jeunes chercheurs ou enseignants-chercheurs en cancérologie, pneumologie et médecine professionnelle doit être mise sur pied, passant par une contractualisation avec l'hôpital et le pôle afin de leur libérer un temps plus important consacré à la recherche, à la conduite de projets et à l'encadrement. À ce titre la valorisation SIGAPS de l'équipe devrait être un argument fort pour abonder ces financements, de même que l'activité T2A de consultation induite par les projets des trois spécialités de l'équipe et qui ne devrait pas être imputée exclusivement aux services cliniques, tant il est évident que les projets menés par l'équipe de recherche contribuent aussi au recrutement des services, de même que le recrutement clinique est à la base de l'activité de recherche. L'accueil de juniors en formation y compris des internes de spécialité (pneumologie, dermatologie, médecine professionnelle), au sein de l'ERC n'est pas apparu très développé alors que ce doit être un axe majeur des missions d'enseignement (M2R et thèses).
- iii) La création de cette nouvelle équipe impose une vraie autonomisation voire une séparation par rapport à l'U954, tant au niveau de la direction que de la conduite des projets, concomitant de la montée en puissance de l'axe pneumologique.
- iv) La politique de publication doit être encore plus ambitieuse et passe notamment par l'intégration plus aboutie de l'équipe à de grands projets nationaux, notamment au sein de l'IFCT, dans la mesure où de grands projets IFCT très épidémiologiques sont lancés sur les cancers bronchiques des non fumeurs avec la dimension expositions professionnelles, ou sur le dépistage du cancer bronchique chez les travailleurs exposés à l'amianté en collaboration avec des EPST telle l'UMR 1086 promoteur d'un protocole PHRC national.
- v) enfin deux grands absents de la présentation évoqués en filigrane dans la présentation et le rapport écrit sont i) la tumorothèque et le centre de ressources biologiques dont on aurait souhaité que le responsable puisse montrer son implication essentielle dans cette ERC. Cette implication peu soulignée doit être développée car nombre de protocoles comprennent cette dimension translationnelle passant par le bio-banking des prélèvements histologiques et sanguins. Le bio-banking ne saurait donc être absent du projet de l'équipe et au contraire en constituer une dimension essentielle. ii) le deuxième absent est le Cancéropôle Grand-Est certes très déséquilibré



dans sa représentation scientifique du côté de Strasbourg, mais dont aucun représentant n'avait fait le déplacement pour la visite du comité d'experts, ce qui témoigne manifestement d'une implication insuffisante de l'équipe au sein de ce Cancéropôle, source de financements, de soutien (en terme de plate-formes de génétique notamment, et de formation scientifique (colloques, réunions thématiques, collaboration inter-cancéropoles). Il est clair que l'ERC devra avoir une démarche pro-active vers le Cancéropôle et ses équipes (notamment en pneumologie).



3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'ERC possède deux domaines d'excellence, l'un dans le champ de la dermatologie sur les toxidermies et la susceptibilité génétique à ces toxidermies, l'autre en médecine professionnelle appliquée essentiellement à la pneumologie sur le risque de cancer bronchique en milieu professionnel. À cela s'ajoute depuis peu, l'expertise dans le domaine des maladies chroniques des voies aériennes (asthme et BPCO) et de l'HTAP. Il est difficile de séparer dans la présentation les recherches spécifiques de l'U954 des projets plus indépendants coordonnés par les chercheurs de l'ERC. Ce mélange issu de l'historique de la création de l'ERC a rendu confus l'exposé du fil directeur scientifique de l'unité et on ne saurait trop recommander de séparer plus nettement à l'avenir les projets propres de l'U954 de ceux de l'ERC, quitte à utiliser la plate-forme de génomique fonctionnelle dans le cadre d'une collaboration scientifique.

Le projet spécifique de la création d'un Observatoire régional des toxidermies (ToxiMedEst) propose :

- i) une caractérisation phénotypique robuste des toxidermies diagnostiquées au sein de l'observatoire par des interrogatoires systématiques, des tests médicamenteux standardisés, de réintroductions et inductions de tolérance (ENDA) avec un gros travail préalable de standardisation européenne de ces tests cutanés médicamenteux au sein du groupe « European Task force in Drug Allergy (ENDA) » de l'EAACI ;
- ii) la constitution d'une tissuthèque, d'une cellulohèque (cellules dendritiques) et d'une sérothèque cryo-préservée ainsi que d'une DNathèque confiée au CRB, l'ensemble de ces données faisant l'objet d'une acquisition sur le logiciel « Diamm-allergo » développé par l'équipe depuis 2003 sur un financement PHRC.
- iii) La constitution de séries cliniques spécifiques de patients avec allergie spécifique à certaines classes médicamenteuses. Ces séries ont permis de standardiser les tests cutanés.

Ces collections de cas et de prélèvements vont bénéficier de la plate-forme de génétique fonctionnelle NGERE localisée au sein de l'U954. Une collaboration internationale avec une équipe référente au plan international de l'Université de Malaga est en cours pour l'étude du rôle des cellules dendritiques mature dans l'hypersensibilité retardée cutanée aux PCI ou aux corticoïdes systémiques. Cette étude a déjà donné lieu à des publications de haut niveau qui en appellent d'autres. Des études comparables sont envisagées pour d'autres xenobiotiques classiques (anti-convulsivants ou AINS) mais surtout des biothérapies comme les anti-TNF chez les patients traités pour MICI, ou pour psoriasis et aussi des chimiothérapies anticancéreuses conventionnelles ou des biothérapies (inhibiteurs de tyrosine kinase) une thématique en pleine explosion. L'ensemble de ces projets a donné lieu à des PHRC, une conférence de consensus européenne coordonnée par un membre de l'équipe, des articles sous presse et en préparation et se positionne donc favorablement dans le concert compétitif international. Au niveau national cette équipe est clairement une équipe référente, reconnue par les pneumo-allergologues et les immunologistes.

Le projet « maladies chroniques des voies aériennes » porte sur l'asthme professionnel chez les apprentis boulangers et coiffeurs. Là encore tout part d'une cohorte clinique parfaitement étudiée en médecine professionnelle. Ainsi la cohorte MIBAP d'apprenti boulangers et pâtisseries a-t-elle inclus 441 sujets dont 141 atopiques ainsi dépistés et la cohorte ABCD a-t-elle comparé 866 sujets exposés (apprentis pâtisseries et coiffeurs) à 31 cas-témoins d'asthme professionnels non exposés (apprentis vente ou boucherie) entre 2001 et 2006. Ces études ont été publiées dans l'AJRCCM en 2010 témoignant de leur excellence scientifique et ont montré que l'augmentation du NO exhalé était bien liée à l'incidence de l'inflammation bronchique chez les apprentis mais que le terrain atopique n'était un facteur de risque d'apparition de l'HRB que chez les apprentis boulangers exposés aux farines, et qui développent une HRB plus précocément que les apprentis coiffeurs. Une étude de sous-groupe soumise à publication dans pharmacogenomics a par ailleurs montré qu'un polymorphisme du gène de l'IL13 était significativement associé au risque d'HRB dans cette population d'apprentis et que, à l'inverse, chez 281 sujets non atopiques un polymorphisme du TNFalpha était associé à des dysrégulations de la réaction inflammatoire associées à la survenue d'asthme professionnel, suggérant son utilisation dans une démarche de prévention primaire potentielle. L'impact de ce type d'études originales apparaît donc essentiel en médecine préventive et médecine professionnelle. Le projet à venir dans ces deux cohortes serait d'étudier les altérations épigénétiques au moyen d'une puce Illumina dédiée mise au point au sein de l'U954.

Inspiré par ce modèle d'étude, le projet BPCO cherche à déterminer le rôle des aérocontaminants professionnels dans la survenue de BPCO et a donné lieu à des publications pour les sujets exposés professionnellement à l'amiante, mais aussi chez les soudeurs. L'étude cas-témoin BPPROF-ETIO en collaboration avec l'équipe de Créteil, vise ainsi à corrélérer la survenue de BPCO et d'éventuelles expositions professionnelles et notamment vérifier si certaines particules pourraient être associées à des phénotypes spécifiques (emphysème diffus



prédominant par exemple), en utilisant des questionnaires professionnels validés, un data-management et une base informatique coordonnée par l'équipe INGRES. Enfin, une dernière étude PHRC 2008 vise à étudier l'existence d'une dysfonction endothéliale pulmonaire et systémique dans la BPCO en colligeant l'apport alimentaire (hyperhomocystéinémie), le tabagisme et les expositions professionnelles à l'athérome. Ce PHRC revêt lui aussi une grande originalité associant une approche épidémiologique et clinique rigoureuse à des analyses originales et systématiques, dans un contexte international de concurrence relevé (Equipes britanniques notamment) mais avec de vrais atouts méthodologiques par l'originalité des questions posées.

Enfin, le projet médecine professionnelle et cancers (bronchique et colon) repose de nombreux projets collaboratifs mais coordonnés par le directeur de l'unité. Les plus emblématiques sont la collaboration ancienne avec l'équipe de Caen, en matière de dépistage du cancer bronchique chez les sujets exposés professionnellement à l'amiante, et le développement de matrices d'exposition largement validées par ces deux équipes. Le projet DEFIPOP en collaboration avec l'iNRS est une étude cas-témoin en Lorraine, en population générale visant à caractériser les fractions attribuables aux facteurs professionnels dans une région au fort passé industriel chez des hommes de plus de 40 ans avec une évaluation des expositions multi-outils. La pertinence de cette étude est évidente l'année de la publication du premier essai randomisé démontrant une diminution de 20% de la mortalité spécifique par cancers du poumon grâce au dépistage par TDM low dose (étude NSLT, NEJM 2011). Les premiers résultats de cette étude viennent d'être acceptés pour publication dans Br. J Cancer 2012. Ces deux études, comme les 3 autres non décrites ici, situent cette équipe au tout premier plan des équipes d'épidémiologie professionnelle du cancer bronchique, et le niveau de publication comme leur nombre (Stat Med, AJRCCM, BJC, JTO) situent très favorablement ce groupe dans la concurrence internationale.

Dans les trois domaines ciblés par la future équipe, médecine professionnelle, dermatologie et pneumologie la production scientifique est de qualité au cours du quadriennal écoulé. En quantité cette production de publication est très honorable avec 170 articles publiés dans des revues à comité de lecture. En qualité l'IF moyen est honorable entre 3,14 au début du quadriennal et 3,81 en fin 2011, et une pointe à 4,36 en 2010, globalement sur 4 ans à 3,7. Il est clair que cet IF moyen doit être augmenté à l'avenir par les politiques de la future équipe, scientifique, de recrutement et organisationnelle. L'arrivée d'un pneumologue très reconnu scientifiquement dans la nouvelle ERC devrait à ce titre accroître sensiblement l'IF moyen. On notera ainsi qu'à lui seul il est auteur de trois articles d'IF >10 venant se rajouter aux 3 articles d'IF >10 de l'équipe actuelle. Il faut aussi noter que sur 170 articles 37 (22%) ont un premier auteur issu de l'équipe et 62 (36%) un dernier auteur issu de l'équipe montrant bien que l'ERC est bien le moteur de ces publications. Il est clair que les chercheurs en sciences humaines de cette équipe aux deux composantes sont défavorisés par des journaux d'IF souvent plus modestes que les journaux médicaux dans lesquels publient les pneumologues, ce qui handicape le score moyen de l'équipe. Le groupe « cancer » devrait viser des journaux à plus fort impact comme il l'a déjà réussi avec l'AJRCCM. Les 8 thèses soutenues et les deux HDR au cours de cette période correspondent à un rythme honorable de 2 thèses par an. Cependant le nombre moyen de publication par chercheur statutaire de 2,35/an est relativement faible traduisant sans doute un nombre de non-productifs trop important.

Appréciation sur l'intégration de l'unité dans son environnement :

La valorisation des recherches de l'équipe de dermatologie est évidente par sa participation active à l'élaboration d'un consensus européen sur la standardisation des tests intradermiques dans le groupe ENDA de l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Celle des autres recherches est moins claire se traduisant malgré tout par une participation comme représentant français du réseau EU-COST sur l'émergence des pathologies professionnelles. Le dossier scientifique de l'unité ne fait cependant pas état de brevet ou contractualisation industrielle.

La principale relation s'est faite et doit continuer à se faire avec l'U954 pour l'accès à sa plate-forme génomique. Mais elle doit prendre la forme d'une contractualisation plus précise que le terme « adossement » qui n'a pas de valeur ni juridique ni réglementaire entre deux équipes universitaires. Ainsi les liens contractuels entre INGRES et l'U954 devraient être négociés sur un pied d'égalité. L'équipe INGRES devrait aussi contractualiser avec le pôle dans lequel les trois services de pneumologie, dermatologie et médecine professionnelles sont intégrés, apportant par là même une valorisation SIGAPS non négligeable à ce pôle.

La capacité à obtenir des financements externes de fonctionnement constitue sans doute un des points les plus positifs puisque l'équipe INGRES a obtenu au cours de dernier quadriennal le financement PNES poumon de l'INCA, un financement PHRC et AFSSET 2008 pour la cohorte ABCD, des financements CNAM et AFSSET pour les projets ARPEX/ARDCO, des financements CNAM, PHRC 2004 et ANR 2005 pour la cohorte MIBAP et le chercheur nouvellement recruté a apporté son PHRC 2008 sur le projet BPCO et risque cardio-vasculaire intégré à l'unité. Ces financements



sont déjà anciens, mais d'autres ont suivi et sont en cours notamment pour ARDCO pour lequel 950 k€ ont été obtenus en 2010 de la CNAM en collaboration avec l'équipe de Créteil, pour la sous-étude ARDCOnut sur les facteurs de risques alimentaires qui a obtenu 150k€ de l'AFSSET en 2009, et pour le projet NETKEEP qui a été financé à hauteur de 400 k€ par l'INCA. Il faut cependant noter que beaucoup de ces contrats sont partagés avec des équipes associées aux projets.

On peut aussi regretter l'absence de financement spécifique du cancerpôle grand-Est notamment sur des appels à projets annuels, de la ligue contre le cancer régionale ou de l'ARC, que les thématiques développées permettraient sans doute de viser, ou la participation à des contrats européens type PCRD. Enfin, des projets ont fait l'objet d'AAP de l'ANSES et sont en cours d'analyse.

Il existe donc globalement une bonne diversité des sources de financement qui peut encore se prolonger dans le temps grâce à la qualité des projets portés par l'équipe.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité de l'unité de recherche :

Il n'a pas fait état dans le dossier de prix ou distinctions octroyés aux membres de l'unité. Cependant une activité d'expertise publique dans plusieurs agences (ANSES, AFFSAPS) institutions nationales (HAS, HCSP) ou européennes (DG SANCO) rend compte de la reconnaissance de l'unité au niveau national et européen.

Au cours du dernier contrat il n'est pas fait état de recrutements de post-doctorants ni de chercheurs étrangers. Les principales collaborations internationales sont celle avec l'équipe espagnole de Malaga via l'U954, et celle au sein du réseau EU-COST sur l'émergence des pathologies professionnelles.

Tous les chercheurs sont des hospitalo-universitaires. Ils viennent d'horizons différents et sont de générations différentes. Ils sont issus de la santé publique revendiquant l'histoire de la recherche environnementale à Nancy. Les autres sont dermatologues, pneumologues, médecins de santé au travail, biostatisticiens et biologistes (biochimie et pharmacien toxicologue). Tous soutiennent le projet avec une participation plus ou moins active. Il faut noter un arrivée récente importante d'un chercheur reconnu avec une thématique innovante autour du vaisseau pulmonaire et systémique et BPCO par le biais de l'inflammation et un apport important sur la thématique cancer du poumon. L'équipe de dermatologie et pathologie au travail est jeune et prometteuse avec une ambition de travailler en commun autour d'un plateau technique biologique. L'apport d'un biostatisticien intégré est un point positif dans cette démarche de recherche clinique s'appuyant sur des enquêtes et des suivis de cohortes. Certains de ces HU semblent cependant plus en retrait et sur le départ.

Appréciation sur la gouvernance et la vie de l'unité :

La principale critique largement développée plus haut est l'ambiguïté de la relation avec l'U954 qui brouille le projet de l'équipe INGRES en semblant l'étouffer. Le comité d'experts recommande que la direction de cette nouvelle équipe de recherche soit constituée des leaders incontestés des projets en particulier en intégrant le nouvel arrivant pneumologue.

L'animation scientifique est encore peu lisible dans cette équipe en création qui doit auparavant faire le deuil de sa structuration passée au sein de l'U954 et mieux intégrer la nouvelle composante pneumologique. Le projet de séminaires de recherche est annoncé dans le dossier, mais la rencontre des chercheurs et BIATOS a confirmé que ces séminaires n'ont en fait pas commencé, attendant sans doute l'officialisation de la nouvelle structuration. Il semble notamment que les liens avec les chercheurs de l'U954 ne soient pas si étroits que cela. Là encore l'articulation des réunions propres à l'U954 et celles de l'ERC n'est pas claire et gagnera à une séparation plus nette des activités ce qui n'est pas contradictoire avec la persistance de séminaires communs.

Si l'implication dans les différents masters M1 et M2 de l'Université de Lorraine apparaît bonne avec la coordination de plusieurs unités d'enseignement spécifiques, l'interaction au sein de la région semble perfectible, le conseil régional étant totalement absent du financement actuel de l'équipe. De même on est très surpris que le groupe cancer n'apparaisse absolument pas impliqué dans les activités du Cancéropôle Grand-Est, ce qui apparaît comme une erreur stratégique à corriger. Par contre un élément favorable est l'interaction avec l'INRS qui devrait être mieux formalisée et contractualisée.



Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans :

La pertinence du projet scientifique à 5 ans est satisfaisante avec la poursuite de ce qui a fait la force de cette équipe par le passé, à savoir la thématique dermatologique et la thématique pathologie professionnelle et cancer et l'intégration d'un vrai projet de pneumologie autonome et pour autant bénéficiant des mêmes méthodologies (cohorte de patients, biobanques, accès à la plate-forme de génomique fonctionnelle). Ce projet doit conduire à élever le niveau de publication, peut-être en recentrant les moyens sur un nombre moins importants de projets, en recrutant des étudiants doctoraux, voire surtout post-doctoraux, et en recherchant des financements de recherche par les organismes caritatifs (Ligue, ARC) et le Cancéropôle. L'ambition de ce projet doit être une première labellisation INSERM de type ESPRI en sollicitant l'aide de la Région. Le projet doit aussi mieux intégrer et valoriser la tumorotheque et le centre de ressources biologiques au cœur de son activité et doit comprendre une formalisation et contractualisation plus aboutie avec le CHU (le pôle), l'université, qui passe par une autonomie plus grande vis-à-vis de l'U954. Une meilleure intégration des cliniciens notamment pneumologues doit être obtenue et du temps de recherche spécifique supplémentaire doit être obtenu pour les jeunes chercheurs hospitaliers pour l'encadrement d'internes en M2R notamment et pour leur permettre de s'intégrer dans des structures nationales de recherche clinique (IFCT notamment).

Une telle politique n'est pas décrite dans la mesure où l'unité vient de se constituer par scission avec l'U954. Il est clair qu'un conseil de laboratoire doit être créé dont le rôle sera justement d'organiser les réponses aux AAP, les demandes de bourses de M2R et de thèses qui devront faire appel à la Région, à la Ligue contre le cancer, aux sociétés savantes de pneumologie (Fond respiratoire) et dermatologie et à ce titre ne pas se concurrencer. La répartition du temps ARC et ingénieur dans les différents projets et leur mutualisation n'apparaît pas non plus clairement mais devra être formalisée. Enfin il est clair qu'un pourcentage de chaque financement sur projet doit abonder un budget commun qui doit être voté en conseil d'unité chaque année.

Les projets transversaux associant cohortes cliniques, analyses épidémiologiques et bases de données, biobanking et analyse de génomique fonctionnelle constituent de projets de longue haleine et par essence risqués. De tels projets cohabitent avec des projets à plus court terme et rentabilité plus immédiate (comme le projet PNES poumon). Il conviendra de maintenir un tel équilibre entre projets de fond et de longue haleine, et projets plus ponctuels, ou opportunistes (type analyse pronostique de biomarqueurs sur une série clinique) et veillant à ce que la multiplicité des projets n'altère cependant pas les résultats par une déperdition de moyens encore limités, notamment humains.

Appréciation sur l'implication de l'unité dans la formation :

Les personnels enseignants sont particulièrement bien insérés dans l'organisation du M1 Master Santé Publique et Environnement Spécialité « Santé Publique et Risques Environnementaux » (SPRE) de l'Université de Lorraine dont ils coordonnent 2 UE. Ils continuent cet investissement dans les deux parcours (recherche et professionnels) du M2R qui en découle, co-habilité par Paris-Descartes et l'École des Hautes Etudes en Santé Publique, en assumant la responsabilité de 3 UE. Bien évidemment le directeur de l'équipe coordonne le parcours doctoral en Santé du travail, cependant que d'autres membres de l'équipe participent au M2R Master Ingénierie de la Santé et Sciences du Médicament de l'Université de Lorraine avec la coordination d'une UE complète. Enfin la directrice adjointe a déposé une demande d'habilitation pour un nouveau parcours de Master « *pratiques avancées en santé (M1 - M2)* ». L'ensemble de ces participations place donc la future ERC au cœur du dispositif régional universitaire d'enseignement scientifique de 2^{ème} et 3^{ème} cycle ce qui devrait faciliter le recrutement de stagiaires M1 pour des projets courts et d'étudiants de M2R dont certains doivent pouvoir enchaîner sur des thèses si financement. Une politique prospective devrait être mise en œuvre de coordination de ces accueils dans les différents groupes et de dossiers de financements spécifiques.

Ces étudiants sont à 50% des médecins avec une ambition de devenir des enseignants-chercheurs. Ils sont bien intégrés dans les thématiques avec des projets solides en cours de réalisation. Les non-médecins ont une co-direction avec l'unité 954 et semblent satisfaits de l'ambiance et de l'encadrement. Les médecins ont une vision claire de leur avenir avec des projets de mobilité et d'intégration future. La vie réelle du projet n'a pas encore commencé et la vie des doctorants n'est pas encore organisée en dehors du suivi par leurs directeurs dans les structures initiales U954 et les services cliniques. L'encadrement ne semble pas tout à fait suffisant et il manque des post-doctorants pour faire le lien. D'autre part les relations avec les chercheurs statutaires de l'unité 964 semblent absentes.

Manifestement une petite faiblesse de l'équipe est d'accueillir une majorité de doctorants médecins sans parvenir à drainer des scientifiques purs (statisticiens, chercheurs en sciences humaines voire biologistes ou Master pro). Les bourses obtenues sont souvent des bourses de sociétés savantes de spécialités (Pneumologie, Dermatologie) et plus rarement des bourses d'organismes caritatifs (ARC, Ligue nationale contre le cancer), gages d'une évaluation



rigoureuse par des pairs. Par ailleurs si l'équipe a pu obtenir de très intéressants contrats de l'INCA, il semble que les financements de personnels de recherche aient essentiellement concerné des ARC et ingénieurs et non des thèses ou post-doctorants, sachant que parfois ces postes sont exclus du champs de ces subventions. Il est important pour l'avenir de l'unité de demander des financements de post-doctorants sur projet, notamment via les financements européens dans le cadre des projets menés avec l'Espagne, ou dans le cadre de projets nationaux en médecine du travail/épidémiologie. De même l'implication dans le canceropôle Grand-Est n'est pas évidente alors que des appels d'offre internes sont publiés chaque année par ce canceropôle (et expertisé par des experts du canceropôle Nord-Ouest).

Plusieurs des docteurs ès sciences, médecins de formation, formés au sein de l'équipe sont restés en son sein, pour certains après un séjour post-doctoral de qualité témoignant de la capacité de l'équipe à former, puis à intégrer ses docteurs dans le tissu de la recherche, alors même qu'il reviennent à une activité clinique concomitante (notamment pour les PH de dermatologie ou de pneumologie).



4 • Notation

À l'issue des visites de la campagne d'évaluation 2011-2012, les présidents des comités d'experts, réunis par groupes disciplinaires, ont procédé à la notation des unités de recherche relevant de leur groupe (et, le cas échéant, des équipes internes de ces unités).

Cette notation (A+, A, B, C) a porté sur chacun des quatre critères définis par l'AERES. Elle a été accompagnée d'une appréciation d'ensemble.

Dans le cadre de cette notation, l'unité de recherche concernée par ce rapport (et, le cas échéant ses équipes internes) a (ont) obtenu l'appréciation d'ensemble et les notes suivantes :

Appréciation d'ensemble de l'unité Génétique et Risques Environnementaux :

Unité dont la production, le rayonnement, l'organisation, l'animation et le projet sont bons, mais pourraient être améliorés.

Tableau de notation :

C1	C2	C3	C4
Qualité scientifique et production.	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement.	Gouvernance et vie du laboratoire.	Stratégie et projet scientifique.
B	B	B	B



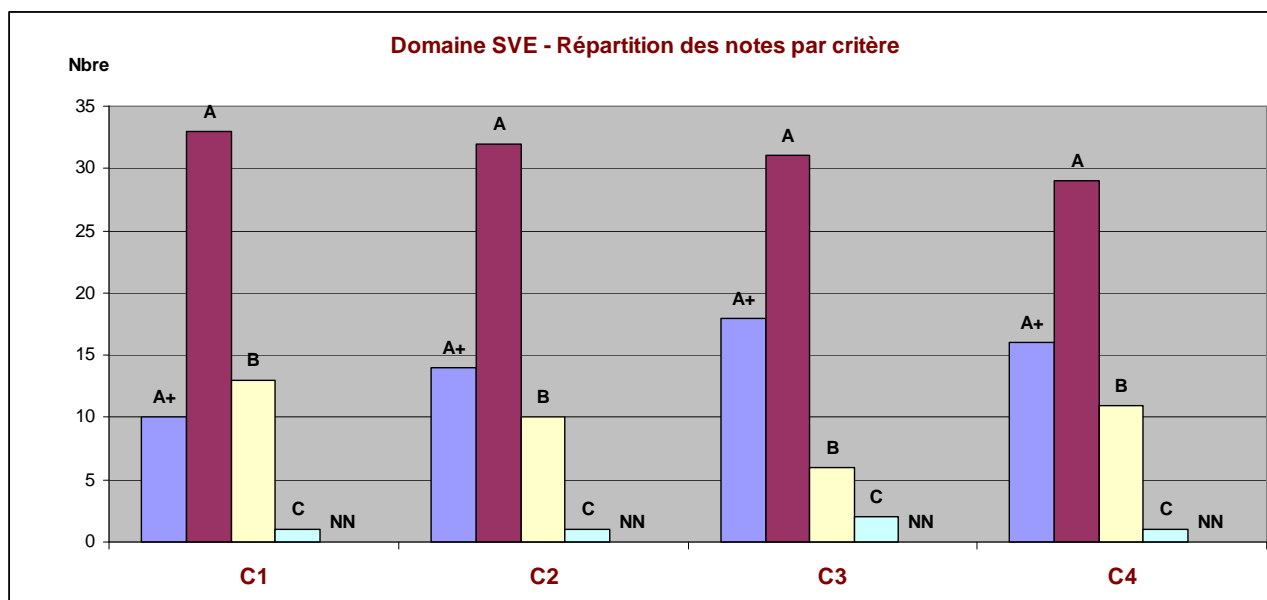
5 • Statistiques par domaines : SVE au 10/05/2012

Notes

Critères	C1	C2	C3	C4
	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Gouvernance et vie du laboratoire	Stratégie et projet scientifique
A+	10	14	18	16
A	33	32	31	29
B	13	10	6	11
C	1	1	2	1
Non noté	-	-	-	-

Pourcentages

Critères	C1	C2	C3	C4
	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Gouvernance et vie du laboratoire	Stratégie et projet scientifique
A+	18%	25%	32%	28%
A	58%	56%	54%	51%
B	23%	18%	11%	19%
C	2%	2%	4%	2%
Non noté	-	-	-	-





6 • Observations générales des tutelles

L'Administrateur Provisoire
Jean-Pierre Finance

à

Monsieur Pierre GLAUDES
Directeur de la section des unités de l'AERES
20 rue Vivienne
75002 PARIS

Objet : rapport d'évaluation de l'EA (ERC) INGRES
Référence du document : C2013-EV-0542493S-S2PUR130004725-RT

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le 6 avril dernier le rapport d'évaluation de l'EA « Interactions Gènes-Risques environnementaux et Effets sur la Santé Pathologies respiratoires et immuno-allergiques (INGRES) » et je vous en remercie.

Je vous prie de trouver ci-dessous les éléments de réponse de Monsieur C. Paris, directeur de l'unité.

En tant que tutelle du laboratoire nous n'avons pas de remarque particulière à émettre sur le rapport du Comité d'évaluation. Nous prenons bonne note de ses recommandations qui nous semblent tout à fait recevables à ce jour.

Je vous prie d'agréer, cher collègue, l'expression de mes sentiments distingués.

L'Administrateur Provisoire



Jean-Pierre Finance



CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CENTRE DE CONSULTATIONS DE PATHOLOGIES PROFESSIONNELLES

Pr Christophe PARIS

Responsable d'Unité

E-mail : c.paris@chu-nancy.fr

Nancy, le 2 mai 2012

Secrétariat

Tél : 03 83 15 71 69

03 83 15 71 68

Fax : 03.83.15.71.70

E-mail : ccpp@chu-nancy.fr

Monsieur le Président de l'Université de Lorraine

Dr Isabelle THAON

MCU – Praticien Hospitalier

E-mail : i.thaon@chu-nancy.fr

Dr Emmanuelle PENVEN

Assistante Hospitalo-Universitaire

E-mail : e.penven@chu-nancy.fr

Nous avons pris connaissance du rapport d'évaluation de la demande de création de l'équipe INGRES, ainsi que de ses principales recommandations.

Nous sommes tout d'abord très sensibles, avec le Pr A Barbaud, à l'avis très favorable émis à propos de notre projet scientifique, ainsi que sur l'esprit dans lequel ce projet se construit avec l'ensemble des cliniciens de l'équipe INGRES.

Nous voudrions apporter quelques éléments de réponse aux principales recommandations effectuées dans ce rapport.

La place de la pneumologie et de l'HTAP dans le projet de recherche

Le projet scientifique de l'équipe INGRES est très clairement organisé autour de trois axes (Hypersensibilités médicamenteuses, Asthme et BPCO, cancer bronchique), chacun porté par un enseignant-chercheur. Comme cela a été dit dans le rapport, l'arrivée récente à Nancy d'un spécialiste reconnu de la BPCO et de l'HTAP conduit naturellement à l'individualisation de cet axe, au même titre que les deux autres. Une antériorité différente, et un développement moins prononcé de l'axe BPCO, du fait de ce caractère récent, ont conduit dans un premier temps à une direction et une co-direction. Les discussions tenues depuis la visite de l'AERES conduisent également au même constat, à savoir la nécessité de renforcer la recherche clinique de l'axe BPCO/asthme en profitant de la synergie naturelle des composantes de l'équipe, et la mise en place *de facto* d'un triumvirat de direction.

Le positionnement de l'U954

La lecture du rapport démontre un besoin de clarification des relations avec l'U954 et les thématiques de celles-ci. Le projet d'équipe INGRES est un projet autonome dans sa direction et sa programmation scientifique, avec comme objectif une évolution souhaitée à terme vers une structure Inserm, comme le rapport en souligne d'ailleurs la potentialité. L'immuno-allergologie constitue un domaine où les collaborations scientifiques sont anciennes et profondes, entre la directrice adjointe de INGRES et le directeur de l'U954, comme en témoignent plusieurs publications communes. Sur ce point, la collaboration va au-delà d'un simple partenariat. Le Directeur et d'autres membres de l'équipe U954 poursuivront des travaux de cohortes et d'étude physiopathologiques de la iatrogénie médicamenteuse avec et dans l'équipe INGRES. Pour les autres axes, il

s'agit d'un fonctionnement se rapprochant effectivement plus d'une collaboration scientifique ; celle-ci s'inscrit pour autant dans la durée. L'organisation proposée cherche à mieux individualiser la gestion de l'équipe et de ses projets scientifiques. Dans ce cadre, les réunions de l'équipe qui sont d'ors et déjà mises en place dans la continuité de la préparation de la visite, se font de manière autonome. Des réunions communes avec l'U954 ont par ailleurs toute leur place dans la gouvernance de l'équipe INGRES sur la mise en œuvre des moyens techniques. Pour l'axe « hypersensibilité médicamenteuse » des réunions de travail entre les membres de l'U954 s'impliquant dans cette thématique et les membres de l'équipe INGRES seront régulières puisque ces travaux se feront au nom de l'équipe INGRES, dans cet axe dirigé par A. Barbaud. Nous pensons que ces précisions sur l'organisation des travaux sont de nature à clarifier les ambiguïtés soulevées par le rapport sur la gouvernance d'INGRES par rapport à l'U954 et sa direction.

Personnels de l'équipe

Nous prenons note de la faiblesse du projet sur le plan personnel de l'équipe, tant en chercheurs associés, qu'en BIATOS et étudiants. Si l'historique de la formation du projet explique en partie ces faiblesses, nous sommes conscients de l'effort qui doit être porté pour corriger ces points. Le soutien des instances (universitaires et hospitalières) est évidemment un point attendu de la création de l'équipe. L'effort qui doit être fait pour attirer les jeunes cliniciens et jeunes chercheurs sera également une priorité de l'équipe dès sa création. Enfin, les discussions avec l'INRS sont en cours, avec une volonté commune d'aboutir dans des délais rapprochés. Plusieurs réunions sont prévues avec la direction scientifique de l'INRS, de même qu'un séminaire de recherche commun qui se déroulera fin Juin. Nous sommes en effet persuadés que le renfort des chercheurs statutaires de l'INRS est un point déterminant pour une demande future de labellisation Inserm.

Collaborations.

La création de l'équipe devrait permettre à celle-ci d'acquérir une visibilité plus grande qu'actuellement dans les domaines de recherche où nous travaillons, alors que jusqu'à présent cette reconnaissance passait surtout par les individus pris de manière isolée (exemple de la pneumologie par exemple sur l'axe BPCO). Un effort important doit être engagé pour étendre ces collaborations à d'autres centres français comme l'UMR1086, mais également européens. La question du dépistage du cancer bronchique par TDM faiblement irradiante et de la définition des populations à risque incluant les facteurs professionnels constitue un exemple où l'équipe peut s'insérer dans des projets d'envergure, en raison de ses domaines de compétences. Sur un plan plus local, la collaboration avec le Centre de Ressources Biologiques est excellente et réelle, comme en témoigne plusieurs publications communes du directeur de l'équipe INGRES. Le responsable du CRB était d'ailleurs présent à la visite, même s'il semble qu'il n'ait pas été spécifiquement entendu. Enfin, il a été noté la nécessité de renforcer la collaboration avec le Cancéropole Grand-Est.

En conclusion, nous remercions vivement le comité de visite pour ses commentaires que nous trouvons lucides et constructifs. Nous prendrons à cœur de mener ce projet à bien, avec comme perspective de postuler à terme pour une labellisation Inserm.



Pr Christophe Paris

Pr Annick Barbaud