



Bases moléculaires de la réponse aux xénobiotiques

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Bases moléculaires de la réponse aux xénobiotiques. 2009, Université Paris Descartes, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02032554

HAL Id: hceres-02032554

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032554>

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 :

Bases Moléculaires de la réponse aux xénobiotiques
de l'Université Paris 5



Janvier 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Bases Moléculaires de la réponse aux xénobiotiques
de l'Université Paris 5



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Janvier 2009



Rapport d'évaluation

L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Bases Moléculaires de la réponse aux xénobiotiques

Label demandé : UMR-S

N° si renouvellement : UMR_S 775

Nom du directeur : M. Pierre LAURENT-PUIG

Université ou école principale :

Université Paris 5

Autres établissements et organismes de rattachement :

INSERM

Date de la visite :

6 Janvier 2009



Membres du comité d'évaluation

Président :

M. Bernard SALLES, Université de Toulouse 3

Experts :

Mme Sylvie FOURNEL-GIGLEUX, Université de Nancy 1

M. Thierry FREBOURG, Université de Rouen

M. Roger RAHMANI, Université de Nice - Sophia Antipolis

M. Alain SARASIN, Université de Paris 11

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

M. Henri ROCHE, représentant du CNU

Mme Xuefen LEBOURHIS, représentante des CSS de l'INSERM

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Thierry RABILLOUD

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

Mme Marie-Claude LABASTIE, chargée de mission à l'Université Paris 5

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

Mme Catherine LABBE-JULLIE, chargée de mission de l'INSERM



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

Effectif : 23 dont :

- 7 enseignants-chercheurs : 5 PU-PH, 2 MCU-PH
- 1 chercheur INSERM
- 1 postdoctorant
- 5 ingénieurs, techniciens et administratifs : 2 INSERM, 3 Université
- 8 doctorants

Nombre de membres de l'unité titulaires d'une HDR : 8

Nombre de membres de l'unité bénéficiant d'une PEDR : 3

Nombre de thèses soutenues au cours des 4 dernières années : 8.

Durée moyenne des thèses soutenues au cours des 4 dernières années ; 3,5 ans.

Nombre de publiants : 8 sur 8 parmi les chercheurs et enseignants-chercheurs statutaires.

2 • Déroulement de l'évaluation

La visite s'est déroulée sur une journée. Suite à une présentation générale de l'unité par le directeur, 3 responsables de projets de recherche et 2 doctorants participant à des aspects spécifiques liés à ces projets ont présenté les résultats acquis et les perspectives envisagées. Le choix de donner la parole à des MCU-PH, CR et doctorants et non aux « cadres » de l'unité a été apprécié. Le comité a ensuite entendu les représentants des tutelles au cours du déjeuner, puis s'est scindé en 3 groupes afin de rencontrer :

- les EC et C pour des questions tant sur les projets scientifiques que sur la vie scientifique de l'unité,
- les ITA et IATOS,
- les doctorants et étudiants de master

Le comité de visite a ensuite rencontré le directeur de l'unité puis, en réunion à huis clos, a élaboré un bilan de la visite et préparé le rapport d'évaluation en remplissant la grille de notation de manière consensuelle. La visite s'est conclue par un compte-rendu général et succinct du président du comité devant l'ensemble des membres du laboratoire.

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

Cette unité a produit des résultats de premier plan en recherche translationnelle attestée par des articles princeps et la personnalisation de la prise en charge thérapeutique, par exemple pour les patients atteints d'un cancer colorectal et traités par anticorps anti-EGFR. Le comité considère que cette unité se place dans le top 20% d'après la qualité de sa production scientifique au regard du nombre de personnes impliquées.

En termes quantitatifs, la production scientifique équivaut à 68 publications représentant plus de 800 citations. 31 publications sont directement attribuables au groupe soit seul, soit pilote dans le cadre de collaborations. Sur ces 31 publications, 11 ont un IF > 5 (2 Cancer Res, 2 Oncogene, 3 Clin. Cancer Res.1 Human Mol Genet., 2 J Thromb. Haemost...) et 5 ont un IF>10 (Ann Int Med, Blood, 3 J Clin Oncol.). La publication princeps sur la



mutation de KRAS comme facteur prédictif de la réponse au cétuximab publiée dans Cancer Res. en 2006 est citée >150 fois et ce résultat fait l'objet de 2 prises de brevet aux USA. Sur les 25 publications en collaboration, 5 ont un IF>5 et 2 un IF> 10. Par ailleurs, 24 publications ont été produites hors équipe lors de post-doctorats ou doctorats. Les invitations pour des conférences dans des congrès internationaux et nationaux

sont au nombre, respectivement, de 32 et 28. Concernant les financements contractuels, on dénombre 2 contrats ANR (2006 et 2007), un contrat INCA, des contrats avec l'industrie, des contrats avec les associations (ARC), 1 contrat européen EORTC.

Le dossier, bien renseigné, fournissait toutes les informations requises pour aborder la visite et rendre la discussion productive. Il y est présenté une recherche à la fois translationnelle et d'amont. L'activité de recherche translationnelle est dévolue à l'étude de facteurs génétiques (de l'hôte: CYP2C9/VKOR1 ; CYP3A5 ; UGT1A1, GSTP1, TS ; de la tumeur: KRAS) impliqués dans la réponse aux médicaments (anticoagulants, immunosuppresseurs et anticancéreux, respectivement). Le comité a souligné la pertinence et la validation des cibles dont le choix bénéficie grandement de l'expertise clinique des membres de l'unité.

L'activité de recherche amont concerne d'une part les enzymes du métabolisme - le CYP2D6 et la cartographie fonctionnelle de CYPs exprimés au niveau du système nerveux central - et d'autre part les mécanismes impliqués dans la néphrotoxicité iatrogène des immunosuppresseurs utilisés dans le contrôle du rejet du greffon, en particulier rénal.

La structure de l'unité en monoéquipe a été initialement proposée dans la perspective de migration de l'unité au sein des bâtiments recherche de l'HEGP, possibilité actuellement caduque. Cependant, la pharmacogénétique représente le thème commun abordé dans les projets et l'interaction entre tous les acteurs est attestée par de nombreuses co-signatures d'articles.

Pour ce qui concerne la recherche translationnelle, celle-ci présente deux volets étudiant l'impact de polymorphismes sur les enzymes du métabolisme et/ou les cibles sur l'activité/toxicité de médicaments qui présentent :

- soit un faible index thérapeutique : anticoagulants, immunosuppresseurs, antitumoraux ;
- soit une absence d'activité selon le profil génétique avec pour modèle actuel le cancer colorectal : anticorps anti-EGFR et présence d'une mutation somatique de KRAS.

Cette activité a produit des résultats probants, utiles à la communauté médicale et participe à la définition d'une thérapeutique individuelle mieux ciblée, programme développé par des équipes pionnières, dont celle-ci. La conception avec production d'une puce sondant les polymorphismes de 1379 gènes du métabolisme, transport et cibles des médicaments est réalisée dans le cadre d'une action incitative INSERM. Le centre de ressources biologiques « epigenetec » dirigé par le directeur de l'unité et mobilisant une personne de l'unité participe à la qualité de la recherche développée.

En conclusion de cette activité, les questions posées sont pertinentes, les articles princeps en termes de citations sont produits et en conséquence les projets de pharmacogénomique en cancérologie (génétique de l'hôte et de la tumeur) et dans d'autres importants domaines cliniques (anticoagulants, immunosuppresseurs, psychotropes, polymorphisme des EMX) seront de l'avis du comité menés avec succès.

Pour ce qui concerne la recherche d'amont, l'étude de la réponse du cancer broncho-pulmonaire aux inhibiteurs de tyrosine kinase est plutôt apparue comme une tendance à la dispersion thématique eu égard à la reconnaissance du groupe dans la pathologie du cancer colorectal et de son rôle moteur dans des réseaux déjà effectifs. De même la proposition de thérapeutique ciblée en vectorisant un CYP2D6 modifié pour augmenter l'activité du cyclophosphamide dans le traitement des tumeurs ORL semble moins convaincante. Si l'analyse de l'activité du CYP2D6 est en soi un projet d'intérêt mené en association avec des spécialistes de chimie moléculaire, la vectorisation et le vecteur proposés ne semblent pas devoir répondre à la question du traitement antitumoral. Par ailleurs, le projet sur l'analyse du mécanisme de néphrotoxicité des immunosuppresseurs ne peut, de l'avis du comité, être compétitif qu'avec l'apport d'un chercheur en biologie cellulaire. En revanche, la dissection spatiale de l'expression des enzymes du métabolisme au niveau du cerveau devrait générer des données exploitables, soit sur le versant thérapeutique pour les médicaments actifs dans la maladie de Parkinson par exemple, soit sur le versant physiopathologique avec la participation potentielle de CYP spécifiques au développement de maladies neurodégénératives ou comme biomarqueurs précoces de l'évolution de la maladie.



Le comité souligne que les enseignants-chercheurs du laboratoire sont fortement impliqués dans les enseignements et responsabilités administratives dans le domaine de la Toxicologie (master et école doctorale). Cette unité attire prioritairement des étudiants issus de pharmacie et médecine ce qui a pour effet une bonne intégration des 8 docteurs formés au cours des 4 années (6 CDI en secteur hospitalier ou hospitalo-universitaire et 2 post-doctorants). Autre conséquence de ce recrutement, il n'a pas été récemment présenté de docteurs sur des postes INSERM. Il semble très important aux membres du comité que les EPST, ici l'INSERM, favorisent l'arrivée de chercheurs dans des unités à forte connotation médicale, qui ont démontré leur capacité à établir le difficile équilibre entre recherche translationnelle et recherche fondamentale.

Si l'unité poursuit sa croissance prévisible, il est proposé de réfléchir à l'émergence de 2 équipes sur la base des compétences actuelles (voir plus si apport nouveau), l'une en pharmaco-toxicologie des enzymes du métabolisme, l'autre en pharmacogénétique appliquée à la cancérologie.

4 • Analyse de la vie de l'unité

L'activité de l'unité est reconnue par les hôpitaux HEGP, Amboise Paré et Necker et bénéficie de ces structures de soins. Par ailleurs cette unité participe au rayonnement de l'Université Paris 5 et est impliquée dans la construction de l'Institut Médicament-Toxicologie-Chimie-Environnement (IMTCE : IFR en demande de reconnaissance). En raison de son attractivité, le problème des locaux (250 m2) devient préoccupant et des surfaces sont à prévoir soit sur le site des St-Pères, soit sur un autre site.

Aucun problème financier n'a été relevé et les programmes de recherche sont effectués sans contrainte. Les doctorants bénéficient d'un encadrement de qualité et n'ont pas de restriction tant en termes d'expérimentations que de demande de formations ou participations à des congrès pour les projets avancés. De même les ITA et IATOS travaillent dans un environnement de qualité.

Le directeur et les membres seniors de l'unité possèdent des liens intrinsèques avec les services hospitaliers, ce qui place cette unité dans un contexte très favorable pour mener à terme des projets de recherche compétitifs en pharmacogénétique.

5 • Conclusions

– Points forts :

- L'excellente qualité de la recherche translationnelle et de son impact sur la prise en charge des patients ;
- La gestion d'une collection importante de tumeurs coliques est un gage de travail productif sur le thème cancer ;
- La pertinence des questions posées ;
- L'équilibre entre recherche fondamentale et applications cliniques ;
- Quelques projets innovants et ambitieux ;
- Des progrès effectués dans la mise en œuvre de techniques innovantes en transcriptomique et métabolomique.

– Points à améliorer :

- Recentrer les thématiques ;
- Réévaluer la pertinence de certains projets de recherche cognitive.

– Recommandations :

- Tenter d'attirer ou recruter d'autres chercheurs des EPST, en particulier en biologie cellulaire, afin de maintenir un niveau élevé ;
- Envisager l'individualisation de 2 à 3 équipes.



Bases moléculaires de la réponse aux xénobiotiques

Note de l'unité	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	A	A	A

Le Président
Axel KAHN

Paris, le 30 mars 2009

DRED 09/n°108

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'unité
« **UMR-S 775 Bases moléculaires de la réponse aux xénobiotiques** » rattachée à mon
établissement.

L'Université a pris bonne note des remarques du comité de visite et veillera, en partenariat avec
l'INSERM, 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

Pr. Pierre LAURENT-PUIG

INSERM U-775 – Bases Moléculaires de la réponse aux
xénobiotiques

Réponse au rapport AERES EVAL-0751721N-S2100015891-UR-RPRELIM concernant la
visite de l'unité UMRS-775

Directeur Pierre Laurent-Puig 45 rue des Saints-Pères 75006 Paris

Document 2 :

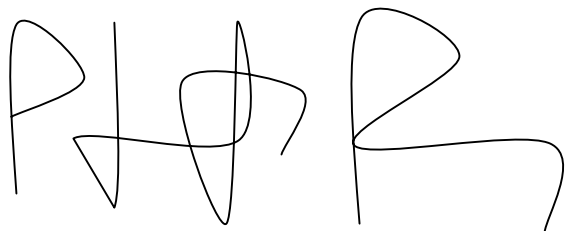
Nous remercions le comité de visite de son rapport favorable d'évaluation auquel nous
adhérons globalement. Cependant nous souhaitons apporter les réponses suivantes aux
recommandations et aux points à améliorer

1/ Concernant les recommandations de structuration du comité de visite, nous sommes tout
à fait conscients que nous devons chercher activement à recruter un chercheur statutaire en
biologie cellulaire afin de renforcer cet aspect de notre recherche qui est transversal au sein
de notre unité. Ce recrutement nous permettra en outre de nous restructurer plus aisément
en 2 ou 3 équipes au terme des 4 ans comme il est suggéré dans le rapport. Cette évolution
nous paraît en effet inéluctable et nous nous y préparons dès à présent.

2/ Concernant les remarques sur les points à améliorer, il nous est apparu à la lecture du
rapport du comité de visite qu'ils concernent essentiellement deux de nos projets. Le premier
est un projet qui concerne les cancers pulmonaires, ce projet est en émergence dans notre
unité. Un membre de notre unité a été nommé récemment MCU-PH à l'Université Paris
Descartes et dans le service de Biochimie de l'hôpital Européen Georges Pompidou pour
développer des activités de recherche de transfert en oncologie moléculaire. Le groupement
hospitalier universitaire Paris Ouest à une forte implication clinique dans le domaine de la
cancérologie pulmonaire et va être, à terme en fonction des regroupements hospitaliers en
son sein, l'un des pôles forts de la prise en charge des cancers broncho-pulmonaires. Il y a
donc un besoin important de développer à la fois une recherche cognitive et de transfert
dans ce domaine. S'il est vrai que nous n'avons pas atteint le degré de reconnaissance que
nous avons dans le domaine de la cancérologie digestive, nous pensons que l'implication des
thérapeutiques ciblées dans la prise en charge de ces malades très similaire à celle des

République française	INSERM U-775 Université René Descartes Centre Universitaire des Saints-Pères 45 rue des Saints-Pères F-75270 Paris Cedex 06 - FRANCE	Tél. : 33 (0)1 42 86 20 81 Fax : 33 (0)1 42 86 20 72 Mail : pierre.laurent-puig@parisdescartes.fr
----------------------	--	---

cancers digestifs nous permet de développer ce programme de recherche et d'éviter une trop grande dispersion. La prédiction de la réponse thérapeutique dans ces deux types de pathologies cancéreuses est le fil conducteur de nos projets de recherche. Le second projet concerne la proposition de thérapeutique ciblée en vectorisant un CYP2B6 modifié pour augmenter l'activité du cyclophosphamide dans le traitement des tumeurs. Depuis la visite du comité, les modifications déjà validées du CYP2B6 vont être déposées pour brevet par INSERM-Transfert. Cependant nous avons été sensibles aux critiques exprimées lors de la visite par certains membres du comité. L'aspect vectorisation et approche thérapeutique seront uniquement développés au travers de collaborations académiques ou industrielles afin de valider le potentiel clinique du projet. Des contacts dans ce sens ont d'ores et déjà été pris.



Pierre Laurent-Puig

République française	INSERM U-775 Université René Descartes Centre Universitaire des Saints-Pères 45 rue des Saints-Pères F-75270 Paris Cedex 06 - FRANCE	Tél. : 33 (0)1 42 86 20 81 Fax : 33 (0)1 42 86 20 72 Mail : pierre.laurent-puig@parisdescartes.fr
----------------------	--	---