



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Epidémiologie et oncogénèse des tumeurs digestives

de l'Université de Versailles St Quentin en
Yvelines

Novembre 2008



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche

Epidémiologie et oncogénèse des tumeurs digestives

de l'Université de Versailles St Quentin en
Yvelines

Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Novembre 2008



Rapport d'évaluation)

L'unité de recherche :

Nom de l'unité : Epidémiologie et oncogénèse des tumeurs digestives

Label demandé : EA

N° si renouvellement : 4340

Nom du directeur : M. Jean-François EMILE

Université ou école principale :

Université de Versailles St Quentin en Yvelines

Autres établissements et organismes de rattachement :

Date(s) de la visite :

18 novembre 2008



Membres du comité d'évaluation

Président :

M. CAZAUX Christophe (Université Toulouse 3)

Experts :

M. BERGER François (Université de Grenoble)

M. WASYLYK Bodhan (Université de Strasbourg)

M. KEDINGER Michèle, J (Université de Strasbourg)

M. MOSNIER Jean- François (Université de Nantes)

M. LAMBERT René (Université de Lyon)

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

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. DUMONTET Charles

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. ANNANE Djilali, représentant de l'Université



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

L'équipe est actuellement constituée :

- de 7 enseignants-chercheurs dont 3 MCUPH et 4 PUPH
- de 1 PH ;
- de 2 doctorants, financés grâce à leurs salaires hospitaliers d'assistante de recherche clinique et de chef de clinique.
- de 6 personnels techniques, tous hospitaliers

Parmi les membres de l'équipe, 4 ont une HDR et 1 une PEDR.

Trois chercheurs, dont 1 PU-PH, 1 MCU-PH, et 1 PH rejoindront l'équipe en 2010 mais travaillent déjà sur les projets actuels.

Deux thèses ont été soutenues dans le groupe ces 4 dernières années

2 • Déroulement de l'évaluation

La réunion s'est déroulée sur le site du service de pathologie de l'Hôpital Ambroise Paré, sur une journée, le 18 novembre 2008. Les experts se sont tout d'abord réunis à huis-clos afin de dégager un consensus sur les points importants à évoquer, à la lecture des documents écrits. Le directeur a ensuite longuement présenté l'environnement géographique, stratégique et médico-scientifique de l'unité. Cette présentation a précédé deux interventions émanant de la direction de l'université de Versailles Saint Quentin et de l'hôpital Ambroise Paré. Les experts ont pu échanger au cours de ces présentations avec les orateurs. Le directeur ainsi que d'autres membres de son groupe (étudiant M2, deux doctorants) ont ensuite présenté le bilan et le projet médico-scientifique du groupe GIST. Le comité d'experts a ensuite discuté avec plusieurs enseignant-chercheurs, doctorants et ITA de l'EA 4340, en absence du directeur, et a déjeuné avec les responsables des 2 groupes (GIST et CCR). Après une courte introduction du directeur, deux membres de l'unité ont ensuite évoqué les principaux résultats et les perspectives du second groupe (CCR), accompagnés par plusieurs autres membres du groupe, qui sont eux-aussi intervenus. A la demande du comité, une visite des laboratoires a eu lieu.

Le comité a pu, étant donnée la taille de l'équipe, se rendre compte pleinement en une journée des points forts et des points faibles de la structure. La journée s'est donc globalement bien déroulée, hormis une réception dans une salle de réunion peu adéquate aux échanges, des interventions un peu perturbées par d'incessantes aller-venues (attribuées aux activités hospitalières concomitantes des personnels), et un « timing » des interventions très peu respecté par les orateurs.

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

L'équipe a été créée à mi-parcours lors du précédent quadriennal : elle demande donc son renouvellement. Son objectif premier est davantage d'ordre médical, visant une meilleure prise en charge individualisée des patients, que cognitif ou académique.

L'EA a été créée suite à la promotion du directeur comme PU-PH à l'hôpital Ambroise Paré, en provenance de l'unité INSERM U602. L'équipe évolue actuellement dans un environnement strictement hospitalier, dont elle bénéficie grandement (locaux, personnels, matériels, pôle de cancérologie, tumorotheque), éloigné cependant



de structures de recherche amont. Elle utilise des laboratoires à l'origine dédiés aux services cliniques (animalerie, biochimie, biologie cellulaire) qui sont dispersés au sein de l'hôpital.

La stratégie future de l'équipe intègre la construction prochaine sur le futur campus (3000 étudiants) de St Quentin en Yvelines, à environ 30 min de l'hôpital Ambroise Paré, d'un bâtiment de recherche et d'enseignement dans lequel l'université Versailles St Quentin réserve un accueil pour tout ou partie de l'EA. L'Université s'est en effet engagée à réserver des murs à l'UFR de Médecine en ce sens. L'EA s'intégrerait alors dans une structure fédérative « biologie et biotechnologie » et se rapprocherait ainsi de thématiques de recherche cognitive. L'Université s'est aussi prononcée pour une aide en termes de moyens humains une fois l'équipe renouvelée. JF Emile propose qu'une partie de l'équipe déménage sur le campus, l'autre restant sur le site actuel.

A l'heure actuelle, l'unité apparaît comme la juxtaposition de deux groupes très compétents et probants dans leurs domaines respectifs, chacun bien implantés dans l'environnement local, régional et européen (collaborations pour groupe GIST, participation à des réseaux influents type EORTC pour CCR) mais sans véritable interconnexion médico-scientifique, tant sur le plan des pathologies, des oncogènes ciblés que sur les approches suivies (clairement clinique pour CCR, plus translationnelle pour GIST). La fusion des deux groupes ne devrait certes pas être pénalisante, mais la valeur ajoutée et la raison d'être de l'ensemble reste à démontrer.

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

- Un premier groupe s'intéresse aux GIST, un ensemble de tumeurs digestives rares récemment identifiées, premier exemple de tumeurs solides traitées grâce à une thérapie ciblée (Glivec). Grâce à une méthodologie d'analyse protégée et l'utilisation d'une banque très importante de tumeurs, le groupe GIST a montré la prévalence de certaines mutations dans les récepteurs tyrosine kinase KIT ou PDGFRA en fonction du degré de malignité, du risque de récurrence, de la localisation tumorale, de la réponse au traitement ou de la posologie thérapeutique nécessaire. Le groupe a aussi participé à des essais cliniques montrant par exemple l'impossibilité de stopper la prescription du Glivec même après apparition de phénomènes de chimio-résistance. Dans une approche de génétique inverse, le groupe GIST a conçu un modèle cellulaire murin transfecté exprimant des isoformes tumorales de Kit. Ce modèle a permis d'identifier un impact de la forme mutée sur les modifications post-traductionnelles, le trafic intracellulaire de la protéine, et la présentation du récepteur en surface. Il est probable que le choix d'un modèle cellulaire humain aurait permis une publication de haute qualité à partir de ces résultats très intéressants (fibroblastes du stroma intestinal par exemple). Ce modèle continue à être la base de travaux du groupe, consacrés par exemple aux voies de signalisation Kit-dépendantes affectées par les mutations oncogéniques dans ce gène. Enfin, le groupe s'intéresse aux remaniements par recombinaison intra-génique (dans Kit) ou pangénomique associés aux sarcomes GIST, et plus largement à la dérégulation des gènes de surveillance du génome. Ce groupe publie régulièrement dans des revues spécialisées de bon niveau. Il aborde des pistes originales de recherche de transfert et contribue significativement, au travers de nombreuses collaborations mais aussi d'activités propres à l'orientation des protocoles individualisés du traitement des GIST en France.

- Le second groupe constitutif de l'EA s'intéresse à une pathologie très fréquente : les cancers colorectaux (CCR, 10% de la mortalité par cancer dans le monde), qui bénéficient eux-aussi d'une thérapie ciblée anti-EGFR, mais pour lesquels aucune stratégie chimio-thérapeutique adaptée n'a encore été mise en évidence, du fait notamment de l'absence de marqueurs pronostiques et prédictifs. Ce groupe est à l'origine d'un nombre impressionnant d'essais cliniques majeurs, sponsorisés par divers industriels (Merck, Amgen, Sanofi-Aventis, etc), ayant donné lieu à des publications de premier ordre dans des revues cliniques (Lancet, JCO, etc.) et des présentations en séances plénières à l'ASCO notamment. Il s'agit d'une équipe internationalement reconnue du fait de sa capacité à animer et à participer à des essais multicentriques regroupant de nombreux patients. Les objectifs en gains de survie, de l'ordre de quelques %, nécessitent en effet pour cette pathologie des cohortes de patients très importantes. Ces essais cliniques ont contribué à définir des indications thérapeutiques dans le domaine de la réponse thérapeutique à l'anticorps anti-EGFR cetuximab, du choix d'une exérèse de la tumeur accompagnée ou non d'un traitement chimio-thérapeutique adjuvant (augmentation de 30% de la survie en relatif lorsque chimiothérapie pré-opératoire), de la prescription de traitements adjuvants antérieurs à l'ablation de métastases hépatiques, de la comparaison de traitements « classiques » type FOLFIRI versus FOLFIRI + Cetuximab, etc. Ce groupe développe en parallèle une approche de transfert via un modèle de culture



primaire d'explants tumoraux 3D (métastases hépatiques, collaboration IPSEN-BEAUFOR) permettant une analyse transcriptomique comparative de ces échantillons. Le groupe développe d'autres approches transversales concernant un transfert de gène suicide dans une lignée établie, un renforcement des déterminants anti-géniques tumoraux sur un modèle rat, l'étude des relations entre mutations dans Ki-ras et réponse au cetuximab, l'analyse des modifications épigénétiques dans la progression de la maladie (collaboration Institut Curie), etc. Ce groupe conduit d'autre part des analyses épidémiologiques concernant la survie des patients en fonction de critères socio-économiques ou de l'âge. Ses principaux investigateurs sont souvent appelés à rédiger des revues dans des journaux de large audience. Il cultive une volonté réelle de recherche translationnelle souvent pertinente.

5 • Analyse de la vie de l'unité

– En termes de management :

Le directeur a montré durant la visite son enthousiasme, son dynamisme et ses compétences. Il s'est entouré d'un comité de direction restreint qui semble donner satisfaction au personnel. Le but du directeur est de créer un maximum d'échanges et d'apports réciproques entre le groupe établi « CCR » et son groupe arrivant « GIST ».

– En termes de ressources humaines :

L'unité ne compte aucun chercheur ou personnel entièrement dédié à la recherche. Elle manque aussi de stagiaires post-doctoraux, de doctorants pour l'équipe CCR, de professeurs invités. L'université devra à ce niveau aider l'équipe à s'enrichir en permanents de la recherche (post-doctorants, scientifiques, MCU, ITA, etc).

– En termes de communication :

Chaque lundi, l'équipe se réunit autour de « lab meetings » qui semblent réguliers. Il faut toutefois regretter l'absence de séminaires extérieurs. L'équipe de direction devra donc porter ses efforts vers l'organisation de conférences de prestige susceptibles de dynamiser l'activité recherche de l'équipe et d'attirer l'attention sur les activités de qualité de l'unité.

6 • Conclusions

– Points forts :

Les activités de recherche médico-scientifiques de l'EA se situent clairement au niveau d'un standard international en termes de recherche de transfert. Les tumorothèques constituées sont de premier plan et représentent une base incontestable pour une recherche translationnelle reconnue, orientée vers des stratégies « ciblées ».

Les personnels de l'EA travaillent beaucoup et avec dynamisme, semblent très motivés et impliqués, à l'image de leur directeur, dans cette recherche d'interface qui s'ajoute à leurs activités cliniques. La volonté de ne pas se « limiter » à une approche clinique mais à coupler chaque essai à des approches amont est à souligner.

L'impact sociétal de l'EA ne fait aucun doute, ses résultats ayant permis d'adapter des prescriptions thérapeutiques et d'améliorer le diagnostic des GIST et des CCR en France.

– Points à améliorer et recommandations :

La fusion des équipes CCR et GIST apparaît pour l'instant comme purement additive et non synergique. L'histoire de chaque équipe, les approches méthodologiques suivies, la nature des leaderships respectifs, l'environnement humain (doctorants d'un côté, pas de l'autre) ne laissent pas supposer une imbrication prochaine des travaux, qui se concrétiserait par des publications communes (absentes à ce jour). Le comité suggère, pour faciliter l'interconnexion des deux groupes, que des aspects transversaux (modulations épigénétiques, épidémiologie) développés par le groupe CCR concernent aussi dans les faits les questions scientifiques de l'équipe GIST.



Malgré la reconnaissance des directeurs de groupe, au niveau national et européen, l'attractivité de l'EA doit être améliorée. L'absence de post-docs, de doctorants scientifiques (à temps plein), de chercheurs permanents, est un frein au transfert vers une recherche plus cognitive. Certaines réponses de jeunes chercheurs aux questions posées par le comité montrent la nécessité d'un « environnement académique » plus accentué. L'attente d'une localisation partielle de l'EA sur le campus de St Quentin ne suffit pas : c'est dans le cadre actuel qu'il faut insuffler des forces de recherche permanentes. Le comité préconise à l'université d'aider au renfort de l'équipe sur ce point des ressources humaines. Il est toutefois à noter que 4 EA demandent leur renouvellement dans le périmètre et que l'on peut s'interroger sur l'ordre des priorités suivi par l'UVSQ. Nous suggérons fortement à l'université d'indiquer clairement ses priorités.

Dans le contexte du futur campus de St Quentin en Yvelines, le comité suggère en outre que si une partie de l'équipe est transférée sur le site, elle concerne seulement la recherche amont et non la recherche de transfert qui doit rester près des ressources cliniques. Le comité s'interroge d'autre part sur la viabilité d'une équipe bicéphale positionnée sur deux sites distants et préconise plutôt de concentrer ses efforts sur une recherche de transfert à A Paré, de renforcer et de pérenniser l'équipe sur son espace actuel, tout en collaborant étroitement au travers de la structure fédérative « biologie et biotechnologie » avec des équipes de recherche cognitive implantées sur le nouveau campus. L'EA doit mener une réflexion stratégique autour de ces points, dès aujourd'hui.

L'animation scientifique doit aussi être améliorée, grâce à l'invitation régulière de personnalités scientifiques en séminaire, à des réponses à des appels d'offres universitaires pour accueillir des enseignants-chercheurs invités, à d'autres organismes et agences (ANR, INCa) pour accueillir des stagiaires post-doctorants. Dans une logique d'évolution vers une recherche de transfert d'excellence, les enseignants-chercheurs de l'unité devraient aussi chercher à intervenir dans des cursus scientifiques (M1) afin d'attirer des M2R puis des doctorants.

Les locaux de recherche actuels sont dispersés au sein de la structure hospitalière, ce qui ne facilite pas les échanges. Il apparaît que l'équipe se contente de cette situation, estimant que les efforts de l'hôpital pour dégager des surfaces de recherche est déjà louable. Ce constat est juste mais si l'hôpital et la faculté de Médecine souhaitent se doter d'une équipe d'excellence, ils doivent se donner les moyens de réorganiser les pièces existantes afin d'unifier et de rendre cohérent l'espace dédié à la recherche. Cette évolution est indispensable pour renforcer la recherche de transfert au voisinage des ressources cliniques.

Le comité recommande enfin que le comité de direction de l'EA réfléchisse d'ores et déjà au futur « leadership » de l'équipe CCR, pas seulement en termes humains, mais aussi de stratégie scientifique. Il préconise que les membres de cette unité focalisent leurs thématiques vers des sujets susceptibles de contribuer aussi au succès des approches de l'équipe GIST (épidémiologie, transcriptomique, thérapie génique, etc.).

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	B	B



LA PRESIDENCE

Versailles, le 17 mars 2009

La Présidente de l'Université de
Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

Affaire suivie par :
Monique COHEN
Tél. 01 39 25 78 41
Fax. 01 39 25 78 94
Mél. : monique.cohen@uvsq.fr
Réf : SF/MC/DB/DREDVal 09-90

à

Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des unités
de recherche à l'AERES

Objet : Evaluation EA 4340 – Epidémiologie et oncogénèse des tumeurs
digestives

Monsieur,

Ayant pris connaissance du rapport d'évaluation de l'AERES communiqué le
4 février 2009 concernant le laboratoire d'Epidémiologie et oncogénèse des
tumeurs digestives, je vous adresse ci-dessous les commentaires du
professeur Jean-François Emile, directeur de cette unité de recherche et du
professeur Gérard Caudal, vice-président de la Recherche à l'UVSQ :

➤ **Commentaire du directeur de laboratoire :**

Le directeur confirme le besoin de soutien en personnel de l'équipe d'accueil

➤ **Commentaires de l'UVSQ :**

Le comité d'experts préconise à l'université d'aider au renfort de l'équipe sur le
point des ressources humaines, et s'interroge sur la réponse possible de
l'UVSQ sur cette question, dans la mesure où d'autres EA demandent par
ailleurs elles aussi leur renouvellement. Il faut savoir que, du fait du
rattachement récent de la faculté de médecine PIFO à l'UVSQ (en 2002), un
certain nombre de PUPH ou MCU-PH de l'UVSQ effectuent aujourd'hui leur
recherche dans des unités non rattachées à l'UVSQ, notamment dans celles
de Paris intra-muros. Au cours des années à venir, le redéploiement de ces
postes se fera prioritairement en faveur des laboratoires de médecine
rattachés à l'UVSQ, dont bien sûr celui-ci, si bien que des opportunités de
recrutements de permanents sont à attendre pour les prochaines années.

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

Sylvie FAUCHEUX
Professeur des Universités

