Structure fédérative de recherche André Lwoff : Cellules souches, médecine régénérative et cancer

Rapport Hcéres

▶ **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Structure fédérative de recherche André Lwoff : Cellules souches, médecine régénérative et cancer. 2014, Université Paris-Sud. hceres-02034962

HAL Id: hceres-02034962

https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02034962

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 la structure fédérative :

André Lwoff

SFAL

sous tutelle des établissements et organismes :

Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale - INSERM

Université Paris-Sud

Février 2014

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

Section des Unités de recherche

Pour l'AERES, en vertu du décret du 3 novembre 2006[1]*,*

- M. Didier HOUSSIN, président
- M. Pierre GLAUDES, directeur de la section des unités de recherche

Au nom du comité d'experts,

- M^me^ Hélène BOEUF, présidente du comité

[1] Le président de l'AERES « signe [...], les rapports d'évaluation, [...] contresignés pour chaque section par le directeur concerné » (Article 9, alinea 3 du décret n°2006-1334 du 3 novembre 2006, modifié).

Fédération

Nom de la fédération :	Structure Fédérative de Recherche André Lwoff : Cellules Souches, Médecine Régénérative et Cancer
Acronyme de la fédération :	SFAL
Label demandé :	Structure Fédérative de Recherche
N° actuel :	IFR89
Nom du directeur (2013-2014) :	M. Claude BOUCHEIX
Nom du porteur de projet (2015-2019) :	M. Antoine DURRBACH

Membres du comité d'experts

Président :	M^{me} Hélène BOEUF, Université de Bordeaux
Experts :	M^{me} Hélène GILGENKRANTZ, Université Paris-Descartes M. Luc SENSÉBE, Université Paul Sabatier Toulouse

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Christian DANI

1 • Introduction

La SFR André LWOFF « Cellules souches, Médecine Régénérative et Cancer » actuellement dirigée par M. Claude BOUCHEIX, demande son renouvellement avec comme nouveau directeur M. Antoine DURRBACH [PU-PH à l'Université Paris-Sud, Directeur associé de l' U1014 (INSERM), spécialiste de la transplantation rénale, fondateur de la startup « Targa therapies » dédiée à la mise au point de stratégies thérapeutiques pour le cancer du rein] et comme co-Directeur M. François Le NAOUR [DR2 Inserm au sein de l'U785 INSERM, spécialiste dans le domaine des tétraspanines et pathologies hépatiques] qui sera aussi le responsable de l'Unité Mixte de Service (UMS) au sein de la Structure Fédérative (SF). La SF, au cours des dernières années, s'est tournée vers la recherche sur les cellules souches normales et tumorales, la tumorogénèse et les pathologies hépatiques et rénales.

Personnel regroupé au sein de la SF (état des lieux en 2014):

22 chercheurs

43 enseignants-chercheurs (Hospitaliers et Universitaires)

40 ITAs dont 15 mutualisés

58 doctorants

17 post-doctorants

Déroulement de l'évaluation

Sans objet, car il n'y a pas eu de visite du site.

Historique de la structure, localisation géographique des chercheurs et description synthétique de son domaine d'activité

L'institut André Lwoff, crée en 2000, renouvelé en 2002 et 2006 a évolué de recherches dédiées aux pathologies hépatiques vers des recherches plus vastes s'étendant au domaine des cellules souches et du cancer. En 2010 a été créée la SF avec 6 unités de recherche qui après restructuration seront parties intégrantes de la nouvelle SF. La re-création de la SF comporte la formation d'une Unité Mixte de Service dans laquelle seront regroupés les ingénieurs et techniciens impliqués dans les différentes plateformes techniques et la gestion.

Les chercheurs se répartiront en 3 unités sur le site de Paul Brousse avec des thèmes de recherche complémentaires : une unité « Physiopathologie et traitement des maladies du foie », une unité « Cellules souches et leur microenvironnement : applications à la thérapie cellulaire et l'Immunorégulation » et une unité « Cellules souches, Cancer et Chronothérapie » avec, en plus, une Unité Mixte de Service (UMS).

Les recherches de cette SF seront dédiées à la cancérogénèse (cancer du foie et colorectal avec prise en compte de l'importance du cycle circadien et du micro-environnement pour le développement des cancers), différents modèles de cellules souches avec approches fondamentales et appliquées en vue de biothérapies [modèles de cellules souches adultes (hématopoïétiques, endodermiques), embryonnaires (ES), induites (iPSC) et cancéreuses] et pathologies infectieuses (EBV, Hépatite B et C). Un aspect de recherche translationnelle est également bien développé dans les domaines des pathologies hépatiques et cancéreuses.

La SF sera localisée sur le site Villejuif-Paul Brousse où sont regroupées les différentes Unités constituantes.

La SF André LWOFF s'intègre dans un contexte régional très compétitif, celui du Pôle de Recherche et d'Enseignement Supérieur (PRES) Université Paris-Sud et plus récemment de l'IDEX Paris-Saclay, propice au développement des thématiques abordées. Il est fortement impliqué dans l'enseignement et la formation des étudiants (actuellement 58 doctorants dans les différentes Unités de recherche), principalement à travers les Écoles Doctorales de l'Université Paris-Sud 11.

Equipe de direction

La gouvernance de la SF sera composée du coordonnateur de la SF (M. Antoine DURRBACH) et du coordonnateur de l'UMS (tous les deux élus pour une période de 5 ans), du Gestionnaire, de chaque directeur des unités INSERM, de chaque responsable d'équipe, d'un représentant des chercheurs contractuels, des ingénieurs et techniciens et d'un représentant des différents groupes de réflexion (Club Cellules Souches, Club Protéomique, Club Imagerie et Séminaire) également élus pour une période de 5 ans.

Les décisions de politique scientifique, de ressources humaines et de choix stratégiques d'acquisition de matériels communs sont prises lors des réunions trimestrielles du directoire de la SFR. Ces réunions devraient, à l'avenir, devenir mensuelles.

L'animation scientifique s'illustre dans le cadre d'une réunion scientifique annuelle et d'un séminaire mensuel avec un invité extérieur.

Effectifs propres à la structure

Au total, la SF comportera 15 techniciens/ ingénieurs : 5 gestionnaires, 5 ingénieurs ou techniciens d'animalerie, 3 ingénieurs pour le fonctionnement des plateaux techniques (1 en cytométrie, 1 en génomique, 1 en protéomique) et 2 agents pour la laverie. Le projet est de regrouper tout le personnel au sein de l'UMS qui sera rattachée à la SF. Actuellement ces personnels sont rattachés aux unités qui les mettent à la disposition de la collectivité. Ces postes sont pérennes sauf 2 CDD payés actuellement par l'association NRB (Nouvelle Recherche Biomédicale).

2 • Appréciation sur la structure fédérative

Avis global

Les objectifs stratégiques de cette SF sont i) de créer un pôle régional de recherche sur les cellules souches et le cancer, ii) de favoriser le développement de la recherche fondamentale et translationnelle autour de pathologies hépatiques et rénales et iii) de garder une recherche fondamentale forte en cancérologie.

Les objectifs sont pertinents et permettront de répondre à des appels d'offre qui leur ont déjà permis, lors des années précédentes, d'acquérir du matériel de pointe et de créer des plateformes labellisées. Les unités composantes de cette SF, en cours d'évaluation par des comités d'experts AERES, ont déjà œuvré ensemble avec des acquis forts : création de la plateforme Ingestem sur Investissement d'Avenir, construction d'un bâtiment pour la recherche translationnelle et développement de startup. Des équipements ont été renouvelés ou acquis entre 2010 et 2013, à hauteur de 3 millions d'Euros.

Points forts et opportunités

Le comité d'experts note que les axes scientifiques de la SF ont été restreints ce qui va permettre une meilleure visibilité. Leur synergie autour des cellules souches et de la cancérogenèse hépatique et rénale est un des points forts. La structuration en SF renforcera les collaborations déjà existantes et le plateau technique qui est à ce jour conséquent en imagerie (microscope confocal, vidéo-microscopie), cytométrie (cytomètres - 5 lasers - et trieur), protéomique (spectromètre de masse, scanner infra rouge pour lecture Western Blot), génomique (séquenceur haut débit, équipement qPCR) et animaleries (conventionnelle et transgénique). La mise en commun de l'ensemble de ces appareils (qui sont localisés au sein des différentes unités) est utilisable après réservation du matériel (sur site WEB et formation auprès de personnel qualifié).

Les achats prévus (chiffrés à 335 k€) compléteront de manière appropriée l'offre déjà présente (robot de préparation des échantillons pour la protéomique, dosage des cytokines et anticorps avec technologie Luminex, robot de coloration et de quantification de lames en histologie, appareils qPCR, appareillages spécifiques pour l'animalerie).

La création d'une Unité Mixte de Service (UMS) est un point fort car permettra le regroupement de l'ensemble des plateaux techniques avec une mutualisation du personnel technique.

Le comité d'experts note de manière favorable la mise à jour du site WEB de la SF, la création des clubs thématiques et l'organisation des séminaires communs scientifiques mensuels avec une journée « spéciale SF » par an.

Points faibles et risques

Il est mentionné que le salaire de 2 ingénieurs est pourvu (pour spectrométrie de masse et l'imagerie) par des CDD payés par L'Association Nouvelle Recherche Biomédicale (NRB). Le comité d'experts soulève le problème de leur pérennité pour la formation des utilisateurs aux différents types d'équipement sophistiqués et coûteux.

La dotation de la SFR (25 550 € par l'UPS + 5% des budgets INSERM des Unités constituantes) couvre les contrats d'entretien et les frais de fonctionnement à hauteur de 8 à 10 000 €, sans permettre cependant une politique scientifique incitative de collaborations entre les équipes des différentes unités de recherche, sur appel d'offre interne.

Recommandations

Le comité d'experts recommande :

1) De mettre en place une politique claire en terme de citation dans les publications afin d'assurer une lisibilité et une reconnaissance de l'activité de recherche impliquant la SF ;

2) En terme de fonctionnement :

a. de renforcer/officialiser les liens avec les SF « environnantes », en particulier la SF Kremlin-Bicêtre et la SF de l'Institut Gustave Roussy et également le DHU Hepatinov ;

b. de clarifier/stabiliser les ressources financières de la SF en particulier pour faire vivre l'UMS. Il est précisé, concernant le budget que l'UMS sera ouverte au BIOPARK qui comprend plusieurs startup sur le site de Villejuif et qui bénéficieront alors du matériel de l'UMS à titre coûtant. Il pourrait être proposé un coût raisonnable (par exemple : +10% par rapport au prix coûtant), ceci afin de générer quelques revenus supplémentaires. De plus, alors qu'à présent les membres de la SF utilisent l'ensemble des équipements à titre gratuit, une contribution sera demandée pour le futur ceci de manière à équilibrer les frais de maintenance des appareils ;

c. de mettre en place un suivi des matériels avec amortissement et plan pluriannuel d'investissement et remplacement ;

d. d'augmenter la participation des Unités : de 5 à 7 % par exemple ;

e. d'avoir une politique proactive pour susciter des projets collaboratifs par l'intermédiaire d'appels d'offres internes sur projet rassemblant des équipes appartenant à la SF. Financer 3 projets par an, par exemple, à hauteur de 15 000 € / projet, en fonction des possibilités financières dégagées par les prestations externes.

3 • Appréciations détaillées

Bilan de l'activité scientifique issue de la synergie fédérative

La production des chercheurs de la précédente SFR est excellente : 869 publications depuis 2008, dont 15 en commun entre 3 unités et 44 en commun entre 2 unités de la structure avec 16 publications dans des journaux IF>20 et 122 publications avec des IF entre 9 et 20 (N Engl J Med., Lancet Oncology, Nat Commun., Stem Cells).

La SF a permis une visibilité géographique sur l'Université Paris-Sud 11 avec la création d'un DIM (Domaine d'Intérêt Majeur) d'île de France en biothérapie et transplantation.

Réalité et qualité de l'animation scientifique

La qualité de l'animation scientifique de la SF est très bonne avec l'organisation de 16 séminaires externes et de 8 séminaires internes entre 2011-2012.

Pertinence et qualité des services techniques communs

Le comité d'experts relève la création de plateformes de qualité et en adéquation avec les thématiques des unités constituantes, comme la plateforme ESTeam Paris-Sud sur les cellules souches pluripotentes humaines (embryonnaires et induites à la pluri-potence) regroupant plusieurs laboratoires spécialistes dans ce domaine (label IBISA obtenu en 2011 et de type « infrastructure nationale Ingestem », dotée de 14M€), et la plateforme SEAT (transgenèse).

Réalité et degré de mutualisation des moyens des unités

L'organisation de la structure précédente gardait la majorité des équipements et des personnels au sein de chaque unité, ne permettant pas une véritable mutualisation. Le projet proposé assurera une mutualisation des personnels communs et d'équipements au sein d'une UMS. C'est un point fort car cet outil permettra la mise en œuvre d'une vraie plate-forme technique qui donnera tant un meilleur service rendu aux différentes unités constituantes qu'une meilleure lisibilité pour l'offre de service à l'extérieur.

De plus, sur le plan financier la SF a été aidée par deux associations locales ayant servi d'amorçage pour plusieurs projets en co-financement. La première est l'Association NRB qui a pour fonction d'allouer des Bourses de recherche et de cofinancer des projets (investissements 390k€ sur 5 ans). La seconde, l'institut de Cancérologie et d'ImmunoGénétique (ICIG), participe à l'emploi d'un ingénieur pour la gestion de la plateforme technique et contribue à l'achat d'équipements lourds de la plateforme technologique de Paul Brousse (investissements 400k€ sur 5 ans).

Pertinence du projet de stratégie scientifique, complémentarité / insertion par rapport aux autres structures fédératives présentes sur ce site

Avec l'équipe clinique du centre Hépato-Biliaire de l'hôpital Paul Brousse, un axe de recherche en hépatologie s'est fortement développé aboutissant à la création du DHU Hépatinov auquel participe plusieurs équipes des unités INSERM du site et d'autres équipes ayant un axe de recherche en hépatologie en particulier situé à Saclay. La SF regroupe la totalité des Unités INSERM de recherche en biologie du site et le plateau technique (future UMS) alors que le DHU hépatinov développe plusieurs axes de recherche en hépatologie, regroupant ainsi autour de ce thème plusieurs équipes locales, complétées par des équipes d'autres sites.

La SF est en interaction directe avec des sites scientifiquement ou géographiquement liés, avec qui elle partage des matériels communs ou complémentaires et des projets collaboratifs. Le comité d'experts note des connexions de la SF André LWOFF:

1) Avec la SF Kremlin Bicêtre. Alors que la SF André LWOFF s'est plutôt dotée d'outils de protéomique et d'une animalerie « immunodéficiente », le site de Bicêtre a plutôt investi dans des approches de génomique et de transcriptomique ;

2) Avec la SF de l'Institut Gustave Roussy, également à proximité, pour la microscopie électronique, l'irradiateur, et les hottes hypoxiques ;

3) Avec le plateau de Saclay (incluse dans le Labex de Saclay) et d'autres structures comme le synchrotron ;

4) Avec l'institut Curie en particulier pour le développement de projet translationnel dans le domaine de l'immunologie de la transplantation.

4 • Observations générales des tutelles

UNIVERSITÉ PARIS SUD

Comprendre le monde, construire l'avenir®

Le Président de l'Université Paris-Sud

à

Monsieur Pierre GLAUDES
Directeur de la section des unités de recherche
AERES
20, rue Vivienne
75002 Paris

Orsay, le 7 avril 2014

N/Réf. : 93/14/JB/LM/AL

Objet : Rapport d'évaluation d'une structure fédérative
N° S2SF150007988

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le 17 mars dernier, le rapport d'évaluation de la Structure Fédérative de Recherche André Lwoff : Cellules Souches, Medecine Régénérative et Cancer - n° S2SF150007988 et je vous en remercie.

L'université se réjouit de l'appréciation portée par le Comité sur cette unité et prend bonne note de ses suggestions.

Vous trouverez en annexe les éléments de réponse de Monsieur Antoine DURRBACH, directeur de la structure fédérative.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de ma sincère considération.

UNIVERSITÉ PARIS SUD
PRÉSIDENT
Bâtiment 300
91405 ORSAY Cedex

Jacques BITTOUN
Président

Siège :
Université Paris-Sud
15 rue Georges Clemenceau
91405 Orsay cedex
www.u-psud.fr

Tél : 01 69 15 74 06 – Fax : 01 69 15 61 03 - e-mail : president@u-psud.fr

Points faibles et risques

Il est mentionné que le salaire de 2 ingénieurs est pourvu (pour spectrométrie de masse et l'imagerie) par des CDD payés par l'ICIG. Le comité d'experts soulève le problème de leur pérennité pour la formation des utilisateurs aux différents types d'équipement sophistiqués et coûteux.
Actuellement le salaire des 2 ingénieurs est assuré par l'ICIG sur des CDD. Ce point est important et nous avons fait la demande que ces postes stratégiques et partagés par les différentes équipes du site puissent être assurés sur des contrats dépendant de nos tutelles (l'Université et l'INSERM). Un poste a été créé pour la cytométrie en flux en 2004 et un second en 2010 pour la génomique. Une demande prioritaire sera de nouveau effectuée auprès de nos tutelles pour assurer à terme la pérennité de ces postes.

La dotation de la SFR (25 550 € par l'UPS + 5 % des budgets INSERM des Unités constituantes) couvre les contrats d'entretien et les frais de fonctionnement à hauteur de 8 à 10 000 €, sans permettre cependant une politique scientifique incitative de collaborations entre les équipes des différentes unités de recherche, sur appel d'offre interne.
Le recentrage des thématiques proches entre les futures unités, l'accroissement des séminaires communs, la présence du DHU Hépatinov et l'habitude de fonctionnement ensemble des différents membres des unités, en particulier pour l'acquisition de gros matériel (voir ci-dessous) nous permettra de poursuivre les interactions et les coopérations étroites entre les différentes unités en particulier pour répondre aux appels d'offre. Un objectif complémentaire est d'ouvrir notre structure vers d'autre partenaire (Biothech, autres SF (Le Kremlin Bicetre, IGR, …)) pour permettre une plus grande autonomie de fonctionnement et d'investissement.

Recommandations

Le comité d'experts recommande :

1) De mettre en place une politique claire en terme de citation dans les publications afin d'assurer une lisibilité et une reconnaissance de l'activité de recherche impliquant la SF ;

La visibilité de la SFR est un élément capital. Pour ce faire une réfection complète du site Web de la SFR est entrepris sur lequel une place privilégiée sera réservée pour les publications des équipes du site, ainsi que les principaux projets en cours.

2) En terme de fonctionnement :

a. de renforcer/officialiser les liens avec les SF « environnantes », en particulier la SF Kremlin-Bicêtre et la SF de l'Institut Gustave Roussy et également le DHU Hepatinov ;

Des liens privilégiés ont été mis en place au travers par exemple de « Moyens de Recherche Mutualisés » avec les SF du Kremlin Bicetre, de l'IGR et de Chatenay. Un MRM « Imagerie » est en cours avec les SF du Kremlin Bicetre et de Chatenay incluant une journée commune d'imagerie. Un réseau « animalerie » regroupant les animaleries de l'IGR, du Kremlin Bicetre, de Chatenay Malabry et de la SF Lwoff a été mis en place. Ce réseau est coordonné par une Ingénieure basée sur le site de l'IGR. Ce réseau permet de faire fonctionner le « comité d'ethique » pour pour les projets d'expérimentation animale et de bénéficier de la technologie de transfert d'embryon pour les membres du réseau.
Le lien avec le DHU hépatinov s'est fait très naturellement car les membres de 5 des 6 unités présentes jusqu'en 2014 et les membres de la totalité des unités qui devraient être recréées sont impliqués dans la création et l'animation du DHU Hepatinov.

b. de clarifier/stabiliser les ressources financières de la SF en particulier pour faire vivre l'UMS. Il est précisé, concernant le budget que l'UMS sera ouverte au BIOPARK qui comprend plusieurs startup sur le site de Villejuif et qui bénéficieront alors du matériel de l'UMS à titre coutant. Il pourrait être proposé un coût raisonnable (par exemple : +10 % par rapport au prix coutant), ceci afin de générer quelques revenus supplémentaires. De plus, alors qu'à présent les membres de la SF utilisent l'ensemble des équipements à titre gratuit, une contribution sera demandée pour le futur ceci de manière à équilibrer les frais de maintenance des appareils ;
Cette proposition est tout à fait intéressante. Une réflexion est entreprise avec les services de l'INSERM pour définir le cout applicable pour les membres de la SFR et ceux pour les structures environnantes (Biopark, ….) pour permettre de maintenir le fonctionnement des structures de l'UMS tout en étant attractif mais surtout en respectant les règles de la concurrence

c. de mettre en place un suivi des matériels avec amortissement et plan pluriannuel d'investissement et remplacement ;

Les plans d'investissement, de remplacement et d'amortissement seront mis en place avec l'aide de la gestionnaire.

d. d'augmenter la participation des Unités : de 5 à 7 % par exemple ;

L'augmentation de la cotisation des unités est une possibilité envisagée que nous aborderons avec les directeurs d'unité des lors qu'ils recevront leur dotation à la création des Unités et en tenant compte de la comptabilité prévisionnelle de l'UMS et de la SFR.

e. d'avoir une politique proactive pour susciter des projets collaboratifs par l'intermédiaire d'appels d'offres internes sur projet rassemblant des équipes appartenant à la SF. Financer 3 projets par an, par exemple, à hauteur de 15 000 € / projet, en fonction des possibilités financières dégagées par les prestations externes.

Nous continuerons cette stratégie, mise en place par Claude Boucheix, qui nous a permis d'acquérir de nombreux postes techniques comme la protéomique, l'imagerie du petit animal, la microscopie confocale. Cet élément n'avait pas été développé dans la demande de création de la SFR mais elle a présidé à notre fonctionnement au cours des 10 dernières années.