

RAPPORT D'ÉVALUATION DE L'UNITÉ

SIMHEL – Signalisation, microenvironnement et
hémopathies lymphoïdes

SOUS TUTELLE DES ÉTABLISSEMENTS ET ORGANISMES :

Université Sorbonne Paris Nord,

Inserm – Institut national de la santé et de la
recherche médicale,

AP-HP – Assistance publique – Hôpitaux de Paris

CAMPAGNE D'ÉVALUATION 2023-2024
VAGUE D

Rapport publié le 08/03/2024



Au nom du comité d'experts¹ :

Stéphane Mancini, Président du comité

Pour le Hcéres² :

Stéphane Le Bouler, président par intérim

En application des articles R. 114-15 et R. 114-10 du code de la recherche, les rapports d'évaluation établis par les comités d'experts sont signés par les présidents de ces comités et contresignés par le président du Hcéres.

Pour faciliter la lecture du document, les noms employés dans ce rapport pour désigner des fonctions, des métiers ou des responsabilités (expert, chercheur, enseignant-chercheur, professeur, maître de conférences, ingénieur, technicien, directeur, doctorant, etc.) le sont au sens générique et ont une valeur neutre.

Ce rapport est le résultat de l'évaluation du comité d'experts dont la composition est précisée ci-dessous. Les appréciations qu'il contient sont l'expression de la délibération indépendante et collégiale de ce comité. Les données chiffrées de ce rapport sont les données certifiées exactes extraites des fichiers déposés par la tutelle au nom de l'unité.

MEMBRES DU COMITÉ D'EXPERTS

Président :

M. Stéphane Mancini Inserm - Institut national de la santé et de la recherche médicale

Expert(e)s :

Mme Nelly Bonilla Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM (PAR)

M. Pascal Chappert Inserm - Institut national de la santé et de la recherche médicale

M. Pascal Reboul Université de Lorraine (CNU section 64)

Mme Catherine Sawai Inserm - Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM CSS2)

REPRÉSENTANT DU HCÉRES

M. Jacques Dutrieux

REPRÉSENTANTS DES ÉTABLISSEMENTS ET ORGANISMES TUTELLES DE L'UNITÉ DE RECHERCHE

INSERM IT Cancer : M. Bruno Quesnel

INSERM délégation régionale Ile de France Paris Centre Nord : Mme Sabrina Sahnoun

Université Sorbonne Paris Nord : Mme Pascale Molinier

Université Sorbonne Paris Nord, UFR SMBH : Mme Nathalie Charnaux

APHP Hôpital Avicenne : Mme Marie-Cécile Poncet

CARACTÉRISATION DE L'UNITÉ

- Nom : Signalisation, microenvironnement et hémopathies lymphoïdes
- Acronyme : SIMHEL
- Label et numéro : UMR-U978 Inserm
- Composition de l'équipe de direction : Nadine Varin-Blank

PANELS SCIENTIFIQUES DE L'UNITÉ

SVE Sciences du vivant et environnement
SVE6 Physiologie et physiopathologie humaine, vieillissement

THÉMATIQUES DE L'UNITÉ

L'unité SIMHEL est centrée sur l'étude des voies de signalisation dérégulées dans le cas d'hémopathies chroniques, la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome à cellules du manteau. Les recherches sont orientées sur deux axes, le premier consistant à mieux définir les altérations génétiques et fonctionnelles en particulier dans le but d'améliorer la stratification des patients et la progression tumorale, le second étant de définir l'influence du micro-environnement tumoral sur cette progression tumorale.

HISTORIQUE ET LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE DE L'UNITÉ

L'unité INSERM UMR 978 affiliée à l'Université Sorbonne Paris Nord a été créée en 2009 en tant que monoéquipe autour d'une thématique axée sur les néoplasies lymphoïdes chroniques. L'unité a été renouvelée en 2014 et en 2019 et est dirigée depuis l'origine par Nadine Varin-Blank, DR INSERM. L'unité fait partie de l'UFR SMBH (Santé Médecine Biologie Humaine) localisée sur le campus de l'USPN à Bobigny. L'unité est à proximité de l'hôpital Avicenne avec lequel elle mène ses projets de recherche et dont certains membres du personnel (clinique et technique) sont intégrés dans l'organigramme.

ENVIRONNEMENT DE RECHERCHE DE L'UNITÉ

L'unité est rattachée à la CSS2 de l'INSERM et fait partie de l'ITMO Cancer. Elle fait partie du Labex INFLAMEX (UPC, USPN, USVQ), du FILO (French Innovative Leukemia Organization) au niveau national. Au niveau international, l'unité fait partie du réseau européen ERIC (European Research Initiative on CLL (chronic lymphocytic leukemia) qui rassemble des chercheurs et cliniciens autour de la LLC, et un de ses membres est impliqué dans l'EHA (European Hematology Association). Elle a aussi fait partie du réseau européen Transcan H2020 FIRE-CLL en place de 2016 à 2020.

L'unité coordonne plusieurs plateformes sur le campus incluant de la cytométrie en flux multiparamétrique, un laboratoire L2, une plateforme de séquençage à haut débit principalement orientée sur la recherche de mutations ciblées et de transcrits de fusion et une plateforme dédiée au dosage des facteurs solubles.

EFFECTIFS DE L'UNITÉ : en personnes physiques au 31/12/2022

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	5
Maîtres de conférences et assimilés	6
Directeurs de recherche et assimilés	1
Chargés de recherche et assimilés	1
Personnels d'appui à la recherche	8
Sous-total personnels permanents en activité	21
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	0
Personnels d'appui non permanents	0
Post-doctorants	0
Doctorants	4
Sous-total personnels non permanents en activité	4
Total personnels	25

RÉPARTITION DES PERMANENTS DE L'UNITÉ PAR EMPLOYEUR : en personnes physiques au 31/12/2022. Les employeurs non-tutelles sont regroupés sous l'intitulé « autres ».

Nom de l'employeur	EC	C	PAR
UNIVERSITÉ SORBONNE PARIS NORD	11	0	3
INSERM	0	2	1
AUTRES	0	0	4
Total personnels	11	2	8

AVIS GLOBAL

L'unité INSERM U978 SIMHEL est une unité monoéquipe créée en 2009 qui développe un programme de recherche translationnelle et fondamentale sur la LLC (leucémie lymphoïde chronique) et le MCL (lymphome du manteau), avec une reconnaissance au niveau international. La recherche est menée sur deux axes principaux qui consistent à étudier les altérations génétiques et fonctionnelles des LLC et MCL, ainsi qu'à définir le cross-talk des cellules tumorales avec leur micro-environnement.

L'unité inclut dans son effectif des chercheurs et enseignants-chercheurs de ses deux tutelles, mais aussi des personnels de l'hôpital Avicenne qui est centre de référence dans la LLC et le LCM, et avec qui sont menés l'ensemble des projets de recherche. Ces liens permettent un accès essentiel aux échantillons de patients nécessaires aux projets menés. L'unité jouit d'une intégration remarquable sur le campus de Bobigny et supervise localement différents plateaux techniques en lien direct avec son activité de recherche et son expertise.

L'excellente réputation de l'unité dans le domaine de la LLC au niveau national et international lui a permis d'obtenir des financements nationaux et européens compétitifs en tant que porteur et partenaire. L'unité a ainsi réussi à obtenir 713 k€ en dotation globale et 1812 k€ en ressources propres. Au niveau européen, l'unité a été partenaire d'un financement Transcan H2020 (360 k€). Au niveau national, l'unité a été porteur de deux financements ANR (BIOGN, 106 k€ et IDEA, 150 k€) et a obtenu divers financements provenant d'association caritative. Elle est par ailleurs membre du Labex INFLAMEX (237 k€ obtenus pour l'unité). Il existe cependant une difficulté dans le maintien des sources de financements européens. L'unité a aussi démontré sa capacité à lever des fonds pour le développement de plateformes et la mise en place d'appareils de technologies de pointe (INSERM Plan Cancer 128 k€, Plan Sésame 250 k€, LNCC 35 k€).

Certains membres de l'unité participent activement aux comités de différentes instances nationales (ANR, GIS maladies rares, Arsep, Agence de la biomédecine, INCa) et internationales (DFG (Allemagne), CEE-ERC et EHA (Europe), FWF (Autriche), ZonMw (Pays-Bas), ISF (Israël), NSERC et discovery grant program (Canada), AICR, DHS). L'unité s'implique enfin dans des réseaux européens (EHA, réseau de recherche ERIC sur la CLL). Deux prix ont été obtenus par des membres de l'unité (palmes académiques et prix Jeune Chercheur FILO-JANSSEN).

L'unité participe à la formation : elle a réussi à obtenir un poste de MCF et un poste de MCU-PH. Un poste de technicien administratif a aussi été obtenu de façon partagée avec une autre unité. Cependant, l'unité éprouve des difficultés à attirer puis à retenir les chercheurs permanents. Par ailleurs, les fortes charges d'enseignements pour certains enseignants-chercheurs sont défavorables au bon déroulement des carrières de recherche et au développement des projets de recherche de l'unité.

L'unité a apporté une contribution significative dans la compréhension des mécanismes de régulation de la signalisation BCR qui joue un rôle primordial dans la survie des cellules de LLC liés à des altérations intrinsèques. L'unité présente de plus une expertise dans l'étude des déterminants extrinsèques à l'origine des phénomènes de résistance aux traitements. Elle a publié 123 articles dont 25 en position de premier, dernier ou d'auteur correspondant dans des revues d'excellente renommée (Cancer Cell, J Clin Oncol, Blood, etc.) en respectant les principes de l'éthique et de l'intégrité scientifique. Les publications en rang principal restent cependant trop limitées en particulier pour les personnels chercheurs et enseignants-chercheurs. Il existe un risque supplémentaire avec le départ prochain de membres très productifs. L'unité doit s'attacher à publier rapidement les travaux des doctorants ou post-doctorants sans publications.

L'unité a su développer des partenariats industriels sous forme de collaboration et de prestations. Ces partenariats ont permis l'obtention de 220 k€ au total. Par ailleurs, les projets de recherche menés dans l'axe 1 (identification des altérations fonctionnelles régulant la signalisation du BCR et la survie des LLC) ont mené au dépôt de deux brevets dédiés à l'aide au pronostic des patients atteints de LLC (WO 2019/234221 A1 et WO2017EP56591). Les contacts avec les industriels sont cependant absents depuis 2019. Ceux-ci pourraient être stimulés par une implication dans un Institut Carnot. Le contact de l'unité avec la société civile est remarquable avec une implication très forte des membres de l'unité dans le partage des connaissances avec les plus jeunes par leur rencontre, la publication d'interviews ou de bandes dessinées d'information sur la LLC ou sur la pandémie de COVID19.

ÉVALUATION DÉTAILLÉE DE L'UNITÉ

A — PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

L'ensemble des recommandations ont été suivies avec en particulier un maintien de l'unité sous un format monoéquipe. On peut par contre constater une fragilité récurrente au niveau du recrutement de post-docs. Le nombre de publications en position de premier, dernier ou correspondant, bien que correct, reste toujours relativement bas en regard du nombre global de publications de l'unité. Pour finir, le comité précédent considérait la mise en place de modèles souris comme risquée. Cet avis a été suivi sur le mandat achevé, mais un nouvel axe propose des modèles in vivo dans l'unité plutôt qu'en collaboration.

B — DOMAINES D'ÉVALUATION

Consigne de rédaction pour tous les domaines d'évaluation (1, 2, 3 et 4) : En considérant les références définies dans le référentiel d'évaluation des UR, le comité veille à distinguer les éléments remarquables, qui se rapportent à des points forts ou à des points faibles. Chacun des points est étayé par des faits observables notamment à partir des éléments déposés dans le portfolio. Le comité apprécie si le bilan de l'unité est en cohérence avec son profil d'activités.

DOMAINE 1 : PROFIL, RESSOURCES ET ORGANISATION DE L'UNITÉ

Appréciation sur les objectifs scientifiques de l'unité

Les objectifs scientifiques de l'unité restent excellents. L'unité maintient une bonne dynamique avec des objectifs clairs et continue de développer un programme de recherche translationnel qui s'appuie sur une excellente connaissance des questions scientifiques et de l'environnement de recherche fondamentale et clinique du domaine. L'intégration du directeur du CRC de l'hôpital Avicenne dans l'unité et la demande d'évolution du CRC en CIC est une phase importante de renforcement des liens entre l'hôpital Avicenne et l'unité.

Appréciation sur les ressources de l'unité

Les ressources de l'unité sont très bonnes. L'unité démontre une excellente gestion de celles-ci en s'appuyant sur des dotations récurrentes stables de la part de ses deux tutelles majeures (Inserm et USPN) et sur une forte capacité à assurer le financement de ses projets propres et de l'amélioration régulière de son environnement de recherche sur des appels d'offres locaux, nationaux et internationaux.

Appréciation sur le fonctionnement de l'unité

Le fonctionnement de l'unité comme une monoéquipe lui apporte la flexibilité nécessaire à l'intégration de nombreux enseignants-chercheurs hospitalo-universitaires malgré un nombre faible de chercheurs permanents. L'unité est excellemment représentée dans les différentes instances de ses tutelles.

1 / L'unité s'est assigné des objectifs scientifiques pertinents.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité développe une stratégie scientifique fortement orientée vers la recherche translationnelle dans le domaine de l'oncologie, en adéquation parfaite avec ses forces et son implantation locale et avec une volonté forte d'appliquer directement ses résultats de recherche fondamentale à la prise en charge des patients dans les services cliniques de l'Hôpital Avicenne. L'unité a un lien direct avec les services hospitaliers d'oncologie de

l'Hôpital Avicenne avec les chefs de trois services hospitaliers membres de l'unité (hématologie biologique, anatomopathologie et biochimie-biologie moléculaire) et un rapprochement mis en place avec le centre de recherche clinique (CRC) de l'Hôpital (Axe 3 du projet futur). L'unité démontre également une excellente intégration au sein de l'Université Sorbonne Paris Nord (développement et supervision de plateaux techniques en lien direct avec leur activité de recherche, participation au conseil de l'école doctorale Galilée, au conseil de gestion de l'UFR SMBH, et membre fondateur du comité à l'éthique en recherche, participations au CNU...) et démontre également une très bonne intégration au niveau national (membres fondateurs et acteurs majeurs du LabEx INFLAMEX et du réseau FILO) et international (réseau ERIC réunissant les acteurs européens impliqués dans la recherche sur la LLC et financements Transcan H2020 Fire-CLL (2016-2020)).

Points faibles et risques liés au contexte

Aucun point faible identifié.

2/ L'unité dispose de ressources adaptées à son profil d'activités et à son environnement de recherche et les mobilise.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité a démontré sa capacité à s'assurer un financement stable et équilibré sur la période évaluée, entre dotations récurrentes (Inserm/USPN, environ 30 % du budget global de l'unité, 713 k€) et ressources propres (Europe, ANR/INCa, fondations..., 1812 k€). L'unité démontre également une forte implication dans la recherche de financement pour le développement d'outils techniques en local (part du Financement Transcan H2020, Financement INSERM Plan Cancer + Plan SESAME Île-de-France spécifique pour le financement d'un nouveau cytomètre en flux; financement INCa pour le développement de la plateforme de biologie moléculaire).

Points faibles et risques liés au contexte

L'absence de projet financé au-delà de 2024 et le départ annoncé des principaux porteurs de gros projets nationaux et internationaux génère une inconnue sur la capacité de l'unité de maintenir ses sources de financement à l'avenir et se matérialise déjà avec une plus forte dépendance envers les financements locaux et associatifs en 2022. Les nouveaux arrivants sur la partie clinique (remplaçante PU-PH de la porteuse principale côté hôpital et nouveau MCU-PH recruté) ont ramené des fonds dans l'unité, mais aucun gros contrat n'a été obtenu pour l'unité par des chercheurs/enseignants-chercheurs autres que la DU.

3/ Les pratiques de l'unité sont conformes aux règles et aux directives définies par ses tutelles en matière de gestion des ressources humaines, de sécurité, d'environnement, de protocoles éthiques et de protection des données ainsi que du patrimoine scientifique.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité fonctionne avec des échanges scientifiques hebdomadaires avec l'ensemble des membres. Ce fonctionnement permet une forte flexibilité matérialisée par la participation des membres seniors de l'équipe à plusieurs axes de recherche de l'unité. Le personnel de l'unité apparaît bien réparti entre les différents axes de recherche. Les personnels d'aide à la recherche (PAR) de l'unité fonctionnent en transversal entre les projets de l'unité et se disent satisfaits de ce fonctionnement. Les doctorants se disent également pleinement satisfaits des interactions qu'ils peuvent avoir avec leurs encadrants directs ainsi qu'avec l'ensemble des autres membres permanents de l'unité. Le respect de la parité est remarquable aussi bien au niveau des positions en situation de direction que dans la promotion. L'unité est également bien représentée dans les instances de l'USPN concernant les comités hygiène et sécurité, protection des données scientifiques et écoles doctorales. Elle possède également une interaction forte avec le CRC de l'Hôpital Avicenne (accrédité AP-HP) concernant l'utilisation d'échantillons d'origine humaine. La politique de l'unité est de soutenir la position de premier auteur pour les doctorants et les post-doctorants dans les manuscrits. Des séminaires et des formations sont régulièrement organisés pour les étudiants avec les autorités de l'INSERM et de l'USPN.

Points faibles et risques liés au contexte

Au moment de la visite, cinq doctorants sont présents dans l'unité, mais la soutenance de thèse est prévue dans les six mois pour deux d'entre eux. Ce faible nombre de doctorants, associé à un déficit de chercheurs permanents non cliniciens, implique un risque d'isolement scientifique et une difficulté pour mener les projets à

bien dans un temps court. Bien que l'unité ait démontré sa capacité à obtenir des postes d'enseignants-chercheurs, la capacité à attirer des chercheurs permanents est faible. Par ailleurs le départ de deux CR Inserm sur les trois présents dans l'unité au cours du dernier quinquennat met en difficulté la capacité d'encadrement des doctorants/post-doctorants ainsi que la capacité à développer de nouveaux projets de recherche.

DOMAINE 2 : ATTRACTIVITÉ

Appréciation sur l'attractivité de l'unité

L'attractivité de l'unité est très bonne. Elle a été partenaire d'un projet européen (Transcan FIRE-CLL) et ses membres font partie de comités scientifiques d'organisations internationales sur le cancer (réseau européen ERIC et EHA) et de comités éditoriaux de revues scientifiques. L'unité a recruté un MCF et un MCU-PH et a financé trois post-doctorants sur fonds propres. Elle est coordonnatrice de deux contrats ANR (BIOGN 106 k€ et IDEA 150 k€).

- 1/ L'unité est attractive par son rayonnement scientifique et s'insère dans l'espace européen de la recherche.*
- 2/ L'unité est attractive par la qualité de sa politique d'accompagnement des personnels.*
- 3/ L'unité est attractive par la reconnaissance de ses succès à des appels à projets compétitifs.*
- 4/ L'unité est attractive par la qualité de ses équipements et de ses compétences techniques.*

Points forts et possibilités liées au contexte pour les quatre références ci-dessus

1/ L'unité a participé à un contrat européen en tant que collaborateur (Transcan FIRE-CLL, 360 k€) et a demandé une autre subvention pour le futur mandat. Certains membres font partie de comités scientifiques d'organisations internationales sur le cancer (réseau européen ERIC et EHA) et de comités éditoriaux de revues scientifiques (Cellular Signalling, Frontiers in Immunology). Les membres de l'unité servent aussi d'experts pour un certain nombre d'agences de financement nationales (ANR, GIS maladies rares, Vaincre la mucoviscidose, associations Arsep, agence de la biomédecine, contrats DRCD, APHP, CIFRE, SFH, INCA) et internationales (DFG (Allemagne), CEE-ERC et EHA (Europe), FWF (Autriche), ZonMw (Pays-Bas), ISF (Israël), NSERC et discovery grant program (Canada) DHS), American Institute for Cancer Research (AICR)). Ils participent à l'organisation de réunions de travail au niveau européen ou sont invités à des congrès internationaux. L'un des membres a obtenu une bourse de chercheur junior de la French Innovative Leukemia Organization (FILO/Janssen) et a reçu une bourse Fulbright pour son doctorat au Dana Farber Cancer Institute (MA, USA).

L'unité a joué un rôle important pour l'implantation de plateformes technologiques sur le site grâce à l'obtention de crédits (Région Île-de-France Plan Sésame 250 k€, Inserm Plan Cancer et la Ligue contre le Cancer) Concernant la qualité de sa politique d'accueil des personnels, les nouveaux arrivants reçoivent une formation sur les risques biologiques et chimiques. Leur politique est de recruter à la fois des chercheurs Jr et séniors. Ceux-ci reçoivent une aide financière et une aide technique.

2/ Bien que les postes permanents soient très convoités en France pour diverses raisons, en particulier à Paris, l'unité a réussi à recruter au cours de la dernière période deux enseignants-chercheurs dont l'un a des fonctions cliniques (1 MCF et 1 MCU-PH). L'unité offre un soutien financier pour favoriser leur intégration initiale et l'encadrement d'étudiants en master ou en doctorat est rapidement recommandé. Le personnel de recherche déjà présent dans l'unité soutient l'intégration technique des jeunes chercheurs. Un poste de technicien a également été obtenu, mais partagé avec une autre unité INSERM. trois post-doctorants ont été financés sur fonds propres (LabEx Inflammex, Transcan H2020 FIRE-CLL et LabEx Inflammex, et ANR IDEA).

L'unité est très impliquée dans l'encadrement des doctorants et des masters. Les membres participent à la direction et/ou interviennent dans plusieurs parcours de masters.

3/ L'unité a bénéficié de deux subventions de l'ANR en tant que porteur (BIOGN 106 k€ et IDEA 150 k€). Elle a également obtenu en tant qu'investigateur principal des fonds d'associations nationales de lutte contre le cancer (Ligue contre le cancer, ARC, Laurette Fugai pour un montant supérieur à 330 k€).

4/ Non seulement l'unité a la possibilité d'utiliser certaines plateformes (installations pour rongeurs, protéomique, etc.), mais elle est également partie prenante dans la responsabilité d'autres plateformes (plateforme de fluorescence, cytométrie et imagerie à haut débit; séquençage en biologie moléculaire — qPCR transcriptomique, plateforme MultiPlex Array).

Points faibles et risques liés au contexte pour les quatre références ci-dessus

Depuis l'arrêt du contrat Transcan, deux demandes ont été déposées et n'ont pas abouti. Il existe un risque réel de non-renouvellement de ce projet.

Il existe aussi une difficulté à attirer des candidats de type ATIP Avenir ou pour une chaire de professeur junior (Université INSERM).

La réforme des DUT en BUT a entraîné une charge extrêmement importante d'enseignement et de responsabilités pour un enseignant-chercheur de l'unité. Cela constitue un risque pour l'activité de recherche du laboratoire.

DOMAINE 3 : PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Appréciation sur la production scientifique de l'unité

L'unité a démontré une très bonne production scientifique, avec 123 articles publiés pendant la période d'évaluation, dont 25 en position dominante dans des revues de spécialité de haute qualité dans le domaine (3xBlood, Cancer Cell ...). Leurs travaux respectent les principes de l'intégrité scientifique, de l'éthique et de la science ouverte. Cependant les publications sont assurées majoritairement par deux membres de l'unité et sur le versant clinique principalement.

1/ La production scientifique de l'unité satisfait à des critères de qualité.

2/ La production scientifique de l'unité est proportionnée à son potentiel de recherche et correctement répartie entre ses personnels.

3/ La production scientifique de l'unité respecte les principes de l'intégrité scientifique, de l'éthique et de la science ouverte. Elle est conforme aux directives applicables dans ce domaine.

Points forts et possibilités liées au contexte pour les trois références ci-dessus

L'unité a publié 123 articles durant la période évaluée, dont 25 en position dominante, en lien direct avec l'activité de recherche clinique de certains de ces membres, avec des articles publiés dans des revues prestigieuses (dont 3 Blood en position de dernier auteur et 1 étudiant en thèse du laboratoire en premier auteur sur 1 Cancer Cell et 1 J Clin Oncol dans le cadre d'une collaboration avec le laboratoire du Pr. Wu à Harvard). Ces travaux sont présentés lors de congrès nationaux/internationaux dans le cadre de présentations invitées (SOHO, ASH, EHA, ESH...) ou sélectionnées (Keystone, ASH...).

L'unité suit les principes de l'éthique et de l'intégrité scientifique dans la réalisation et la publication de leurs travaux. L'unité a un référent de l'intégrité scientifique qui fait partie du comité d'intégrité à l'USPN et un référent pour le comité d'éthique.

Points faibles et risques liés au contexte pour les trois références ci-dessus

La production scientifique et la reconnaissance internationale (comme attestée par les présentations invitées dans des congrès internationaux) de l'unité restent centrées sur deux membres seniors de l'unité. L'émergence d'une nouvelle génération de jeunes leaders scientifiques doit encore se matérialiser. De plus, la majorité des signataires en dernier auteur sont des hospitalo-universitaires sur des travaux plutôt côté clinique. La proportion d'articles originaux venant de l'unité pourrait être améliorée (20 %). Enfin, parmi les onze doctorants et trois post-doctorants encadrés dans l'unité, certains n'ont pas encore publié leurs travaux ou ne sont que co-auteurs d'un seul article.

DOMAINE 4 : INSCRIPTION DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE DANS LA SOCIÉTÉ

Appréciation sur l'inscription des activités de recherche de l'unité dans la société

L'unité a de très bonnes interactions avec le monde économique au niveau national (5 contrats industriels, deux dépôts de brevets, doctorants employés par des compagnies, étude clinique de phase II). Ces relations sont excellentes au niveau de l'information des métiers de la recherche vis-à-vis des lycéens et dans celle des associations de patients avec une réelle implication de certains membres.

- 1/ *L'unité se distingue par la qualité et la quantité de ses interactions avec le monde non-académique.*
- 2/ *L'unité développe des produits à destination du monde culturel, économique et social.*
- 3/ *L'unité partage ses connaissances avec le grand public et intervient dans des débats de société.*

Points forts et possibilités liées au contexte pour les trois références ci-dessus

L'unité démontre sa capacité à obtenir des partenariats industriels sous forme de prestations industrielles et par des collaborations avec des entreprises pharmaceutiques. Les échanges avec les partenaires industriels sont réciproques. Au fur et à mesure que l'unité acquiert des équipements de haute technologie, les entreprises viennent former les nouveaux utilisateurs sur place. En retour, ces entreprises recrutent parfois du personnel au sein des doctorants. Les contrats industriels (Janssen, AstraZeneca, Abbvie, Beigene, GSK) pour des services, des consommables ou le financement de personnel ont été de 220 k€ sur la période. L'unité, en collaboration avec des entreprises et l'hôpital, a déposé deux brevets pour aider au diagnostic de certaines catégories de patients (WO 2019/234221 A1, méthode d'identification d'un patient ayant ou risquant d'avoir ou de développer une leucémie lymphoïde chronique progressive ; WO2017EP56591, méthodes de diagnostic et de traitement du lentigo solaire. La procédure de protection par brevet semble toutefois avoir été abandonnée pour ce dernier). Les travaux développés dans l'unité sont d'une grande valeur scientifique (brevet à but de stratification différentielle de patients et couramment utilisé en clinique, de mêmes que les activités plus fondamentales sur les leucémies lymphoïdes chroniques avec implication de plusieurs membres dans différents réseaux européens [international European network, études cliniques Franco-germaniques, coordination du groupe européen « multicolour analysis of residual illness »]) reconnaissance d'un membre en étant au conseil du pôle de compétitivité de la région Île-de-France (Medicen) et a été président du comité local de recherche en biologie et en santé groupe hospitalier Paris Seine St Denis) et sociale (implication de plusieurs membres dans des comités scientifiques ou groupe de travail dans des associations sur le cancer au niveau national [FILO « French Innovative Leukemia Organization », association SILLC « Soutien et Information à la Leucémie Lymphoïde Chronique et la Maladie de Waldenström »]), et ont été récompensés par de nombreuses subventions d'associations de lutte contre le cancer (370 k€). Les membres contribuent également par des articles sur le site web, des interviews, des présentations orales lors de réunions de patients et des dessins humoristiques sur la physiopathologie. De plus, lors de la pandémie de COVID19, une bande dessinée destinée au grand public a été créée pour partager les connaissances sur le virus SARS cov2 et les vaccins à ARN.

L'unité partage ses connaissances avec les lycéens afin de susciter des vocations. Par exemple, l'unité participe à l'événement « Apprentis Chercheurs » depuis 2017, mais aussi aux « Savantes Banlieues » (2018), aux « Cordées de la Réussite », qui sont promues par les associations sciences ouvertes (« Sciences Ouvertes ») et « Arbres des Connaissances ». Compte tenu de l'implantation de l'unité dans un quartier socialement défavorisé, cette participation est essentielle pour aider les lycéens à découvrir les possibilités de réussite scolaire. De plus, grâce aux sciences ouvertes, l'unité vulgarise et informe chaque année sur l'état des travaux sur les maladies étudiées (« les traitements de la LLC », « les hémopathies chroniques »). Ces informations sont également destinées aux associations de patients. Par ailleurs, des membres de l'unité siègent au conseil scientifique d'associations de patients et participent à des consortiums nationaux et européens.

Les doctorants s'impliquent aussi dans ce lien avec la société (participation à « ma Thèse en 180 s » de l'un d'entre eux).

Points faibles et risques liés au contexte pour les trois références ci-dessus

Les partenariats avec l'environnement socio-économique sont absents depuis 2019 et devraient être relancés. Un membre de l'unité ayant une influence dans les sphères sociales et économiques a pris sa retraite au cours de la période.

ANALYSE DE LA TRAJECTOIRE DE L'UNITÉ

Les activités de l'unité consistent à comprendre les déterminants intrinsèques et extrinsèques qui participent à l'hétérogénéité, la progression tumorale et la résistance aux traitements des LLC et LCM. Pour répondre à ces questions, l'unité s'appuie sur des compétences technologiques remarquables en cytométrie en flux et en séquençage à haut débit.

Pour le prochain mandat, l'unité s'appuie sur deux axes principaux : 1/étudier les altérations génétiques et fonctionnelles des LLC et LCM et leur impact fonctionnel ; 2/ définir le cross-talk des cellules tumorales avec leur micro-environnement. Un nouvel axe s'appuyant sur le développement de nouveaux modèles orientés vers le translationnel ainsi que sur le développement d'approches de *machine learning* à partir des données de patients est proposé pour la prochaine période.

Ainsi, l'unité cherche à potentialiser et approfondir les observations mécanistiques faites au cours de la dernière période. L'unité présente un degré de connaissances remarquables au niveau des mécanismes de régulation de la signalisation BCR qui joue un rôle crucial dans la survie des cellules tumorales. L'étude du micro-environnement, que ce soit sur les niches protectrices comme les dérégulations immunitaires induites par les cellules tumorales, est un élément crucial de l'étude des résistances aux traitements. L'unité a la capacité de mener à bien cette partie avec un accès aux ressources biologiques nécessaires et des collaborations mises en place pour les aspects techniquement complexes et moins maîtrisés par l'unité (par exemple imagerie). Cependant, ce domaine est extrêmement compétitif et le renforcement de ces aspects semble crucial pour l'unité. L'unité en a conscience et cherche à mettre en place le recrutement d'un(e) jeune chercheur(euse). De plus, avec le soutien de l'INSERM, un poste d'ingénieur en mobilité sera ouvert et l'université cherchera à recruter un nouveau MCU IUT (fléché pour l'unité) afin de diminuer la charge d'enseignement des membres actuels de l'unité. Des moyens humains et financiers seront particulièrement nécessaires pour permettre la mise en place du troisième axe qui propose le développement de modèles translationnels tels que les sphéroïdes ou des modèles de xénogreffes d'échantillons de patients chez des souris immunodéficientes. Une augmentation de la capacité d'encadrement et le recrutement de doctorants/post-doctorants sera particulièrement nécessaire sur ces aspects plus fondamentaux.

Concernant le troisième axe proposé pour le prochain mandat, une partie consiste à utiliser l'ensemble des données patient et les données fonctionnelles obtenues par l'unité pour construire des modèles prédictifs de *machine learning*. De nombreuses données cliniques restent inexploitées et les progrès récents en intelligence artificielle ouvrent la voie vers une meilleure stratification des patients. Des collaborations sont en place pour mener ce projet à bien. Pour le développement de modèles en lien avec le translationnel, l'unité doit réfléchir à l'élaboration d'une stratégie veillant à ce que les compétences nécessaires (PDX, organoïdes + fluidiques) soient éventuellement acquises par les membres de l'équipe afin que les projets restent portés et deviennent une compétence propre de l'unité.

Par ailleurs, l'Hôpital Avicenne auquel s'adosse l'unité est centre de référence pour les LLC et LCM et centre de référence MRD (maladie résiduelle minimale) pour la LLC, ce qui permet un accès essentiel aux échantillons de patients. L'accès à l'annotation de ces données sur de nombreux paramètres (statuts de mutations IGHV (gène variable des chaînes lourdes des immunoglobulines), altérations génétiques, mutations sur des gènes drivers, etc.) permet de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents mis en évidence dans l'unité. Ces liens forts permettent d'aller vers une amélioration de la stratification des patients et permettent ainsi d'aboutir à un excellent niveau de recherche fondamentale très fortement orientée vers la recherche appliquée. Les tutelles ont affiché un soutien unanime à l'unité ainsi qu'envers la transformation du CRC en CIC, essentiel pour renforcer le lien entre l'unité et l'hôpital et ouvrir des perspectives de valorisation de leurs travaux.

Pour la prochaine période, deux solutions ont été évoquées concernant le fait que l'activité de l'actuelle directrice doit théoriquement prendre fin quatorze mois avant la fin du quinquennat. Une demande est en cours pour obtenir une dérogation de l'Inserm lui permettant de finir le mandat à venir. En cas de refus, l'un des directeurs adjoints prendra la direction de l'unité au moment nécessaire. L'implication progressive des directeurs adjoints dans la direction de l'unité pourrait soulager cette transition. Cette option de repli reste partiellement assujettie à l'obtention d'un poste de DR par le personnel chercheur proposé même si la direction de l'unité pourra être assurée par l'autre directeur adjoint déjà Professeur d'Université — Praticien hospitalier (PU-PH).

RECOMMANDATIONS À L'UNITÉ

Recommandations concernant le domaine 1 : Profil, ressources et organisation de l'unité

Le comité soutient la transition du CRC en CIC qui fait sens, et salue également le soutien unanime des différentes tutelles dans ce projet. Le comité pense que cette transition doit avoir lieu durant le prochain mandat et à courte échéance.

Le comité appuie la demande de la DU de prolonger son mandat sur l'ensemble du prochain contrat avec une implication active des deux co-directeurs envisagés pour permettre une transition fluide.

Recommandations concernant le domaine 2 : Attractivité

Afin de renforcer et renouveler le personnel chercheur statutaire, le comité incite l'unité à démarcher ses réseaux internationaux (européen : FIRE_CLL et ERIC et nord-américains : laboratoire de Harvard qui a co-encadré un des doctorants récents du laboratoire) pour identifier des candidats post-docs à présenter au concours chercheur. Ces réseaux pourraient être d'autant plus utiles pour le recrutement d'une chaire Inserm. Une nouvelle impulsion pourrait éventuellement être donnée par un recrutement ATIP Avenir avec un encouragement de dépôt de candidature par les jeunes MCU-PH.

Afin d'augmenter le taux de réussite aux AAP nationaux, et du fait de la force de l'unité sur le côté clinique, celle-ci devrait essayer de déposer des demandes aux contrats PHRC proposés par l'INCa. Enfin, il semble important que le projet Transcan puisse être reconduit.

Recommandations concernant le domaine 3 : Production scientifique

Le comité encourage l'unité à concentrer ses efforts afin d'augmenter la proportion de publications en position Premier/Dernier/Correspondant. Par ailleurs, une attention particulière doit être apportée pour que les publications des doctorants soient finalisées le plus rapidement possible à la fin du contrat pour ne pas risquer de pénaliser la suite de leur carrière.

Le comité encourage aussi l'unité à poursuivre la collaboration de haut niveau engagée avec l'équipe de l'Université d'Harvard (USA) qui a mené à la publication dans Cancer Cell. Par contre, la multiplication des collaborations sur l'axe 3 est un risque pour l'unité de perdre la maîtrise de ses propres projets.

Recommandations concernant le domaine 4 : Inscription des activités de recherche dans la société

L'unité doit identifier des stratégies permettant de maintenir et éventuellement augmenter ses partenariats industriels. Le comité encourage l'unité à se rapprocher de l'Institut Carnot CALYM bâti autour des hémopathies lymphoïdes matures et qui a vocation à faciliter les collaborations avec l'industrie. Le comité est aussi très favorable à un passage de CRC en CIC au niveau de l'hôpital Avicenne qui devrait avoir pour effet une augmentation de la valorisation des recherches menées dans le laboratoire.

Le comité encourage l'unité à poursuivre ses efforts de diffusion des connaissances dans la société, notamment en impliquant plus les doctorants et les jeunes chercheurs/enseignants-chercheurs de l'unité.

DÉROULEMENT DES ENTRETIENS

DATE

Début : 16 novembre 2023 à 9 h

Fin : 16 novembre 2023 à 18 h 30

Entretiens réalisés : en présentiel

PROGRAMME DES ENTRETIENS

- 9 h – 9 h 10** **Accueil du comité HCERES**
Salle : 1 156
- 9 h 10 – 9 h 30** **Réunion du comité HCERES**
Salle : 1 156
Réunion à huis clos
- 9 h 35 – 9 h 40** **Règles et procédures du HCERES par J. Dutrieux**
Salle : 1 156
Session publique
- 9 h 40 – 10 h 40** **Présentation scientifique et administrative du bilan de l'unité et de sa trajectoire par N. Varin-Blank**
40 min présentation
20 min discussion
Salle : 1 156
Session publique
- 10 h 40 – 11 h 30** **Session poster et pause café**
Salle : 1 147
Session publique

Rencontre avec le personnel de l'unité #1 (En l'absence de personnel hiérarchique)		
Heure	Salle	Réunion
11 h 30 – 12 h 10	1 156	Rencontre avec les ITA
12 h 10 – 12 h 50	1 156	Rencontre avec les chercheurs

- 12 h 50 – 13 h 40** **Débriefing du comité et pause déjeuner**
Salle : 1 156
Réunion à huis clos

Rencontre avec le personnel de l'unité #2 (En l'absence de personnel hiérarchique)		
Heure	Salle	Réunion
13 h 40 – 14 h 20	1 156	Rencontre avec les doctorants et les post-doctorants

- 14 h 20 – 14 h 55** **Débriefing du comité et pause café**
Salle : 1 156
Réunion à huis clos
- 15 h – 15 h 40** **Rencontre avec les représentants des tutelles**
Salle : 1 156
Réunion à huis clos
- 15 h 40 – 15 h 55** **Débriefing du comité**
Salle : 1 156
Réunion à huis clos
- 16 h – 16 h 50** **Rencontre avec la direction de l'unité**
Salle : 1 156
Réunion à huis clos
- 16 h 55 – 18 h 30** **Rédaction du rapport final**
Salle : 1 156
Réunion à huis clos
- 18 h 30** **Fin de l'entretien**

POINTS PARTICULIERS À MENTIONNER

Néant

OBSERVATIONS GÉNÉRALES DES TUTELLES

Monsieur Eric Saint-Aman
Directeur du département d'évaluation de la
recherche
Hcéres
2, rue Albert Einstein
75013 PARIS

Villetaneuse, le 22 janvier 2024

Objet : Rapport d'évaluation DER-PUR250024550 - DER-PUR250024484 - SIMHEL - Signalisation, microenvironnement et hémopathies lymphoïdes

Cher Monsieur,

Nous faisons suite à votre courriel du 5 janvier 2024 par lequel vous nous avez transmis le rapport d'évaluation de l'unité de recherche DER-PUR250024484 - SIMHEL - Signalisation, microenvironnement et hémopathies lymphoïdes dirigé par le Dr Nadine Varin-Blank.

L'université Paris XIII – Sorbonne Paris Nord souhaite remercier au nom de l'ensemble des personnels de l'unité de recherche Monsieur Jacques Dutrieux, Délégué du HCERES, Monsieur Stéphane Mancini, Président du Comité, ainsi que les membres du Comité pour la qualité des échanges lors de la visite d'évaluation effectuée sur site en présentiel le 16 novembre 2023, ainsi que pour la qualité du rapport provisoire d'évaluation de l'Unité.

Nous nous réjouissons de voir confirmées les grandes qualités de cette unité mixte de recherche, l'importance de ses résultats et sa reconnaissance nationale et internationale dans le domaine de la signalisation et de l'étude du microenvironnement des Leucémies Lymphoïdes Chroniques.

Les résultats du laboratoire illustrent la qualité des recherches translationnelles menées entre la clinique et la recherche fondamentale au bénéfice de la prise en charge des patients. Il est à noter que les projets du laboratoire ont été fortement impactés par la crise pandémique, à la fois en termes de recrutement d'échantillons de patients auprès des cliniciens et de formation à et par la recherche. Le comité a souligné le dynamisme de l'intégration locale de l'unité et la collaboration très forte entre l'hôpital Avicenne et la recherche fondamentale développée à l'UFR SMBH, Université Sorbonne Paris Nord. Ces liens se verront encore renforcés par l'intégration du Directeur du CRC de l'hôpital à l'unité et par l'évolution, fortement soutenue par les tutelles, du CRC en CIC.

Le comité a également relevé l'importance de l'implication du laboratoire dans le transfert des connaissances et sa forte interaction avec le monde non-académique.

L'Université se félicite aussi de voir mis en évidence l'attractivité et le très bon dynamisme de la vie de l'unité. Afin de poursuivre et amplifier cette attractivité, le laboratoire en concertation avec ses tutelles s'est inscrit dans les programmes visant à recruter de jeunes chercheurs (équipe ATIP avenir, chaire professeur junior). Ces actions ont également pour objectif de fluidifier le

UNIVERSITÉ SORBONNE PARIS NORD MEMBRE :



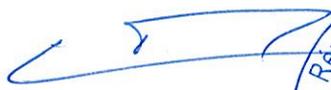
@univ_spn / Université Sorbonne Paris Nord



renouvellement de la direction de l'unité et le prochain mandat s'effectuera à ces fins avec la nomination de deux directeurs adjoints.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur, en mes sincères salutations.

Le Président de l'Université Sorbonne Paris Nord


Christophe Fouqueré



Les rapports d'évaluation du Hcéres
sont consultables en ligne : www.hceres.fr

Évaluation des universités et des écoles
Évaluation des unités de recherche
Évaluation des formations
Évaluation des organismes nationaux de recherche
Évaluation et accréditation internationales



2 rue Albert Einstein
75013 Paris, France
T.33 (0)1 55 55 60 10

hceres.fr

[@Hceres_](https://twitter.com/Hceres_)

[Hcéres](https://www.youtube.com/Hceres)

