



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

Section des Unités de recherche

Évaluation de l'AERES sur l'unité :

Laboratoire de Vectorologie et Thérapeutiques

Anticancéreuses

LVTA

sous tutelle des

établissements et organismes :

Université Paris-Sud

Centre National de la Recherche Scientifique - CNRS



Décembre 2013



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 2006¹,

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

Au nom du comité d'experts,

- M. Pierre LEHN, président 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).



Rapport d'évaluation

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.

Nom de l'unité :	Laboratoire de Vectorologie et Thérapeutiques anticancéreuses
Acronyme de l'unité :	LVTA
Label demandé :	UMR
N° actuel :	UMR 8203
Nom du directeur (2013-2014) :	M. Lluis MIR
Nom du porteur de projet (2015-2019) :	M. Lluis MIR

Membres du comité d'experts

Président :	M. Pierre LEHN, Université de Bretagne Occidentale, Brest
Experts :	M. Jean-Yves BLAY, Centre Léon Bérard, Université de Lyon 1
	M. Noël BURAI, Université de Lyon 1
	M ^{me} Chantal PICHON, Université d'Orléans (représentante du CNU et du CoNRS)

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Pierre VIERLING

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

M. Etienne AUGE (Université Paris-Sud)

M. Marc PALLARDY (École doctorale Innovation Thérapeutique,
ED n° 425)

M^{me} Brigitte RENE (CNRS)

1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

L'UMR 8203 intitulée « Laboratoire de Vectorologie et Thérapeutiques Anticancéreuses » (LVTA) a été créée au 01/01/2010 sous forme d'une unité mono-équipe placée sous la direction de M. Lluis MIR. Elle résulte, entre-autres, de la fusion de l'UMR 8121 alors dirigée par M. Michel PERRICAUDET et d'une équipe pilotée par M. Gilles VASSAL de l'EA 3535. Pour le contrat quinquennal à venir, elle s'est structurée autour de 2 équipes qui ont pour intitulé « Vectorologie des acides nucléiques et des médicaments anticancéreux » (Equipe 1) sous la direction de M. Lluis MIR (coordinateur) et M. Karim BENIHOUD (coordinateur adjoint) et « Nouvelles thérapies anticancéreuses » (Equipe 2) sous la direction de M^{me} Liliane MASSADE (coordinatrice) et M. Jacques GRILL (coordinateur adjoint). L'UMR est située sur le site de l'Institut Gustave Roussy (IGR) à Villejuif. Durant l'actuel contrat, ses effectifs se sont renforcés notamment par le recrutement de deux chercheurs CNRS, d'un maître de conférences, de deux praticiens hospitaliers, d'un assistant-ingénieur et d'une technicienne.

Équipe de direction

L'UMR 8203 est et sera placée sous la direction de M. Lluis MIR, directeur de recherche au CNRS. Pour le contrat quinquennal à venir, M. Karim BENIHOUD, professeur à l'Université Paris-Sud, est proposé comme directeur adjoint.

Nomenclature AERES

SVE1_LS7 Epidémiologie, santé publique, recherche clinique, technologies biomédicales

Effectifs de l'unité

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	4	5
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	4	5
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	17	17
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	3	5
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	3	1
TOTAL N1 à N6	31	33



Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	10	
Thèses soutenues	20	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *	5	
Nombre d'HDR soutenues	2	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	7	8

2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité

Les objectifs globaux des recherches menées dans l'UMR 8203 sont le développement de stratégies thérapeutiques innovantes anti-cancéreuses via (I) l'électrochimiothérapie/électrotransfert et la vectorisation chimique ou virale, et (II) la détermination de nouvelles cibles biologiques. Dans sa forme actuelle, l'unité est composée d'une seule équipe qui développe 5 thématiques : (1) vectorologie physique ; (2) vectorologie chimique ; (3) vectorologie virale ; (4) nouvelles cibles dans les tumeurs à oncogènes de jonction et (5) nouvelles cibles dans les tumeurs pédiatriques du système nerveux central. Ces thématiques sont pilotées par des responsables dont la valeur scientifique est indéniable. Le laboratoire développe donc des recherches à la fois fondamentales et appliquées avec une forte activité translationnelle grâce à son implantation à l'IGR et aussi par la présence de cliniciens dans l'unité. C'est une unité qui a une activité scientifique bien reconnue et fortement appréciée, en particulier en vectorologie physique qui est très visible à l'international.

L'évolution récente de l'unité, très positive (meilleure organisation, leadership incontestable du directeur, nette augmentation des moyens humains), permet à présent de proposer une meilleure structuration en 2 équipes avec des thématiques bien définies. L'équipe 1, très transdisciplinaire, aura en charge la thématique vectorisation avec ses multiples approches physiques, chimiques et virales, et l'équipe 2, l'identification de nouvelles cibles biologiques pour des thérapies anticancéreuses. Cette nouvelle structuration devrait permettre de meilleures interactions intra-équipes et ouvrir des collaborations aussi bien inter-équipes que vers l'extérieur via des responsables bien et mieux identifiés. Cependant, la diversité des technologies et des thématiques de cette relative petite structure fait qu'il y a néanmoins un risque de dispersion thématique et de divergence entre les deux équipes. La direction devra donc veiller à la cohésion de l'unité à la fois par l'organisation de l'unité (avec notamment la poursuite des actions de recrutement) et par la recherche de synergies scientifiques non seulement intra-équipes mais aussi inter-équipes, quitte à limiter et focaliser les thématiques au sein de chacune des deux équipes.

Points forts et possibilités liées au contexte

La pluridisciplinarité de l'unité, sa composition (enseignants-chercheurs et chercheurs avec des expertises variées, cliniciens PU-PH ou PH) et son implantation au sein de l'IGR constituent des atouts pour la réalisation de recherches appliquées « translationnelles ». L'unité peut aussi s'appuyer sur son bilan très positif avec une production scientifique de très bon niveau aussi bien quantitative que qualitative, sur sa politique de valorisation très active, sur une stratégie contractuelle très fructueuse aussi bien au niveau national qu'europpéen, sur son attractivité et le rayonnement national et international en particulier du directeur de l'unité. Enfin, les projets de recherche proposés pour les cinq années à venir sont ambitieux et concernent des questionnements scientifiques importants. Il faut également saluer la politique clairvoyante de restructuration en 2 équipes.



Points faibles et risques liés au contexte

Il apparaît une certaine faiblesse de l'encadrement permanent eu égard au nombre important de projets ambitieux proposés. Il y a ainsi un risque de dispersion des forces dans la multiplication des projets sur des domaines compétitifs, y compris sur ceux où l'unité est leader. Il est donc nécessaire de consolider les interactions au sein d'une même équipe pour trouver une force de frappe compatible avec les ambitions de chaque équipe. Bien que l'individualisation en 2 équipes constitue une évolution logique et importante, il y a néanmoins un risque qu'elle entraîne une divergence des thèmes entre les deux équipes. Par ailleurs, la visibilité nationale et internationale repose sur un nombre trop limité d'acteurs.

Recommandations

La direction de l'unité devra veiller plus particulièrement à sa cohésion à la fois par l'organisation d'une animation scientifique, par la recherche de synergies scientifiques ou une fédération des deux équipes autour de projets transversaux en vue d'applications biomédicales. Point capital, il faudra veiller à ce que les interactions au sein des équipes soient optimales de sorte à ne pas parcelliser les efforts, quitte à restructurer les thématiques au sein de l'équipe au bout d'une période probatoire. La visibilité internationale, qui repose sur peu d'acteurs, gagnerait à être améliorée en intégrant de plus en plus les jeunes chercheurs.

L'unité, pour rester compétitive, doit veiller à maintenir voire renforcer sa politique en termes de ressources humaines aussi bien en direction de doctorants, post-doctorants que de postes permanents.

3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'UMR fait état d'une remarquable production scientifique sur un plan aussi bien quantitatif (149 publications originales, soit environ 4 publications/an/ETP) que qualitatif (18 et 30 % des publications ont un impact facteur respectivement > 7 et 5 dont 1 New Eng J Med (IF=56), 1 J Clin Oncol (IF=18), 1 J Am Chem Soc (IF=10,7) signés en premier/dernier auteur par un membre de l'unité. De plus, 13 chapitres d'ouvrage, 77 présentations à des congrès sur invitation, et plus de 200 autres communications ont aussi été réalisés. Une production scientifique purement "clinique" (93 au total dont 1 Lancet (IF=39), 1 Lancet Oncol (IF=25) en premier/dernier auteur) est également à porter au crédit de l'unité qui est soit motrice (les cliniciens de l'unité sont investigateurs coordonnateurs de 3 protocoles cliniques) soit simplement associée à cette recherche clinique.

S'agissant de recherche de transfert, les travaux sont publiés le plus souvent dans des journaux de spécialité, parfois dans des journaux plus généralistes. Ces publications concernent principalement les nouveaux outils pour la délivrance de médicaments innovants, et l'identification de nouvelles cibles, notamment dans les cancers à oncogènes de jonction (cf plus loin analyse détaillée équipe par équipe). Cette recherche est aussi à fort potentiel de valorisation puisque l'unité a déposé un nombre important de brevets (9 dont 3 qui sont exploités).

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Le laboratoire bénéficie d'une excellente visibilité et notoriété (notamment dans le domaine de l'électroporation et l'électrochimiothérapie (ECT) où il est l'un des leaders mondiaux) attestées par les nombreuses interactions locales, nationales et surtout internationales et par les nombreuses conférences invitées dans des manifestations internationales données notamment par son directeur. De par sa forte activité translationnelle et son ancrage dans l'IGR, il interagit avec le département chirurgie (ECT et essais cliniques), imagerie (radiothérapie métabolique par l'iode 131) et oncologie pédiatrique (biopsies), et le SIPAM (service interdépartemental de pharmacie et d'analyses des médicaments) qui est dirigé par un membre de l'UMR. Il interagit aussi avec les autres unités de recherche CNRS ou INSERM de l'IGR, en particulier avec les UMR CNRS 8126 (microscopie électronique), 8122 (assistance pour l'électrotransfert de gènes) et 8200 (projet radiothérapie métabolique par l'iode 131). De plus, l'unité a aussi de nombreuses interactions avec les plates-formes de l'IGR (imagerie, animalerie, bioinformatique, génomique/transcriptomique et métabolomique).

L'unité interagit avec de nombreux laboratoires français et étrangers (collaborations bilatérales dans le cadre des programmes Hubert Curien) et surtout avec divers centres européens d'électrochimiothérapie. Sous l'impulsion de son directeur, elle a mis en place un laboratoire européen associé « Effets des impulsions électriques en Biologie et Médecine » (LEA EBAM) avec la Slovénie en 2011. Par ailleurs, l'unité est impliquée dans plusieurs consortia internationaux (International Bioelectrics, ITCC « Innovative therapies for children with cancer », et transatlantique RAPID).

Outre l'affiliation à un Labex (LaSIPS) et un IDEX (Paris-Saclay) dans le cadre des investissements d'avenir, l'unité a été très efficace pour l'obtention de financements nationaux (8 ANR dont 3 en tant que coordinateur, 1 ANSES, 1 INCa) et internationaux (3 EU FP6 dont 1 réseau d'excellence), et une action européenne COST sur l'électroporation qui réunit 150 laboratoires de 34 pays. Elle a également co-organisé deux congrès internationaux liés à l'ECT.

A noter que le directeur de l'unité a reçu la médaille 2012 de l'URSI-France (Union internationale de RadioSciences), sous l'égide de l'Académie des Sciences et a été élu président de l'association européenne de bioélectromagnétisme. Il a en effet joué et garde toujours un rôle moteur dans le développement de l'ECT et son application clinique dans divers pays. Cette technique ECT est actuellement disponible et enregistrée (remboursable) dans 8 pays et plusieurs milliers de patients ont d'ores et déjà bénéficié d'un tel traitement, ce qui constitue un « must » pour toute recherche translationnelle à visée thérapeutique.



Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

L'unité entretient des relations conséquentes avec le monde industriel qui se sont concrétisées par un accord de collaboration avec la société BioAlliance (hébergement d'un chercheur de cette société), des prestations de services pour diverses sociétés ainsi que des partenariats avec de grandes entreprises telles qu'EDF et divers laboratoires pharmaceutiques (Servier, Roche, Sanofi, Bristol-Myers-Squibb, Pharmamar).

Les 9 brevets (dont 3 exploités sur l'électrochimiothérapie) issus des travaux de l'unité témoignent aussi du fort potentiel de valorisation des recherches menées par l'unité. L'unité a été à l'origine du « Cliniporateur », un électroporateur utilisé en clinique, et reste sollicitée pour le développement de tels instruments.

Sur le plan socio-culturel, les cliniciens de l'unité ont de nombreuses relations avec les associations caritatives ou de patients (Etoile de Martin, TIGRE (Tumeurs IGR Enfants), Tous avec Clément...) et les médias (couverture des recherches réalisées en oncologie pédiatrique). Un projet d'intégration de l'action des associations de parents et de celles des chercheurs est actuellement financé par le Conseil Régional d'Ile de France (projet PICRI en cours).

Appréciation sur l'organisation et la vie de l'unité

Le laboratoire a une organisation très classique avec une équipe de direction assistée d'un conseil de laboratoire, un assistant de prévention, une correspondante formation, une personne compétente en radioactivité et un responsable informatique. Les stratégies scientifique et financière sont construites lors de réunions des responsables de projet de l'UMR, avec l'aval du conseil de laboratoire qui a opté pour une mutualisation des moyens. Les équipements acquis sur ressources propres sont mis à disposition de toute l'unité. L'animation scientifique de l'unité se fait au travers de réunions hebdomadaires avec tous les membres de l'unité.

La très bonne production de l'unité en termes de publications et de valorisation et le nombre de publications communes (8) entre les 2 équipes valident la pertinence de cette organisation. Cette politique a aussi resserré les liens entre les membres permanents de l'unité et leur a permis très logiquement de mieux se structurer en 2 équipes pour le prochain quinquennal. En plus des réunions « unité », des réunions d'équipe seront aussi prévues.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Les membres de l'UMR ont une très forte activité d'enseignement à divers niveaux (responsabilités pédagogiques et administratives) à l'Université Paris-Sud. Ils ont notamment eu un rôle pilote pendant plusieurs années dans l'Institut de Formation Supérieure BioMédicale qui est installé à l'IGR et constitue un pôle de formation par la recherche reconnu comme formation d'excellence par plusieurs organismes de recherche. Ils sont aussi impliqués dans des modules d'enseignement d'autres universités ainsi que dans divers enseignements de type DIU (Diplôme Inter-Universitaire) de portée nationale. Les membres de l'unité organisent (ou participent à) aussi des écoles internationales, notamment européennes. Ces activités, associées à la renommée de l'UMR, ont permis d'attirer de nombreux stagiaires de divers niveaux, doctorants, post-doctorants et chercheurs (plus d'une centaine dont environ 30% d'étrangers, principalement des étudiants ERASMUS provenant de divers pays).

En ce qui concerne la formation doctorale, 20 thèses ont été soutenues durant la période et 10 sont cours. Ces doctorants sont affiliés à 3 Écoles Doctorales (ED), principalement à l'ED n°425 (Innovation thérapeutique), et secondairement à l'ED418 (Cancérologie : Biologie, Médecine, Santé) et à l'ED n°419 (Biosigne : signalisation et réseaux intégratifs en biologie). Ce fait relativement inhabituel est en rapport avec la diversité thématique de l'unité. Plusieurs thèses ont été réalisées en co-tutelle ou co-direction avec des universités/universitaires étrangers. Enfin, la bonne réputation du laboratoire contribue très clairement à une bonne insertion des doctorants après leur thèse (recrutements comme chercheurs ou enseignants-chercheurs, carrière hospitalière ou hospitalo-universitaire, industrie biotechnologique, post-doctorats à l'étranger). L'entretien du comité d'experts avec le directeur de l'ED n°425 a confirmé le très bon suivi des doctorants et la très bonne formation doctorale dispensée par l'unité.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les objectifs des recherches proposées par l'UMR 8203 pour les 5 années à venir s'inscrivent dans la continuité des recherches menées dans le présent contrat. Ces recherches reposent toujours sur des questionnements scientifiques importants et visent le développement de stratégies thérapeutiques innovantes anti-cancéreuses. L'organisation et la structuration de l'unité en deux équipes avec des thématiques distinctes (cf plus loin analyse équipe par équipe), logiques au vu des différences d'approches et de thématiques qui ont émergé dans le quadriennal antérieur, devraient lui être profitables.



Un point important à souligner pour la cohésion de l'unité est l'existence de projets communs entre les 2 équipes soit en cours soit nouveaux. Ces projets fédérateurs concernent (I) la pharmacocinétique de nouveaux médicaments utilisés en oncologie pédiatrique, (II) la vectorisation de siRNA dirigés contre les séquences de jonction des tumeurs étudiées à l'aide de nanodiamants ou par squalénisation (ANR Nanosqualonc), un projet qui vise à une médecine personnalisée en oncologie, (III) les relations entre différenciation/facteurs de transcription thyroïdiens et radiothérapie métabolique par l'iode 131, et (IV) le potentiel oncogénique des récepteurs olfactifs (projet basé sur une publication toute récente de l'équipe 1 et des résultats récents de l'équipe 2).

Toutefois l'hétérogénéité des deux équipes tournées, pour l'une, vers des approches technologiques, pour l'autre, vers des outils de classification moléculaire et la recherche de cibles, induit une dispersion inévitable des projets. Une identification des projets les plus prometteurs devrait être faite rapidement afin de focaliser l'unité sur un nombre restreint de projets fédérateurs et ainsi d'éviter de disperser les forces et de maintenir sa cohésion.



4 • Analyse équipe par équipe

Équipe 1 : Vectorologie des Acides Nucléiques et des Médicaments Anticancéreux

Nom du responsable : M. Lluis MIR (coordinateur) et M. Karim BENIHOUD (coordinateur adjoint)

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	2	2
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	3	3
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	7,5	7,5
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	1	4
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	2,5	1
TOTAL N1 à N6	16	17,5

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	5	
Thèses soutenues	13	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	3	
Nombre d'HDR soutenues	1	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	4	4

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe 1 est l'équipe « historique » de l'UMR. Ses recherches sont centrées sur la vectorisation d'acides nucléiques et d'agents anticancéreux via des stratégies dites virale, chimique et physique.

En vectorologie virale (notamment adénovirale), l'équipe développe des stratégies de modification génétique de la capsid virale pour le contrôle du tropisme viral et de la toxicité hépatique et pour une nouvelle approche de vaccination utilisant des vecteurs présentant des épitopes hétérologues insérés dans leur capsid (epitope display). Un autre fait marquant est le développement d'adénovirus oncolytiques à réplication conditionnelle pour le traitement de carcinomes coliques, et de leur association avec un inhibiteur d'histone déacétylase.

En vectorologie chimique, l'équipe s'intéresse au développement de vecteurs synthétiques pour l'administration de siRNA ou d'agents anti-cancéreux. Ces approches concernent la squalénisation de siRNA et de médicaments anticancéreux, le développement de nanoparticules cationiques à cœur de diamant et recouvertes de siRNA, et la vectorisation de busulfan par des nanoparticules de carboxylates de fer nanoporeux.

En vectorologie physique, l'équipe mène des recherches fondamentales et appliquées de haut niveau sur l'électroporation. Les études ont pour but d'augmenter la compréhension des effets des impulsions électriques en utilisant des outils très sophistiqués. L'équipe s'est ainsi dotée d'un appareil unique au monde délivrant des impulsions de 10 à 100 ns et d'une tension de sortie de 18 000 volts, couplées à des biopuces. L'équipe est pionnière dans l'électroporation avec des impulsions de 10 ns les obligeant de réévaluer les mécanismes d'électrotransfert. Elle a réalisé toute une série de « premières » avec I) l'exposition de cellules à des champs électriques très élevés ultrarapides (300 kV/cm, 10-100 ns) et la démonstration de l'électroporation de cellules avec une seule impulsion de 10 ns, remettant ainsi en cause les mécanismes supposés de ce phénomène, II) le développement d'un microscope DRASC (à diffusion RAMAN anti-Stokes cohérente) à champ large et ses premières utilisations pour examiner les changements dans la membrane de la cellule pendant des impulsions de 10 ns, III) la mise en évidence de réactions chimiques (oxydation des lipides) lors de l'électroporation, avec élaboration d'une théorie de l'électroporation et la première preuve expérimentale de l'existence de « pores » dans la membrane lipidique durant les impulsions (pour le passage d'acide nucléique). Un projet de recherche sur les cellules souches et leur reprogrammation par des méthodes électriques est également en cours.

L'équipe 1 explore donc 3 thèmes qui sont pilotés chacun par un scientifique de réputation nationale, voire internationale pour la vectorologie physique, domaine dans lequel l'équipe est leader mondial et qui fait la réputation de l'unité. Un point très positif est évidemment d'avoir 3 types de compétences en vectorologie au sein d'une même équipe, car cela devrait favoriser les recherches transdisciplinaires visant à combiner les 3 types de vectorisation.

L'équipe 1 a une production excellente avec 94 publications (dont 8 en collaboration avec l'équipe 2) dans des revues internationales à comité de lecture (notamment dans d'excellentes revues du domaine comme JACS, Small, Mol Ther, Bioelectrochemistry, Gene Ther, Vaccine, Hum Gene Ther, Chemistry), 10 chapitres dans des ouvrages collectifs et 9 brevets (dont 3 exploités en ECT). De plus, l'équipe affiche également 22 publications avec les cliniciens de l'IGR, ce qui, avec le nombre conséquent de brevets déposés, atteste du fort potentiel translationnel des recherches effectuées par l'équipe.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Le rayonnement et l'attractivité académiques de cette équipe sont clairement très forts, en particulier grâce au thème « vectorologie physique » porté par le directeur de l'unité. Au travers des 2 autres thèmes, l'équipe est aussi engagée dans de nombreuses collaborations et rôles internationaux.

Il est en particulier à relever I) les nombreuses collaborations bilatérales (programmes Hubert Curien) avec la Croatie, la Hongrie, la Roumanie, la Slovénie, l'Irlande, la Lituanie, II) le nombre très important d'invitations (62) dans des conférences internationales qui sont surtout à porter au crédit du directeur de l'unité, III) l'affiliation au Labex LaSIPS (sciences de l'ingénierie et des systèmes) et à l'Idex Paris-Saclay, IV) l'obtention de 6 contrats ANR (dont 2 comme coordinateur) et plusieurs autres contrats publics (ANSES, Conseil Général du Val de Marne et Conseil Régional de l'Île de France-Pôle de compétitivité MEDICEN ; INCa ; PRES Universud ; InnaBioSanté) ou par des associations caritatives (ARC, Association pour la recherche médicale Leyla, ArchiMed), V) la création et la codirection par le directeur de l'unité/responsable d'équipe du Laboratoire Européen Associé EBAM (4 équipes françaises et 2 laboratoires slovènes) soutenu et financé par l'INSB CNRS, VI) le rôle clé du directeur de l'unité dans le

réseau européen COST sur l'électroporation, avec comme conséquence l'organisation de colloques internationaux, l'accueil de chercheurs et stagiaires étrangers, VII) la coordination du contrat européen « Angioskin » et la participation au réseau d'excellence « CLINIGENE » du 6^e PCRD, VIII) la présidence de l'European Bioelectromagnetic Association depuis 2011, et IX) l'obtention de la médaille 2012 de l'URSI-France décernée par l'Académie des Sciences.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

Les recherches menées par cette équipe permettent évidemment de très nombreuses interactions avec l'environnement social, économique et culturel dans lesquelles elle s'est engagée. Cette équipe est clairement très bonne sur ce plan, notamment en ce qui concerne les relations avec des partenaires industriels (17 contrats industriels avec notamment EDF (8 contrats), SERVIER, BioAlliance, IGEA (qui commercialise le Cliniporator), InterRNA; (3 contrats), et le dépôt (9) et l'exploitation (3) de brevets.

Pour les retombées socio-culturelles, outre les articles de vulgarisation, il faut insister ici sur l'excellence des contacts avec le milieu médical, évidemment à l'intérieur de l'IGR, mais aussi avec divers centres européens de cancérologie.

Appréciation sur l'organisation et la vie de l'équipe

Voir plus haut les commentaires sur l'unité correspondant à cet item.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Voir plus haut les commentaires sur l'unité correspondant à cet item.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet concerne fort logiquement la poursuite des études fondamentales entreprises dans le cadre des 3 stratégies de vectorisation virale, chimique et physique et de leurs applications au traitement du cancer.

Pour la vectorologie physique, l'étude des mécanismes d'interaction des champs électriques et électromagnétiques avec les objets biologiques vivants est notamment envisagée. Il s'agit en particulier (I) d'utiliser l'électrotransfert pour générer des facteurs de dédifférenciation (reprogrammation des cellules souches) et (II) d'analyser l'immunogénicité de la mort mitotique induite par l'électrochimiothérapie. Ces recherches visent aussi à l'unification des mécanismes d'interaction des champs électromagnétiques (sauf statique) avec les objets biologiques, l'hypothèse principale étant que la membrane se comporte comme une antenne de réception (mémoire, amplification).

Pour la vectorologie virale, il est envisagé de définir les bases moléculaires de l'immunogénicité des adénovirus présentant des épitopes insérés dans leur capsid, de continuer le développement de la radiothérapie métabolique à l'iode 131 après transfert du gène NIS par des adénovirus oncolytiques et de poursuivre la recherche de traitements synergiques entre adénovirus oncolytiques et chimiothérapie.

Pour la vectorologie chimique, les recherches concerneront essentiellement l'utilisation de nanoparticules formées avec des squalènes cationiques ou des squalènes couplés de façon covalente à des siRNA et aussi l'utilisation de nanoparticules à cœur de diamant.

Deux aspects sont particulièrement attractifs ici : le caractère translationnel de ces diverses approches et les possibilités éventuelles de synergie entre les divers types de vectorisation. Dans une approche coordonnée des trois stratégies de vectorisation, plusieurs projets communs fédérateurs sont ainsi envisagés : (I) virus et impulsions électriques soit microseconde perméabilisant la membrane plasmique (pénétration) soit nanoseconde modifiant les compartiments intracellulaires (expression du transgène), (II) stratégies vaccinales combinant virus et électrotransfert (de plasmides), (III) nanoparticules et impulsions électriques, avec en particulier l'utilisation de nanodiamants.

Enfin, l'équipe s'engage aussi dans divers projets avec l'équipe 2, qui ont été explicités plus haut dans le paragraphe correspondant au projet de l'unité.



Conclusion

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

Cette équipe a obtenu d'excellents résultats et est sans aucun doute pionnière dans le domaine de la vectorologie physique avec une très bonne visibilité nationale et internationale. Les nouvelles stratégies envisagées dans les domaines de la vectorologie virale et de la vectorologie chimique devraient aussi permettre de développer une recherche appliquée de haute qualité, notamment en lien avec la vectorisation physique. Les projets envisagés sont clairement posés et sont en continuité avec les axes de recherche précédents. Ils devraient notamment permettre à l'équipe de maintenir son leadership international dans le domaine de la vectorologie physique. Fait rarissime, l'équipe réunit en son sein des expertises et des compétences uniques qui concernent les trois stratégies de vectorisation, ce qui est une opportunité pour développer des approches coordonnées et originales de vectorisation.

L'équipe peut aussi s'appuyer sur un réseau important de collaborations internationales, sa forte composante recherche translationnelle avec des applications biomédicales, sa localisation au sein de l'IGR et sa proximité avec le milieu médical et clinique, ce qui lui permettra de développer une meilleure recherche transdisciplinaire.

▪ *Points faibles et risques liés au contexte :*

Etant donné les effectifs relativement limités de l'équipe, il y a un risque de dispersion des forces sur de trop nombreux projets et de perte de cohésion de l'équipe.

▪ *Recommandations :*

Au vu de l'excellence de l'équipe, le projet de recherche envisagé apparaît faisable en termes de compétence et de financement. Cependant, étant donné la taille relativement limitée de l'équipe et le nombre important de projets, il faudra sans doute renforcer l'équipe, hiérarchiser les projets et/ou se focaliser le mieux possible sur les projets les plus porteurs pour que le creuset d'excellence scientifique de l'équipe puisse pleinement se manifester et que la cohésion de l'équipe puisse être préservée. Pour consolider l'équipe, il faudra veiller à conduire une politique efficace et offensive pour le recrutement de permanents et de post-doctorants. Enfin, la mise en place de collaborations avec l'équipe 2 apparaît indispensable pour maintenir la cohésion de l'ensemble de l'UMR.



Équipe 2 : Nouvelles Thérapies Anticancéreuses

Nom du responsable : M^{me} Liliane MASSADE (coordinatrice) et M. Jacques GRILL (coordinateur adjoint)

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	2	3
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	1	2
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	9,5	9,5
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	2	1
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	0,5	
TOTAL N1 à N6	15	15,5

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	5	
Thèses soutenues	7	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	2	
Nombre d'HDR soutenues	1	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	4



• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Les recherches de l'équipe concernent I) l'identification de nouvelles thérapies anticancéreuses pour les cancers à oncogène de jonction et II) les cancers du système nerveux chez l'enfant.

En ce qui concerne les recherches fondamentales et thérapeutiques sur les cancers à oncogène de jonction (cancer papillaire de la thyroïde et récemment cancer de la prostate), l'équipe s'est focalisée sur l'étude des mécanismes d'action moléculaires d'un facteur de transcription (TTF-1) impliqué dans la différenciation thyroïdienne et sur le développement d'une nouvelle approche thérapeutique par des siRNA vectorisés dégradant les produits des oncogènes de jonction. Le choix des modèles de cancers à oncogène de jonction/fusion est très cohérent. Les chercheurs de l'équipe proposent d'y inclure le thème des cancers de la prostate, pour lequel des translocations ont été identifiées. La place exacte de cette sous-thématique n'est pas absolument claire, ni les liens avec des laboratoires partenaires et/ou des chercheurs cliniciens plus spécialisés dans ce domaine. La hiérarchisation de ce nouveau thème dans la stratégie globale de l'équipe et de l'unité sera sans doute à travailler dans les années à venir. Notons que le cancer de la prostate est par ailleurs une des tumeurs où les traitements locorégionaux innovants sont en développement.

En ce qui concerne les recherches sur les tumeurs du système nerveux de l'enfant (tumeurs gliales et neuroblastomes), l'équipe développe une stratégie intégrée i) en menant des recherches de biomarqueurs par bioinformatique en utilisant la méthode « multiway » et des recherches de cibles thérapeutiques par « CGH array », et ii) en mettant en place des modèles précliniques originaux à partir de tumeurs fraîches, des cellules souches tumorales, xénogreffes orthotopiques de neuroblastomes métastatiques ou de gliomes du tronc cérébral. Ces modèles précliniques originaux sont exploités pour tester des nouveaux médicaments et analyser les mécanismes de résistance in vivo à certains médicaments.

Sur le plan quantitatif, l'équipe a une excellente production : 63 publications (dont 8 en commun avec l'équipe 1), 72 publications cliniques (qui ont été effectuées en collaboration avec le département de cancérologie de l'enfant et de l'adolescent de l'IGR mais dont 27 ont été signées en premier/dernier auteur par un membre de l'équipe), 3 chapitres d'ouvrage et 73 conférences (dont une quinzaine d'invitation) et communications à des congrès. La production scientifique est d'excellente qualité à la fois dans des revues de spécialité et parfois dans des revues généralistes. Il faut notamment relever des publications en premier/dernier auteur dans des revues comme New Eng J Med, Lancet, Lancet Oncol, J Clin Oncol, Clin Cancer Res, Cancer Res, et des participations à des publications dans Cancer Cell et Lancet Oncol.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Le rayonnement scientifique et l'attractivité académique de l'équipe sont importants, au niveau national et international (EU, extra EU, USA), avec l'obtention de nombreux financements et le pilotage ainsi que la participation à d'importants consortia (Dana Farber Cancer Institute and Broad Institute, Royal Marsden Hospital, DKFZ à Heidelberg, Karolinska Institutet, Oregon Health Science University, McGill University, Groupement De Recherche International (GDRI) Franco-Russo-Ukrainian-Latvian-Armenian "From Molecular to Cellular Events in Human Diseases"). L'équipe mène aussi depuis 2009 une collaboration fructueuse au niveau national avec l'Institut Galien Paris-Sud (ERC senior grant) pour vectoriser les siRNA et les molécules antinéoplasiques. L'attractivité est aussi attestée par 19 contrats institutionnels (4 ANR dont 1 en tant que coordinateur, partenaire d'un ERC advanced grant, INCa, European Network for Cancer research in Children and Adolescent, Cancéropole, Wellcome Trust and Cancer Research UK, The Cure starts Now - USA.)

Les membres de l'équipe participent à des recrutements de chercheurs étrangers (Brésil, USA, Allemagne, Italie) et effectuent des expertises pour les appels d'offre de recherche de Cancer Research UK, de la Brain Tumor Foundation au Royaume Uni, du NCI aux USA ou de la KWF aux Pays-Bas ; point notable, ils participent aussi à la direction du consortium européen ITCC « Innovative Therapies in Children with Cancer » pour l'accès aux molécules actives pour les études précliniques et le développement précoce en Phase I et II ainsi qu'au programme ENCCA (FP7).



Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

Les interactions avec l'environnement sont importantes tant localement avec les équipes cliniques de l'IGR, du fait de la participation de cliniciens à l'équipe, qu'avec des partenaires industriels et des consortia internationaux. Ainsi, l'équipe 2 a déposé un brevet (en commun avec l'équipe 1) et affiche 9 contrats privés, non seulement avec des sociétés pharmaceutiques (Bayer, SFCE, Lilly & Sanofi Aventis, Wyeth, Hoffman-La Roche) mais même aussi avec des entreprises en-dehors du monde de la Santé (GDF Suez). Certains membres de l'équipe effectuent des expertises auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

Sur le plan socio-culturel, les cliniciens de l'équipe multiplient leurs efforts en direction des familles et associations de patients (Etoile de Martin, TIGRE, ...) et des médias (couverture des recherches réalisées en oncologie pédiatrique). Un projet d'intégration de l'action des associations de parents et de celles des chercheurs est actuellement financé par le Conseil Régional d'Ile de France (projet PICRI en cours).

Appréciation sur l'organisation et la vie de l'équipe

Voir plus haut les commentaires sur l'unité correspondant à cet item.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Voir plus haut les commentaires sur l'unité correspondant à cet item.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

L'équipe se propose de concentrer les recherches sur (I) le rôle des facteurs de transcription thyroïdiens dans la différenciation et dans la réponse à la radiothérapie métabolique par l'iode 131 (ce dernier point en interaction avec l'équipe 1), (II) le rôle et effets des siRNA TMPRSS2-ERG combinés aux anti-androgènes dans le traitement des tumeurs prostatiques (interaction avec l'équipe 1), (III) l'analyse des oncogènes de jonction/fusion dans les cancers pédiatriques du SNC, notamment les gliomes, (IV) l'identification et la validation de biomarqueurs pronostiques dans les tumeurs cérébrales pédiatriques, (V) le développement de nouveaux modèles précliniques de tumeurs cérébrales, (VI) les études précliniques de nouveaux médicaments destinés notamment aux tumeurs gliales. De plus, (VII) des projets collaboratifs internationaux sont aussi envisagés (en particulier avec l'Université McGill, Montréal). Ces projets portent sur les gliomes infiltrants du tronc (codirection du consortium transatlantique RAPID pour le criblage des médicaments) et les épendymomes (direction du consortium européen BIOMECA), et dans le développement de nouveaux médicaments pour les cancers pédiatriques au travers du consortium ITCC.

Ce projet est vaste et touche des domaines variés. En effet, toute une série de projets (7) sont indiqués avec plusieurs sections qui pourraient être présentées davantage en interaction. Bien que l'équipe soit multidisciplinaire, et ait largement démontré sa capacité à se mettre en réseau, la diversité des thèmes expose néanmoins à un risque de fragmentation des efforts ; le budget comme les moyens de l'équipe suggèrent donc qu'il serait important de focaliser ou peut-être de hiérarchiser les objectifs. S'il paraît en effet utile de diversifier les champs de recherche au sein des mêmes thèmes (carcinomes thyroïdiens, tumeurs cérébrales de l'enfant, qui sont des thèmes remarquablement bien couverts) et d'identifier des pistes d'ouverture comme cela est proposé, il sera aussi utile de prévoir un calendrier pour la réalisation des projets (en fonction des moyens humains disponibles et des résultats des 2 programmes phares de l'équipe).

Les interactions avec l'équipe 1 existent mais pourraient être encore davantage développées et plusieurs perspectives dans ce sens sont ouvertes. Les interactions avec des groupes parisiens très actifs sur des thématiques voisines ont par ailleurs été évoquées lors de la visite sur site. L'interaction avec des équipes de recherche clinique sur le cancer de la prostate, solides sur l'IGR, devrait aussi être envisagée.



Conclusion

- *Points forts et possibilités liées au contexte :*

L'équipe 2 est très productive, jouit d'une très bonne visibilité, est très bien insérée dans son environnement, dispose d'un très bon ancrage au sein de l'unité (interactions avec l'équipe 1 qui sont surtout visibles avec le thème vectorologie chimique) et de l'IGR, de bons réseaux de collaborations nationales et internationales, et d'un très bon niveau de financements académiques et industriels. Elle présente une recherche translationnelle avec des projets originaux. La composition de l'équipe formée de chercheurs et de cliniciens-chercheurs est un atout pour mener des recherches translationnelles. Cette association au sein d'une même équipe est judicieuse car elle combine des expertises scientifiques qui permettent de mener à bien les études sur les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans l'oncogenèse des tumeurs solides à oncogène de jonction et des tumeurs pédiatriques, et leur utilisation potentielle en thérapeutique humaine.

- *Points faibles et risques liés au contexte :*

Le projet à cinq ans proposé, bien qu'il soit ambitieux et original, est cependant vaste, même pour une équipe aussi active. Il y a là-aussi un risque de dispersion des forces et de perte de cohésion de l'équipe.

- *Recommandations :*

Pour maintenir la compétitivité de l'équipe, il est nécessaire de mieux focaliser et/ou de prioriser les différents projets de recherche, ou au moins de les cadencer dans le temps pour les livrables. De même, les projets de recherche doivent être un peu plus intégratifs au niveau de l'équipe elle-même afin de mieux exploiter les expertises des membres et de préserver sa cohésion. Ceci pourrait être fait aussi bien au niveau de la recherche de nouvelles cibles que de la mise en place de stratégies thérapeutiques innovantes. Les collaborations avec l'équipe 1 méritent aussi d'être développées pour une bonne cohésion de l'ensemble de l'unité.



5 • Déroulement de la visite

Date de la visite

Début : Jeudi, 5 décembre 2013 à 08h30
 Fin : Jeudi, 5 décembre 2013 à 17h30

Lieu de la visite

Institution : Institut Gustave Roussy
 Adresse : 114, rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif

Déroulement ou programme de visite

08h30-08h45	Présentation de l'agence par le délégué scientifique de l'AERES (DS) au comité d'experts (huis clos)
08h45-09h00	Présentation du comité d'experts et de l'AERES par le DS devant l'unité
09h00-10h00	Présentation générale de l'unité (bilan/projet) par le directeur puis discussion
10h00-10h20	Pause
10h20-11h10	Audition équipe 1 : Vectorologie des Acides Nucléiques et des Médicaments Anticancéreux
11h10-12h00	Audition équipe 2 : Nouvelles Thérapies Anticancéreuses
12h00-12h30	Rencontre avec les représentants de l'Université de Paris-Sud, CNRS et IGR <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i>
12h30-13h30	Déjeuner autour de posters
13h30-13h50	Rencontre avec les ITA titulaires et CDD <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i>
13h50-14h10	Rencontre avec les doctorants, post-doctorants et/ou CDD « chercheurs » <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i>
14h10-14h30	Rencontre avec les enseignants-chercheurs et chercheurs (sans la direction) <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i>
14h30-14h45	Rencontre avec le directeur de l'École Doctorale (ou son représentant) <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i>
14h45-15h00	Débriefing <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i>
15h00-15h20	Rencontre avec la direction de l'unité <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i>
15h20-17h30	Réunion du comité d'experts à huis clos <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i>

Points particuliers à mentionner

M. Eric SOLARY représentant l'Institut Gustave Roussy, établissement partenaire, a assisté à l'entretien entre le comité d'experts et les représentants des tutelles de l'unité.



6 • Observations générales des tutelles

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 25 février 2014

N/Réf. : 29/14/JB/LM/AL

Objet : Rapport d'évaluation d'unité de recherche
N° S2PUR150007939

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le 5 février dernier, le rapport d'évaluation de l'unité de recherche -
VECTOROLOGIE ET THÉRAPIES ANTICANCEREUSE- n° S2PUR150007939 et je vous en remercie.

L'université prend bonne note de l'appréciation et des suggestions faites par le Comité.

Les points à améliorer seront discutés avec le directeur d'unité dans un esprit constructif pour l'avenir de
la recherche à l'université.

Vous trouverez en annexe les éléments de réponse de Monsieur Luis MIR, Directeur de l'unité de
recherche.

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


UNIVERSITÉ
PARIS
SUD
Jacques BITTOUN
Président
PRÉSIDENCE
Bâtiment 300
91405 ORSAY cedex



UMR 8203 Vectorologie et Thérapeutiques Anticancéreuses

A Villejuif le 20 Février 2014

Objet : Réponse au rapport sur l'évaluation de l'UMR 8203 préparé par le comité de visite de l'AERES

Observations de portée générale

La direction de l'UMR 8203 voudrait tout d'abord saluer le travail effectué par le comité de visite de l'AERES et remercier le comité pour le rapport, très détaillé et complet, qu'il a préparé.

Nous remercions aussi le comité d'avoir accepté et entériné la proposition de restructuration en deux équipes que nous avons faite. De plus, nous sommes reconnaissants au comité pour les termes utilisés pour juger cette proposition : « *Il faut également saluer la politique clairvoyante de restructuration en 2 équipes* ».

C'est dans ce contexte que nous adoptons entièrement les recommandations du comité (page 4 - fin de l'avis global sur l'unité) : la direction de l'UMR s'engage effectivement à « *veiller à la cohésion de l'unité à la fois par l'organisation de l'unité (avec notamment la poursuite des actions de recrutement) et par la recherche de synergies scientifiques non seulement intra-équipes mais aussi inter-équipes* ». Il faut noter que le comité lui-même a listé l'existence de ces synergies inter-équipes dans le premier paragraphe de la page 8 du rapport. Ces projets transversaux seront effectivement soutenus et développés. Il est clair pour la direction de l'UMR que la cohésion de l'unité passe aussi par la cohésion de chacune des deux équipes et la focalisation des recherches autour des thèmes d'excellence de chacune des équipes, et nous sommes très sensibles aux recommandations du comité à ce sujet.

Nous comptons aussi sur le soutien des tutelles pour pouvoir mener à bout la recommandation (pages 4 et 5) concernant les actions de recrutement, renforcée en page 12, « *il faudra veiller à conduire une politique efficace et offensive pour le recrutement de permanents et de post-doctorants* »).

Nous avons aussi bien pris acte du conseil du comité concernant la possibilité d'un risque de dispersion des forces (pages 12 et 16) : non seulement la direction veillera à ce que cela ne se produise pas, mais le renforcement espéré en termes de recrutement de permanents et de post-doctorants nous aidera à éviter cet écueil.