Ischémie reperfusion en transplantation d'organes: mécanismes et innovations thérapeutiques

Rapport Hcéres

▶ **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Ischémie reperfusion en transplantation d'organes: mécanismes et innovations thérapeutiques. 2011, Université de Poitiers, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02030804

HAL Id: hceres-02030804

https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02030804

Submitted on 20 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Ischémie-reperfusion en transplantation d'organes

sous tutelle des établissements et organismes :

Université de Poitiers

INSERM

Octobre 2010

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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Ischémie-reperfusion en transplantation d'organes

sous tutelle des établissements et organismes :

Université de Poitiers

INSERM

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Octobre 2010

Unité

Nom de l'unité : Ischémie-reperfusion en transplantation d'organes

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement :

Nom du directeur : M. Thierry HAUET

Membres du comité d'experts

Président :

M. Bernard CHARPENTIER, Kremlin-BIcêtre, Université Paris 11

Experts :

M. Alain LEMOINE, Bruxelles, Université Libre de Bruxelles

M. Hervé MAL, Paris, Université Paris 7

M. Dirk VAN RAEMDONCK, Louvain, Université catholique de Louvain

M. Denis GLOTZ, Paris, Université Paris 7

M. René FERRERA, membre du CNU, Lyon, Université Lyon 1

M. Alain BERDEAUX, membre de la CSS7 de l'INSERM, Paris, Université Paris 12

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Michel AUBIER

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

M. Olivier BONNEAU, Université de Poitiers

M. Jean-Pierre DEWITTE, CHU de Poitiers

Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

Visite le 13 Janvier 2011. La visite s'est parfaitement déroulée avec un respect parfait du programme prévu. Le Directeur actuel, M. Gérard MAUCO a présenté le bilan des deux dernières années, l'Unité ayant été renouvelée il y a 2 ans. Le directeur pressenti, M. Thierry HAUET a ensuite présenté les grandes lignes du projet de l'Unité, notamment son organisation, sa gouvernance, son implantaion sur le site et les plateaux techniques, notamment la plateforme « gros animal » INRA qui est un élément clé du projet. Chaque PI a ensuite présenté en détail son bilan et le projet scientifique qu'il développera au cours du prochain quadriennal.

- Historique et localisation géographique de l'unité et description synthétique de son domaine et de ses activités :

L'Unité est située sur le campus hospitalo-universitaire de Poitiers, à proximité du CHU. Sa création est dans la continuité de l'Unité dirigée par M. Gérard MAUCO. Son domaine d'activité est l'ischémie-reperfusion en transplantation d'organes et particulièrement rénale

- Equipe de Direction :

Le directeur proposé est M. Thierry HAUET qui est PU-PH de Biochimie

- Effectifs de l'unité :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	8	10
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1	1
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	8	11
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	11	10
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	13	13
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	13	13

2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global :

Unité monothématique jeune et dynamique, encore en montée en charge. Thématique importante, délaissée et donc à soutenir car représente un réel problème dans le cadre de la transplantion. La transversalité de la thématique peut exposer à une dispersion des questions scientifiques ce qui pourrait ralentir la marche vers l'excellence. Ce point important nécessite un recadrage de certains projets par le directeur de la future Unité.

La personnalité du directeur est un atout pour la cohésion, le dynamisme et la réussite du projet. Le comité tient à souligner la très bonne ambiance qui règne dans l'équipe, l'enthousiame des plus jeunes et la satisfaction des IATOS.

Cette demande d'Unité se doit d'être soutenue du fait de l'originalité de sa thématique, des modèles expérimentaux uniques qu'elle développe et de sa recherche translationnelle.

Avis très favorable.

- Points forts et opportunités :

La thématique est originale, peu représentée en France et doit être soutenue du fait de son importance en terme de santé publique. La recherche développée est à la fois transversale et translationnelle, avec un domaine d'expertise qui est unique au travers d'un modèle porcin de transplantation rénale qui permet un suivi à long terme multiparamétrique. Il existe une interdisciplinarité avec le CHU, l'Université et l'Industrie. Elle bénéficie d'un appui régional fort et des différents plateaux techniques du site notamment la plateforme INRA gros animal labellisée IBISA.

Le Directeur d'Unité proposé a mis en place un réseau européen d'expertise et de réflexion sur le thème de l'Unité. Il est un des leaders dans sa thématique et est reconnu sur le plan national. Il y a sur les deux dernières années une amélioration significative des publications. Il s'agit d'une équipe soudée et dynamique avec un avenir prometteur.

- Points à améliorer et risques :

Du fait de sa transversalité, la thématique expose au risque de dispersion des projets, ce qui est apparu au comité lors de la présentation. Ceci constitue un risque potentiel de perte d'efficacité et risque de nuire à l'ambition d'excellence.

Il n'y a qu'un seul chercheur EPST sans positionnement dynamique. Il est important que cette unité puisse recruter des chercheurs EPST.

Bien que l'unité bénéficie de contrats avec l'industrie et la région, il n'y a pas de contrat ANR ou Européen.

L'accueil de post-doc étrangers serait souhaitable.

- Recommandations au directeur de l'unité :

Continuer l'effort de recentrage thématique ;

Ouvrir l'unité vers l'International ;

Candidater à des appels d'offres internationaux.

- Données de production :

A1 : Nombre de produisants parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	9/9
A2 : Nombre de produisants parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	12/19
A3 : Taux de produisants de l'unité [A1/(N1+N2)]	100%
A4 : Nombre d'HDR soutenues	3
A5 : Nombre de thèses soutenues	5

3 • Appréciations détaillées :

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Depuis sa création, cette unité s'est structurée et a opéré des recrutements importants, renforçant l'aspect pluridisciplinaire et élargissant l'espace des compétences pour mener ses programmes. Cette équipe a dans son bilan démontré sa capacité à mener des projets de façon transversale, à la fois sur un plan fondamental avec l'étude des mécanismes impliqués dans le prélèvement, la conservation et la re-perfusion des organes et le passage à la clinique avec l'utilisation de solutions de conservation mises au point par cette équipe.

Elle a, dans ce contexte remis en cause des données dogmatiques, introduit le concept des solutions extracellulaires et évalué le rôle de polymère comme le polyéthylène glycol. Elle a étudié et comparé les effets et mécanismes de protection de différentes solutions ou molécules commerciales dans le cadre de contrats de recherche et de développement (une solution de préservation a été brevetée et est actuellement utilisée en clinique, et une licence d'exploitation est en cours de signature).

De la même manière, cette équipe a abordé des aspects physiopathologiques avec une démarche verticale comme l'évaluation du rôle de Translocator Protein (TSPO), anciennement Récepteur périphérique aux benzodiazépines. Après avoir mis au point des outils pour étudier cette protéine, elle a, pour cette partie, établi l'influence de l'ischémie reperfusion sur l'expression tissulaire dans le rein de TSPO et chercher à mettre en évidence l'aspect fonctionnel propre dans ce contexte et pour les tissus non impliqués dans la synthèse des stéroïdes mais exprimant TSPO.

Le bilan de l'unité met en perspective l'aspect translationnel puisque les travaux apportent à la fois les preuves de concept, permettent d'établir les mécanismes d'actions des molécules étudiés, établissent des modèles proches de la clinique (modèle de circulation régionale) permettant d'affiner les protocoles cliniques et répondant ainsi aux équipes cliniques.

Les travaux se sont matérialisés par des publications régulières dans les journaux les plus importants de la discipline. Elle a également augmenté le nombre de brevets déposés. Il faut noter que le nombre d'étudiants s'est également renforcé. Cette unité a également obtenu des contrats de financements par des organismes de premier plan (contrat ANR, OSEO) et également des organismes publics concernés (Agence de Biomédecine) et des sociétés scientifiques de la spécialité (Sociétés de Néphrologie et Société de Transplantation). D'autre part l'unité a obtenu des financements du réseau Centaure pour certains de ses projets. L'unité est actuellement en mesure de candidater sur des projets internationaux

D'une manière générale, la lisibilité nationale de l'unité est clairement établie dans son domaine d'expertise et pour ce qui est de la reconnaissance internationale, cette unité est actuellement positionnée dans les 3 ou 4 meilleures de la thématique au niveau international.

Il y a eu au cours du dernier quadriennal 37 publications signées en premier ou en dernier auteur. L'impact moyen des publications est autour de 4, le meilleur étant à 7.

L'unité a déjà largement démontré son savoir faire en matière de mise au point et de développement de modèles pré-cliniques pertinents (notamment porcin) et de modèles *in vitro* permettant d'approfondir les principales voies de signalisation impliquées dans les mécanismes mis en jeu au cours de la conservation (stress oxydant, apoptose, fibrose) responsables des retards de reprise de fonction et des altérations chroniques de fonction après transplantation rénale. Cet axe comporte des projets particulièrement attractifs.

Dans le cadre de l'amélioration des conditions de conservation et à partir des données obtenues des modèles expérimentaux, l'équipe a également développé des approches innovantes avec l'impact de nouvelles molécules (Hb de vers arénicole, inhibiteurs de la thrombine). Elle a, dans cette perspective, obtenu des résultats démontrant le rôle de ces molécules et a développé dans son projet les moyens de répondre à la question des mécanismes mis en jeu. Certaines de ces molécules rentrent en évaluation clinique avec la collaboration du CIC 802 (Poitiers).

Le projet IRTOMIT montre bien que les compétences complémentaires des membres de l'équipe sont parfaitement optimisées et que l'équipe a la maîtrise de nombreux outils dans différents domaines permettant la valorisations des modèles cellulaires et *in vivo*. Ces derniers par la proximité avec la situation en clinique, la durée de l'observation des animaux, les lignées en développement et les moyens technologiques constituent une originalité et une singularité nationale et internationale.

Cette équipe a dans son bilan démontré sa capacité à mener des projets de façon transversale, à la fois sur un plan fondamental avec l'étude des mécanismes impliqués dans le prélèvement, la conservation et la reperfusion des organes et le passage à la clinique avec l'utilisation de solutions de conservation mises au point par cette équipe. Elle a dans ce contexte remis en cause des données dogmatiques, étudié et comparé les effets et mécanismes de protection de différentes solutions ou de molécules dans le cadre de contrats de recherche.

La conjonction du projet IRTOMIT et de la plateforme labellisée IBiSA, avec le même directeur scientifique, permet l'émergence d'une structure unique en Europe, avec des possibilités de suivis sur 3 mois et au-delà des animaux, et donc des possibilités d'études sur la réponse au long terme, indispensable dans le domaine de la greffe.

- Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'unité de recherche dans son environnement :

L'unité a obtenu des contrats de financements par des organismes de premier plan (ANR, OSEO) et des organismes publics concernés (Agence de Biomédecine), des sociétés scientifiques de la spécialité (Sociétés de Néphrologie et Société de Transplantation). D'autre part l'unité a obtenu des financements du réseau Centaure pour certains de ses projets. L'émergence des prélèvements sur donneur décédés après arrêt cardiaque soumet les transplanteurs à la pression des industriels proposant des machines de perfusion d'organes et des techniques de circulation régionales normothermiques utilisables dès maintenant en clinique, techniques qui n'ont pas été confrontés à une expertise préclinique (ou tout au moins dont l'utilisation repose sur des données insuffisantes). En continuant les travaux déjà initiés, le projet IRTOMIT permet de répondre à la question de savoir si la mise en œuvre de ces techniques et machines particulièrement coûteuses sont légitimes, et par quels mécanismes elles agissent, afin d'améliorer leur conception et leur mise en oeuvre.

La capacité de l'équipe à fédérer les équipes travaillant dans le domaine est attestée par la création du réseau FLIRT (Paris La Pitié, Nantes, Lyon, Anvers, Bruxelles, Groningen, Marseille) créé par le porteur du projet, et l'équipe travaille sur la structure de ce réseau pour lui donner une dimension européenne (type COST). Cette unité a établi des liens avec d'autres unités sur des sujets frontières (IR et immunité innée) comme l'U643 (Nantes).

Prix et distinctions : Pas de prix ou distinction. Quelques invitations mais encore pas assez nombreuses à des congrès internationaux en tant qu'orateur invité.

Capacité à recruter des doctorants et des post-doctorants : Il n'y a actuellement aucun post-doc étranger dans l'Unité. Un gros effort est à faire dans ce domaine. Par contre, l'unité est parfaitement intégrée sur le site et est attractive sur le plan régional pour les doctorants

Participation à des programmes internationaux ou nationaux, existence de collaborations lourdes avec des laboratoires étrangers : En devenir avec en cours la structuration d'un réseau européen, cette équipe est actuellement positionnée 1ere française et dans les 3 ou 4 meilleures équipes de la thématique au niveau international.

Valorisation des recherches, et relations socio-économiques ou culturelles : 4 brevets dont 2 avec licence d'exploitation. Les relations avec le monde industriel sont importantes démontrant aussi la place de cette équipe dans la validation des concepts.

- Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'unité :

Pertinence de l'organisation de l'Unité, qualité de la gouvernance et de la communication interne et externe.

Excellente gouvernance et organisation. Excellente communication interne.

Bonne animation scientifique (journal club, data club…) et encadrement solide des doctorants.

Excellente implication dans 4 M2 et l'Ecole Doctorale dont un des membre de l'unité (M. G. MAUCO) est co-directeur.

- Appréciation sur le projet :

L'évaluation du projet scientifique "IRTOMIT" concerne une thématique importante et incontournable en transplantation, puisque l'ischémie reperfusion (IR) et la conservation des organes sont des éléments majeurs du processus. Le projet IRTOMIT répond à un important problème de santé publique concernant le rôle de la phase de conservation des organes en vue de leur transplantation et de leur devenir au long terme. Cette équipe est une des premières à avoir validé ce concept maintenant admis dans le milieu de la transplantation. Son expertise et son savoir faire ont été reconnus au cours de la récente expertise collective de l'Inserm « Transplantation d'Organes : Quelles voies de recherche » et le projet de l'équipe s'intègre totalement dans les recommandations issues du rapport.

Cette équipe a montré expérimentalement sur un modèle pré clinique pertinent (porcin) les conséquences de l'activation des principales voies de signalisation impliquées dans les mécanismes mis en jeu au cours de la conservation (stress oxydant, apoptose, fibrose) responsables en clinique des retards de reprise de fonction et des altérations chroniques de fonction après transplantation rénale.

Le projet IRTOMIT est articulé autour de 3 axes.

L'axe 1 a comme priorités (i) : la poursuite de la caractérisation des mécanismes en cause et du rôle de la température de conservation ; (ii) : la mise au point de nouveaux modèles répondant au problème des nouvelles sources de donneurs et aux facteurs de co-morbidité associés ; (iii) : la recherche de marqueurs associés à cette évolution démographique et aux technologies envisagées. Il découle de ces priorités de pouvoir orienter les moyens d'optimiser la transplantation d'un greffon marginal et d'élargir les possibilités d'utiliser d'autres sources d'organes. Pour illustrer cet axe, le problème de la coagulation qui est un des problèmes clé des lésions d'IR a fait l'objet d'une présentation particulière. Le but de ce projet est de mieux comprendre les mécanismes, encore peu caractérisés, de l'implication de la voie de la coagulation dans l'IR, et de porter une attention particulière au PARs (protease-activated receptor), récemment mis en cause dans l'IR. Trois étapes ont été présentées : (1). caractérisation *in vitro* de l'implication des PARs dans l'IR à l'aide d'un modèle d'hypoxie/réoxygénation sur cellules endothéliales primaires. Ce modèle sera utilisé pour développer et valider des thérapies pharmacologiques et/ou génétiques (activateurs/inhibiteurs, siRNA, olygonucléotides, plasmides de transfection, etc) dans le but de limiter les effets pro-IR des PARs et d'augmenter la résistance de l'organe à l'IR. (2). validation *in vivo* des résultats précédents à l'aide d'un modèle d'IR du rein chez la souris. Le but est de confirmer l'implication des PARs dans l'IR (but fondamental) et de caractériser des stratégies pharmacologiques/génétiques permettant d'accroître la qualité des greffons. (3). validation *in vivo* de ces stratégies thérapeutiques à l'aide d'un modèle préclinique de transplantation rénale DDAC chez le porc permettant une évaluation plus précise des bienfaits de ces thérapies en termes cliniques.

L'axe 2 concerne le développement et l'évaluation de nouveaux moyens de conservation et de nouveaux axes thérapeutiques Les priorités sont: (i) : la poursuite des recherches sur la protection des organes ; (ii) : l'évaluation des stratégies de conservation des greffons marginaux ; (iii) : l'évaluation et le développement de nouvelles technologies. Pour illustrer cet axe, l'équipe finalise de nouvelles procédures avec le modèle de la circulation régionale normothermique (CRN). Ce modèle doit permettre de définir des protocoles pour l'utilisation optimisée en clinique, en termes de durée de cette circulation et de type de conservation. Ce modèle suit très précisément les contraintes cliniques, puisqu'il inclut la possibilité d'utiliser une machine à masser - chez le porc - pour prendre en compte les phases de réanimation pratiquées chez le donneur décédé après arrêt cardiaque (DAC). Il est possible d'envisager l'utilisation de médicaments durant cette période afin d'améliorer la reprise de fonction.

En collaboration avec l'Inserm U935 le projet d'étudier le rôle potentiel de cellules souches dans un premier temps d'origine amniotique, puis par l'utilisation de cellules IPSc comme moyen thérapeutique pour la réparation des lésions de l'IR est un des projets innovants.

Les cellules souches embryonnaires (ES) pourraient présenter un intérêt plus important que les cellules mésenchymateuses qui semblent jouer un rôle paracrine/endocrine. Compte tenu du développement de la technologie de génération d'iPSC par l'équipe de l'U935, l'équipe a débuté une collaboration avec cette équipe et l'INRA de Surgères pour la génération des lignées d'iPSC autologues. Ainsi les cellules (amniocytes ou iPSC issues de la différentiation des amniocytes) prélevées à la naissance, seront isolées et mises en culture afin de pouvoir les injecter de manière autologue à trois mois de vie, quelques jours après la greffe rénale. La première expérience de ce type est actuellement en cours. De façon parallèle, une étude *in vitro*, visant à évaluer la résistance des amniocytes à la séquence d'hypoxie/réoxygénation et au stress oxydant est en cours.

Ce travail original est rendu possible par la conjonction de l'expertise de l'équipe dans la conception et l'exploitation biologique des modèles pré cliniques porcins sur ce thème et l'expertise de l'U935 pour le développement des lignées de cellules souches nécessaires au projet (brevet en cours).

La collaboration entre les CHU de Tours et Poitiers et l'autorisation de la transplantation hépatique accordée au CHU de Tours par l'Agence de la Biomédecine ouvrent également des perspectives intéressantes. L'arrivée d'un chirurgien ayant une expertise en transplantation hépatique à Tours et le recrutement d'un PH impliqué dans cette problématique à Poitiers venant renforcer l'équipe existante du service de chirurgie viscérale, constitue une masse critique de compétence pour envisager le développement d'un programme expérimental de transplantation hépatique. Le projet est de développer un modèle d'allo-transplantation hépatique. Les mécanismes de l'IR restent en grande partie communs au rein et au foie mais les cibles concernent les cellules endothéliales, les hépatocytes et les cholangiocytes. Le rôle de la mitochondrie et celui du stress oxydant sont prépondérants. Le but est d'évaluer l'IR et en particulier la situation des DAC pour le foie. Cela constituerait un outil de premier plan pour aborder le problème de la carence d'organe en transplantation hépatique. Cet aspect pourrait être élargi aux organes intra-thoraciques à plus long terme. Ces travaux seront complétés par la mise en place de l'outil métabolomique en intégrant des données de SRM, de biologie moléculaire et cellulaire et anatomopathologique qui permettra ainsi de mettre en lien les paramètres associés à une modification de l'état conservation des organes, ou de reprise de fonction, pour affiner les conditions de conservation.

L'axe 3 est orienté vers la clinique et cela est lié à l'évolution de la politique de l'unité. Il démontre le caractère translationnel de ses recherches. Il s'agit là de mettre en pratique : (i): les avancées sur les moyens de conservation ; (ii) : de proposer des protocoles pour les cliniciens ; (iii) : de valider des marqueurs et des scores pronostiques chez les donneurs et (iv): d'apporter des informations pour la mise au point d'outils d'aide à la décision pour l'utilisation des greffons marginaux. Cet axe concerne les chercheurs cliniciens impliqués dans le projet.

Plusieurs programmes sont en préparation. Le premier concerne l'évaluation de marqueurs chez les patients passant en état de mort cérébrale. Ce dernier s'accompagne de modifications au niveau des tissus périphériques marqué par une activation endothéliale, une production de cytokines inflammatoires, d'un stress oxydant favorisant l'inflammation, en particulier au moment de la reperfusion. Les objectifs sont de définir un profil de marqueurs inflammatoires en fonction de la cause de la mort cérébrale et surtout au moment du passage en mort cérébrale. L'activation de l'immunité innée et les modifications des populations cellulaires circulantes constituent le deuxième objectif (Programme Réanimation et Mort encéphalique (REAME), Service de Réanimation, CHU Poitiers).

Le deuxième projet concerne l'étude de l'inflammation et de l'activation de l'immunité innée au moment et dans les suites de la transplantation. Dans ce programme, actuellement à sa phase préliminaire, seront comparées les transplantations rénales avec reprise différée de fonction et celles ayant une reprise normale (Programme Impact des Phénomènes d'IR sur la production de cytokines post transplantation rénale chez l'homme (IPIS), Service de Néphrologie, CHU Poitiers).

Enfin, un certain nombre des molécules évaluées dans l'équipe seront proposées à l'AFSSAPS comme produit thérapeutique annexe. Ils feront l'objet de la mise en place d'études pilotes et de PHRC. Il s'agit de la trimetazidine, du Vectisol et de l'hémoglobine de ver marin (Hémo2-life). La première est étudiée depuis plusieurs années et son efficacité a été démontrée récemment dans le modèle de DAC aussi bien durant la conservation en machine ou statique. Le Vectisol, qui constitue une originalité technologique grâce à un processus rendant soluble des molécules antioxydantes, a montré son efficacité dans les principales solutions de conservation et enfin Hémo2-life s'est révélée améliorer les performances de conservation en hypothermie.

Retombées potentielles du projet: Les retombées potentielles sont nombreuses, importantes et concernent à moyen terme les patients. Les projets doivent permettre avec les techniques développées pour valoriser les modèles d'augmenter le niveau de publications. En termes de valorisation, il y a également des brevets qui sont en préparation. Enfin, en relation avec son rôle fondamentalement translationnel, le projet IRTOMIT permet d'envisager de nombreux développements cliniques dans les prochaines années (cf. axe 3 du projet).

En résumé, c'est unité est actuellement positionnée dans les 3 ou 4 meilleures équipes de la thématique au niveau international. Elle est positionnée d'autre part sur une thématique prioritaire en transplantation, permettant d'améliorer la qualité des greffons et d'élargir le pool de donneurs. Cette place devrait s'améliorer compte tenu du potentiel du projet.

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
ISCHÉMIE-REPERFUSION EN TRANSPLANTATION D'ORGANES	**A**	**A**	**A**	**A**	**A**

C1 Qualité scientifique et production
C2 Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement
C3 Gouvernance et vie du laboratoire
C4 Stratégie et projet scientifique

Statistiques de notes globales par domaines scientifiques

(État au 06/05/2011)

Sciences du Vivant et Environnement

Note globale	SVE1_LS1_LS2	SVE1_LS3	SVE1_LS4	SVE1_LS5	SVE1_LS6	SVE1_LS7	SVE2 _LS3 *	SVE2_LS8 *	SVE2_LS9 *	Total
A+	7	3	1	4	7	6		2		30
A	27	1	13	20	21	26	2	12	23	145
B	6	1	6	2	8	23	3	3	6	58
C	1					4				5
Non noté	1									1
Total	**42**	**5**	**20**	**26**	**36**	**59**	**5**	**17**	**29**	**239**
A+	16,7%	60,0%	5,0%	15,4%	19,4%	10,2%		11,8%		12,6%
A	64,3%	20,0%	65,0%	76,9%	58,3%	44,1%	40,0%	70,6%	79,3%	60,7%
B	14,3%	20,0%	30,0%	7,7%	22,2%	39,0%	60,0%	17,6%	20,7%	24,3%
C	2,4%					6,8%				2,1%
Non noté	2,4%									0,4%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

*** les résultats SVE2 ne sont pas définitifs au 06/05/2011.**

Intitulés des domaines scientifiques

Sciences du Vivant et Environnement

• SVE1 Biologie, santé
- **SVE1_LS1 Biologie moléculaire, Biologie structurale, Biochimie**
- **SVE1_LS2 Génétique, Génomique, Bioinformatique, Biologie des systèmes**
- **SVE1_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement animal**
- **SVE1_LS4 Physiologie, Physiopathologie, Endocrinologie**
- **SVE1_LS5 Neurosciences**
- **SVE1_LS6 Immunologie, Infectiologie**
- **SVE1_LS7 Recherche clinique, Santé publique**

• SVE2 Ecologie, environnement
- **SVE2_LS8 Evolution, Ecologie, Biologie de l'environnement**
- **SVE2_LS9 Sciences et technologies du vivant, Biotechnologie**
- **SVE2_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement végétal**

Objet : Réponses et commentaires du porteur du projet Ischémie-Reperfusion en Transplantation d'Organes (IRTOMIT, U 927) sur le rapport AERES.

Observations générales sur le rapport d'évaluation

Je tiens tout d'abord, au nom de l'équipe et à titre personnel, à remercier les experts qui ont évalué l'unité et le projet pour leur travail, et les discussions précieuses à l'occasion de cette évaluation.

Points à améliorer et risques

Du fait de sa transversalité, la thématique expose au risque de dispersion des projets, ce qui est apparu au comité lors de la présentation. Ceci constitue un risque potentiel de perte d'efficacité et risque de nuire à l'ambition d'excellence

Réponse :

Cette remarque est légitime et fait l'objet d'une réflexion constante qui est au centre de la politique qui sera menée par la direction de l'unité.

Cependant certains aspects qui pourraient être pris pour de la dispersion reposent en réalité sur une véritable coopération entre plusieurs équipes fédérées autour de l'unité sur nos thématiques, travaillant en réseau, avec une tâche bien définie.

Il n'y a qu'un seul chercheur EPST sans positionnement dynamique. Il est important que cette unité puisse recruter des chercheurs EPST

Réponse :

Le chercheur EPST, Patrick Hannaert, a totalement recentré ses travaux sur le développement de modèles directement dédiés et directement applicables à la physiopathologie rénale de l'ischémie-reperfusion (et conservation/transplantation). Un des points clés est de réunir autour de lui une petite équipe avec 1 nouveau doctorant (en préparation, a priori pour la rentrée 2011) et un stagiaire de M2 tous les 2 ans et le retour d'un Post Doc de 3 ans à l'Université Humboldt à Berlin, (modélisation du stress protéique mitochondrial et vieillissement).

Des jeunes chercheurs extérieurs au laboratoire ont été recrutés et sont en cours de pérennisation :

- Ingénieur titularisé au 1/07/2011 (poste CHU) pour Sébastien Giraud.
- Concours CR pour Nicolas Chatauret.
- Maître de conférences pour Raphael Thuillier.

Bien que l'unité bénéficie de contrats avec l'industrie et la région, il n'y a pas de contrat ANR ou Européen

Réponse :

En effet, l'unité n'a pas été coordinateur principal de contrat ANR mais elle était un partenaire clé du projet Hemorgan : utilisation d'un « transporteur d'oxygène » pour la préservation d'organes en attente de transplantation. Prolongation jusqu'au 5 août 2011.

Elle a été partenaire du projet ANR Saphir et titulaire d'un contrat Oséo.

L'accueil de post-docs étrangers serait souhaitable

Réponse : Il y a eu plusieurs candidatures spontanées de chercheurs intéressés par la thématique et le laboratoire, mais celles-ci n'ont pas été retenues compte tenu du profil, ne correspondant pas aux projets.

Il faut préciser qu'un étudiant a débuté sa thèse en cotutelle à Groningen et poursuivra ses travaux dans l'unité. En retour, l'équipe devrait accueillir un scientifique de l'équipe de Groningen pour une année.

Commentaires sur les recommandations au directeur de l'unité

Continuer l'effort de recentrage thématique

Ce point est l'objet d'une réflexion constante avec les porteurs de projet.

Ouvrir l'unité à l'international

Le réseau FLIRT est aujourd'hui dans une dimension européenne et doit s'étendre à d'autres équipes européennes. L'objectif est de transformer ce réseau en réseau thématique (programme européen de Coopération scientifique et technique COST).

Pour information, deux chercheurs de l'unité sont à l'origine du projet de congrès international : First International Meeting on Ischemia Reperfusion Injuries in Transplantation (MIRIT) prévu au Futuroscope, à Poitiers, du 3 au 4 mai 2012. Plusieurs orateurs internationaux (Stefan Tullius, Rutger Ploeg,) ont déjà donné leur accord.

Candidater à des appels d'offres internationaux

Projets déposés à l'European Society of Organ Transplantation

Therapeutic potential of amniotic stem cells in vascular remodelling and neovascularisation in a renal porcine auto-transplantation model: projet déposé pour l'ESOT**, Junior Basic Science grant application**

Therapeutic potential of machine perfusion on long term graft survival in porcine renal auto-transplantation model in conditions of deceased after cardiac arrest donor associated with vascular-hypercholesterolemia risk factor: projet déposé pour l'ESOT, **Senior Basic Science grant in transplant chronic graft loss**

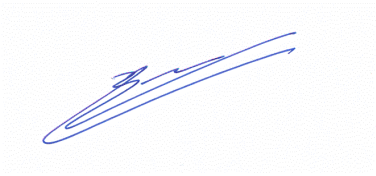
Impact of Regional normothermic circulation on kidney graft procurement in a deceased after cardiac arrest porcine preclinical model: projet déposé pour l'ESOT**, Organ viability and preservation grant**

Thierry HAUET,
Porteur du projet IRTOMIT, U 927

L'Université de Poitiers s'associe à l'ensemble des observations faites par le porteur du projet Ischémie-Reperfusion en Transplantation d'Organes.

Fait à Poitiers le 18 avril 2011

Le Vice-président chargé de la Recherche



Professeur Olivier Bonneau

Faculté de Médecine
et de Pharmacie
U 927 Ischémie-reperfusion en transplantation rénale
Directeur : Professeur Gérard Mauco

Poitiers, le 15 04 2011

Réponses et commentaires concernant le rapport d'évaluation émanant de l'AERES concernant le projet IRTOMIT

Observations générales sur le rapport d'évaluation

Je tiens tout d'abord, au nom de l'équipe et à titre personnel, à remercier les experts qui ont évalué l'unité et le projet pour leur travail, et les discussions précieuses à l'occasion de cette évaluation.

Points à améliorer et risques
Du fait de sa transversalité, la thématique expose au risque de dispersion des projets, ce qui est apparu au comité lors de la présentation. Ceci constitue un risque potentiel de perte d'efficacité et risque de nuire à l'ambition d'excellence

Réponse :
Cette remarque est légitime et fait l'objet d'une réflexion constante qui est au centre de la politique qui sera menée par la direction de l'unité.
Cependant certains aspects qui pourraient être pris pour de la dispersion reposent en réalité sur une véritable coopération entre plusieurs équipes fédérées autour de l'unité sur nos thématiques, travaillant en réseau, avec une tâche bien définie.

Il n'y a qu'un seul chercheur EPST sans positionnement dynamique. Il est important que cette unité puisse recruter des chercheurs EPST

Réponse :
Le chercheur EPST, Patrick Hannaert, a totalement recentré ses travaux sur le développement de modèles directement dédiés et directement applicables à la physiopathologie rénale de l'ischémie-reperfusion (et conservation/transplantation). Un des points clés est de réunir autour de lui une petite équipe avec 1 nouveau doctorant (en préparation, a priori pour la rentrée 2011) et un stagiaire de M2 tous les 2 ans et le retour d'un PostDoc de 3 ans à l'Université Humbold à Berlin, (modélisation du stress protéique mitochondrial et vieillissement).
Des jeunes chercheurs extérieurs au laboratoire ont été recrutés et sont en cours de pérennisation :
- Ingénieur titularisé au 1/07/2011 (poste CHU) pour Sébastien Giraud.
- Concours CR pour Nicolas Chatauret
- Maître de conférence pour Raphael Thuillier.

Bien que l'unité bénéficie de contrats avec l'industrie et la région, il n'y a pas de contrat ANR ou Européen

Réponse :
En effet, l'unité n'a pas été coordinateur principal de contrat ANR mais elle était un partenaire clé du projet Hemorgan : utilisation d'un « transporteur d'oxygène » pour la préservation d'organes en attente de transplantation. Prolongation jusqu'au 5 août 2011.

CHU de Poitiers Rue de la Milétrie ; BP 577 ; 86021 POITIERS Cédex France
☎+33 (0)5 49 44 47 78 ; Télécopie : +33 (0)5 49 44 49 22 ; mél : g.mauco2@chu-poitiers.fr

Faculté de Médecine
et de Pharmacie
U 927 Ischémie-reperfusion en transplantation rénale
Directeur : Professeur Gérard Mauco

Elle a été partenaire du projet ANR Saphir et titulaire d'un contrat Oséo.

L'accueil de post-docs étrangers serait souhaitable

Réponse : Il y a eu plusieurs candidatures spontanées de chercheurs intéressés par la thématique et le laboratoire, mais celles-ci n'ont pas été retenues compte tenu du profil, ne correspondant pas aux projets.
Il faut préciser qu'un étudiant a débuté sa thèse en co-tutelle à Groningen et poursuivra ses travaux dans l'unité. En retour, l'équipe devrait accueillir un scientifique de l'équipe de Groningen pour une année.

Commentaires sur les recommandations au directeur de l'unité

Continuer l'effort de recentrage thématique

Ce point est l'objet d'une réflexion constante avec les porteurs de projet

Ouvrir l'unité à l'international

Le réseau FLIRT est aujourd'hui dans une dimension européenne et doit s'étendre à d'autres équipes européennes. L'objectif est de transformer ce réseau en réseau thématique (programme européen de Coopération scientifique et technique COST).
Pour information, deux chercheurs de l'unité sont à l'origine du projet de congrès international : First International Meeting on Ischemia Reperfusion Injuries in Transplantation (MIRIT) prévu au Futuroscope, à Poitiers, du 3 au 4 mai 2012. Plusieurs orateurs internationaux (Stefan Tullius, Rutger Ploeg,) ont déjà donné leur accord.

Candidater à des appels d'offres internationaux

Projets déposés à l'European Society of Organ Transplantation

Therapeutic potential of amniotic stem cells in vascular remodelling and neovascularisation in a renal porcine auto-transplantation model: projet déposé pour l'ESOT**, Junior Basic Science grant application**

Therapeutic potential of machine perfusion on long term graft survival in porcine renal auto-transplantation model in conditions of deceased after cardiac arrest donor associated with vascular-hypercholesterolemia risk factor: projet déposé pour l'ESOT, **Senior Basic Science grant in transplant chronic graft loss**

Impact of Regional normothermic circulation on kidney graft procurement in a deceased after cardiac arrest porcine preclinical model: projet déposé pour l'ESOT**, Organ viability and preservation grant**

Pr Thierry HAUET

CHU de Poitiers Rue de la Milétrie ; BP 577 ; 86021 POITIERS Cédex France
☎+33 (0)5 49 44 47 78 ; Télécopie : +33 (0)5 49 44 49 22 ; mél : g.mauco2@chu-poitiers.fr