



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

Section des Unités de recherche

Evaluation de l'AERES sur l'unité :  
Réponses cellulaires et fonctionnelles à l'hypoxie  
sous tutelle des  
établissements et organismes :  
Université Paris 13 – Paris-Nord



Février 2013



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

Section des Unités de recherche

Le Président de l'AERES

**Didier Houssin**

Section des Unités  
de recherche

*Le Directeur*

**Pierre Glaudes**



# Notation

À l'issue des visites de la campagne d'évaluation 2012-2013, les présidents des comités d'experts, réunis par groupes disciplinaires, ont procédé à la notation des unités de recherche relevant de leur groupe (et, le cas échéant, des équipes internes de ces unités). Cette notation (A+, A, B, C) a porté sur chacun des six critères définis par l'AERES.

NN (non noté) associé à un critère indique que celui-ci est sans objet pour le cas particulier de cette unité ou de cette équipe.

**Critère 1 - C1** : Production et qualité scientifiques ;

**Critère 2 - C2** : Rayonnement et attractivité académique ;

**Critère 3 - C3** : Interaction avec l'environnement social, économique et culturel ;

**Critère 4 - C4** : Organisation et vie de l'unité (ou de l'équipe) ;

**Critère 5 - C5** : Implication dans la formation par la recherche ;

**Critère 6 - C6** : Stratégie et projet à cinq ans.

Dans le cadre de cette notation, l'unité de recherche concernée par ce rapport a obtenu les notes suivantes :

- Notation de l'unité : **Réponses cellulaires et fonctionnelles à l'hypoxie**

C1	C2	C3	C4	C5	C6
A	A	A	A+	A	B



# Rapport d'évaluation

Nom de l'unité : Réponses cellulaires et fonctionnelles à l'hypoxie

Acronyme de l'unité :

Label demandé : EA

N° actuel : EA2363

Nom du directeur  
(2012-2013) : M. Jean-Paul RICHALET

Nom du porteur de projet  
(2014-2018) : M<sup>me</sup> Carole PLANÉS

## Membres du comité d'experts

Président : M. Patrick BERGER, Université Bordeaux Segalen

Experts : M. Robert NAEIJE, Université libre de Bruxelles, Belgique

M. Jacques REGNARD, Université de Franche-Comté, Besançon  
(représentant du CNU)

M. Yves SIBILLE, Université de Louvain, Belgique

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Bernard DASTUGUE

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

M. Jean-Loup SALZMANN, Université Paris 13



## 1 • Introduction

### Historique et localisation géographique de l'unité

L'unité a été créée en 1992 sous la forme d'une équipe recommandée (ER 276 "Biologie et physiologie des adaptations cardio-respiratoires") et a été renouvelé depuis à chaque contrat quadriennal sous la forme d'une équipe d'accueil (EA2363 "Réponses cellulaires et fonctionnelles à l'hypoxie").

L'unité est localisée à l'Université Paris 13 (UFR Santé-Médecine-Biologie Humaine - SMBH), plus précisément dans le bâtiment recherche.

### Équipe de Direction

La direction de l'EA2363 a été assurée par un PU-PH jusqu'à ce jour. Le nouveau porteur du projet pour le contrat 2014-2018 a rejoint l'EA en Janvier 2009.

### Nomenclature AERES

SVE1\_LS4 : Physiologie, physiopathologie, biologie systémique médicale

### Effectifs de l'unité

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014	2014-2018 Nombre de produisants du projet
<b>N1</b> : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	16	11	10
<b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	0	0	0
<b>N3</b> : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	2	2	2
<b>N4</b> : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	2	4	4
<b>N5</b> : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	1	1	1
<b>N6</b> : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	0	1	1
<b>TOTAL N1 à N6</b>	21	18	18

Taux de producteurs	<b>100,00 %</b>
---------------------	-----------------



Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014
Doctorants	4	
Thèses soutenues	9	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *	1	
Nombre d'HDR soutenues	6	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	12	8



## 2 • Appréciation sur l'unité

### Points forts et possibilités liées au contexte

Le comité de visite a relevé les points suivants :

- Equipe pluridisciplinaire
- Recherche expérimentale et appliquée
- Expertise reconnue nationalement et internationalement dans le domaine de l'hypoxie
- Expertise clinique reconnue nationalement et internationalement et recrutement très riche de patients dans le domaine des Pneumopathies Interstitielles Diffuses (PID)
- Constitution de cohortes dans des pathologies rares
- Réseaux de collaborations nationales et internationales
- Importante production scientifique de très bon niveau

Un certain nombre de possibilités s'offre à l'unité :

- Participation à des études multicentriques Européennes translationnelles dans le domaine des PID favorisant l'apprentissage de nouvelles technologies auprès d'équipes leaders dans ce domaine
- Les cohortes et registres existant permettent d'entreprendre une recherche fondamentale sur tissus humains (poumons sains ou atteints de PID)

Par ailleurs l'unité est associée à un Labex (GrEX) et reçoit un fort soutien institutionnel

### Points à améliorer et risques liés au contexte

Le comité de visite a cependant noté les points suivants :

- la politique de recrutement de Post-Doctorants pourrait être renforcée
- une meilleure intégration entre les 2 axes thématiques est souhaitable
- une meilleure utilisation du matériel clinique disponible pour la recherche fondamentale doit être possible
- Il serait bien de mieux rentabiliser les résultats de la recherche par notamment par le dépôt de brevet.

Par ailleurs, le comité de visite note que les domaines de recherche sont très concurrentiels au niveau international et national

### Recommandations

- Exploiter la richesse des ressources cliniques existantes et les compétences pour construire un projet d'ensemble plus ambitieux et plus focalisé.
- Les ressources propres de l'unité devraient lui permettre d'attirer des post-doctorants, en particulier par la publication d'offres de contrats sur les sites spécialisés.



### 3 • Appréciations détaillées

#### Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Sur le plan qualitatif, cette production scientifique a permis de mettre en évidence des mécanismes de contrôle de la ventilation en hypoxie impliquant notamment l'EPO dans des modèles de souris transgéniques ou d'animaux sauvages adaptés ou non à la haute altitude. Grâce à des modèles cellulaires, le rôle de l'EPO dans l'adaptation du muscle squelettique à l'hypoxie a été précisé. Un nouveau test d'évaluation de la tolérance à l'hypoxie a pu être créé. Il est maintenant implanté dans 9 centres (CHU) d'explorations fonctionnelles en France. Les facteurs de risque cliniques et physiologiques de la pathologie aiguë et chronique de haute altitude ont également été précisés. Un modèle thérapeutique de la Maladie de Monge (polyglobulie de haute altitude) a été validé. Des facteurs limitant la performance physique en hypoxie ont été identifiés. Ils impliquent le transport de l'oxygène (facteurs cardio-respiratoires centraux et facteurs musculaires périphériques) et le métabolisme énergétique (contrôle de la prise énergétique, modifications hormonales induites par l'hypoxie).

De plus, des membres de l'unité coordonnent des Cohortes nationales, "MONGE" (350 patients avec polyglobulie d'altitude cogérée avec le Pérou), "SHAI" (Severe High Altitude Illness, file active de 5000 personnes), et "COFI" (Cohorte Fibrose, file active de 220 patients). L'unité participe également à la cohorte Européenne IPF-AE sur les pneumopathies fibrosantes.

Un nouvel axe de recherche fondamentale a été lancé par le porteur actuel du projet sur épithélium alvéolaire et la fibrogenèse pulmonaire. Au cours du contrat quadriennal 2009-2012, les effets pro-fibrosants de l'hypoxie sur des cellules épithéliales alvéolaires, une inhibition par l'hypoxie de la réabsorption du fluide alvéolaire, et le rôle protecteur des cellules souches mésenchymateuses sur la fibrose hypoxique, ont été démontrés.

Sur le plan quantitatif, 94 articles originaux ont été publiés dans des journaux généralistes dont 2 dans Lancet et 1 dans Immunity grâce à des collaborations internationales et 1 dans EMBO Mol Med sur une des deux thématiques de l'unité. De plus, l'unité publie très régulièrement dans des journaux de spécialité dans les domaines respiratoire et physiologique. Notamment, les membres de l'unité ont publié 5 fois dans l'Am J Respir Crit Care Med qui correspond au meilleur journal de la discipline, ainsi que 13 fois dans Eur Respir J, 1 fois dans Thorax et 1 fois dans Chest. Concernant les journaux de physiologie, on note 1 J Physiol (Lond), 3 Am J Physiol, 3 J Appl Physiol, 1 Pflügers Archiv et 11 Respir Physiol Neurobiol. Cependant, 29 publications/94 ont un facteur d'impact supérieur à 5 et 9/94 ont un facteur d'impact supérieur à 10. Le faible facteur d'impact moyen contraste avec le nombre très élevé de citations des publications du seul directeur de l'unité (>2900 citations dont 157 sur la période 2009-2012) et qui témoigne de l'importance réelle de ces publications.

#### Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

En plus des articles originaux, de nombreuses revues et ouvrages didactiques ont été publiés en français et en anglais. De très nombreuses communications internationales et nationales ont eu lieu au cours du contrat 2009-2012, dont 45 conférences invitées internationales dont International Hypoxia Symposium (Lake Louise, Canada), World Congress on High Altitude Medicine and Physiology (Arequipa, Peru), world association of sarcoidosis and other granulomatous disease (WASOG) (Paris).

Certains membres de l'unité ont des responsabilités nationales ou internationales (Président de la Société de Pneumologie de langue française, expert auprès de l'American Thoracic Society et European Respiratory Society avec participation à la rédaction des recommandations internationales, membre du comité d'organisation du « Hypoxia Symposium »).

Certains membres de l'unité coordonnent des PHRC nationaux ou participent comme co-investigateurs à trois contrats de l'ANR dont un programme européen E-rare.



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

Au cours du contrat quadriennal 2009-2012, l'unité a obtenu plus de 1 400 k€ de contrats publics et industriels pour financer sa recherche. Pour la partie industrielle, il s'agit de l'industrie pharmaceutique, de gaz à usage médical, de matériel sportif ou de la nutrition. Certains membres participent à des comités d'experts pour ces industriels. Cette valorisation est excellente compte-tenu de la taille de l'unité, mais elle souffre de l'absence de brevet avec achat de licence.

De nombreuses publications didactiques ont été éditées et les membres de l'unité participent à des manifestations grand public comme la « Fête de la Science » ou « Savante Banlieue ». Le directeur de l'unité participe régulièrement à des communications destinées au grand public (Télévision, Radio, presse écrite). Par ailleurs, des membres ont contribué à la création de l'association de Patients « Sarcoidose Info ».

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

L'animation scientifique de l'unité consiste en des réunions mensuelles avec l'ensemble de ses membres pour faire le point de l'avancement des travaux de recherche, les dépenses, les projets en cours et l'ensemble des éléments de la vie de l'unité (mouvement de personnel, hygiène et sécurité, etc.). Au cours de ces réunions, les doctorants présentent régulièrement l'avancement de leurs travaux de thèse. La stratégie scientifique de l'unité est discutée 2 fois/an. En dehors de ces réunions « plénières », les participants des deux thèmes organisent des réunions thématiques centrées sur leurs activités propres.

L'unité bénéficie d'environ 300 m<sup>2</sup> depuis de nombreuses années. De plus, les chercheurs et personnels techniques ont accès aux plateformes communes de l'université. Les recommandations du comité d'experts (2008) de l'AERES, concernant l'acquisition en propre de techniques de base, ont été suivies. L'accessibilité à ces plateformes a été réorganisée par le vice-président de la commission recherche de l'établissement qui est par ailleurs le directeur de l'unité. Cette accessibilité ne pose maintenant plus de problèmes. Par ailleurs, un membre de l'unité est responsable de la coordination de la plateforme de l'animalerie.

La dotation récurrente de l'unité est répartie par le directeur en concertation avec les membres. La partie du budget consacrée à l'investissement est utilisée après concertation entre les membres de l'unité et notamment les deux ingénieurs de l'unité, en fonction des besoins stratégiques. La dotation spécifique liée aux nombreux contrats de l'unité est sous la responsabilité de chaque chercheur porteur du projet.

### Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Les 13 doctorants de l'unité, dont 9 ont soutenu leur thèse pendant le contrat quadriennal 2009-2012, proviennent tous de l'école doctorale Galilée de l'Université Paris 13. Les 9 doctorants ayant soutenu leur thèse l'ont fait lors de leur 3<sup>ème</sup> (pour 4/9) ou 4<sup>ème</sup> inscription en thèse (pour 5/9 du fait d'activités professionnelles concomitantes d'enseignement dans le secondaire). Parmi ceux-ci et après leur soutenance, 4 sont en post-doc à l'étranger, 3 sont statutaires (2 enseignants du secondaire, 1 professeure-assistante de l'Université de Brasilia), 2 en CDD (1 ARC, 1 assistant à l'Université de Genève). Le nombre de doctorants est en adéquation avec le nombre d'HDR. Il n'y a eu aucun abandon de thèse. Les doctorants doivent présenter leurs résultats de recherche lors de réunions périodiques dans l'unité (2 fois/an), devant l'UFR (1 fois/an) ou dans le cadre de l'école doctorale (1 fois en 2<sup>ème</sup> année). Ils sont encouragés à présenter leurs résultats lors de congrès nationaux ou internationaux (posters ou communications orales). Les doctorants peuvent assister à des séminaires où des intervenants extérieurs sont invités par des membres de l'unité.

Pour la période 2007-2012, l'unité a accueilli 17 étudiants en M1 et 20 en M2. Ces étudiants proviennent de 4 principaux Masters : « Biologie Intégrée du Mouvement et du Muscle » (Univ. Paris 13, Paris 5, Paris 12, UVSQ), « Physiologie intégrée en conditions extrêmes » (Univ. Lyon), « Biologie, Physiologie et Pharmacologie de la Circulation et de la Respiration », parcours Respiration (Univ. Paris 5, Paris 7, Paris 12, UVSQ - habilitation de Paris 13 prévue pour le prochain contrat quinquennal) et « Biomolécules et Thérapies Expérimentales » (Univ. Paris 13).

Les membres titulaires de l'unité ont publié 2 ouvrages pédagogiques et participé à la rédaction de 26 chapitres didactiques. Ils participent aux enseignements de Physiologie et de Pneumologie dans l'Université Paris 13 ainsi que dans les masters des universités Lyon, Paris 5, Paris 7, Paris 11 et 12, et Barcelone.



Certains membres de l'unité sont en outre co-responsables ou responsables de cursus (première année des études médicales (PACES) et de la deuxième année des études médicales (PCEM2)) et de modules de formation (3 UEs en PCEM2, 1 Capacité de Biologie et Médecine du Sport ainsi que du DESC de Médecine du Sport et de plusieurs diplômes universitaires et inter-universitaires (DU de Médecine de Montagne, DIU de Physiopathologie de l'exercice et explorations fonctionnelles à l'effort)).

### Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les objectifs du projet se répartissent en deux axes thématiques :

Le premier axe est « Pneumopathies Interstitielles Diffuses : mécanismes physiopathologiques de progression, approches diagnostiques et thérapeutiques innovantes ». Il a pour premier objectif de préciser *in vivo* l'effet de l'expression épithéliale de HIF-alpha sur la fibrogénèse pulmonaire. Pour ce faire, des souris transgéniques présentant une expression constitutive d'HIF-alpha dans les cellules épithéliales alvéolaires par inactivation conditionnelle de la prolyl-hydroxylase 2 (PHD2) (Lignée « KO-PHD2-CEA ») seront générées. La fibrose pulmonaire induite par la bléomycine chez ces souris, ainsi que les mécanismes impliqués, seront ainsi étudiés. Puis, l'effet d'une exposition à des épisodes d'hypoxie-réoxygénation répétés et du stress oxydant qu'elles engendrent seront évalués sur la sévérité de la fibrose pulmonaire dans des cellules épithéliales alvéolaires murines et si possible humaines, dans les modèles animaux (fibrose expérimentale induite chez la souris, ou souris KOPHD2-CEA).

De plus, certains aspects thérapeutiques innovants seront évalués. Sur le plan fondamental, les mécanismes biologiques paracrines et juxtacrines de l'effet antifibrosant des cellules souches mésenchymateuses humaines seront évalués sur la mort et la transition épithélio-mésenchymateuse des cellules épithéliales alvéolaires de rat en hypoxie. De façon plus appliquée chez les patients atteints de PID, une étude de l'intérêt de la réhabilitation respiratoire et musculaire ou de la prise en charge des syndromes d'apnée du sommeil sera conduite.

Enfin, des études translationnelles et cliniques utilisant les données et les biobanques de cohortes de patients atteints de PID constituées (COhorte Fibrose COFI) ou en cours de constitution (cohorte de l'étude Européenne « IPF-AE ») seront conduites. Ces cohortes prospectives et longitudinales donneront lieu à des études épidémiologiques. La recherche de nouvelles méthodes diagnostiques dans le domaine des PID s'appuiera sur le développement de nouveaux outils en imagerie thoracique et en exploration fonctionnelle respiratoire et cardiovasculaire grâce aux plateaux techniques des services de Radiologie et de Physiologie, Explorations Fonctionnelles et Médecine du Sport de l'hôpital Avicenne.

Le deuxième axe est « Modulateurs des réponses physiologiques et pathologiques à l'hypoxie ». L'hypothèse est que la chémosensibilité est un élément déterminant d'une part de la réponse physiologique d'un individu sain soumis à un environnement hypoxique, d'autre part des réponses adaptatives d'un patient souffrant d'une pathologie s'accompagnant d'une hypoxémie.

Le premier objectif est de caractériser chez l'animal les mécanismes responsables de l'adaptation ventilatoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie et l'implication de l'érythropoïétine et de ses précurseurs dans les mécanismes de chémosensibilité centrale, associés aux ajustements cardiovasculaires (couplage cardioventilatoire). Les effets de l'érythropoïétine sur le système rénine-angiotensine seront évalués. Le rôle d'autres facteurs comme le NO ou des bioamines seront également précisés dans les mécanismes de contrôle centraux et périphériques de la ventilation en hypoxie. Pour ce faire, les modèles sauvages (rat, souris) et transgéniques (souris EpoTagh, souris KO-PHD2) ainsi que le modèle d'animal génétiquement adapté à la haute altitude (Plateau Pika) seront utilisés.

Chez l'homme, les études sur les facteurs modulant la tolérance à l'hypoxie aiguë (cohorte SHAI) et l'hypoxie chronique (cohorte MONGE) seront poursuivies. Les effets du vieillissement, de l'exercice, du sexe, du couplage cardiorespiratoire ainsi que le rôle de pathologies intercurrentes (hypertension artérielle systémique ou pulmonaire, neuropathies périphériques, pneumopathies interstitielles diffuses, drépanocytose) seront évalués. Le rôle de l'hypoxie dans les exacerbations des patients atteints de PID sera enfin évalué en relation avec les modifications des paramètres hémostatiques.



Le premier constat est que les objectifs de ce projet sont très nombreux et scindés en deux axes thématiques bien distincts. Il y a quatre ans, le comité de l'AERES avait recommandé de limiter le nombre d'objectifs et de faire converger les ressources humaines sur des questions plus transversales entre les deux axes thématiques. On peut constater que cette recommandation n'a eu que des effets encore trop partiels voir insuffisants. Ceci est d'autant plus surprenant que la visite (2013) a permis de constater que les chercheurs des deux axes se parlaient, s'entendaient bien et donc devaient pouvoir travailler ensemble. La coopération entre les deux axes thématiques devrait donc être renforcée par un projet plus focalisé. En effet, l'utilisation des outils développés dans l'hypoxie au bénéfice de la recherche dans les Pneumopathies Interstitielles Diffuses devrait permettre une approche globale translationnelle de très haute valeur. De plus, le départ en retraite du porteur d'un des deux axes thématiques, avant la fin du contrat quinquennal, nécessite pour les membres de l'unité de réfléchir d'avantage à plus de coopération voir de convergence.

L'unité dispose de nombreux modèles animaux y compris transgéniques et de modèles cellulaires. L'unité dispose de plusieurs cohortes de patients sur lesquelles, les modèles cellulaires devraient plus s'appuyer. Notamment, la cohorte prospective COFI développée au cours des quatre dernières années par un des membres de l'unité, dispose aujourd'hui d'un matériel humain inestimable. Des publications cliniques probablement dans les meilleures revues de la discipline voire dans une revue générale sont attendues. Ce matériel est d'ailleurs exploité lors de nombreuses collaborations mais l'unité devrait pouvoir en tirer le meilleur pour elle-même et notamment lors de recherches translationnelles liant la clinique au fondamental et reposant sur des problématiques physiopathologiques clairement identifiées.

Au total, le porteur de projet doit fédérer autour de "Hypoxie & Poumon" dans un projet plus focalisé et recentré, l'ensemble des ressources humaines de l'unité pour développer une recherche innovante et ambitieuse en exploitant le matériel très riche et les modèles multiples dont l'unité dispose.



## 4 • Déroulement de la visite

Date de la visite :

Début : 12 Février 2013 à 8h15

Fin : 12 Février 2013 à 16h15

Lieu de la visite : EA2363. Bâtiment recherche.

Institution : Université Paris 13. Faculté de médecine de Bobigny

Adresse : 74, rue Marcel-Cachin 93017 Bobigny cedex

Déroulement ou programme de visite :

Réunion à huis clos : 8h15- 8h45

Présentation de la démarche et du Comité : 8h45-9h

Exposés scientifiques et discussion : 9h- 10h55

Pause : 10h55-11h05

Rencontres (11h05 - 12H15) avec les enseignants - chercheurs, les étudiants et le personnel technique et administratif (en l'absence du porteur de projet et du directeur de l'unité)

Discussion avec le porteur de projet : 12h15 - 13h00

Lunch : 13h00 -13h30

Discussion avec le directeur de l'unité : 13h30 - 13h40

Rencontre avec la tutelle (P13) : 13h40 - 14h00 (en l'absence du porteur de projet et du directeur de l'unité)

Réunion à huis clos (Comité et DS) : 14h00-16h15



## 5 • Statistiques par domaine : SVE au 10/06/2013

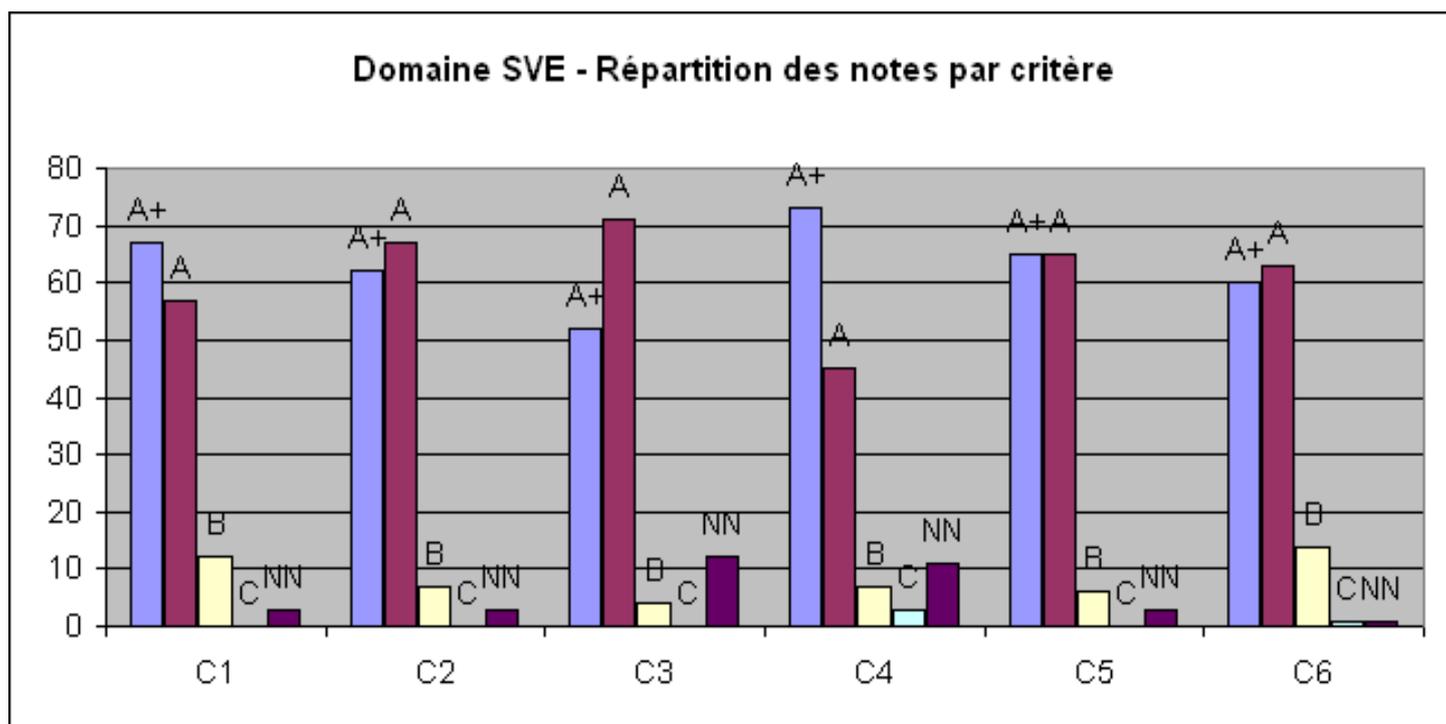
### Notes

Critères	C1 Qualité scientifique et production	C2 Rayonnement et attractivité académiques	C3 Relations avec l'environnement social, économique et culturel	C4 Organisation et vie de l'entité	C5 Implication dans la formation par la recherche	C6 Stratégie et projet à cinq ans
A+	67	62	52	73	65	60
A	57	67	71	45	65	63
B	12	7	4	7	6	14
C	0	0	0	3	0	1
Non Noté	3	3	12	11	3	1

### Pourcentages

Critères	C1 Qualité scientifique et production	C2 Rayonnement et attractivité académiques	C3 Relations avec l'environnement social, économique et culturel	C4 Organisation et vie de l'entité	C5 Implication dans la formation par la recherche	C6 Stratégie et projet à cinq ans
A+	48%	45%	37%	53%	47%	43%
A	41%	48%	51%	32%	47%	45%
B	9%	5%	3%	5%	4%	10%
C	0%	0%	0%	2%	0%	1%
Non Noté	2%	2%	9%	8%	2%	1%

Domaine SVE - Répartition des notes par critère





## 6 • Observations générales des tutelles

Villetaneuse, le 22 avril 2013

**Le Président**

Université Paris 13  
99, avenue J-Baptiste Clément  
93430 Villetaneuse  
Tél. 01 49 40 30 05  
Fax. 01 49 40 32 52  
pres-p13@univ-paris13.fr

\*\*\*

**Observations générales sur le rapport AERES  
du laboratoire Réponses cellulaires et fonctionnelles  
à l'hypoxie (EA 2363)**

L'université tient d'abord à saluer la qualité du comité de visite et de son travail d'évaluation et se félicite de la tonalité générale très positive du rapport.

L'établissement se réjouit de voir confirmées quelques grandes qualités de cette équipe, en particulier dans les domaines de la production scientifique et de son expertise reconnue sur le plan international dans les domaines de l'hypoxie et des pneumopathies interstitielles diffuses. Il se félicite également de voir soulignées l'excellence de la valorisation des résultats et le très bon dynamisme de la vie de l'unité.

Nous prenons acte des quelques faiblesses pointées, notamment en termes de chercheurs postdoctoraux et de brevets, et des recommandations constructives qui nourriront la poursuite des évolutions de l'équipe vers un projet d'ensemble bien adapté aux compétences du laboratoire, sur la thématique 'Hypoxie et Poumon', dans un environnement international effectivement très compétitif.

Des réponses plus spécifiques du laboratoire, sur quelques points importants du rapport qui appellent des commentaires plus précis, sont données à la suite de ces observations générales.



Jean-Loup SALZMANN

### *Production et qualité scientifique.*

Les experts soulignent le fait que les membres de l'unité publient régulièrement dans les meilleures revues de leur spécialité en Physiologie et en Pneumologie, mais remarquent que le facteur d'impact moyen est relativement faible et contraste avec le nombre très élevé de citations de certains membres de l'unité (témoignant de l'importance réelle des publications) : il s'agit en fait d'un effet secondaire du faible facteur d'impact des journaux de physiologie où le meilleur journal mondial (J Physiol, London) ne culmine qu'à 4.88 alors qu'il est très difficile d'y faire accepter un article. L'ensemble des membres continuera de s'efforcer de publier ses travaux de recherche originaux dans des revues généralistes de haut niveau, ce qu'il a d'ailleurs failli réussir à plusieurs reprises.

### *Interaction avec l'environnement.*

Les experts ont souligné l'excellence de la valorisation et de l'obtention de financements hors budget récurrent. Ils ont néanmoins regretté l'absence de dépôt de brevet. En fait le type de recherche réalisé par les membres de l'équipe se prête très mal au dépôt de brevet. Une tentative a échoué du fait du manque d'intérêt de l'industrie pharmaceutique pour une molécule dont nous avons découvert une propriété innovante mais qui était déjà dans le domaine public. Des perspectives intéressantes de brevet sont à envisager dans le domaine de l'imagerie développée par certains membres de l'unité.

### *Implication dans la formation par la recherche.*

Notre unité possède une très forte implication dans la formation par la recherche, de par le nombre de doctorants formés régulièrement, l'accueil d'étudiants étrangers et son rôle dans l'organisation pédagogique de divers M1 et M2 (responsabilité et pilotage d'une Mention et d'un Master, responsabilité de plusieurs UE de M2, coordination des années DFGSM1 et 2 en filière médicale). La politique de recrutement de post-doctorants pourra effectivement être améliorée grâce à des financements adaptés. A noter que l'unité a déjà accueilli un post-doctorant sur un contrat ANR et en accueille actuellement un autre pour 30 mois sur un contrat Européen géré par l'ANR.

### *Stratégie et projet à 5 ans*

Le comité suggère que les objectifs de notre projet sont trop nombreux. Il est important de signaler que la plupart des objectifs proposés au début du quinquennal 2009-2013 ont été réalisés, traduisant la capacité des membres de l'équipe à gérer une pluralité de projets, qui étaient cependant tous axés sur le thème de l'hypoxie. Dans le nouveau projet, en s'appuyant sur des mouvements de personnel, un effort très important de recentrage a été réalisé puisque que deux axes importants (et producteurs) du quinquennal actuel n'ont pas été repris (muscle et comportement alimentaire). Comme il est noté en page 8 du rapport, le projet scientifique repose sur deux axes dans lesquels des jeunes MCF et MCU-PH se sont investis pleinement. Ces deux axes ont été jugés justifiés et basés sur un très bon bilan scientifique. Ils pourront chacun profiter des prochaines années pour valoriser leurs thématiques tout en mettant en commun le savoir faire acquis au service du projet global. Des collaborations actives sont prévues entre les deux axes visant à intégrer de façon originale et innovante les outils développés pour l'étude des réponses à l'hypoxie dans le domaine de la recherche sur les pneumopathies fibrosantes (contrôle de la ventilation chez les patients atteints de pneumopathies interstitielles diffuses et dans des modèles murins de fibrose induite, modèles communs de souris transgéniques, hypertension artérielle pulmonaire, etc.). Des personnels sont d'ailleurs affichés en commun sur les deux axes. A noter aussi que le directeur actuel sera pleinement « opérationnel » pour diriger l'axe 2 jusqu'en 2017, correspondant à la fin « fonctionnelle » du quinquennal 2014-2018. Par ailleurs, comme très justement recommandé par le comité d'évaluation, nous avons pour objectif majeur d'exploiter et de valoriser au mieux le matériel très riche d'origine humaine provenant des cohortes COFI et IPF-AE de patients atteints de fibrose pulmonaire dans des études translationnelles. Comme indiqué pp. 11-12 du Projet, un effort particulier est entrepris pour la mise au point de la culture de cellules épithéliales respiratoires isolées à partir de prélèvements pulmonaires de patients atteints de fibrose pulmonaire. Cette approche innovante permettra d'établir un lien direct entre recherche fondamentale et cohortes de patients, indispensable à une recherche physiopathologique de haut niveau et à une valorisation optimale de nos travaux.