



HAL
open science

Grossesse normale et pathologique

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Grossesse normale et pathologique. 2009, Université Paris Descartes, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02031601

HAL Id: hceres-02031601

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02031601v1>

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 d'évaluation

Unité de recherche :

Grossesse Normale et Pathologique
de l'Université Paris 5



Octobre 2008



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Grossesse Normale et Pathologique
de l'Université Paris 5



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

mars 2009



Rapport d'évaluation

L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Grossesse Normale et Pathologique

Label demandé : UMR_S

N° si renouvellement : 767

Nom du directeur : Mme Danièle EVAIN-BRION

Université ou école principale :

Université Paris 5

Autres établissements et organismes de rattachement :

INSERM

Date de la visite :

19 Novembre 2008



Membres du comité d'évaluation

Président :

M. Dominique ROYERE, (Université François Rabelais, Tours)

Experts :

M. Philippe LE BOUTEILLER, (Université de Toulouse 3.)

M. Paul BISCHOF, (Université de Genève)

M. Jean-Jacques FEIGE, (Université Grenoble 1)

M. Vincent SAPIN, (Université Clermont-Ferrand 1)

M. Jean BASTIN,(Université Paris 5)

Expert représentant des comités d'évaluation des personnels (CNU, CoNRS, CSS INSERM, représentant INRA, INRIA, IRD.....) :

M. Louis-Marie HOUDEBINE, Paris, représentant des CSS de l'INSERM

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Frédéric FLAMANT

Représentant de l'université ou école, établissement principal

M. Bruno VARET, représentant de l'Université Paris 5

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

M. Raymond BAZIN, chargé de mission de l'INSERM

Mme Marie-Christine LABASTIE, Administratrice Déléguée de l'INSERM



Rapport d'évaluation

1 ● Présentation succincte de l'unité

- Effectif: 24 dont
 - 5 enseignants-chercheurs
 - 5 chercheurs INSERM
 - 3 PH
 - 6 doctorants, tous financés (1A,4 AP-HP, 1ASSOC)
 - 3 AJT
 - 2 IE
- Nombre de HDR : 12, dont 5 encadrent des thèses
- Nombre de thèses soutenues : 4 (aucun abandon sur 4 ans)
- Nombre de publiants: 10 sur 10

2 ● Déroulement de l'évaluation

Après l'accueil et la présentation des membres du comité, une brève réunion à huis clos avec le comité d'évaluation et le délégué scientifique de l'AERES a permis de faire un premier tour de table sur le rapport communiqué par la directrice de l'unité. Un exposé général de la directrice de l'unité a dégagé les objectifs généraux et les réalisations de l'équipe ainsi que la stratégie et les projets pour le prochain contrat. Six exposés suivis de discussion ont suivi, les trois premiers sur les aspects fondamentaux, Invasion trophoblastique et PPAR γ , acteurs de la fusion trophoblastique Inflammation et menace d'accouchement prématuré les trois suivants sur la recherche clinique, Biomarqueurs des pathologies de la grossesse, Diagnostic précoce de la pré-éclampsie, Nouvelles pistes thérapeutiques dans la Dysplasie Broncho-Pulmonaire. Au cours de l'après-midi le comité d'évaluation a successivement rencontré les étudiants, les ITA, les tutelles, puis après une première synthèse la directrice de l'unité, avant de réaliser une dernière réunion à huis clos pour la délibération. La visite s'est achevée vers 16h45.

3 ● Analyse globale de l'unité, de son évolution et de son positionnement local, régional et européen

La visite de l'unité s'est déroulée selon le programme prévu, les documents fournis étaient clairs et les exposés réalisés ont permis de situer clairement l'activité et les projets de l'unité.

Les objectifs du projet de l'équipe pour le contrat précédent ont bien été couverts, les exposés illustrant parfaitement la complémentarité entre recherche fondamentale et recherche clinique au sein de l'unité.

les plus marquants : Résultats

- A propos de l'invasion trophoblastique: PPAR joue un rôle important dans l'acquisition du phénotype invasif du trophoblaste extra-villeux (EVT). La découverte d'une sécrétion d'une forme hyperglycosylée d'hCG par l'EVT qui agit sur ce phénotype ainsi que sur la contractilité des cellules myométriales, est un fait marquant. Le projet d'établir le rôle de la Lysyl Oxydase (LOX) dans le développement précoce du placenta découle de ces observations. Les variations d'expression de PPAR dans les pré-éclampsies sont abordées sur la base de la cohorte EDEN (3000 grossesses) et de la collection Eclaxir (200 Grossesses normales et pré-éclamptiques)



- A propos des acteurs de la fusion trophoblastique: L'identification de la syncytine 2 et de ZO-1 parmi ces acteurs amène l'équipe à rechercher des partenaires d'interaction de ces protéines. En cas de trisomie 21, une forme hyperglycosylée d'hCG, d'activité biologique réduite, est synthétisée, ce qui a des conséquences sur la fusion des cellules cytotrophoblastiques.
- A propos de l'inflammation et de l'accouchement prématuré: Dans un contexte inflammatoire, PDE4B2, cible d'agents anti-inflammatoires sélectifs, joue un rôle particulier, qui incite à rechercher des inhibiteurs sélectifs de PDE4B2 par une approche de biologie structurale et criblage. La recherche de facteurs ou partenaires impliqués dans la voie de signalisation NF B par la technique de CHIP_chip complète cette partie du projet.

Projet

- A propos des Biomarqueurs des pathologies de la grossesse:
 - L'analyse de la microhétérogénéité glycanique et de la macrohétérogénéité peptidique de l'hCG par un double approche lectinique et anticorps devrait permettre de relier l'hétérogénéité structurale à l'hétérogénéité fonctionnelle des molécules.
 - L'hCG sécrétée au cours de la trisomie 21 par le trophoblaste villositaire, avec une augmentation de la sialylation, la fucosylation et de la galactosylation elle-même génératrice d'une hyperantennation, doit être plus précisément caractérisée.
 - Un effort particulier sera réalisé pour l'individualisation d'une forme hyperglycosylée majoritaire au niveau de l'EVT et évaluer son impact sur le phénotype invasif du trophoblaste.
- A propos de l'étude pré-clinique et clinique de la vascularisation placentaire :
 - Le développement d'une approche écho-doppler 3D permettra d'évaluer la vascularisation placentaire dans les situations normales et de pré-éclampsie. Ce projet est financé par plusieurs contrats (CIRC et PHRC) conduits en tant qu'investigateur principal.
 - L'étude MSPE portant sur 9800 prélèvements réalisés entre 14 et 18 semaines de grossesse avec étude de biomarqueurs PIGF, sFlt1, sEndoglin et la recherche de nouveaux marqueurs identifiés au niveau de l'unité, devrait permettre d'élargir les conclusions du laboratoire.
 - Le projet PREMIMAGE associe une étude préclinique sur un modèle animal, la brebis, en lien avec le département d'imagerie de l'INRA à Jouy en Josas et une étude préclinique humaine avec les mêmes équipements (Echo3D et RMN). L'objectif est d'établir une association de critères biologiques et d'imagerie susceptible de permettre un diagnostic précoce de pré-éclampsie.
- A propos des pistes thérapeutiques dans la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP)
 - L'étude de l'impact de PDE4 dans la DBP, constitue l'interface entre l'étude des mécanismes de la parturition et la physiopathologie de la DBP. L'effet observé dans le modèle du souriceau nouveau-né exposé à l'hyperoxie d'un inhibiteur non sélectif des PDE4 ouvre une nouvelle voie d'investigation. Une caractérisation des différentes formes de PDE4 au cours du développement pré et post-natal est entreprise.

L'activité déployée par l'unité lui vaut d'occuper un rôle clé sur le plan national dans le domaine de la physiologie et de la pathologie placentaire, ce dont témoigne la sélection du projet de Réseau Thématique de Recherche et de Soins ciblé sur la Grossesse et la Prématurité par le ministère de la Recherche, réseau dont la directrice de l'unité assure la co-direction. On notera également à l'actif de la directrice d'unité la création de la Fondation PremUp, capitalisée par les différentes tutelles (Ministère de la Recherche, APHP, Universités de Paris 5, 7, et 12, INSERM). A cette position s'ajoute une notoriété internationale indiscutable, en particulier sur le développement de modèles de cultures primaires de différentes sous-populations trophoblastiques humaines qui bénéficient à de nombreuses équipes travaillant sur le placenta humain. Le bilan d'activité de cette unité monoéquipe satisfait les objectifs du projet initial, la demande de renouvellement s'articule sur un projet bi-thématique différenciation du trophoblaste humain et inflammation foeto-maternelle, prématurité et séquelles pulmonaires avec la perspective d'une collaboration renforcée avec une équipe qui doit rejoindre le site. L'équipe est partie intégrante de l'IFR 71, dont le directeur a rappelé le soutien, de même que l'université qui l'intègre dans ses axes thématiques prioritaires. Les travaux menés sur l'hCG sont déjà l'occasion d'interactions avec des partenaires industriels, le RTRS et la Fondation préparent à une ouverture vers des partenaires socio-économiques. La production scientifique est régulière dans les revues de très bon niveau de la spécialité. Le souci d'un transfert des connaissances vers les domaines d'application médicale est attesté par la parfaite intégration de la recherche clinique au sein de l'unité (contrat d'interface récemment renouvelé, en particulier) et l'interaction et la complémentarité entre les différents acteurs.



4 • Analyse de la vie de l'unité

Les rencontres organisées avec les doctorants d'une part, les ITA d'autre part, ont permis de mesurer la qualité d'intégration de ces différentes personnes dans l'unité et le rôle particulièrement apprécié, tant sur le plan humain que scientifique, et unanimement reconnu de la directrice. La possibilité pour l'université de marquer son soutien en affectant un poste de technicien sur l'unité serait un signal important, en même temps que l'harmonisation de la répartition des personnels ITA sur les thématiques devrait faciliter la progression des projets présentés. L'unité voit son effectif chercheurs se réduire en 2008, mais la période précédente a vu le recrutement d'un jeune chercheur (CR1) et le retour de certains post-doctorants est déjà planifié sur des projets précis, traduisant une prospective à moyen terme des besoins et des compétences. La contribution de l'unité à l'école doctorale est excellente. L'objectif annoncé, outre le renouvellement de l'unité, est la relocalisation sur des locaux du site Cochin-Port Royal, en lien direct avec les services cliniques où émergent les enseignants chercheurs praticiens hospitaliers de l'unité, pour la partie Mécanistique, le maintien sur le site de la faculté de Pharmacie pour la partie translationnelle "Physiopôle placentaire" en lien avec le développement d'un enseignement de Physiologie et Endocrinologie de la Grossesse.

6 • Conclusions

—Points forts :

- La notoriété de l'unité dans le domaine qui en fait une équipe de référence nationale et internationale;
- L'intégration réussie au sein de l'unité de la recherche fondamentale et de la recherche clinique;
- L'interface thématique entre CNRS, INRA et INSERM;
- L'appui très net de l'université qui a fait de la thématique "Grossesse-Nouveaux-nés" un axe prioritaire;
- Le souci du transfert vers les applications médicales, comme en témoigne le projet MSPE;
- La structuration du RTRS Grossesse et Prématurité et la création de la Fondation PremUp.

—Points faibles

- Le niveau des publications qui tant sur le plan fondamental que sur le plan clinique, devraient viser des revues plus généralistes.

—Recommandations

- Renforcer le soutien technique autour du CR1 nouvellement recruté soit par redistribution interne soit par une aide spécifique de l'université;
- L'articulation de la recherche sur le placenta et le poumon va nécessiter une coordination particulière pour assurer le développement harmonieux de ces deux thématiques;
- L'intégration prochaine de chercheurs de retour de leurs stages post-doctorants devrait permettre de poursuivre l'axe de recherche sur la fusion trophoblastique après le départ du porteur du projet, compte-tenu des perspectives ouvertes par l'identification très prometteuse des acteurs de cette fusion;
- Le projet de relocalisation de l'unité sur deux sites, Port-Royal pour la recherche fondamentale et clinique, Physiopôle de la Faculté de Pharmacie pour la recherche translationnelle ne doit pas être un obstacle aux interactions très fertiles entre ces deux secteurs.



Grossesse normale et pathologique

Note de l'unité	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	A	A	A

Le Président
Axel KAHN

Paris, le 31 mars 2009

DRED 09/n°117

Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des unités de l'AERES
20 rue Vivienne
75002 PARIS

Monsieur le Directeur,

Je vous remercie pour l'envoi du rapport du comité de visite concernant l'unité «**UMR-S 767 La grossesse normale et pathologique : développement et fonction du placenta et de l'utérus**» rattachée à mon établissement.

Ce rapport n'appelle pas de commentaire particulier de la part de l'Université.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur, à l'expression de ma meilleure considération.

Le Président de l'Université

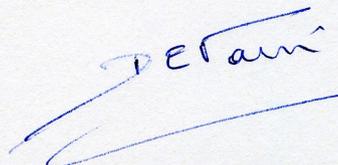


Axel Kahn

Paris le 01/04/2009

OBSERVATION GENERALE

Depuis la visite du comité d'expert en Novembre 2008, la création d'un département « Périnatalité, Médicament, Microbiologie » au sein de la faculté des sciences pharmaceutiques et la libération de plus de 1500 m² de surface de laboratoire pour ce département doit permettre de regrouper au cours du prochain quadriennal l'ensemble des membres de l'unité sur un seul site au sein de ce département. Des locaux dans la maternité de Cochin Port-Royal seront réservés à une plateforme de recueil et de traitement des prélèvements biologiques facilitant ainsi l'interaction avec les équipes cliniques et le développement de projets de recherche clinique.



Danièle EVAIN-BRION