



**HAL**  
open science

## Biomarqueurs et maladies cardiaques

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Biomarqueurs et maladies cardiaques. 2013, Université Paris Diderot - Paris 7, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02031931

**HAL Id: hceres-02031931**

**<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02031931>**

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

Evaluation de l'AERES sur l'unité :

Biomarqueurs CARDIONeuroVASculaires

BioCANVAS

sous tutelle des

établissements et organismes :

Institut National de la Santé et de la Recherche

Médicale

Université Paris 7 – Denis Diderot

Université Paris 13 – Paris-Nord



Janvier 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 et ses équipes internes ont obtenu les notes suivantes :

- Notation de l'unité : **Biomarqueurs CARDioNeuroVASCulaires BioCANVAS**

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

- Notation de l'équipe : **Bio-CARNEGy**

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

- Notation de l'équipe : **Biomarkers et Neurocognition**

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



# Rapport d'évaluation

Nom de l'unité :	Biomarqueurs CArdioNeuroVASCulaires
Acronyme de l'unité :	BioCANVAS
Label demandé :	UMR_S
N° actuel :	UMR_S942
Nom du directeur (en 2012/2013) :	M. Alain COHEN-SOLAL
Nom du porteur de projet (2014-2018) :	M. Alain COHEN-SOLAL

## Membres du comité d'experts

Président : M<sup>me</sup> Florence PINET, Université de Lille

Experts :

M. Michele EMDIN, Université de Pise, Italie

M. Salem KACET, Université de Lille (représentant du CNU)

M<sup>me</sup> Isabelle LOUBINOX, Université de Toulouse (représentante INSERM)

M. Serge MOLLIEUX, Université de Saint Etienne

M. Jean-Marc ORGOGOZO, Université de Bordeaux

M. Patrick ROSSIGNOL, Université de Lorraine

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Patrick LACOLLEY

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

M<sup>me</sup> Christine CLERICI, Université Paris 7

M. Charles DESFRANCOIS, Université Paris 13

M<sup>me</sup> Marie-Josèphe LEROY-ZAMIA, INSERM



## 1 • Introduction

La visite a eu lieu le 25 Janvier 2013. Les documents envoyés avant la visite ont permis au comité d'avoir une vue d'ensemble de l'organisation du projet, qui implique le regroupement de 5 équipes pour un projet d'unité à 2 équipes. Une des équipes sera dirigée par Jacques Hugon sur "Biomarqueurs et neurocognition" et l'autre co-dirigée par M. Alain COHEN-SOLAL et M. Alexandre MEBAZAA, constituée à partir de l'unité précédente (Biomarqueurs des maladies cardiovasculaires) sur le thème "Biomarqueurs et urgences cardiaques et neurologiques". L'ensemble constituera la nouvelle unité sous le thème "Biomarqueurs dans les maladies neurocardiovasculaires" dirigée par M. Alain COHEN-SOLAL. Le rapport a permis d'examiner le positionnement des 2 équipes dans la future unité de recherche translationnelle, avec pour but la recherche de biomarqueurs dans les maladies cardiaques, neurovasculaires et neurodégénératives, et leur intégration dans la prise en charge personnalisée des patients. L'unité est structurée à partir du recrutement de patients sur les maladies cardio- et neuro-dégénératives et neurovasculaires, sur la mise en place de biobanques dans le but de découvrir des biomarqueurs et d'effectuer leur exploration mécanistique pour revenir au travers d'essais cliniques en prenant en compte des biomarqueurs identifiés à une médecine personnalisée chez les patients. Les discussions suite aux présentations orales du directeur proposé puis de chaque directeur d'équipe ont permis de clarifier les divers aspects du projet et de comprendre l'implication de chaque équipe au travers des nouveaux arrivants dans le nouveau projet.

### Historique et localisation géographique de l'unité :

L'unité UMR INSERM U942, Université Paris Diderot, intitulée à sa création en 2009 « Biomarqueurs et insuffisance cardiaque » est localisée à l'hôpital Lariboisière au 2<sup>ème</sup> étage du bâtiment IVS sur une superficie de 450 m<sup>2</sup>. Elle partage 450 m<sup>2</sup> avec l'unité INSERM U965 et a à sa disposition une animalerie commune de 1000 m<sup>2</sup>. La nouvelle unité comprendra 2 équipes provenant de 5 équipes : l'unité mono-équipe U942 à laquelle s'associera une équipe provenant de l'unité INSERM U829 à l'Université Evry ; l'ex-EA 3509 (Université Paris 7) associée à une équipe de l'Université Paris 13 ; une équipe de l'unité INSERM U717 (Université Paris 7) et l'équipe INSERM U839 (Université Paris 6).

Il est prévu en 2019 une intégration de toutes les équipes de recherche sur une surface de 4000 m<sup>2</sup> dans le nouvel hôpital Lariboisière.

### Équipe de Direction :

Le directeur de la nouvelle unité intitulée BioCANVAS (Biomarqueurs et urgences cardiaques et neurologiques) sera M. Alain COHEN-SOLAL. Les deux équipes constituant l'unité seront dirigées pour l'équipe 1 par le directeur et l'équipe 2 par M. Jacques HUGON.

Le conseil de laboratoire organisé deux fois par an réunit tous les membres de la structure.

Plusieurs réunions sont organisées de façon hebdomadaire - clinique fondamentale, fondamentale, protocole de validation des dossiers avec une participation des personnels impliqués dans le projet.

### Nomenclature AERES :

SVE1\_LS4



## 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	8	15	15
<b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	2	1	1
<b>N3</b> : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	7	8	
<b>N4</b> : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	1	6	6
<b>N5</b> : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	5	4	4
<b>N6</b> : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	6	6	
<b>TOTAL N1 à N6</b>	<b>29</b>	<b>40</b>	<b>26</b>

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

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014
Doctorants	4	
Thèses soutenues	7	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *	2	
Nombre d'HDR soutenues	2	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	12	17



## 2 • Appréciation sur l'unité

### Points forts et possibilités liées au contexte :

L'unité est constituée de 2 équipes autour d'un thème fédérateur, les biomarqueurs en urgences cardiaques, neurologiques et troubles neurocognitifs dégénératifs. Chaque équipe a développé une expertise avec chacune la découverte de biomarqueurs (QSOX1 et CD146 dans l'insuffisance cardiaque pour l'équipe 1 et PKR dans la maladie d'Alzheimer pour l'équipe 2).

Les projets sont dans la continuité des travaux effectués et centrés sur la recherche translationnelle basée sur des hypothèses originales, intégrant l'expertise des nouveaux arrivants (biochimie, essais précliniques et cliniques, méthodologie en statistique,...) pour conduire à une médecine personnalisée des patients.

### Points à améliorer et risques liés au contexte :

Le comité de visite relève un faible nombre de chercheurs EPST.

### Recommandations :

L'unité doit continuer à développer les approches d'exploration des mécanismes des pathologies étudiées au travers des biomarqueurs identifiés.

L'unité a besoin de recruter des chercheurs permanents EPST avec incitation à effectuer des stages post-doctoraux pour les thésards, susceptibles de candidater ensuite aux EPST.





### 3 • Appréciations détaillées

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

Le bilan de l'unité est excellent. Les deux équipes se rejoignant ont été toutes les deux impliquées dans la recherche et la découverte de biomarqueurs de l'insuffisance cardiaque (QSOX1 et CD146), pour l'équipe 1, et de la maladie d'Alzheimer (PKR), pour l'équipe 2.

Au bilan, plus de 300 publications ont été publiées par les deux équipes avec plus de la moitié signées en premier ou dernier auteur. On peut noter des publications dans le top 5% (Science, Blood, JACC, Eur Heart J, ATVB, Stroke, Mol Psychiatry, Biol Psychiatry, Plos One).

Cinq brevets ont été publiés par les 2 équipes dont un mondial (PKR dans la maladie d'Alzheimer) avec une licence auprès d'une société internationale.

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

Les directeurs de chaque équipe ont une reconnaissance internationale et sont des leaders d'opinion internationaux dans le domaine respectivement de l'insuffisance cardiaque et de la maladie d'Alzheimer.

Chaque équipe participe à des réseaux internationaux, l'équipe 1 est à l'origine du réseau international GREAT et participe à deux programmes européens (MEDIA, HOMAGE) et l'équipe 2 fait partie des réseaux internationaux sur les maladies cognitives.

L'unité est attractive, ainsi que le démontre l'intégration de nouvelles équipes : une équipe provenant de l'unité INSERM U829 à l'Université Evry ; l'ex-EA 3509 (Université Paris 7) associée à une équipe de l'Université Paris XIII ; une équipe de l'unité INSERM U717 (Université Paris 7) pour l'équipe 1 et du regroupement de la partie clinique (Lariboisière) et expérimentale (Fer à Moulin) pour l'équipe 2 au sein de la même unité avec un futur à l'horizon 2019 d'intégration de toutes les équipes dans le nouvel hôpital Lariboisière.

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

La thématique de recherche de l'unité concerne des pathologies avec un fort impact socio-économique. La démarche de découverte de biomarqueurs permettant une aide au diagnostic, l'évaluation du pronostic ou du traitement des patients, permettra une meilleure évaluation des patients et conduira à la médecine personnalisée, avec potentiellement des bénéfices économiques pour la société.

Chaque équipe de l'unité a développé des collaborations scientifiques et de nombreux partenariats industriels.

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

L'organigramme de l'unité en deux équipes avec l'intégration des nouveaux arrivants est clair et montre une communication interne et externe de bonne qualité.

Deux chercheurs EPST permanents font partie de l'équipe 1.

L'organisation de réunion hebdomadaire et de séminaires permet des interactions efficaces entre les participants au projet.

Les nouveaux arrivants ont des compétences et thématiques complémentaires, qui s'intègrent parfaitement dans le projet de l'équipe

Suite aux présentations et discussions avec le personnel, il n'existe pas de conflit ; ils sont ravis du regroupement autour d'une unité unique avec des développements de collaborations (modèles animaux communs).



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

Les 2 équipes de l'unité sont très impliquées dans la formation à la recherche et l'enseignement.

Au total 10 thèses et 2 HDR ont été soutenues lors du précédent quadriennal (Ecole doctorale : Physiologie et physiopathologie).

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

Le projet de l'unité, intitulé BioCANVAS (Biomarqueurs et urgences cardiaques et neurologiques), est un projet de recherche translationnelle basé sur des hypothèses originales provenant d'une recherche fondamentale à partir d'échantillons biologiques obtenus dans le cadre du Centre de Recherche Clinique (CRC Lariboisière 24/24) pour les thématiques des deux équipes.

Les projets sont dans la continuité des travaux effectués pendant le mandat précédent auxquels s'agrègent des expertises complémentaires qui proviennent des équipes qui rejoignent l'unité. Des projets précliniques et cliniques autour des marqueurs identifiés, QSOX1 pour l'insuffisance cardiaque) et PKR pour la maladie d'Alzheimer seront développés pour conduire à une médecine personnalisée des patients.

Pour continuer à développer les approches d'exploration des mécanismes conduisant soit à l'insuffisance cardiaque soit à la maladie d'Alzheimer, l'unité devra renforcer son potentiel de chercheurs EPST.



## 4 • Analyse équipe par équipe

**Équipe 1 :** Bio-CARNEGUY

**Nom du responsable :** M. Alain COHEN-SOLAL

Effectifs

Effectifs de l'équipe	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	6	13	13
<b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	2	1	1
<b>N3</b> : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	3	7	
<b>N4</b> : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	0	5	5
<b>N5</b> : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	1	3	3
<b>N6</b> : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	1	4	
<b>TOTAL N1 à N6</b>	<b>13</b>	<b>33</b>	<b>22</b>

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014
Doctorants	4	
Thèses soutenues	7	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *	2	
Nombre d'HDR soutenues	2	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	10	16



## • Appréciations détaillées

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

Le bilan de l'unité est excellent. Le projet de l'unité créé en 2009 était un projet de recherche translationnelle qui avait pour objectif d'identifier des biomarqueurs de l'insuffisance cardiaque aiguë, de réévaluer les biomarqueurs existants de l'insuffisance cardiaque et de les valider dans des modèles expérimentaux. La structuration de l'unité par le développement de 4 cohortes dédiées à l'insuffisance cardiaque: GREAT (23 centres, 4 continents), FROG-ICU (20 centres), Post-partum Cardiomyopathy (4 pays) et Cardio-Shock (11 centres), d'un Centre de Recherche clinique (unique de par son caractère opérationnel 24h/24 et d'un Centre de Ressources Biologiques intégrés dans 2 DHU (neurovasculaire (P7-P5) et FIRE (P7)) et d'approches sans a priori (en partenariat avec une société de protéomique) pour la recherche de biomarqueurs et de modèles expérimentaux d'insuffisance cardiaque leur a permis d'effectuer une recherche efficace aboutissant à des publications dans les meilleurs journaux de la spécialité.

Par exemple, par une stratégie d'analyse protéomique, ils ont mis en évidence deux nouveaux biomarqueurs de l'insuffisance cardiaque aiguë, QSOX1 et CD146, impliquant de nouvelles voies de signalisation dans l'insuffisance cardiaque. QSOX1 a été publié dans Eur Heart J (IF :10.478).

Au bilan, l'équipe a publié depuis 2007, 256 publications dont 85 signées en premier ou dernier auteur par les membres de l'équipe avec un facteur d'impact moyen de 5,449. On peut noter des publications dans le top 5% (Science, Blood, JACC, Eur Heart J, Stroke,... ;).

Quatre brevets ont été publiés par l'équipe

- 1- « Virtual model of physical pharmacophore » US61/379,326
- 2- « Pharmacophore Toxicity Screening » WO2012028962 (A2)
- 3- « Methods for diagnosing and/or treating sterility » US61/450409
- 4- « Method for normalization of quantitative PCR and microarrays » US61/556655

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

Les deux co-directeurs de cette équipe ont une reconnaissance internationale et sont des leaders d'opinion internationaux dans le domaine de l'insuffisance cardiaque.

L'équipe est impliquée dans les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC).

Les chercheurs participent aux instances scientifiques de leur tutelle (CNRS, INSERM et université Paris 7).

L'équipe est à l'origine du réseau international GREAT (23 centres, 4 continents). Elle participe à deux programmes européens FP7 (MEDIA, HOMAGE). Elle coordonne un PHRC et participe à trois autres (PREGICA, ECAD, FROG-ICU, HELP-MOM).

L'équipe participe à plusieurs programmes ANR : REN-HEART (2006-2010) et Hyper-notch3 (2010-2013).

L'équipe a obtenu des financements de la société française d'hypertension, de la fédération française de cardiologie, de la fondation cœur et artères.

Quatre chercheurs ont effectué un stage post-doctoral dans l'équipe (France, Grèce, Turquie et Finlande).

Par ailleurs, cet ensemble intègre de nouvelles équipes : une équipe provenant de l'unité INSERM U829 à l'Université Evry ; l'ex-EA 3509 (Université Paris 7) associée à une équipe de l'Université Paris 13 ; une équipe de l'unité INSERM U717 (Université Paris 7).



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

L'équipe a développé des collaborations scientifiques et des partenariats avec des industriels.

La thématique de recherche de l'équipe concerne une pathologie avec un fort impact socio-économique. La démarche de découverte de biomarqueurs permettant une aide au diagnostic, pronostic ou traitement des patients, permettra une meilleure évaluation des patients et conduira à la médecine personnalisée, avec potentiellement des bénéfices économiques pour la société.

L'équipe s'est donné les moyens (notamment par le Centre de Recherche Clinique 24h/24) d'évaluer de façon novatrice le patient en contexte d'urgence et d'établir un diagnostic et un pronostic quasiment dès l'entrée du patient dans son parcours hospitalier.

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

L'organigramme de l'équipe, intégrant de nouveaux arrivants, est clair et démontre une communication interne et externe de bonne qualité.

Deux chercheurs EPST permanents font partie de l'équipe.

L'organisation de réunion hebdomadaire et de séminaires permet des interactions efficaces entre les participants au projet.

Les nouveaux arrivants ont des compétences et thématiques complémentaires et qui s'intègrent parfaitement dans le projet de l'équipe.

Suite aux présentations et après les discussions avec le personnel, il n'existe pas de conflit.

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

L'équipe est très impliquée dans la formation à la recherche et l'enseignement.

7 thèses et 2 HDR ont été soutenues lors du précédent mandat.

2 chercheurs post-doctorants ont passé au moins 12 mois dans l'unité.

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

Le projet proposé par l'équipe est un projet de recherche translationnelle basé sur des hypothèses originales provenant d'une recherche fondamentale et de l'approche basée sur les techniques « omics » (protéomique et métabolomique) à partir d'échantillons biologiques (obtenus dans le cadre du centre de recherche clinique et du centre de ressources biologiques). C'est un projet qui se situe dans la continuité du précédent quadriennal, auquel s'agrègent des expertises complémentaires provenant des équipes rejoignant le projet (biochimie et design de molécules, essais précliniques et cliniques, méthodologie en statistique,...).

Le projet a pour objectif de continuer la validation des biomarqueurs de l'insuffisance cardiaque aiguë avec la mise au point d'un dosage de QSX1 qui s'intégrera dans la plate-forme du CRB, de développer des projets d'essais précliniques utilisant les biomarqueurs identifiés pour conduire à une médecine personnalisée des patients.



### Conclusion :

Projet de recherche translationnelle basé sur des hypothèses originales démontrant une excellente complémentarité entre les différents partenaires de l'équipe et un réseau très large permettant l'accès aux échantillons biologiques, chez des patients parfaitement phénotypés.

- ***Points forts et possibilités liées au contexte :***

L'équipe a développé des outils performants pour mener à bien la recherche clinique (grande cohortes et biobanques, recueil et analyse statistique des données avec des experts en méthodologie, création d'un CRC 24h/24) dans un environnement adapté au travers de deux DHU et pour continuer l'approche de découverte de biomarqueurs au travers des « omics ».

- ***Points à améliorer et risques liés au contexte :***

L'équipe doit continuer à développer les approches d'exploration des mécanismes de l'insuffisance cardiaque au travers des biomarqueurs identifiés en s'appuyant sur une expertise des chercheurs fondamentalistes.

- ***Recommandations :***

L'équipe doit recruter des chercheurs permanents EPST pour garder et développer l'expertise en approche mécanistique à partir de différents modèles d'insuffisance cardiaque (*in vitro*, *ex vivo* et *in vivo*).



**Équipe 2 :** Biomarkers et Neurocognition

**Nom du responsable :** M. Jacques HUGON

**Effectifs**

Effectifs de l'équipe	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		2	2
<b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés		0	
<b>N3</b> : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)		1	1
<b>N4</b> : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		1	1
<b>N5</b> : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)		1	1
<b>N6</b> : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)		2	
<b>TOTAL N1 à N6</b>		<b>7</b>	<b>5</b>

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014
Doctorants	3	
Thèses soutenues	3	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *	0	
Nombre d'HDR soutenues		
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	1	1



## • Appréciations détaillées

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

L'équipe provient pour sa partie recherche d'une autre unité INSERM U839 de l'Université Paris 6. Elle faisait partie de l'équipe 10 sur une thématique intitulée « Pôle de recherche translationnelle : signalisation et pathologie » et était située dans le bâtiment du Fer à Moulin (Paris 5<sup>ème</sup>). La partie recherche clinique est basée à l'hôpital Lariboisière.

L'équipe s'est impliquée durant ces 5 dernières années dans une recherche sur la neurodégénération et les marqueurs de la maladie d'Alzheimer.

Son activité est remarquable vu la taille très petite de l'équipe. Ses membres sont à l'origine de la découverte de 3 biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer, dont principalement la protéine PKR dans le liquide céphalo-rachidien. Il faut noter que c'est la première identification d'un tel marqueur sur une quinzaine d'années dans cette pathologie, ce qui explique le brevet mondial et la licence concédée à une société internationale.

Au bilan, l'équipe a publié depuis 2007, 59 articles dont la plupart sont signés par le directeur comme dernier auteur. Les articles sont dans des revues de haut niveau (Mol Psychiatry, Biol Psychiatry, Plos One, ATVB, Acta Neuropathologica,...).

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

Le directeur dirige la clinique de la mémoire (CMRR) de l'hôpital Lariboisière et fait partie de réseaux internationaux sur les maladies cognitives.

L'équipe a développé des collaborations internationales (université de Southampton (UK), Hong Kong, Toronto (Canada) et Saint-Louis (USA)).

L'équipe a participé à un programme européen Marie Curie (NEURAD)(2007-2011)

Elle fait partie de la constitution de la cohorte PLM (Paris Lille Montpellier) pour la recherche de biomarqueurs dans le liquide céphalorachidien.

L'équipe coordonne un programme ANR NEURIOPKR (2012-2016).

L'équipe a obtenu le 2<sup>ème</sup> prix de l'AP-HP APPINSNOV2012.

Le directeur a organisé 3 conférences internationales à Hong Kong (2009, 2010, 2012) « dementias : from basic sciences to therapeutics »

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

Le directeur a développé des fortes interactions avec l'industrie, notamment en conduisant 6 essais cliniques de phase 1, 2 et 3 avec Sanofi, Lilly, Abbott, Noscira, ...

Il a un brevet mondial sur un nouveau biomarqueur Alzheimer CSF PKR N°10 03337 en voie de licence d'exploitation par une compagnie pharmaceutique japonaise.

Il a un contrat de recherche avec Sanofi (résultats et projets confidentiels) et un projet de biobanque entre le CMRR, la Direction de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD) de l'AP-HP et Sanofi.

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

L'équipe est petite et nécessite d'être renforcée en moyens humains.

Le porteur a cependant démontré ses capacités de gestionnaire en tant que chef de service de neurologie à Hong-Kong, puis du CMRR Paris-Lariboisière.

Suite aux présentations et après les discussions avec le personnel, les membres de l'équipe sont contents de se regrouper sur un même site.





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

L'équipe est très impliquée dans la formation à la recherche et l'enseignement.

L'équipe participe au DU Vieillissement cérébral normal et pathologique (Paris Diderot).

Elle a accueilli 4 Master 2 de Neurosciences et 6 thésards dont 3 en cours à l'Institut du Fer à Moulin.

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

L'équipe continuera de travailler sur le biomarqueur identifié dans la maladie d'Alzheimer, la kinase PKR. Plusieurs projets originaux seront développés au cours des 5 prochaines années. Ils sont centrés sur la découverte de PKR comme biomarqueur de la maladie d'Alzheimer pour mieux comprendre le rôle de cette kinase, en identifiant les mécanismes physiopathologiques de PKR dans les maladies neurodégénératives, et en abordant une approche thérapeutique via de nouveaux inhibiteurs.

Ces projets sont tous financés : l'étude du rôle de l'activation de PKR sur les molécules « danger » dans la maladie d'Alzheimer par un ANR (2013-2017), l'étude du rôle de PKR dans le stress lipide neuronal par Alzheimer Research UK (2012-2015), l'évaluation de nouveaux inhibiteurs de PKR dans la neuro-dégénérescence par Sanofi (2011-2013). L'étude du rôle de la voie de signalisation PKR/JNK dans l'amyloïdogenèse et la phosphorylation de Tau fait l'objet d'une thèse financée par l'école doctorale ED394 (2011-2014) et celle du récepteur 4 « Toll-like » et PKR dans la neuro-dégénérescence d'une thèse d'un PH en gériatrie. Les effets de l'immunothérapie du peptide A $\beta$  sur l'expression de PKR seront également analysés sur les cerveaux humains atteints de la maladie d'Alzheimer.

### Conclusion :

Projet de recherche translationnelle basé sur des hypothèses originales sur PKR.

#### ▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

L'équipe a développé une expertise combinant l'approche préclinique et clinique avec un projet scientifique pertinent sur la maladie d'Alzheimer.

#### ▪ *Points à améliorer et risques liés au contexte :*

Il n'y a aucune information et évaluation sur les risques des projets prévus, notamment en termes de faisabilité. Le projet 5 pris en charge par un PH en gériatrie nécessite un travail expérimental sur la souris. L'équipe devra s'assurer de la disponibilité de la personne en charge de ce projet.

#### ▪ *Recommandations :*

L'équipe doit recruter des chercheurs permanents EPST pour développer l'approche expérimentale à partir de différents modèles murins et assurer le développement de l'équipe.



## 5 • Déroulement de la visite

Date de la visite :

Début : 25 janvier 2013 à 9h30

Fin : 25 janvier 2013 à 17h45

Lieu de la visite :

Institution : UMR\_S942

Adresse : Hôpital Lariboisière  
Bâtiment Viggo Petersen  
41 boulevard de la Chapelle  
75010 Paris

Déroulement ou programme de visite :

Accueil du Comité : 09h30 au laboratoire

09h45 - 10h15

Réunion à huis clos entre le délégué scientifique de l'AERES et les membres du comité

Participants : membres du comité, délégué scientifique de l'AERES

10h30 - 11h00

Présentation du bilan et du projet de l'unité par le directeur de l'unité (10 minutes de discussion)

11h00 - 12h00 (au moins 20 min de discussion)

Présentation du bilan et du projet de l'équipe 1 par le(s) responsable(s)

12h30 - 13h30 (au moins 20 min de discussion)

Présentation du bilan et du projet de l'équipe 2 par le(s) responsable(s)

13h30 - 14h30 Déjeuner

14h30 - 15h00

Rencontre avec les représentants des tutelles de l'unité

Participants : membres du comité, délégué scientifique de l'AERES, représentants des tutelles de l'unité

15h00-15h45 Trois ou quatre réunions (en parallèle)

- Rencontre avec les doctorants et postdoctorants
- Rencontre avec les ITA et IATOS
- Rencontre avec les chercheurs ou leurs représentants (à l'exclusion des chefs d'équipes)

Horaire : 15h45 - 17h45

Délibération à huis clos du comité

Participants : membres du comité, délégué scientifique de l'AERES



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

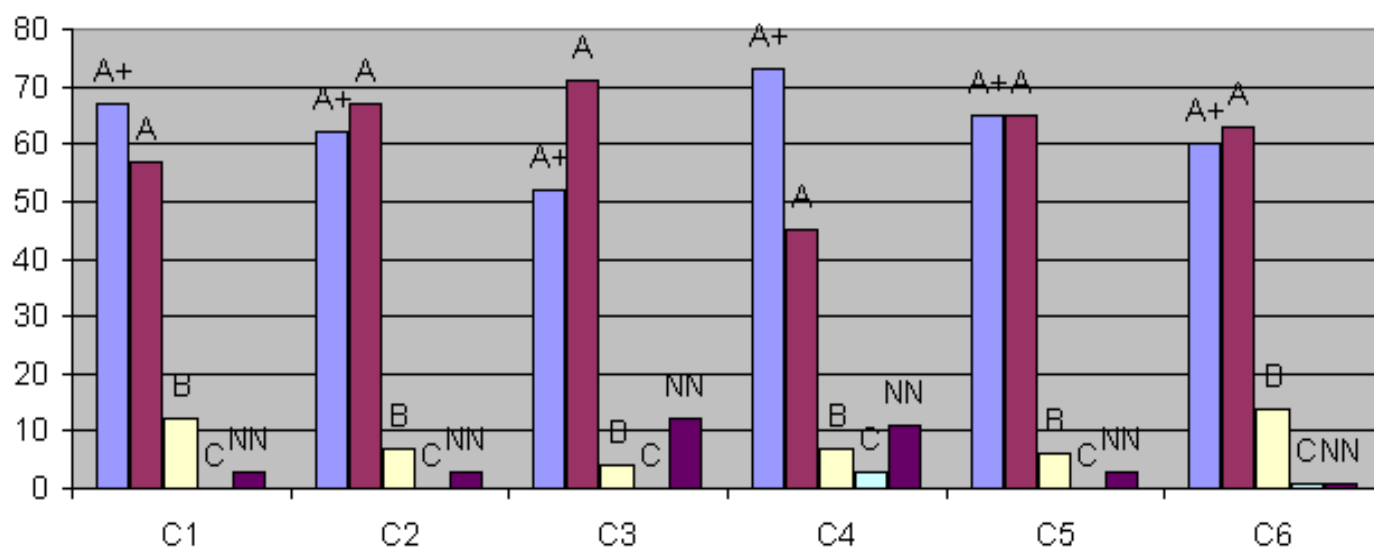
### Notes

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





## 7 • Observations générales des tutelles

Le Président

P/VB/LB/NC/YM – 2013 - 116  
Paris, le 18 avril 2013

M. Pierre Glaudes  
Directeur de la section des unités de l'AERES  
20 rue Vivienne  
75002 PARIS

**S2PURI40006393 - BIOMARQUEURS ET MALADIES CARDIAQUES - 0751723R**

Monsieur le Directeur,

Je tiens en premier lieu à remercier les membres du comité de visite de l'AERES pour la production du rapport sur l'unité « Biomarqueurs CardioNeuroVASculaires » dont il est souligné l'excellent bilan et le très haut niveau quantitatif et qualitatif des publications.

La recherche translationnelle qui y est effectuée confère un rayonnement incontestable à une unité dont les directeurs sont des leaders reconnus au niveau international. Le comité relève que la réunion de plusieurs équipes a permis d'agrèger des expertises et compétences complémentaires sur ce projet, dont la cohérence scientifique est renforcée.

Je souhaite sur ce point souligner que cette unité résulte de l'association d'équipes dont l'une est associée à l'université Paris 13, un de nos partenaires du PRES Sorbonne Paris Cité, partenariat scientifique exemplaire que nous souhaiterions voir se développer davantage, en association avec les organismes de recherche, l'INSERM sur le champ de la santé.

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

Vincent Berger



Paris le 5/04/2013

Mr Le Président de l'AERES  
Rapport d'Evaluation AERES de l'UMR-S 942 BioCANVAS (Dr A Cohen Solal)  
D2014-EV-0751723R-S2PUR140006393-003166-RT-2

Observations de portée générale

Monsieur

Vous avons reçu le rapport de l'AERES. Nous apprécions les commentaires positifs et constructifs issus de la visite et du travail des rapporteurs.

En réponse aux recommandations à chaque équipe qui portent :

1-sur le faible nombre de chercheurs EPST et de la nécessité de recrutement, nous souhaitons porter à votre connaissance :

-Concernant l'équipe 1, N Vodovar débutant un contrat de chercheur contractuel INSERM se présentera aux prochains concours de recrutement de l'INSERM, en tant que CR1. D'autre part, nous espérons le retour de chercheurs actuellement en post-doc à l'extérieur de l'Unité.

-Concernant l'équipe 2, F Mouton Ligier, candidat au concours CR2, a été présélectionné par la CSS 6 de l'INSERM.

2- sur la poursuite des approches des mécanismes de l'insuffisance cardiaque via les biomarqueurs identifiés. Nous remercions les experts de cette remarque, qui soutient les demande d'ANR et autres subventions qui nous avons déposés et qui visent à développer activement cet axe de recherche.

Concernant les risques des projets de l'équipe 2, ils ont été analysés lors des attributions des différents financements de chaque projet et ont tous débuté avec des résultats préliminaires présentés en janvier. Signalons qu'une demande de soutien pour un CRB "national" Alzheimer est en cours avec J Hugon et JM Launay, de l'Unité, comme responsables scientifiques et Lille comme responsable du CRB.

A signaler aussi Page 6 point 3 une erreur indiquant une publication dans ATVB en lieu et place de Hypertension

Veillez agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.

Pr A Cohen-Solal  
Directeur UMRS 942

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'A. Cohen-Solal', written over a horizontal line.