

**”Physiopathologie cardiovasculaire fusion avec
Laboratoire de physiologie des interactions EA
4202-ERI25 : nouvel intitulé ””Physiopathologie des
tissus contractiles et thérapies”””**

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. ”Physiopathologie cardiovasculaire fusion avec Laboratoire de physiologie des interactions EA 4202-ERI25 : nouvel intitulé ””Physiopathologie des tissus contractiles et thérapies”””. 2010, Université Montpellier 1 - UM1, Université Montpellier 2, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02032322

HAL Id: hceres-02032322

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032322>

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 :
Physiologie et Médecine Expérimentale du Cœur et
des Muscles
sous tutelle des établissements et
organismes :
Université Montpellier 1
Université Montpellier 2
INSERM

Mai 2010



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Physiologie et Médecine Expérimentale du Cœur et
des muscles

Sous tutelle des établissements et
organismes

Université Montpellier 1

Université Montpellier 2

INSERM

Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mai 2010



Unité

Nom de l'unité : Physiologie et Médecine Expérimentale du Cœur et des Muscles

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement :

Nom du directeur : M. Jacques MERCIER

Membres du comité d'experts

Président :

M. Jean Luc BALLIGAND (Bruxelles)

Experts :

M. François-Jérôme AUTHIER (Paris)

M. Xavier BIGARD (Paris)

M. François CARRE (Rennes)

M. Denis NOBLE (Oxford, GB)

Experts proposés par des comités d'évaluation des personnels

M. Jean Claude DUSSAULE (Paris), CNU member

M. Yves JULLIÈRE (Nancy), CSS INSERM member

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Bernard LEVY (Paris)

Représentant des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Raymond BAZIN (Inserm)



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La visite sur site s'est déroulée dans la journée du 6 Janvier 2010 dans les locaux de l'ADR Inserm de Montpellier. L'organisation des exposés et des entretiens a été très satisfaisante ; les experts ont pu avoir des échanges approfondis avec les responsables de l'Université, du CHU et de l'Inserm.

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

L'Unité proposée résulte de la fusion de l'UMR INSERM « Physiopathologie cardiovasculaire » et de l'ER125 « Muscle et pathologies » et sera située au cœur de l'Université Montpellier Sud de France, qui a terme regroupera les UM1, UM2 et UM3) au voisinage immédiat du CHU Montpellier. L'activité scientifique s'inscrit dans le domaine de la physiopathologie cardiovasculaire et musculaire, allant de l'échelon cellulaire et moléculaire au patient.

- Equipe de Direction : Directeur :

M. Jacques MERCIER

- Effectifs de l'unité :

dans la colonne « Bilan », le 1er chiffre correspond à l'U637, la deuxième à l'EA4202-ER125

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	3 + 13	19
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	9 + 5	12
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	5 + 4	9
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	6.8 + 4.5	9.3
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	1.5 + 0	1.5
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	1 + 10	8
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	8 + 14	23



2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global :

Il s'agit d'un regroupement optimal de chercheurs et cliniciens de très bon niveau qui présentent des complémentarités évidentes pour l'approche expérimentale et clinique des thématiques proposées. La fusion devrait potentialiser des synergies qui restaient jusque là sous-exploitées. Elle va profiter de la dynamique de chefs d'équipes pro-actifs, reconnus internationalement dans leurs domaines d'expertise, bien dotés financièrement, et désireux d'étendre leurs capacités d'investigation de façon synergique dans des domaines de recherche pertinents, avec des idées novatrices. Cette ambition est bien servie par une structuration logique de la nouvelle unité, surtout entérinée unanimement par la base. L'Unité bénéficie de l'appui de l'Université, du CHU et de l'INSERM, qui tous l'inscrivent comme projet « phare » pour la région. Par le caractère translationnel de sa recherche, elle s'inscrit bien dans une série d'initiatives locales de développement d'un pôle de compétitivité en Biosciences. Elle représente un centre de formation attrayant pour les jeunes chercheurs qui s'appuie sur une tradition de parrainage efficace des doctorants et étudiants en formation.

- Points forts et opportunités :

On retiendra l'excellence de l'expertise cumulée dans les techniques pointues d'analyse de la fonction musculaire (cardiaque, squelettique et lisse), le caractère transversal de la recherche proposée avec un aspect translationnel fort (sous-tendu par les efforts de valorisation et l'étroite collaboration avec l'industrie et le CHU), la dynamique ascendante dans la productivité des équipes, leur complémentarité, leur attractivité pour les jeunes grâce à la bonne formation proposée, le dynamisme et l'efficacité dans la recherche de fonds, la visibilité et le maillage international, entre autres par l'accueil d'experts étrangers. Le soutien enthousiaste des tutelles et l'inscription de l'Unité dans une stratégie régionale de promotion des Biosciences sont des opportunités évidentes.

- Points à améliorer et risques :

La focalisation sur des cibles moléculaires identifiées exclusivement sur base du phénotypage de modèles animaux exposerait au risque de développer des efforts vains s'il n'y a pas de validation (la plus précoce possible) de ces cibles sur tissus/cellules humains ou patients. Le risque est amoindri grâce à l'opportunité du rapprochement avec la clinique (PU-PH dans les équipes et synergie avec le CHU). On note aussi un rapport de 15 HDR/8 doctorants qui pourrait être ré-équilibré.

- Recommandations au directeur de l'unité :

Si la logique d'individualisation de l'équipe 4 répond à un souci de donner une visibilité et une autonomie plus grande à un groupe dynamique et excellent, il faudra veiller à éviter un cloisonnement excessif, entre autres parce que la thématique de recherche diverge un peu par rapport aux 3 autres équipes. Il faudra encourager les interactions entre cette équipe et les autres pour éviter un isolement qui pourrait la fragiliser.

- Données de production :

(cf. http://www.aeres-evaluation.fr/IMG/pdf/Criteres_Identification_Ensgts-Chercheurs.pdf)

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	31
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	16
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	100%
A4 : Nombre d'HDR soutenues	7
A5 : Nombre de thèses soutenues	21



3 • Appréciations détaillées :

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'Unité s'appuie sur une très bonne expertise et productivité de base de chaque équipe, surtout avec une dynamique ascendante. Les thèmes de recherche sont suffisamment originaux par rapport à la compétition dans le domaine (contributions ioniques aux DAD dans la genèse des arythmies, mitochondriopathie dans les dysfonctionnements musculaires pluri-étiologiques et l'insulinorésistance, courants sodiques dans la contraction vasculaire, rôle d'HERMES dans le contrôle de la transition prolifération/différentiation des cellules musculaires lisses) ; ils sont pertinents vis-à-vis de la pathologie humaine ; la plupart font déjà l'objet d'efforts translationnels puisque certaines équipes testent des molécules sur des cibles moléculaires identifiées (et non redondantes par rapport aux cibles thérapeutiques courantes).

La statistique atteste d'une productivité de très bon niveau (surtout pour l'Equipe 1) ; on note cependant que les quelques publications à très haut impact (Nat Med, NEJM) sont exclusivement le résultat de collaborations internationales de chercheurs individuels. On note que l'expertise de l'Unité est très pointue dans un domaine où la communauté scientifique est plus restreinte et le facteur d'impact des meilleures revues nécessairement plus limité. Les indices métriques classiques (F.I., facteur H) peuvent donc sous-estimer la qualité de la production. Celle-ci est par ailleurs attestée par de nombreuses invitations à conférences et participations à des « Expert Boards » internationaux des chercheurs senior.

Le relevé atteste d'un grand dynamisme des porteurs de projets dans la recherche de fonds, à la fois gouvernementaux (nationaux et régionaux) et industriels. Un responsable d'Equipe est impliqué dans 2 projets collaboratifs européens (en cours d'évaluation), un autre dans 1 réseau d'excellence transatlantique (Leducq).

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

Un des responsables d'Equipe (1) cumule de nombreuses invitations à conférences internationales (organisées entre autres par l'ESC/HFA) et a participé à de nombreuses réunions de « Boards » d'experts (Heart Failure Association, ESC).

L'organigramme montre un constant recrutement de nouveaux post-doctorants et étudiants en thèse, dont le devenir (en milieu académique, en stage post-doctoral à l'étranger, dans l'industrie) atteste de la qualité de la formation et de l'attractivité de l'Unité. Plusieurs chercheurs étrangers renommés (venant des USA et Canada) ont passé (ou passent) des séjours sabbatiques dans l'Unité.

La grande majorité des financements est extérieure à l'Université et à l'Inserm; ils ont été obtenus sur base compétitive et composent une excellente dotation financière de l'Unité, notamment grâce à des contrats industriels (Equipes 1 et 2).

Un responsable d'Equipe est impliqué dans 2 projets collaboratifs européens (en cours d'évaluation), un autre dans 1 réseau d'excellence transatlantique (Leducq).

On note l'existence d'au moins 4 brevets en relation directe avec la production scientifique de l'Unité. On relève aussi un partenariat étroit avec les associations de patients atteints de maladies spécifiques.

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

On a pu apprécier l'effort du Directeur pour recruter l'adhésion de la base au projet de fusion. De ce fait, les sources éventuelles de résistance ont été anticipées et la structuration générale est solide, logique et soutenue par les membres et les tutelles. La personnalité du Directeur et ses qualités de gouvernance sont unanimement reconnues.



Les 2 Unités d'origine organisent (depuis plus d'une année déjà) des réunions scientifiques conjointes, ce qui renforce la cohésion et la fertilisation croisée. Une fois par an, tous les membres de l'Unité se réunissent à l'écart pendant 2 jours pour établir la stratégie de recherche pour les 2-3 années à venir ; cette méthode permet à tous d'apprécier la prise de risque, d'établir des plans alternatifs, de recueillir un soutien et une reconnaissance pour les groupes émergents.

Il y a 19 + 9 enseignants-chercheurs dans le projet d'Unité dont 15 titulaires d'une HDR.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet scientifique s'inscrit dans la continuité d'efforts de recherche précédents et actuels sur des thèmes importants, pertinents et porteurs. On note particulièrement les aspects multi-disciplinaires, transversaux et translationnels forts, qui sont une garantie supplémentaire de faisabilité grâce à l'attraction de financements (industriels, grands fonds de financement de recherche appliquée, comme l'IMI de la Commission Européenne).

Les thèmes de recherche sont originaux, clairement distincts de la compétition pour la plupart (canal sodique vasculaire, HERMES dans le muscle lisse), y compris dans le criblage de nouvelles molécules (Rycals, ciblant l'association RYR et FKBP).

Certaines cibles méritent une validation précoce chez l'homme, et le rapprochement avec le CHU et les cliniciens au sein de la nouvelle Unité donnent tous les gages de faisabilité de ce type de validation à court terme.



4 • Analyse équipe par équipe

Intitulé de l'équipe 1 : Canaux ioniques et homéostasie calcique dans le muscle cardiaque vasculaire

Responsable : M. Sylvain RICHARD

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	4 (1.5ETP)	7 (2 ETP)
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	5 (4.8ETP)	3 (2.8 ETP)
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	5	4
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	6.8 communs avec équipe 2	5.8 communs avec équipe 2
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)	1	1
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	7	7

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'équipe présente un excellent bilan sur les 4 dernières années. Elle a travaillé sur 2 axes de recherche avec des publications de bon niveau:

- les échanges Ca^{2+} et les arythmies ventriculaires dans les pathologies cardiaques et en particulier (1) les récepteurs à la ryanodine et la régulation du Ca^{2+} intracellulaire (J Physiol 2007, deux articles dans Circulation en 2008), (2) le contrôle des canaux ioniques dans les arythmies cardiaques (Cardiovasc Res 2006, Circ Res 2009), (3) l'intrication de la voie minéralocorticoïde avec les RyR2 dans la survenue d'arythmies ventriculaires de l'insuffisance cardiaque (Circulation 2005 et 2009, FASEB 2007), (4)-les effets favorables des IEC par régulation des altérations de transport du Ca^{2+} et les effets délétères du monoxyde de carbone par remodelage cardiaque et arythmies ventriculaires (Am J Resp Crit Care Med 2009) ;
- le contrôle des entrées de Ca^{2+} et la contraction au niveau des vaisseaux artériels avec le rôle des canaux sodiques artériels comme nouvelle cible thérapeutique (Plos One 2009).

L'originalité des axes de recherche est claire comme en témoigne le bon niveau de la production scientifique en termes de facteur d'impact (IF) et de leadership dans les publications : 60 publications sur la période 2005-09 dont 29 sont signées en premier ou dernier auteur par un membre de l'équipe. Parmi ces 29 publications, on note de nombreuses publications d'IF > 5. L'équipe a aussi contribué à une publication dans le N Engl J Med en 2008. Le deuxième axe de recherche est plus récent et pourrait également être porteur en termes de voie thérapeutique.



L'équipe a de nombreux contrats avec les institutions nationales et internationales (PNR 2005-2007, projet européen FP6 2006-2009, ANR 2007-2010 avec une forte implication dans 7 projets ANR passés) ainsi qu'avec l'industrie pharmaceutique du fait d'un leadership reconnu dans le domaine des échanges calciques. Ces liens paraissent maintenus pour la prochaine période.

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :**

L'équipe participe régulièrement aux programmes nationaux et internationaux proposés dans son domaine d'activité. Ainsi, l'équipe a de nombreuses collaborations avec d'autres unités INSERM et des centres de recherche étrangers (Allemagne, Autriche). L'attractivité est forte du fait de son expertise dans le domaine des échanges calciques (5 visiting fellows pour la période 2005-2009 (USA, Cuba, Norvège, Brésil).

Le directeur d'équipe a une renommée internationale ; en témoignent de nombreuses conférences invitées à l'étranger. Il a une position de leadership bien établie dans son domaine en Europe. Le laboratoire a attiré 5 post-docs français et étrangers qui ont obtenu un débouché attractif dans leur ville ou pays d'origine. Deux ingénieurs ont été recrutés.

La capacité de l'équipe à susciter des financements externes est incontestable et de provenances multiples (fonds européens et nationaux ainsi que privés).

Les collaborations avec les autres unités Inserm ont abouti à des publications collaboratives de haut niveau. Il existe un réel développement d'une recherche in vivo sur l'animal qui mériterait une animalerie propre (projet qui paraît bien soutenu par les instances loco-régionales pour le prochain quadriennal).

Deux points mériteraient d'être améliorés. Il y a peu de valorisation et absence de brevet. Le lien avec la recherche clinique chez l'homme est faible alors que la thématique s'y prête particulièrement.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :**

La thématique de l'équipe est tout à fait en concordance avec celle de l'Unité en voie de constitution. L'activité de l'équipe 1 se fait en collaboration étroite avec celle des futures équipes 2 et 3. La recherche sur l'animal est dépendante d'autres institutions situées hors du laboratoire. Les projets sont peu orientés vers la clinique alors qu'il existe un centre rythmologique clinique important à Montpellier.

L'équipe semble assez bien organisée, la gouvernance paraît satisfaisante.

Les doctorants et chercheurs post-doctorants sont bien impliqués dans la réflexion sur les projets scientifiques et la rédaction des articles. Ils participent aux réunions et à la vie de l'unité. La fusion proposée est fortement soutenue par les doctorants. Il existe cependant un manque d'implication des personnels ITA dans les discussions concernant la gestion générale et la vie de l'équipe ainsi qu'un manque de diffusion des informations.

La communication scientifique sous forme de présentations orales ou posters affichés est très bonne et régulière au sein des grands congrès internationaux. Les personnels ITA sont associés aux publications. Il y a de nombreuses conférences invitées, tout particulièrement à l'actif du directeur d'équipe.

L'équipe participe à l'enseignement de la physiologie dans les universités de Montpellier mais aussi dans d'autres universités françaises et étrangères. Ses membres interviennent dans plusieurs masters.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet scientifique est pertinent et novateur, en continuité avec ce qui a été développé lors du quadriennal passé. Deux axes de recherche sont envisagés :

1) les mécanismes complexes impliqués dans les arythmies ventriculaires et les troubles de conduction afin de mettre en évidence de nouveaux concepts et nouvelles cibles pour les thérapeutiques pharmacologiques (BNP et ses effets pro-arythmogènes, rôle spécifique de RyR2 dans l'insuffisance cardiaque, les RyR2 comme nouvelle base thérapeutique anti-arythmique (Rycals)

2) les nouvelles cibles pour contrôler l'homéostasie calcique, la contraction et la prolifération cellulaire au niveau artériel (canaux sodiques voltage-dépendant au niveau des artères humaines).



Il serait nécessaire toutefois de vérifier que les hypothèses proposées qui sont basées sur des modèles expérimentaux murins sont extrapolables à l'homme. D'autre part, l'approche endocrinienne (BNP ou voie de l'angiotensine) devrait être plus approfondie pour mieux cerner les objectifs ciblés.

Il existe une originalité des travaux envisagés avec une prise de risque concernant les Rycals et l'enjeu clinique potentiel des études neuro-hormonales. Ce projet qui est fortement soutenu par l'industrie doit pouvoir être mené à bien par l'équipe qui a une forte expérience dans le domaine.

- **Conclusion :**

Avis : Très favorable. Il s'agit d'une équipe qui a obtenu des résultats remarquables dans le domaine des canaux calciques et des RyR2. La reconnaissance internationale de l'équipe est incontestable. Le projet est tout à fait en adéquation avec les recherches précédentes et les objectifs de l'unité proposée en création.

Points forts et opportunités : Les points forts sont l'originalité du projet, la thématique ambitieuse en adéquation avec celle de l'unité, une politique forte de publications et un rayonnement européen, une opportunité de résultats intéressants dans le domaine thérapeutique.

Points à améliorer et risques : Un effort est nécessaire en termes de valorisation ainsi que dans une ouverture à une implication plus forte du personnel dans la vie de l'équipe. Certains objectifs du projet de recherche devraient être mieux ciblés. Le départ de deux de ses chercheurs peut affaiblir un peu l'équipe. Elle souffre de plus de son manque de collaboration avec les équipes cliniques de cardiologie. La collaboration avec les secteurs cliniques en rapport avec la thématique mérite donc être développée. De ce point de vue la fusion souhaitée devrait être bénéfique.

Recommandations : Maintenir l'excellente productivité scientifique et le maillage industriel et international ; renforcer la collaboration avec les cliniciens ; promouvoir l'esprit d'équipe.



Equipe 2: Signalisation calcique et fonctions du sarcomère dans le muscle cardiaque et squelettique

Responsable : M. Alain LACAMPAGNE

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans Le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	0	3 (0.75ETP)
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	4	4
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	1	1
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	6.8 communs avec équipe 1	6.8 communs avec équipe 1
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	1	1
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	1	3
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	6

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'équipe présente un très bon bilan sur les 4 dernières années. Elle a travaillé sur 2 axes principaux de recherche, les phosphorylations des protéines du cytosquelette et la dysfonction des récepteurs à ryanodine, avec des publications de bon niveau que l'on peut ordonner selon les sous-chapitres suivants :

- La contractilité du muscle cardiaque, en réponse à l'influx de calcium, dépend des phosphorylations des protéines du cytosquelette. Celles-ci sont (1) augmentées par l'étirement des myofilaments (Pflugers Arch 2008), (2) modulées négativement par l'hypoxie d'origine physiologique ou physiopathologique (Faseb 2005, Cardiovasc Res 2006) et positivement par l'exercice physique (Cardiovasc Res 2006, Cardiovasc Res 2009), (3) sous le contrôle de l'AMPc qui active classiquement la PKA mais aussi la voie Epac/PKC/ Cam kinase (PNAS 2009) ;
- L'action de découplage entre la signalisation calcique et la contraction est induite par la blévistatine ((Pflugers Arch 2008),
- Il existe une dysfonction du récepteur à ryanodine (RYR2) au cours du diabète (Diabetes 2005), des arythmies ventriculaires, en collaboration avec l'équipe 1 (Am J Physiol 2005, Cardiovasc Res 2005) et dans un modèle de myopathie de Duchenne -souris mdx (PNAS, sous presse),
- Le stress oxydant module la fonction de RYR2 (articles soumis ou en préparation),



- La dysfonction de RYR 1, par analogie avec les travaux sur RYR2, est impliquée dans le défaut de contraction du muscle squelettique au cours de l'insuffisance cardiaque (PNAS 2008), dans la myopathie de Duchenne (souris mdx) (Nat Med 2009), dans le diabète (travail en collaboration avec l'équipe 3 ; manuscrit en préparation), en cas de toxicité médicamenteuse (Anesthesiology 2007) ; cette dernière étude est dans la continuité des travaux de l'équipe sur les effets nocifs des statines sur le muscle squelettique (BBRC 2005 x2).

L'originalité et la pertinence des axes de recherche sont attestées par la qualité des publications et la capacité de mettre en œuvre des collaborations internationales efficaces. Si l'on ne considère dans le bilan quadriennal que les publications impliquant effectivement les chercheurs travaillant dans le laboratoire, on dénombre 32 publications sur la période 2005-09 (pour 3 chercheurs) dont 19 sont signées en premier ou dernier par un membre de l'équipe. Parmi ces 19 publications, on note une majorité (13) d'IF > 5. L'équipe a aussi contribué à une publication dans Nat Med en 2009. Son expertise sur la fonction de RYR dans le muscle cardiaque et dans le muscle squelettique, est reconnue internationalement ce qui explique les nombreux contrats avec les institutions nationales et internationales (PNR, AFM, Programme DHOS-INCA-INSERM, Leducq Foundation, AFSSAPS, ANR, PHRC) ainsi qu'avec l'industrie pharmaceutique (Laboratoire Servier), en collaboration ou non avec les équipes 1 et 3. Ces liens paraissent maintenus pour la prochaine période.

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :**

L'équipe est passée de 2 à 4 chercheurs EPST (les chercheurs supplémentaires provenant l'un d'un recrutement interne et l'autre d'une mutation) et l'accueil pendant 6 mois d'un Professeur de Physiologie (Illinois, US) comme professeur invité. L'équipe a accueilli deux chercheurs post-doctorants et a permis à 4 étudiants d'effectuer une thèse d'université suivie de débouchés professionnels ou d'un stage post-doctoral. Le projet de création d'une unité INSERM par fusion s'accompagne de l'insertion dans cette équipe de 3 PU-PH en provenance de l'ERI 25. Parmi les 5 collaborations internationales, celle qui est financée par la fondation Leducq CAERUS est particulièrement efficace (1 Nat Med, 1 PNAS).

Les deux membres les plus anciens dans l'équipe ont été invités 21 fois à donner des conférences durant le quadriennal. Le directeur de l'équipe a contribué à l'organisation de six colloques de portée nationale.

La capacité de l'équipe à susciter des financements externes a déjà été soulignée. Les fonds provenant du secteur concurrentiel sont 5 fois plus importants que la dotation INSERM/université.

Les liens avec la recherche clinique ont débuté durant ce quadriennal par l'intermédiaire d'une collaboration avec l'ERI 25 (équipe 3 dans le projet de fusion). Il y a encore peu de valorisation avec une absence de brevet mais avec une collaboration prometteuse entre équipes 1 et 2 et les laboratoires Servier sur "Rycal".

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :**

La thématique de l'équipe est en concordance avec celle de l'Unité en voie de constitution. L'activité de l'équipe 2 se fait en collaboration étroite avec celle des futures équipes 1 et 3. Plusieurs projets sont orientés vers la clinique, avec des liens hospitaliers facilités par la collaboration avec l'équipe 3 et par la présence de 3 PU-PH dans le nouvel organigramme de l'équipe.

Les mêmes remarques sur la gouvernance que pour l'équipe 1 peuvent être formulées pour l'équipe 2. On note une forte adhésion du personnel ITA et des doctorants ou chercheurs post-doctorants à la fusion envisagée.

Si la participation des chercheurs EPST à l'enseignement universitaire est limitée (< ou = 10h/an/chercheur), le rôle du directeur de l'équipe dans l'animation de la recherche est démontré par les formations qu'il organise. A l'instar des autres participants au projet de création de cette nouvelle unité, l'implication des membres de l'équipe 2 dans la structuration régionale de la recherche est forte.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet scientifique est pertinent, sa faisabilité est attestée par le bilan de l'équipe et par une continuité thématique avec les travaux déjà menés à bien. Il se décline en 6 axes dont les coordinateurs sont les membres de l'équipe actuelle ou les PU-PH rattachés à l'équipe. Chaque axe fera appel à l'expertise des équipes 1 et/ou 3. L'essentiel du projet repose sur des données préliminaires montrant l'implication de la voie de transduction Caspase 8 - ROS/RNS - nitrosylation de RYR dans le défaut de séquestration du calcium dans le réticulum endoplasmique, responsable d'une pathologie musculaire cardiaque et squelettique.



- Rôle de la caspase 2 et de la caspase 8 dans la cardiomyopathie ischémique,
- Dysfonction des muscles cardiaques et respiratoires dans la maladie de Duchenne : rôle des RYR (modèle murin avec la souris mdx, modèle canin et expérimentation clinique),
- Dysfonction diaphragmatique induite par la ventilation mécanique ; implication de RYR et conséquences myocardiques,
- Rôle du stress oxydant dans les modifications de sensibilité des fibres contractiles cardiaques au calcium in vitro, dans des modèles animaux pathologiques,
- Homéostasie calcique et fonction mitochondriale des muscles squelettiques chez les patients insuffisants cardiaques - implication de l'exercice clinique dans la réhabilitation musculaire (investigation clinique),
- Effets iatrogéniques des anesthésiques locaux sur la contractilité musculaire.

La politique d'affectation des moyens humains semble pertinente : prise en compte des compétences des chercheurs, recours à l'expertise du chercheur nouvellement arrivé, responsabilités croisées des chercheurs pour chaque axe permettant de maintenir une unicité dans la démarche scientifique. Les moyens financiers sont en adéquation avec le nombre de projets (cf. subventions publiques ou industrielles obtenues sur projet et venant largement compléter la dotation institutionnelle).

La prise de risque est réelle sur plusieurs projets qui dépendent de la description princeps par cette équipe de nouvelles voies de modulation de l'activité de RYR. Cette prise de risque est tempérée par une démarche d'étude parallèle de la dysfonction de RYR dans le muscle cardiaque et dans le muscle squelettique, qui s'est révélée féconde dans le passé. Le nécessaire transfert vers la recherche clinique des données expérimentales est pris en compte dans le projet mais devra se poursuivre avec discernement. Ainsi, dans le projet de réhabilitation de la fonction du muscle squelettique par l'exercice dans l'insuffisance cardiaque, les choix d'inclusion des patients sont apparus discutables. Le recours à l'expertise de cardiologues rattachés à l'unité devra être utilisé dans la définition des futures études cliniques.

- **Conclusion :**

Avis : Les experts émettent un avis très favorable sur le bilan et le projet de cette équipe.

Points forts et opportunités :

- L'équipe a une attractivité certaine ; l'opportunité de commencer le quadriennal avec une équipe renforcée par la présence de deux chercheurs statutaires supplémentaires et de trois PU-PH est à souligner ;
- Son expertise est internationalement reconnue en association avec l'équipe 1 dans le domaine des récepteurs à ryanodine ;
- Elle a une bonne capacité à susciter des financements externes ;
- La politique de formation doctorale est satisfaisante (adéquation jusqu'à présent entre nombre d'HDR et nombre de doctorants) ;
- L'équipe travaille à l'élargissement du champ de la recherche du domaine expérimental vers la recherche clinique ;
- Il existe des collaborations internationales de qualité ;
- Opportunité : les projets à la confluence des travaux de la précédente unité (myocarde) et de l'ERI 25 (muscle squelettique) semblent très opportuns.



Points à améliorer et risques :

- A améliorer : Les experts recommandent d'améliorer la qualité des protocoles d'investigation clinique en rapport avec les problématiques de l'équipe, et de prendre garde au risque de dispersion lors de l'évolution propre des 6 axes prédéfinis.

Recommandations :

- Effectuer un management précis de l'équipe pour maintenir son unicité (passage de 2 chercheurs à 7 chercheurs ou enseignants-chercheurs) ;
- Veiller à maintenir l'excellence dans la politique de publications du groupe (bilan de qualité à maintenir voire à renforcer) ;

Intitulé de l'équipe 3: Dysfonction du muscle squelettique dans les pathologies acquises et héréditaires

Responsable : M. Jacques Mercier

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans Le bilan	Dans Le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	17 (5.25 ETP)	13 (4.25 ETP)
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	7	3
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	3	3
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	6 (4.2 ETP)	6 (4.2 ETP)
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	1
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	10	5
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	14	8

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'équipe a développé une recherche originale étudiant les anomalies musculaires au cours de pathologies systémiques acquises (diabète de type 2, obésité, broncho-pneumopathie chronique obstructive [BPCO]) et héréditaires (dystrophie facio-scapulo-humérale [FSHD], dystrophie de Duchenne [DMD]). Leurs travaux ont permis de mieux caractériser les mécanismes de l'insulino-résistance et le rôle du stress oxydant en pathologie musculaire. En particulier ils ont mis en évidence l'existence d'anomalies mitochondriales et d'un stress oxydant dans la FSHD. Ils ont également contribué au développement de stratégies thérapeutiques pharmacologiques ainsi que des approches de réhabilitation musculaire dans le domaine des myopathies. L'équipe fait référence dans le domaine de la réadaptation fonctionnelle musculaire.



La production scientifique est régulière et de qualité. Sur la période 2005-9, l'équipe a produit 150 publications, d'impact facteur moyen entre 4 et 5. Le niveau global des publications est de qualité compte tenu du caractère très spécialisé de la recherche menée. L'équipe a accueilli 4 à 5 étudiants en Master 2 par an, 14 doctorants et 2 chercheurs post-doctorants.

L'équipe fait état de nombreuses collaborations internationales avec des universités ou structures de recherche (Canada, Europe, Australie).

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :**

Les membres de l'équipe sont régulièrement invités dans des congrès nationaux et internationaux. On notera une redistribution des invitations au sein de l'équipe qui permet un partage de visibilité. En 2009, 2 prix ont été attribués, l'un à un chercheur post-doctoral (Société de Physiologie), l'autre à un thésard (Société Française de Biologie du Développement).

L'équipe est indiscutablement attractive pour les étrangers, puisqu'elle a accueilli quatre universitaires en année sabbatique dont deux Canadiens, un Australien et un Belge. En revanche, l'équipe ne compte que deux chercheurs post-doctorants de nationalité française.

La capacité de l'équipe à obtenir des subventions de recherche est remarquable (les fonds subventionnels représentent 5 fois la dotation récurrente de l'équipe). Les subventions sont obtenues auprès de l'ANR, l'AFM, le PHRC, la MDA, l'ARC, l'ANRS, la région etc...

L'équipe a été impliquée dans plusieurs programmes de recherche, principalement nationaux. La part des collaborations 'lourdes' avec des équipes étrangères reste limitée.

L'équipe peut revendiquer en propre un brevet. L'impact des recherches menées en terme de santé publique est réel. La collaboration avec les associations de malades est exemplaire.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :**

Le fonctionnement de l'équipe en terme d'organisation et de gouvernance paraît de très bonne qualité. Un point particulièrement appréciable est l'intégration des ITA au projet global d'équipe et leur adhésion forte aux modalités de gouvernance. Sur ce point, le travail du responsable de l'équipe est remarquable.

Compte tenu du nombre important d'hospitalo-universitaires et d'enseignants-chercheurs, il existe une forte implication des membres de l'équipe dans les activités d'enseignement. Le responsable d'équipe est par ailleurs Vice-Président du Conseil Scientifique de l'Université Montpellier 1.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet scientifique global s'articule selon deux axes principaux :

- Etudier le rôle du stress oxydant et de l'inflammation comme facteur d'insulinorésistance dans l'obésité et le diabète de type 2, ou comme cofacteur de l'altération myocytaire dans la FSHD;
- Identifier des déterminants moléculaires conditionnant la sévérité d'atteinte de la BPCO et de la dystrophie de Duchenne. La qualité des connexions avec le tissu hospitalier clinique et biologique, notamment le Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires, et la compétence avérée des différents intervenants sur les domaines étudiés est une garantie de faisabilité du projet. Les stratégies d'évaluations de la fonction mitochondriale et du stress oxydants sont adaptées et modernes. Toutefois, on peut constater le caractère quelque peu limité des approches morphologiques.

La politique d'affectation des moyens correspond à celle de l'unité et paraît adaptée aux objectifs.



La recherche menée est indiscutablement originale. En effet, l'étude du rôle des anomalies musculaires au cours de pathologies systémiques comme le diabète de type 2 ou l'obésité, ou pulmonaire comme la BPCO, est un champ habituellement négligé et pourtant d'une réelle importance en santé publique. La recherche de dysfonctionnement mitochondrial et de stress oxydant au cours de pathologies héréditaires comme la FSHD ou la DMD est une approche résolument originale. La prise de risque est moyenne dans la mesure où l'équipe a déjà largement balisé le terrain. Toutefois, par certains aspects, les développements (notamment certains projets thérapeutiques) paraissent un peu simplistes.

- **Conclusion :**

Avis : Très favorable. Il s'agit d'une très bonne équipe, très bien organisée et gérée, cohérente et solidaire, qui propose un projet original étudiant certains mécanismes lésionnels élémentaires des maladies musculaires et proposant des développements thérapeutiques innovants. Le niveau de la production scientifique est très bon compte tenu des thématiques choisies, mais reste un peu en deçà de ce qu'on pourrait attendre compte tenu du nombre de chercheurs et de personnels techniques, et du niveau de financement.

Points forts et opportunités : Les points forts sont l'originalité et la réelle transversalité des thématiques de recherche, la compétence technique avérée de l'équipe, et sa capacité à mettre en œuvre et financer ses projets.

Points à améliorer et risques : Il conviendrait d'essayer d'améliorer le niveau global des publications issues directement de l'équipe. Certains développements des projets actuels, notamment certaines approches thérapeutiques, semblent quelque peu hasardeux et devraient être réévalués.

Recommandations : Poursuivre l'excellente progression en niveau et la traduire par un rapport production scientifique/fonds investis encore meilleur.



Intitulé de l'équipe 4 : Développement du muscle lisse viscéral et maladies associées

Responsable : M. Pascal DE SANTA BARBARA

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	Création d'une nouvelle équipe	1 (0.25ETP)
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)		2
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)		1
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)		0.5
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)		
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)		1
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées		2

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Le thème de recherche est important et cliniquement pertinent. La découverte de nouveaux mécanismes moléculaires de contrôle de la prolifération et de la différenciation des cellules musculaires lisses viscérales fait avancer les connaissances de façon générale dans la biologie du développement (sachant qu'un des paradigmes étudiés, impliquant le facteur HERMES - hautement exprimé dans le cœur, a potentiellement un impact qui dépasse la problématique du seul muscle lisse viscéral) ; de plus, l'équipe a validé l'expression différentielle de ce facteur dans le muscle lisse intestinal de patients atteints de POIC, ce qui étend la pertinence clinique du paradigme et ouvre la porte à de nombreuses applications translationnelles (tests diagnostiques) et potentiellement thérapeutiques (extinction du facteur HERMES). L'approche méthodologique est adéquate par rapport aux objectifs visés et utilise des techniques hautement originales : rétrovirus aviaire, avec un avantage logistique -en terme de délai d'obtention du phénotype- par rapport à la transgénèse classique chez la souris.

Le nombre de publications est moindre que celui des autres équipes, ceci s'explique par la jeunesse de cette équipe-ci. Néanmoins, les publications sont de très bonne qualité et le travail en cours, extrêmement original et prometteur, augure d'une courbe ascendante. Le chef d'équipe témoigne d'un très grand dynamisme. Il est reconnu internationalement dans le domaine et a établi des collaborations en Europe et Amérique du Nord. Le responsable a rassemblé un financement important ; de plus, il a le souci d'applications translationnelles : il a établi un lien fort avec la clinique et a déposé des brevets. Pour ces raisons, la situation actuelle augure bien de la probabilité de cette équipe de se développer indépendamment avec des financements obtenus de façon compétitive.



- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :**

Le chef de cette équipe est relativement jeune. Il a néanmoins déjà acquis une visibilité internationale entre autre par le développement de collaborations européennes et américaines. Il y a fort à parier que ceci ouvre la possibilité de séjours post-doctoraux aux doctorants actuellement dans l'équipe et à ceux qui seront recrutés ultérieurement.

L'équipe a récemment recruté 2 chercheurs statutaires.

L'équipe est déjà bien dotée financièrement ; elle participe à des réseaux de collaboration internationaux. Elle s'est surtout attachée la collaboration de cliniciens pour l'obtention d'échantillons humains et établi un dialogue avec les associations de patients atteints de POIC.

L'équipe a noué des collaborations formelles avec des équipes de renom notamment aux Pays-Bas et en Belgique.

L'équipe a déposé 2 brevets.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :**

La petite taille actuelle de l'équipe est à la fois un gage de facilité de gouvernance et de communication entre les membres ; elle pourrait cependant favoriser le risque d'un certain isolement. Heureusement, les contacts réels avec les cliniciens et au niveau international préviennent ce risque.

De plus, l'intégration de cette équipe dans les activités de l'Unité favorise les échanges et la « fertilisation croisée », notamment par la participation aux séminaires scientifiques communs (1 par mois) et la « retraite » annuelle de l'Unité où s'élabore la stratégie.

Plusieurs membres sont impliqués dans des activités d'enseignement au sein de l'Université ; de plus, la haute qualité de la recherche au sein de cette équipe est un gage de formation doctorale et post-doctorale de haut niveau, notamment pour les cliniciens qui voudraient s'impliquer dans la recherche fondamentale dans le domaine de la biologie du développement. On note aussi le dialogue précédemment cité avec des associations de patients atteints de maladies musculaires.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet est hautement original, prometteur, bien circonscrit, avec une stratégie de recherche adéquate pour des objectifs bien définis. La méthodologie est excellente et adéquate, elle utilise certaines techniques uniques (rétrovirus aviaire) dans le domaine, ce qui place l'équipe dans une position de force par rapport à la compétition. Il y a un clair souci d'applications translationnelles, ce qui en renforce la pertinence, avec des retombées potentiellement importantes pour une pathologie intestinale à très haute prévalence. De plus, le paradigme biologique est potentiellement extensible à d'autres types musculaires, entre autre le muscle lisse vasculaire, ce qui en étend le champ d'application.

L'équipe est déjà bien dotée financièrement, avec un excellent « track record » en termes de production rapportée aux moyens (personnel/fonctionnement) investi. Le budget anticipé est adéquat. L'équipe profitera par ailleurs de ressources mutualisées au sein de l'Unité, notamment de la future animalerie.

Il y a de très bonnes chances que la dissection moléculaire de la régulation de la différenciation des cellules musculaires lisses viscérales aboutisse à la découverte de mécanismes généraux de contrôle de la prolifération/différenciation de cellules progénitrices, applicables à d'autres types de cellules mésenchymateuses (HERMES est, par exemple, hautement exprimé dans le cœur, avec un rôle totalement inexploré jusqu'ici). Le risque est donc fortement contrebalancé par des possibilités de ré-orientation du projet. Néanmoins, l'identification de l'expression différentielle d'HERMES dans le colon pathologique ouvre déjà la voie au développement de tests diagnostiques originaux pour le POIC dont l'étiologie reste inconnue.



- Conclusion :

L'avis est extrêmement positif.

Points forts et opportunités : Les experts sont impressionnés par l'originalité, la qualité des résultats et publications déjà acquis, l'impact actuel et le potentiel compte tenu de l'applicabilité à d'autres types cellulaires. La production rapportée aux fonds investis est excellente. La dynamique de collaboration et obtention de fonds est louable.

Points à améliorer et risques : L'équipe devra veiller à ne pas laisser sa thématique de recherche dériver à l'écart des centres d'intérêt des autres équipes de l'Unité ; en particulier, il faudra veiller à explorer tôt l'applicabilité du paradigme biologique au muscle lisse vasculaire et au développement cardiaque.

Recommandations : Le Directeur de l'Unité veillera à promouvoir la « fertilisation croisée » entre cette équipe et les autres, entre autres pour y attirer des cliniciens-chercheurs, maintenir le contact avec le CHU et renforcer le personnel en son sein pour éviter sa relative « marginalisation » par rapport à la thématique cardio-musculaire.

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

Equipe 1 : CANAUX IONIQUES ET HOMEOSTASIE CALCIQUE DANS LE MUSCLE CARDIAQUE VASCULAIRE

Note de l'équipe	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



Equipe 2 : SIGNALISATION CALCIQUE ET FONCTIONS DU SARCOMERE DANS LE MUSCLE CARDIAQUE ET SQUELETTIQUE

Note de l'équipe	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

Equipe 3 : DYSFONCTION DU MUSCLE SQUELETTIQUE DANS LES PATHOLOGIES ACQUISES ET HEREDITAIRES

Note de l'équipe	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

Equipe 4 : DEVELOPPEMENT DU MUSCLE LISSE VISCERAL ET MALADIES ASSOCIEES

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



Montpellier, le 23 mars 2010

Le Président

Ph.A/NG

Départ n°2010 - 117

Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des unités
de recherche
Agence d'Evaluation de la Recherche et de
l'Enseignement Supérieur (AERES)
20, rue Vivienne
75002 PARIS

Monsieur le Directeur,

Je m'associe aux remerciements formulés par l'ensemble de la direction de l'unité de recherche «**Physiologie et Médecine Expérimentale du Cœur et des Muscles** » (Fusion U637 et EA4202-ERI25) pour la qualité du rapport d'évaluation fourni à l'issue de la visite du comité d'expertise.

Celui-ci nous a paru très favorable et, au titre de l'établissement, le Vice Président du Conseil Scientifique et moi-même n'avons aucune remarque particulière à formuler en complément de celles exprimées par le Directeur de l'unité dans les documents joints à ce courrier.

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



Philippe AUGE

DIRECTEUR :
PROFESSEUR JACQUES MERCIER

DIRECTEUR ADJOINT
SYLVAIN RICHARD

EQUIPE 1 : Canaux ioniques
et homéostasie calcique
dans les muscles cardiaque
et vasculaire
SYLVAIN RICHARD
sylvain.richard@inserm.fr

EQUIPE 2 : Signalisation calcique
et fonctions du sarcomère
dans les muscles cardiaque
et squelettique
ALAIN LACAMPAGNE
alain.lacampagne@inserm.fr

EQUIPE 3 : Dysfonctions du muscle
squelettique dans les pathologies
acquises et héréditaires
JACQUES MERCIER
jacques.mercier@univ-montp1.fr

EQUIPE 4 : Développement du
muscle lisse viscéral et maladies
associées
PASCAL DE SANTA BARBARA
pascal.de-santa-barbara@inserm.fr

Secrétariat
04.67.41.52.40
Télécopie :
04.67.41.52.42

Bâtiment Crastes de Paulet
Hôpital Arnaud de Villeneuve
34295 Montpellier cedex 5
France

Réponse aux observations du comité d'experts

L'ensemble des membres de l'U637 « *Physiopathologie cardiovasculaire* » et de l'EA4202-ERI25 « *Muscle et Pathologies* » souhaite remercier le comité d'experts pour la qualité du rapport qui nous a été adressé. L'avis global du comité nous a paru « *très favorable* » tant pour le bilan des activités de recherche menées par les deux unités que pour le projet de fusion en une seule unité de recherche « *Physiologie et Médecine Expérimentale du Cœur et des Muscles* ».

Nous limiterons nos réponses aux quelques points soulevés par le comité dans le but d'améliorer la qualité de notre projet et garantir la progression de notre nouvelle unité.

Les experts ont souligné le risque de se focaliser sur des cibles moléculaires identifiées exclusivement sur la base du phénotypage de modèle animaux sans les valider précocement sur des tissus et des cellules humaines. Nous partageons l'avis du comité mais nous voulons préciser que c'est un élément déterminant qui a poussé au rapprochement d'une équipe qui travaillait essentiellement chez l'animal avec une équipe qui avait plus l'habitude de mener ses recherches chez l'Homme sain ou les patients. Ainsi, la fusion des deux unités de recherche devrait permettre de vérifier que des hypothèses proposées sur des modèles animaux peuvent s'extrapoler à l'Homme.

Un léger déséquilibre entre le nombre d'HDR et le nombre de doctorants a été relevé par le comité. Toutefois, il convient de noter que ce rapport a évolué très favorablement depuis le dépôt du dossier puisque le laboratoire a pu recruter 6 doctorants supplémentaires (tous financés) entre le mois d'octobre et le mois de mars.

La participation à des dépôts de brevets a pour le moment principalement été réalisée par les membres de l'EA4202-ERI25 mais l'U637 a fait de gros efforts de développement de partenariats industriels qui devraient être valorisés par des brevets dans les deux ou trois ans à venir.

Le comité de visite a mentionné que les équipes 1 et 2 devraient améliorer leurs liens avec la recherche clinique chez l'homme. Nous pensons que la fusion des deux unités de recherche ne pourra que favoriser cette amélioration parce que des cliniciens ont rejoint ces équipes et notamment que deux rythmologues apparaissent au profil de l'équipe 1. D'une façon générale, l'intégration de cliniciens permettra à ces deux équipes de bénéficier de leur expertise pour améliorer la qualité des protocoles de recherche clinique.

Le comité souligne un manque d'implication des personnels ITA dans la discussion et la vie générale de l'U637. Après lecture par l'ensemble des membres de l'U637 impliqués dans ce projet de fusion (chercheurs et ITA), il apparaît clairement que ce constat ne reflète que le ressenti d'un technicien dont le départ en retraite est programmé pour le début de l'été 2010. L'ensemble des personnels ITA étaient systématiquement invités à participer et à s'exprimer aux réunions de laboratoire et participaient librement à toutes les réunions scientifiques. Le commentaire nous permet cependant de préciser que les deux structures (ERI25 et U637) ont des modes de gestion du personnel ITA différents. Ainsi, les réunions préparatoires du projet de fusion des deux unités ont permis de mettre en place un certain nombre de mesures pour harmoniser ce mode de fonctionnement, garantir

une bonne représentation au sein du conseil de laboratoire des personnels ITA ainsi que le maintien d'une grande implication dans les discussions concernant les projets de recherche.

Concernant le départ de deux chercheurs de l'équipe 1, nous pensons que cela ne devrait pas l'affaiblir car dans le même temps cette équipe a accueilli un professeur d'université et un maître de conférences.

Le risque de dispersion relevé par le comité au sein de l'équipe 2 nous paraît essentiellement être lié à la déclinaison en six thèmes de recherche qui peuvent en fait se regrouper en un seul thème transversal.

L'absence de « collaborations lourdes » pour reprendre les termes du rapport, dans l'équipe 3 s'explique par le fait que cette équipe est en fait une jeune équipe créée en 2007. Sa stratégie a d'abord été de se structurer autour de thèmes de recherche qui unissaient des chercheurs fondamentalistes et des cliniciens avant de se lancer dans des collaborations et des projets internationaux. Le développement des collaborations internationales a toutefois déjà débuté et se concrétiseront dans le prochain contrat quadriennal par des projets et des réponses à des appels d'offre internationaux. Le comité de visite a jugé que certains protocoles de recherche clinique étaient un peu simplistes ou hasardeux. Nous pensons que cette remarque est la conséquence d'une présentation insuffisante des hypothèses mécanistiques dans le document écrit et lors des présentations orales. Toutefois, nous souhaitons préciser que ces protocoles s'appuient sur des hypothèses physiopathologiques établies lors d'études antérieures menées par cette équipe et que devant la complexité de mise en place des essais thérapeutiques (recrutement multicentrique national, pathologie rare...) nous avons mis en avant des critères de jugements principaux assez simples comme l'amélioration du périmètre de marche, de la force et de l'endurance musculaire. Cela ne nous empêchera pas bien sûr d'aborder, à partir des prélèvements musculaires effectués, l'étude des mécanismes fondamentaux (cellulaires et moléculaires) qui sont à l'origine de ces améliorations. Enfin, le comité a jugé la production scientifique de cette équipe comme étant de bon niveau mais « *un peu en deçà de ce qu'on pourrait attendre compte tenu du nombre de chercheurs, de la compétence technique avérée de l'équipe, et du niveau de financement* ». Elever le niveau de publication est une préoccupation majeure de cette équipe et sera un objectif principal dans les années à venir. Nous voudrions toutefois indiquer que cette équipe publie déjà dans les meilleures revues du domaine scientifique dans lequel elle s'inscrit et que sa progression a été régulière depuis sa création en 2007.

Le comité a attiré notre attention sur le risque de cloisonnement du fait d'une thématique de recherche développée par l'équipe 4 pouvant apparaître divergente par rapport à celles menées par les autres équipes. Nous avons souhaité individualiser cette équipe, jugée par le comité « *dynamique et excellente* », mais nous veillerons à ce qu'elle ne soit pas isolée scientifiquement au sein du laboratoire. Si dans un premier temps, cette équipe a tenu à consolider la thématique de recherche portant sur le muscle lisse viscéral, elle a d'ores et déjà participé à la publication de quatre articles conjointement avec les équipes 2 et 3. Par ailleurs, il nous paraît important de mentionner que cette équipe a participé à deux brevets portant sur l'angiogenèse ce qui témoigne de sa volonté d'étendre son activité au muscle lisse vasculaire. Maintenant sur ces bases solides, l'équipe 4 développe de nouveaux travaux transversaux avec les équipes 1 et 2 ; notamment sur des aspects fonctionnels et sur l'analyse des propriétés contractiles qui sont développées par le laboratoire. En complément, les autres équipes de l'unité profitent des compétences fondamentales dans la biologie du développement et le remodelage maîtrisées par l'équipe 4. Enfin, ce groupe s'est récemment renforcé par le recrutement d'un assistant ingénieur en CDD INSERM.

Enfin, il nous paraît important de signaler que le responsable de l'équipe 2 a été récemment classé premier au concours de directeur de recherche CNRS.



Jacques Mercier