



HAL
open science

Agressions vasculaires - Réponses tissulaires

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Agressions vasculaires - Réponses tissulaires. 2010, Université Claude Bernard Lyon 1 - UCBL. hceres-02032421

HAL Id: hceres-02032421

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032421v1>

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 :

Des réseaux de régulations fonctionnelles aux
stratégies thérapeutiques dans l'athérosclérose
sous tutelle des
établissements et organismes :

Université Lyon 1

Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

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 :

Des réseaux de régulations fonctionnelles aux
stratégies thérapeutiques dans l'athérosclérose
sous tutelle des
établissements et organismes :

Université Lyon 1

Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

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 : Des réseaux de régulations fonctionnelles aux stratégies thérapeutiques dans l'athérosclérose

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement :

Nom du directeur : M. G. BRICCA

Membres du comité d'experts

Président :

M. Daniel HENRION, Université d'Angers

Experts :

Mme Florence PINET, Instiut Pasteur, Lille

M. Daniel HAYOZ, Lausanne

M. Stéphane GERMAIN, Collège de France

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

M. Christian LIBERSA, membre du CNU

M. Alain BERDEAUX, membre des CSS de l'INSERM

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Bernard DASTUGUE

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



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

Début de la visite le 11 janvier 2010 à 9h10 : réunion du comité à huis clos. 9h30 : le porteur de projet présente le bilan et les grands axes de recherche. 10h25 : présentations par les chercheurs. 12h20-13h00 : entretien avec le personnel (chercheurs, enseignants-chercheurs puis ITA/BIATOS et enfin étudiants). Repas et entretien avec le porteur de projet. Entretien avec le Vice-président du conseil scientifique ; réunion du comité à huis clos. 15h30 : fin.

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

D'abord UPRES sous la direction de l'actuel porteur de projet, l'unité est, en 2007, créée comme équipe EA4173-Inserm ERI22 (INSERM - Région). Installation récente du laboratoire sur le Site Rockefeller de l'université (locaux de l'UFR de Médecine et de Pharmacie).

- Equipe de Direction :

L'actuel directeur de l'ERI22 est porteur du projet.

- Effectifs de l'unité : (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) | 21 | 6 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | 5 | 3 |
| N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité) | 10 | 1 |
| N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | 9 (5,8ETP) | 4 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | 1 | 2 +1 inscription |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | 11 | |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 24 | 8 |



2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global :

L'équipe fait preuve d'un dynamisme important et développe plusieurs projets visant, par des approches différentes, à mieux comprendre la physiopathologie de l'athérosclérose. L'équipe doit néanmoins mieux structurer sa démarche scientifique avec une meilleure définition des objectifs en adéquation avec les moyens humains et matériels disponibles. Il faut améliorer la validation des acquis par leur valorisation. L'équipe doit augmenter ses interactions locales et nationales mais aussi développer des collaborations internationales solides et durables

- Points forts et opportunités :

Enthousiasme et motivation de l'équipe. Equipe soudée. Gestion de 3 plateformes et du CRB avec un accès à la recherche clinique facilité par l'appartenance à l'équipe de plusieurs cliniciens. Le rapprochement géographique des autres laboratoires menant des travaux de recherche proches est un point fort.

- Points à améliorer et risques :

Il est indispensable de recentrer le projet et d'en hiérarchiser les différentes étapes. Cette démarche doit s'accompagner d'une rationalisation des ressources humaines et matérielles. Cela permettra d'augmenter la lisibilité internationale des travaux menés et des résultats obtenus. Il est impératif de limiter le nombre des objectifs afin de se concentrer sur leur réalisation et d'augmenter le niveau de valorisation potentielle des résultats obtenus. L'équipe doit mieux s'intégrer dans le tissu local de sa discipline et trouver plus de synergies. Le recrutement de jeunes chercheurs est indispensable à la pérennité de l'équipe et de sa thématique sur le site.

- Recommandations au directeur de l'unité :

Mettre en place une politique de recrutement et de financement autour d'un projet prioritaire. Il faut définir ce projet par des objectifs hiérarchisés et réalistes. Structurer la démarche scientifique.

- 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 | 9 |
| A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet | 2 |
| A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$ | 1 |
| A4 : Nombre d'HDR soutenues | 3 |
| A5 : Nombre de thèses soutenues | 2/8 |



3 • Appréciation détaillées

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

- Pertinence et originalité des recherches, qualité et impact des résultats :

Recherche originale dans des domaines qui devraient mieux s'intégrer dans une thématique centrale. Le thème bio-informatique a déjà produit des résultats encourageants qu'il faut continuer à valoriser. Les autres thèmes sont prometteurs. En particulier, les trois projets portant sur (1) TGF-beta et athérome, (2) édulcorants de synthèse et angiotensinogène et (3) angiotensine IV. L'ensemble pourrait aboutir à des résultats importants si des moyens plus conséquents leur étaient alloués.

- Quantité et qualité des publications, communications, thèses et autres productions :

Un certain nombre de publications dans des revues spécialisées d'IF compris entre 4 et 7 (comme Journal of Hypertension ou Atherosclerosis, thrombosis and Vascular biology) même si le niveau global peut être amélioré.

- Qualité et pérennité des relations contractuelles :

L'interaction avec les plateformes et le CRB, permet des financements pérennes.

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

- Nombre et renommée des prix et distinctions octroyés aux membres de l'unité, y compris les invitations à des manifestations internationales :

Invitations à des conférences nationales ou européennes dans les disciplines des statutaires.

- Capacité à recruter des chercheurs, post-doctorants ou étudiants de haut niveau, en particulier étrangers :

Recrutement d'un Ingénieur de Recherche (université). Pas de recrutement de chercheurs, post-doctorants ou étudiants de niveau international.

- Capacité à obtenir des financements externes, à répondre ou susciter des appels d'offres, et à participer à l'activité des pôles de compétitivité :

Participation à 2 projets ANR. Obtention d'un contrat à l'AFM et un à la FDF. Soutien de la Région (équipe Région-Inserm).

- Participation à des programmes internationaux ou nationaux, existence de collaborations lourdes avec des laboratoires étrangers :

Des collaborations ont démarrées avec la Belgique et l'Australie.

- Valorisation des recherches, et relations socio-économiques ou culturelles :

1 brevet à suivre.



- Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'unité:
 - Pertinence de l'organisation de l'unité, qualité de la gouvernance et de la communication interne et externe :

Direction assumée par le porteur de projet depuis au moins 2 mandatures. La reconnaissance du groupe souffre du manque d'intégration locale et nationale dans la discipline. La gouvernance doit s'orienter vers une structuration rationnelle des objectifs à atteindre dans la réalisation du projet.

- Pertinence des initiatives visant à l'animation scientifique, à l'émergence, et à la prise de risques :

L'équipe doit se recentrer sur moins de projets voir sur un seul et le mener à fonds pour le valoriser au meilleur niveau.

- Implication des membres de l'unité dans les activités d'enseignement et dans la structuration de la recherche en région :

Implications dans l'enseignement de 1er et de 2nd cycle. Une plus grande implication dans l'école doctorale serait un atout pour former plus d'étudiants à la recherche afin de pérenniser les projets de l'équipe avec l'intégration de jeunes chercheurs ; De même définir une politique commune en pharmacologie avec les autres groupes augmenterait la lisibilité du site.

- Appréciation sur le projet :
 - Existence, pertinence et faisabilité d'un projet scientifique à moyen ou long terme :

Le projet, avec de nombreuses facettes complémentaires, est ambitieux mais il faut absolument déterminer une priorité qui permette la valorisation de résultats au plus haut niveau afin d'augmenter à court terme l'attractivité de l'équipe.

- Existence et pertinence d'une politique d'affectation des moyens :

A mieux définir afin de concentrer les ressources humaines, matérielles et financières sur un projet prioritaire.

- Originalité et prise de risques :

Originalité certaine avec toutefois des risques trop importants en regard des moyens humains de l'équipe.

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

Villeurbanne, le 14 Avril 2010

M. Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des unités de l'AERES
20 rue Vivienne

75002 PARIS

Monsieur le Directeur,

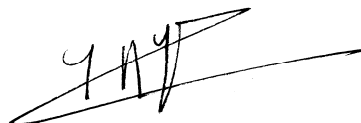
Je vous remercie pour l'envoi du rapport du comité de visite concernant l'unité de recherche :

«Des réseaux de régulations fonctionnelles aux stratégies thérapeutiques dans l'athérosclérose» rattachée à mon établissement.

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

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

Le Président de l'Université



Lionel Collet

AGRESSIONS VASCULAIRES ET REPONSES TISSULAIRES

Directeur : Giampiero BRICCA

INSERM ESPRI - ERI 22

UCBL - EA 4173

Réponse au rapport de l'AERES sur le projet d'unité : « Des réseaux de régulations fonctionnelles aux stratégies thérapeutiques dans l'athérosclérose »

En préambule, il me semble nécessaire de resituer le cadre de notre démarche. Il ne s'agit pas d'une demande de « structuration de la recherche » du type « too big to fail », mais d'une véritable dynamique scientifique : la mise en adéquation d'une petite équipe avec les exigences de l'analyse par la biologie systémique de la pathologie athéromateuse. C'est l'adhésion des participants à une démarche scientifique commune et convergente qui donne sa cohérence et sa force à notre équipe et à son projet. Notre démarche n'a pas été admise par le comité de visite et l'ensemble du rapport traduit cette tension entre incompréhension d'une approche systémique de la physiopathologie et intérêt focalisé sur des points spécifiques. Cette tension, perceptible tout au long du rapport, lui retire la plus grande partie de sa valeur.

Avis global :

En constituant notre équipe et en rédigeant notre projet, nous avons pris soin d'inclure la pluridisciplinarité et l'approche « Biologie des systèmes », données comme modèle par toutes les instances qui définissent les axes stratégiques de la recherche, au cœur de notre démarche. Dans l'avis global, il est indiqué que le projet aborde la physiopathologie de l'athérome par « ... des approches *différentes* », alors qu'il s'agit d'approches complémentaires convergeant sur l'analyse d'**un système** - les angiotensines tissulaires - dans **un processus** - l'athérome-, à travers **une approche** de biologie des systèmes. Ceci n'est pas un détail. Ceci confirme le refus obstiné de perception par les membres du comité de visite de l'essence même du projet.

« Structuration de la démarche scientifique », « définition des objectifs », « limitation du nombre des objectifs », « recentrage du projet », « structuration rationnelle des objectifs », « moins de projets », « déterminer une priorité », « hiérarchie des objectifs » et « objectifs hiérarchisés et réalistes » .

De notre point de vue, proposer une approche globale du transcriptome de l'athérome carotidien humain avec des outils originaux, et une analyse, sur des modèles animaux ou pharmacologiques inédits, des bouleversements induits par la modulation d'un acteur majeur (le SRA, à travers l'angiotensinogène et l'angiotensine IV) et d'une cytokine protectrice (le transforming growth factor- β) est un effort considérable de « structuration de la démarche scientifique » et de « hiérarchisation des objectifs » dans un domaine de recherche dominé par l'éparpillement des approches face à la pénurie des concepts. La recommandation du comité de définir des « **objectifs hiérarchisés et réalistes** » témoigne du niveau d'incompréhension de notre projet de biologie systémique de la part du comité de visite et de sa mauvaise foi à notre égard.

« Moyens matériels et humains disponibles ».

Ce que laisse entendre le rapport du comité de visite est que nous n'avons pas les moyens de nos ambitions. Ce sous-entendu est contredit par la réalité : l'approche systémique en biologie, l'analyse de l'athérome humain et la modulation des systèmes angiotensines tissulaires et de la signalisation du TGF- β constituent notre cœur de métier. Les outils bioinformatiques, les échantillons humains et les modèles pharmacologiques ou animaux que nous nous apprêtons à utiliser dans notre projet sont déjà fonctionnels et en cours d'analyse. Le travail avance parce que juniors et seniors ne négligent ni le clavier ni la pailasse. Nous comptons évidemment beaucoup sur notre reconnaissance comme unité Inserm pour développer nos moyens matériels et humains.

« Validation des acquis par leur valorisation ».

Les travaux sur l'angiotensine IV ont fait l'objet d'un brevet, comme le reconnaît le rapport (mais ceci évidemment retarde la publication). Une démarche identique est envisagée pour le rôle des édulcorants sur la modulation de l'angiotensinogène. Les données préliminaires du transcriptome de l'athérome carotidien humain, dont l'analyse préliminaire sera réalisée d'ici fin 2010, aboutira très certainement à des dépôts de brevets sur des marqueurs de la maladie.

« Interactions locales, nationales et internationales ».

L'équipe est parfaitement insérée dans son environnement local comme en témoigne son implication dans la gestion des plates-formes de recherche (cf points forts du rapport). Le directeur a mis en place et anime un groupe de travail « athérome » qui réunit sur une base régulière au-delà de l'équipe d'autres chirurgiens vasculaires du CHU (A. Million), les imageurs (P. Douek), des anatomo-pathologistes (J.Y. Scoazec), des endocrinologues-lipidologues (P. Moulin) et leurs collaborateurs. L'insertion locale se traduit également par l'accueil d'étudiants de M1, M2 et de doctorants et par la participation aux enseignements de deuxième et troisième cycle.

Sur le plan national, nous avons ainsi mis en place, tout récemment, une collaboration avec l'U970 à l'HEGP (A. Tedgui et Z. Mallat) sur le modèle d'athérogénèse en absence de récepteur au TGF- β dans les cellules musculaires lisses vasculaires. Les praticiens de l'équipe participent aux études multicentriques nationales et internationales sur les relations structure fonction de la paroi artérielle (Etude EXPLOR : coordinateur P. Boutouyrie ; COMET-Conn coordinateur B. Chamontin).

Sur le plan international, les collaborations avec la Belgique et l'Australie sont anciennes et durables (premières publications du directeur et du groupe de G. Vauquelin en 1993 et participation du groupe Bruxellois au brevet sur l'angiotensine IV). La collaboration avec le groupe du Pr Chai à Melbourne est plus récente mais elle est fondée sur un projet scientifique partagé sur le modèle de souris KO IRAP : pharmacochimie à Bruxelles, expérimentation animale à Melbourne et approches cellulaires à Lyon (un projet européen, cf infra, a été déposé en décembre 2009). De plus, la génération des souris avec invalidation conditionnelle inductible du récepteur de type II du TGF- β n'aurait jamais pu se faire sans les collaborations et les échanges que nous avons au niveau national et international.

« Synergies de l'équipe dans le tissu local de la discipline »

Nous collaborons avec les autres représentants de la pharmacologie dans l'organisation et l'animation d'un master « pharmacologie et innovation thérapeutique » et avec le CIC en particulier dans 3 études cliniques (PHRC) associées à nos thématiques (Etude IDEAL : Coordinateur F. Gueyffier sur les marqueurs de réponse dans l'hypertension artérielle ; Etude Williams et Beuren : Coordinateur B. Kassai, sur les effets du minoxidil sur le remodelage vasculaire ; et Etude EuroLB : Coordinateur Y. Bertrand, sur la recherche de marqueurs de la réponse thérapeutique dans le transcriptome des cellules circulantes).

« Recommandation au directeur »

« Politique de recrutement de jeunes chercheurs.... ».

Nous sommes bien conscients de cette nécessité. Le recrutement récent d'un ingénieur de recherche est le témoin de notre mobilisation et du soutien de nos institutions locales. Sur le plan universitaire, nous sommes en discussion avec nos instances pour l'ouverture de postes avec une valence recherche dans notre équipe. Nous sommes attentifs à toutes les opportunités d'attirer de jeunes chercheurs statutaires ou post-doctorants. Pour cela, nous participons à une demande dans le programme Marie Curie Initial Training Networks (ITN) Call: FP7-PEOPLE-2010-ITN, coordonnée par le Dr P.R. Gard de l'université de Brighton en Grande-Bretagne (projet déposé en décembre 2009) et qui associe outre le porteur de projet et notre équipe, l'équipe de G. Vauquelin à Bruxelles, celle de D. Jabaudon à Genève et une entreprise ChemOvation en Grande-Bretagne.

« Politique de financement ».

Le plan de financement du projet est précisé en page 12 du document.

En conclusion :

Le rapport d'évaluation témoigne, comme le déroulement de la visite, de l'absence de volonté de prendre en compte une démarche de biologie systémique.

Nous comprenons également, ainsi que nous l'avons souligné dans les risques du projet, qu'il reste très difficile de faire passer la pluridisciplinarité autrement que comme la collaboration de différentes spécialités, chacune devant rester confinée dans son espace. Mais nous restons convaincus, tout comme les instances d'évaluation de la recherche, que « pluridisciplinarité » et « biologie des systèmes » ne sont pas de vains mots et que c'est précisément ces points qui font la force et l'originalité de notre projet.

Au-delà de l'incompréhension, les craintes exprimées par le comité de visite quant à l'organisation des travaux devraient donc pouvoir être levées par le tableau ci-dessous qui identifie des étapes clefs du projet pendant la durée du contrat, chacune des étapes notées étant conclue par la publication-valorisation des résultats.

Développement des travaux de recherche:

| Objectif principal | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | |
|--|---|--|---|---|--|--|
| Implications des systèmes angiotensines tissulaires dans le remodelage vasculaire | Régulation transcriptionnelle des SAt : | | | | | |
| | | par les gluco-et minéralo-corticoïdes | | | | |
| | | par l'angio IV et antagonistes chez l'animal | | | | |
| | | par les édulcorants alimentaires | | | | |
| | | Modulation de l'expression de l'angiotensinogène et athérogenèse expérimentale et clinique | | | | |
| | | Athérogenèse en absence de récepteur Tgfr2 chez la souris | Transcriptomes dans l'athérogenèse chez la souris | | Interactions entre TGF- β et SAt dans le remodelage vasculaire | |
| | | Transcriptome dans la paroi artérielle et l'athérome. | | | | |
| | | Athérome carotidien humain : marqueurs simples et réseaux fonctionnels | | Dynamique des réseaux fonctionnels chez la souris | | Marqueurs complexes et cibles originales |
| | | Corrélatés cliniques dans l'athérome et le remodelage vasculaire | | | | |
| | | Validations biologiques des marqueurs | | | | |