

# Signalisation calcique et physiopathologie cardiaque

## Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Signalisation calcique et physiopathologie cardiaque. 2010, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02032460

**HAL Id: hceres-02032460**

**<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032460>**

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 :  
Signalisation Calcique et Physiopathologie Cardiaque  
sous tutelle des  
établissements et organismes :  
Université Paris 11  
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 :  
Signalisation Calcique et Physiopathologie Cardiaque  
Sous tutelle des établissements et  
organismes :  
Université Paris 11  
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 : Signalisation Calcique et Physiopathologie Cardiaque

Label demandé : Unité mono thématique Inserm

N° si renouvellement : Scission de l'Unité Inserm 637 (Montpellier)

Nom du directeur : Mme Ana Maria GOMEZ

## Membres du comité d'experts

Président :

Mme Pascale GUICHENEY(Paris)

Experts :

M. Stéphane HATEM (Paris)

M. Flavien CHARPENTIER (Nantes),

Expert proposé par des comités d'évaluation des personnels (CSS INSERM) :

M. Ziad MALLAT (CCS INSERM)

## Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Bernard LEVY

Représentant des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Raymond BAZIN (INSERM, Paris)



# Rapport

## 1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La réunion a été organisée le 13 janvier 2010, dans les locaux de l'AERES à Paris. Mme AM Gomez demande en effet la création d'une unité Inserm mono-équipe qui devrait être, ultérieurement, rattachée à une unité Inserm multi-équipes de Chatenay Malabry (U769). Les chercheurs et étudiants post-doctoraux ont participé à cette évaluation.

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

L'unité provient de la scission de l'équipe 1 « signalisation » (5 chercheurs Inserm/CNRS, 3 universitaires MCF/PUPH) de l'unité Inserm U637 localisée à Montpellier. La thématique du groupe formé par les deux chercheurs de la future unité vise à comprendre l'implication de la signalisation calcique au cours de l'hypertrophie et la défaillance cardiaque, et dans la survenue des arythmies acquises ou d'origine génétique. Les objectifs principaux sont d'étudier les mécanismes contrôlant les flux  $Ca^{2+}$  à la fois au niveau du sarcolemme mais aussi des réservoirs calciques intracellulaires. Une question importante portera sur l'impact d'un système hormonal (l'aldostérone) sur les deux acteurs majeurs de l'homéostasie  $Ca^{2+}$  des cardiomyocytes (courant  $Ca^{2+}$  [ICa] et récepteur de la ryanodine [RyR2]) lors des étapes initiales de la constitution d'une hypertrophie cardiaque. Un autre axe de recherche portera sur le rôle des altérations touchant les flux  $Ca^{2+}$  dans la survenue d'arythmie ventriculaire liée à des mutations du gène RYR2. Il sera mené dans des modèles murins.

**Equipe de Direction :** AM Gomez

**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)	0	0
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	2	2
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	2	2
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	3 en service commun	4 en service commun
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)	0	0
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	2



- **Données de production :**

(cf. [http://www.aeres-evaluation.fr/IMG/pdf/Criteres\\_Identification\\_Ensgts-Chercheurs.pdf](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	2
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 00%
Nombre d'HDR soutenues	1
Nombre de thèses soutenues	2
Autre donnée pertinente pour le domaine (à préciser...)	

### 3. **Appréciations détaillées :**

- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production :**

Le projet de recherche de l'unité repose sur une excellente connaissance des principaux acteurs de l'homéostasie calcique régulant les phénomènes d'excitation-contraction de la cellule cardiaque et d'une expertise technique dans ce domaine : l'imagerie confocale des événements calciques élémentaires (calcium sparks). Les études portent sur la modulation des courants calciques et des « calcium sparks » dans différentes conditions physiologiques (rôle des récepteurs minéralo et glucocorticoïdes) et physiopathologiques (diabète, arythmies) s'appuyant sur des modèles murins ex vivo et in vivo (souris obèses diabétiques, souris KI RYR2).

La production scientifique est bonne: au cours des 4 dernières années, 16 publications originales dans des revues de spécialité dont 7 dans les meilleurs journaux de spécialité (Diabetes, FASEB J, Circulation et Circ Res), 2 revues, et un chapitre de livre.

On notera que les chercheurs de l'équipe sont soit premier, soit dernier signataire de 7 publications (JMCC 2005, J Physiol 2005, Diabetes 2006, Progr Biophys and Mol Biol 2006, J Physiol 2007, Circ Res 2009, Circulation 2009).

Les deux chercheurs post-doctorants actuellement sur le profil de l'unité sont coauteurs de 10 publications de travaux effectués en dehors de l'équipe.

On notera que 4 publications supplémentaires sont notées mais elles correspondent à des publications de travaux effectués en dehors de l'équipe par des personnes qui ont quitté l'équipe.

Encadrement de 5 étudiants en M1, de 3 doctorants, de 5 post doctorants et de 7 stagiaires français et étrangers pour des séjours de courte durée.

Bonne activité en termes de communications aux congrès et communications invitées. Participation à des enseignements de 3ème cycle et à la préparation de congrès.

En conclusion, bonne activité en termes de publications et d'encadrement avec des collaborations pérennes avec des équipes espagnoles et un groupe brésilien.



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

On notera 9 Invitations à des congrès/séminaires internationaux et dans des laboratoires étrangers et 3 post doctorants espagnols, 1 mexicain et 1 brésilien ayant publié avec les chercheurs de l'unité ; deux de ces chercheurs sont actuellement présents dans l'équipe.

On note une très bonne capacité à obtenir des financements comme responsable de projet : 4 contrats ANRs depuis 2006. Pour 2 d'entre eux, le financement débutera début 2010, le porteur du projet d'unité est coordinateur de l'un de ces contrats.

La collaboration avec le Brésil COFECUB-CAPES a été continuée par le « Nucleo de Excellencia em cardiologia celular e molecular CNPq-FAPEMIG (2010-2013) et permet le financement de voyages et de séjours pour des étudiants ; On note également un contrat de valorisation industrielle (Servier).

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

Cette unité de petite taille, qui est en fait une équipe, ne pourra fonctionner que par son établissement à proximité de l'unité Inserm multi équipes, U769. Elle bénéficiera de l'organisation et des structures administratives et techniques de cette unité, indispensables à son fonctionnement et de l'environnement de l'IFR141 et de ses plateformes techniques. De même, une aide technique lui sera apportée, en accord avec le Directeur de l'U769, par des techniciens de l'unité U769 ayant des activités transversales.

- **Appréciation sur le projet :**

Il s'agit d'un projet fondamental visant à approfondir les connaissances de physiologie et de physiopathologie cellulaire cardiaque. La dérégulation du calcium intracellulaire, due à des défauts primaires ou secondaires, est un élément clé de nombreuses pathologies cardiaques ; cette dérégulation fait intervenir un grand nombre de partenaires en chaîne, pour l'essentiel mal connus. Peu de groupes en France disposent du savoir faire de l'équipe en évaluation, notamment dans le domaine du couplage de l'imagerie calcique confocale et du patch clamp pour l'enregistrement des courants ioniques. Le groupe utilisera cette expertise pour apporter des réponses aux questions qui se posent sur les fonctions de nouvelles protéines comme les protéines EPAC. Dans ce domaine en particulier, des collaborations avec des chercheurs de l'unité U769 et des chercheurs extérieurs devraient se développer.

- **Conclusion :**

- **Avis :**

La reconnaissance en tant qu'unité monothématique est possible ; étant donné la petite taille de l'équipe, cette reconnaissance devrait se faire dans la perspective d'une intégration rapide à une unité multiéquipes. On peut néanmoins se demander si une demande de financement en tant qu'équipe ATIP-Avenir n'aurait pas été plus appropriée.

- **Points forts et opportunités :**

Très bonnes connaissances scientifiques et techniques de l'analyse des flux calciques. L'intégration sur le site de Chatenay est appropriée dans la mesure où l'équipe bénéficiera de la présence d'autres équipes travaillant sur le cœur, l'électrophysiologie, la régulation calcique et le cAMP. L'équipe apportera des compétences nouvelles et souhaite développer l'étude de la régulation calcique dans des compartiments cellulaires spécifiques comme les cellules pace maker du nœud sinusal. Des locaux seront mis à la disposition de l'équipe qui a par ailleurs obtenu des financements ANR pour ses projets de recherche.

- **Points à améliorer et risques :**

Un renforcement de l'équipe est nécessaire en aide technique et doctorants. L'équipe devra faire des demandes de financements complémentaires pour son installation sur un nouveau site. Un effort doit être fait en termes de collaboration et de participation, et surtout d'initiation comme leader, à des collaborations internationales (européennes ou transatlantiques) et essayer de publier dans des journaux généralistes.



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	B	B	A	A



Dr Ana Maria Gomez

**Professeur Pierre GLORIEUX**  
Directeur de la section des unités  
AERES  
20, rue Vivienne  
75002 Paris

Montpellier, le 20 février 2010

Réf. : EVAL-0755364Y-S2110065291-UR-RPRELIM

Cher Professeur Glorieux,

Nous aimerions tout d'abord remercier l'AERES et ses représentants pour avoir sélectionné des experts de renommée internationale et parfaitement compétents pour juger notre travail. Nous les remercions pour les interactions fructueuses lors de l'évaluation, ainsi que pour leur appréciation très positive de notre travail et de nos projets scientifiques. Le comité reconnaît l'originalité du projet, la qualité du bilan, et la haute spécificité de notre équipe. Ce rapport nous encourage à poursuivre nos objectifs scientifiques pour le prochain quadriennal.

Concernant l'avis et les points à améliorer du rapport, nous aimerions apporter quelques éléments de réponse ainsi que quelques précisions et corrections :

### 1) RÉPONSES

**Avis de la commission :**

- « *La reconnaissance en tant qu'unité monothématique est possible ; étant donné la petite taille de l'équipe, cette reconnaissance devrait se faire dans la perspective d'une intégration rapide à une unité multiéquipes* ». Nous sommes tout à fait d'accord. En fait, la demande déposée à l'AERES et à l'INSERM concerne la création d'une unité mono-équipe, non pas parce que tel est notre projet, mais parce que le cadre d'une création d'équipe dans une unité hors phasage n'est pas prévu ! Il est toutefois très clair dans notre demande que nous souhaitons intégrer l'UMR-S 769, comme c'est d'ailleurs noté dans les « *Points forts et opportunités* » du rapport.
- « *On peut néanmoins se demander si une demande de financement en tant qu'équipe ATIP-Avenir n'aurait pas été plus appropriée* ». Nous n'avons pas pu déposer de demande Avenir/ATIP car j'ai dépassé (de 27 jours !) la limite d'âge.

**Points à améliorer et risques :**

- « *Un renforcement de l'équipe est nécessaire en aide technique et doctorants* ». Nous sommes d'accord. Un étudiant brésilien, Danilo Roman-Campos, est prévu d'arriver à la fin de l'année en cours. De plus, avec notre implantation dans l'Université Paris-Sud 11 et l'intégration confirmée d'un maître des conférences (Eric Morel) dans notre équipe, nous espérons une meilleure visibilité de notre équipe pour les étudiants. Un sujet de thèse va être déposé dès le mois de mars 2010 à l'École Doctorale 425 afin d'attirer un candidat doctorant de valeur susceptible d'obtenir une bourse doctorale fléchée.
- « *L'équipe devra faire des demandes de financements complémentaires pour son installation sur un nouveau site* ». Nous venons de déposer une demande d'aide à la Région Ile de France pour l'installation des nouvelles équipes dans le cadre du CODDIM (Domaine d'Intérêt Majeur Cardiovasculaire – Obésité – Diabètes). Une autre demande a été présentée à la FRM, mais a été jugée

prématurée compte tenu de notre évaluation en cours et de l'installation qui ne doit prendre effet qu'en janvier 2011. Nous la redéposerons au prochain appel d'offre.

- « *Un effort doit être fait en termes de collaboration et de participation à des collaborations internationales (européennes ou transatlantiques)* ». Ce commentaire nous surprend un peu, car nous considérons justement que l'un de nos points forts est nos nombreuses collaborations internationales (voir pages 8-9 de notre bilan) :

1- Comme indiqué sur notre bilan, nous avons participé au projet Européenne CONTICA (Controlling intracellular Calcium) CT2005 N°018802, 6<sup>ème</sup> PCRDT, dont nous avons produit 2 publications (*Circulation* 2009, *Circulation Research* 2009)

2- Mis à part nos collaborations avec 3 laboratoires espagnols (Européennes) et 1 brésilien (transatlantique), d'autres collaborations européennes et transatlantiques sont listées dans notre bilan :

a. **Collaborations Européennes** :

i. **Grande Bretagne** : Pr. A. Lai. Cardiff. Nous avons une publication commune dans le cadre du projet Européen CONTICA. La collaboration bilatérale continue maintenant dans la caractérisation d'une nouvelle mutation du RyR2 dans la portion N terminal du canal trouvé dans des patients atteints de CPVT. Notre post-doc est passé 2 mois dans son laboratoire en 2009 afin de synthétiser cette mutation, avec succès.

ii. **Allemagne** : Pr. S. Herzig. Cologne. Nous avons obtenu dans le passé une bourse de la DAAD (Deutscher Akademischer Austauschdienst) qui a financé un échange d'étudiants. Nous avons une publication commune. Un projet ANR Franco-allemand a été déposé l'année dernière mais n'a pas été retenu. Nous travaillons sur les altérations cardiaques du diabète de type 2.

iii. **Suisse** :

1. Dr E. Hummler. Lausanne. Nous avons une publication commune et travaillons sur les effets cardiaques de l'aldostérone.

2. Dr. MF Rossier. Geneva. Nous avons 2 publications communes et travaillons sur les effets cardiaques de l'aldostérone.

3. Pr. E. Niggli. Berne. Après notre dépôt de dossiers nous avons été contactés par lui pour nous demander une collaboration dans le cadre d'un dépôt de projet Suisse. Nous travaillerons sur la sensibilité du couplage excitation-contraction dans le cadre des arythmies. Par avant nous avons déjà collaboré avec ce groupe et nous avons 1 publication commune en 2002.

iv. **République Slovaque** : Drs. I. Zardnik et A. Zardnikova. Bratislava. Nous collaborons bilatéralement avec eux après extension du contrat Européenne CONTICA. Nous collaborons sur les arythmies d'origine génétique. Pour l'instant nous avons un résumé à un congrès international en commun.

v. **Pays Bas** : Pr. M Vos. Utrecht. Nous collaborons bilatéralement avec lui comme extension du contrat Européen CONTICA. Notre projet commun porte sur les arythmies d'origine acquises. Nous avons un manuscrit en révision et un résumé à un congrès international.

vi. **Italie** : Drs. S. Priori. et C. Napolitano. Pavia-New York. Nous utilisons leurs souris transgéniques pour déterminer les mécanismes des arythmies d'origine génétique.

b. **Collaborations Transatlantiques**

i. **Etats-Unis** :

1. Pr. HH Valdivia. Madison. Wisconsin. Nous avons 2 publications récentes en commun (6 en total). Nous collaborons sur l'activité physiologique et pathologique du RyR2.

2. Pr. D. Bers. Davis. Californie. Nous collaborons sur les effets cardiaques de Epac. Nous avons un manuscrit en révision. Nous avons déjà publié ensemble en 1996.

3. Pr. M. Fill. Chicago. Illinois. Nous avons un manuscrit en révision. Nous avons un résumé à un congrès international. Nous travaillons sur l'effet des ryanoides sur la fonction du RyR2.

- ii. **Cuba** : Pr. J. Álvarez. La Habana. Nous l'avons accueilli comme Professeur invité soutenue par l'Université de Montpellier 2 pendant 3 mois en 2009. Nous avons une publication commune et travaillons sur le courant calcique de type L.

Nous regrettons ne pas avoir fait ressortir suffisamment nos collaborations internationales lors de notre évaluation. Nous allons bien évidemment essayer de contractualiser certaines de ces collaborations.

- « *Essayer de publier dans des journaux généralistes* ». Le facteur d'impact moyen des publications originales de nos chercheurs statutaires depuis 2005 est de 8,6. Nous pouvons bien sûr toujours faire mieux et œuvrerons dans ce sens, en essayant de publier dans Science ou Nature. Toutefois, il faut savoir que le F.I. de certaines revues spécialisées où nous publions telles que *Circulation* (F.I. 14,6) ou *Circulation Research* (F.I. 10,0) est supérieur à des revues généralistes comme *PNAS* (F.I. 9,4) par exemple.

## 2) PRÉCISIONS/CORRECTIONS

- Le rapport mentionne nos collaborations avec des laboratoires Espagnols et Brésiliens, mais ne tient pas compte des autres collaborations européennes et transatlantiques (voir plus haut).
- Le rapport mentionne 5 chercheurs post-doctorants espagnols. En fait, nous avons eu 3 post-docs espagnols, 1 mexicain (Angelica Rueda, actuellement chercheur statutaire au Département de Biochimie, CINVESTAV-IPN, Mexico) et 1 brésilien (Sandra Lauton-Santos, actuellement maître des conférences au Département de Physiologie, Université Fédérale de Sergipe, Brésil)
- La collaboration avec le Brésil COFECUB-CAPES a été continuée par le « Nucleo de Excellencia em cardiologia celular e molecular CNPq-FAPEMIG (2010-2013) »

Nous espérons que les réponses et précisions apportées dans ce courrier permettront de compléter avantageusement le dossier d'évaluation de notre projet d'équipe.

Bien cordialement,



Ana M. Gómez, Ph.D.  
Directrice de Recherche Inserm  
INSERM U-637  
CHU A. de Villeneuve  
34295 Montpellier, France  
e-mail : [ana-maria.gomez@inserm.fr](mailto:ana-maria.gomez@inserm.fr)  
Phone: (33) 4 67 41 52 37  
FAX: (33) 4 67 41 52 42