

Physiopathologie de la mucoviscidose

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Physiopathologie de la mucoviscidose. 2009, Université Paris Descartes. hceres-02032579

HAL Id: hceres-02032579

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032579>

Submitted on 20 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Physiopathologie de la mucoviscidose
de l'Université Paris 5



janvier 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche

Physiopathologie de la mucoviscidose
de l'Université Paris 5



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

janvier 2009



Rapport d'évaluation

L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Physiopathologie de la mucoviscidose

Label demandé : EA

N° si renouvellement : EA 2511

Nom du directeur : Mme Isabelle FAJAC

Université ou école principale :

Université Paris 5

Autres établissements et organismes de rattachement :

Date de la visite :

9 Janvier 2009



Membres du comité d'évaluation

Président :

M. Philippe Birembaut, Université de Reims

Experts :

M. Frédéric Becq, Université de Poitiers

M. Jean-Pierre Savineau, Université Bordeaux 2

M. Ramaroson Andriantsitohaina, Université d'Angers

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

M. Jacques Regnard, Besançon, représentant du CNU

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Roger Marthan

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Bruno Varet, Vice Président du Conseil Scientifique de l'Université Paris 5



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

- Effectif, 15 dont :
 - 5 enseignants-chercheurs dont 2 PU-PH and 2 MCU-PH
 - 4 praticiens hospitaliers
 - 4 doctorants, tous médecins : assistants, vacataires, co-financement avec le Vietnam
 - 1 technicien et 1 secrétaire administrative
- Nombre de HDR: 5
- Nombre de thèses soutenues lors des 4 dernières années: 6
- Nombre de publiants: 5 sur 5 parmi les enseignants-chercheurs, 4 sur 4 parmi les PH.

2 • Déroulement de l'évaluation

Le porteur du projet précédent a rappelé le bilan de son équipe dans la physiopathologie de la mucoviscidose et le rôle du NO dans la modulation du tonus vasculaire et bronchique. La nouvelle directrice proposée a fait un exposé clair des projets nouveaux recentrés sur la mucoviscidose, appuyée par les principaux participants à ces projets.

Les nouveaux locaux dans la faculté de médecine de Cochin n'ont pu être visités, les travaux venant juste d'être achevés (200 m² aménagés disponibles).

Les doctorants et les chercheurs ont présenté des posters ayant trait aux thématiques développées dans le projet précédent et faisant le lien avec le projet futur. Une discussion avec eux a permis de constater le bon encadrement et le dynamisme des étudiants en thèse, bien impliqués dans les projets.

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

L'équipe au cours de son dernier contrat quadriennal s'est consacrée à 2 thématiques : physiopathologie de la mucoviscidose et rôle du NO dans la modulation du tonus vasculaire et bronchique.

La 1ère thématique s'est concentrée sur l'étude de l'expression des mucines et de la régulation de leur synthèse, sur la mise au point de vecteurs efficaces pour le transfert du gène CFTR et sur les facteurs pronostiques et des relations génotype/ phénotype. La 2ème thématique a concerné la physiopathologie de l'HTAP périnatale, l'effet du tabac sur les fonctions épithéliales bronchiques et endothéliales pulmonaires et l'intérêt du NO exhalé pour évaluer l'inflammation alvéolaire dans la sclérodermie. Ces travaux ont donné lieu à 92 publications originales ou éditoriales dans des revues répertoriées. Le dynamisme des participants a permis l'ouverture d'un poste de PU-PH et le recrutement d'un MCU-PH l'année dernière.



Le nouveau projet montre un changement de direction. La nouvelle directrice proposée souhaite désormais recentrer la thématique de l'équipe sur la physiopathologie de la mucoviscidose. Certains thèmes ont été suspendus comme la vectorisation pour le transfert de gènes et le rôle de NO dans l'HTAP. Ce projet est le fruit d'une réflexion entre les divers partenaires pour développer des études originales, parfois à risques, tenant compte des expertises de chacun dans le domaine de l'étude des transports ioniques épithéliaux et de la régulation de la réactivité vasculaire par le NO. Il s'appuie également sur une cohorte importante de patients adultes atteints de mucoviscidose (plus de 300 patients) qui devrait permettre d'effectuer des travaux translationnels. 3 axes de recherche seront développés :

- sur les mécanismes de l'angiogenèse bronchique dans la mucoviscidose et sur le rôle de l'infection par *Pseudomonas aeruginosa* dans le développement de cette angiogenèse, à l'origine de nombreux épisodes hémoptysiques. Des modèles cellulaires et *in vivo* chez la souris sont bien développés. Des collaborations avec des groupes de l'Institut Cochin et de l'Institut Pasteur sont en place. Ce travail dépasse le cadre de la mucoviscidose, dans la mesure où l'infection peut jouer un rôle dans l'angiogenèse chez des sujets non mucoviscidosiques,
- sur les relations entre le NO et les anomalies de transports ioniques épithéliaux de la mucoviscidose, avec des études *in vitro* sur des cellules épithéliales respiratoires et *in vivo* en mesurant la modulation de la fonction de CFTR en fonction des donneurs de NO,
- sur les relations génotype/ phénotype fonctionnel/ phénotype clinique chez les patients atteints de mucoviscidose et sur des essais thérapeutiques de nouvelles molécules. Cette dernière partie bénéficie de manière importante de l'expertise reconnue au plan national de la porteuse du projet dans le domaine de la mesure de la différence de potentiel nasal transépithélial. Des collaborations avec le service de Pédiatrie de l'Hôpital Necker et l'INSERM U845 permettent d'étendre les investigations aux enfants.

De nombreux outils et les compétences dans le domaine de la physiologie nécessaires à l'aboutissement de ce projet existent au sein de l'équipe. Par ailleurs, il faut noter une lisibilité au plan international, avec la participation au Cystic Fibrosis Therapeutics Development Network. Il reste que l'équipe est principalement constituée de 5 hospitalo-universitaires très investis, mais que dans la plupart des domaines explorés (angiogenèse, étude des transports ioniques...), une ouverture vers d'autres équipes ou unités travaillant sur des sujets proches, permettrait de dynamiser le projet présenté.

L'équipe est principalement constituée de 5 hospitalo-universitaires, encadrant des étudiants médecins très volontaires. Les sujets développés sont originaux et pertinents. Cependant, la petite taille de cette équipe reste un frein à la recherche translationnelle, particulièrement dans la 3ème partie du projet, malgré l'investissement important des partenaires et les liens avec l'INSERM U845 et le service de pédiatrie de l'hôpital Necker.

5 • Analyse de la vie de l'unité

— En termes de management

L'équipe a décidé de changer de directeur eu égard à la nouvelle orientation des thématiques, certaines ayant été suspendues (vectorisation pour thérapie génique, rôle du NO dans l'HTAP). La nouvelle directrice est particulièrement dynamique et montre toutes les qualités de management nécessaires. Cette équipe bénéficie de crédits universitaires et de contrats réguliers, en particulier de l'association « Vaincre la Mucoviscidose ».

— En termes de ressources humaines

L'équipe comprend 9 chercheurs, dont 5 hospitalo-universitaires avec HDR bien impliqués dans les projets, les 4 PH participant plus aux travaux cliniques. 1 poste de PU-PH a été obtenu et 1 nouveau MCU-PH a intégré l'équipe au cours de l'année précédente. Les doctorants sont tous d'origine médicale. Des étudiants d'origine scientifique pourraient apporter une approche différente. L'équipe bénéficie des plateformes techniques de l'Institut Cochin.



- En termes de communication

Les membres de l'équipe sont régulièrement invités à donner des conférences nationales et internationales. La communication est de bonne qualité avec l'organisation d'une journée annuelle de recherche en pneumologie très suivie. De plus, le directeur précédent est Editeur en chef de l'Eur. Respir. J., ce qui témoigne de la reconnaissance incontestable de sa notoriété scientifique.

6 • Conclusions

- Points forts :

Les points forts sont représentés par l'expertise incontestable, reconnue au plan national de la directrice proposée, dans le domaine de la mesure de la différence de potentiel nasal transépithélial. Le projet est original, utilisant des méthodologies adéquates, bénéficiant d'une des plus importantes cohortes de patients adultes atteints de mucoviscidose en France. La notoriété des participants au projet a permis la participation de ses membres à un réseau européen.

- Points à améliorer :

Les points à améliorer restent la petite taille de l'équipe avec 5 hospitalo-universitaires très investis mais insuffisante pour une recherche translationnelle de qualité. Le MCU-PH nommé l'an dernier devra s'investir de manière forte dans le projet. Les approches scientifiques et techniques doivent être étendues, en particulier dans le domaine de l'angiogenèse. L'intégration d'étudiants d'origine scientifique au sein de l'équipe devrait aussi permettre des approches technologiques et scientifiques différentes et complémentaires.

- Recommandations :

En sus des recommandations formulées ci-dessus, la recommandation principale reste donc la nécessité d'augmenter les ressources humaines et techniques pour faire aboutir et dynamiser un projet qui reste très original et pertinent.

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	B	B

Le Président
Axel KAHN

Paris, le 30 mars 2009

DRED 09/n° 111

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

Monsieur le Directeur,

Je vous remercie pour l'envoi du rapport de comité de visite concernant l'équipe d'accueil «EA 2511 Physiopathologie de la mucoviscidose» rattachée à mon établissement.

L'Université a pris bonne note des remarques du comité de visite et veillera à ce que les recommandations faites soient suivies d'effet.

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

Le Président de l'Université



Axel Kahn

Biologie, Physiologie et Pathologie Respiratoires
UPRES EA 2511
Faculté de Médecine, Site Cochin
24 rue du Faubourg St Jacques
75014 PARIS
FRANCE
Tel : 33 1 44 41 23 30
Fax : 33 1 44 41 23 33
Email : isabelle.fajac@parisdescartes.fr

Observations de l'équipe de recherche sur le rapport du comité d'experts

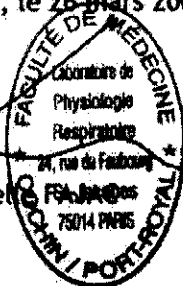
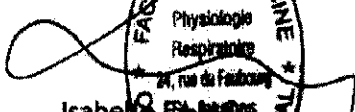
- La recommandation principale du comité d'experts est "la nécessité d'augmenter les ressources humaines et techniques pour faire aboutir et dynamiser le projet".

Cette analyse rejoint celle que nous avons formulée dans notre document de demande de contractualisation : un des objectifs clairement énoncé pour 2010-2013 est d'augmenter la masse critique de notre groupe en incitant et en participant au regroupement des diverses équipes de l'Université Paris Descartes affichant une thématique sur la mucoviscidose ou l'appareil respiratoire. Ce regroupement avec le groupe de Necker est déjà effectif pour la recherche clinique où nous apparaissions comme un seul groupe dans le réseau européen ECFS-CTN destiné à développer des essais cliniques dans la mucoviscidose. Nous nous attacherons en 2010-2013 à réaliser un regroupement comparable en recherche biologique avec accueil de scientifiques statutaires et étudiants.

- Le second point à améliorer est l'investissement dans le projet du MCU-PH recruté en septembre 2008.

Cet enseignant-chercheur a montré par ses publications son excellence scientifique; il développe des projets innovants dans le domaine de la bactériologie qui pourront avoir des applications dans la mucoviscidose. Son implication dans le projet est en cours de formalisation et de mise en place.

Paris, le 26 mars 2009



Isabelle Fajac