



HAL
open science

Hypertension artérielle pulmonaire : physiopathologie et innovation thérapeutique

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Hypertension artérielle pulmonaire : physiopathologie et innovation thérapeutique. 2009, Université Paris-Sud. hceres-02032680

HAL Id: hceres-02032680

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032680v1>

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 :

Hypertension pulmonaire : Physiopathologie et
Innovation Thérapeutique
de l'Université Paris 11



décembre 2008



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche

Hypertension pulmonaire : Physiopathologie et
Innovation Thérapeutique
de l'Université Paris 11



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

décembre 2008



Rapport d'évaluation)

L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Hypertension pulmonaire : Physiopathologie et Innovation thérapeutique

Label demandé : UMR_S

N° si renouvellement :

Nom du directeur : M. Marc HUMBERT

Université ou école principale :

Université Paris 11

Autres établissements et organismes de rattachement :

INSERM

Date de la visite :

19 Décembre 2008



Membres du comité d'évaluation

Président :

M. Bruno Crestani, Université Paris 7

Experts :

M. Sylvain Richard, Université Montpellier 1

M. Ramaroson Andriantsitohaina, Université d'Angers

M. Laurent Nicod, Université de Lausanne

M. Vincent Richard, Université de Rouen

M. Felix Tanner, Université de Zurich

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

M. Francis Couturaud, CNU

Mme Françoise Rédini, Inserm CSS

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Roger Marthan

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

Mme Anita Bersellini, Présidente de l'Université Paris 11

Mme Martine Raphael, Université Paris 11

Représentante des organismes tutelles de l'unité :

Mme Marie-Josèphe Leroy-Zamia, chargée de mission de l'INSERM



Rapport d'évaluation



1 • Présentation succincte de l'unité

Au 1^{er} Janvier 2010, l'unité sera constituée de :

- 12 enseignants chercheurs (6PUPH, 2 MCUPH, 2 PU, 1 MCF, 1 AHU) tous de l'université Paris 11
- 4 chercheurs d'EPST (2 DR2 INSERM, 1 CR1 INSERM, 1 DR2 CNRS),
- 2 chercheurs financés par le CCML (intitulés cadres de recherche),
- 6 praticiens hospitaliers (3 financés par le CCML et 3 financés par l'hôpital Antoine Bécclère),
- 3 ingénieurs (1CDD CNRS, 1 CDI Antoine Bécclère, 1 CDI CCML),
- 1 administratif CCML, 6 techniciens de recherche (financés par le CCML),
- 12 doctorants
- 5 post-doctorants

15 personnes sont titulaires d'une HDR et 7 HDR encadrent des thèses.

Tous les thésards sont financés, soit par des associations, soit du fait de leur statut (5 salariés). 8 thésards sont inscrits dans l'école doctorale « Innovation thérapeutique » de Paris 11 et 4 dans l'école doctorale Science et Santé de Paris 12.

Les laboratoires constituant l'unité actuelle ont fait soutenir 20 thèses dans les 4 dernières années.

1 PUPH est titulaire d'une PEDR.

Tous les enseignants-chercheurs et chercheurs statutaires sont publiants: 16 sur 16

2 Déroulement de l'évaluation

L'évaluation s'est déroulée le vendredi 19 décembre 2008 dans le centre chirurgical Marie Lannelongue (CCML) où l'unité dispose de 800 m2 de locaux. Un expert du comité de visite était absent pour cause de maladie. Le programme proposé pour l'évaluation a été respecté : présentation générale de l'unité par le candidat directeur, puis présentation et discussion des projets de recherche par les deux équipes, puis visite des laboratoires et visite de posters représentatifs de l'activité des différents groupes. Enfin, rencontre avec les étudiants, les techniciens, les personnels administratifs et les chercheurs. Le comité d'évaluation a également rencontré la Présidente de l'université Paris 11 et la représentante de la faculté de médecine. Le directeur du CCML a accueilli le comité d'évaluation. Le directeur de l'hôpital Antoine Bécclère a assisté à une partie de la réunion.

Les conditions matérielles de l'évaluation étaient excellentes, permettant une très bonne interaction avec les différents membres de l'unité.



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

L'unité rassemble un groupe homogène de chercheurs et cliniciens chercheurs autour d'une thématique unique, l'hypertension pulmonaire et ses conséquences sur le cœur droit. L'unité est organisée en deux équipes. L'équipe 1 à dominante biologique se consacre à la physiopathologie de l'hypertension pulmonaire. L'équipe 2 développe une recherche clinique de niveau exceptionnel. Certains personnels sont communs aux deux équipes ; c'est notamment le cas du directeur. L'ensemble constitue un groupe de recherche de niveau mondial, par l'intégration de la recherche biologique, clinique et chirurgicale autour d'une maladie que ce groupe a contribué à sortir de son statut de maladie rare.

L'unité dispose de 800 m² de laboratoire au sein du Centre Chirurgical Marie Lannelongue au Plessis Robinson et de 120 m² au sein du service de pneumologie de l'hôpital Antoine Béclère.

L'équipe biologique (équipe 1) réunit trois groupes de recherche venus de différents horizons qui ont décidé de fonder leurs activités en une équipe unique : le premier groupe vient de l'UMR INSERM U764 (Clamart) qui se consacrait à l'immunopathologie de l'HTAP, un second groupe vient du centre de recherche INSERM U841 (Créteil) qui consacrait ses travaux aux interactions cellulaires dans l'HTAP, le troisième groupe, constitué d'une partie des membres de l'UMR CNRS 8162 se consacrait à la physiopathologie cardio-vasculaire et a décidé de recentrer son activité de recherche sur l'HTAP et le cœur droit. L'équipe est très solide, avec un excellent encadrement scientifique, un grand nombre de doctorants et post-doctorants de qualité, dont deux au moins sont candidats pour les concours de recrutement universitaire et INSERM en 2009. La synergie des différents groupes au sein de l'équipe est claire. Ainsi, l'expertise en immunologie du groupe CNRS sera un soutien très solide au projet d'immunopathologie de l'HTAP. Le transfert du groupe de Créteil vers le Centre Chirurgical Marie Lannelongue avec 4 étudiants s'est fait sans difficulté, avec dès maintenant un groupe parfaitement intégré et opérationnel. Il faut souligner l'excellente intégration d'une activité de recherche chirurgicale expérimentale dans le cadre de l'HTAP, avec 3 chirurgiens en cours de thèse. Le recentrage du groupe CNRS sur le remodelage du cœur droit dans l'HTAP est d'une grande pertinence et donne une dimension très originale au projet. Les compétences de ce dernier groupe en électrophysiologie et signalisation calcique, ainsi que le développement d'une véritable plate-forme d'imagerie cellulaire, apportent un plus important au projet global. Ces outils et savoir-faire devraient pouvoir être utilisés pour caractériser, phénotyper, et étudier les mécanismes de transduction du signal (des cellules musculaires lisses, cellules endothéliales, cellules dendritiques) en collaboration avec les autres chercheurs.

L'équipe de recherche clinique (équipe 2) est le leader incontesté de toute la recherche clinique sur l'HTAP en France, et jouit d'une visibilité exceptionnelle au plan international. Cette équipe était labellisée UPRES EA 2705 dans le quadriennal précédent. Cette équipe a été à l'origine ou a participé à toutes les innovations intervenues dans le monde dans les 30 dernières années dans l'HTAP (classification clinique de la maladie, identification de l'effet délétère des dérivés de la fenfluramine, développement de la thromboendartériectomie chirurgicale dans l'HTAP post-embolique, caractérisation de l'importance de l'HTAP dans l'infection VIH, dans l'hypertension portale, dans la drépanocytose, identification des premières molécules efficaces, etc...). Cette activité de recherche a été soutenue par un grand nombre de contrats de recherche nationaux ou internationaux européens, et s'est concrétisée par des publications dans les revues médicales les plus prestigieuses (New England Journal of Medicine, Lancet, Annals of Internal Medicine), et par la participation des membres de l'équipe à la plupart des comités internationaux (si ce n'est tous) conduisant les essais thérapeutiques dans l'hypertension pulmonaire. Cette équipe a créé le réseau français de l'HTAP, labellisé RTRS, responsable d'un registre national. Il faut souligner l'intégration tout à fait exceptionnelle à ce groupe d'une équipe chirurgicale de renommée internationale.

L'ensemble constitue une structure de recherche clinique et biologique exceptionnelle de par l'excellence des groupes ici réunis autour d'un projet scientifique ambitieux et innovant. La personnalité du directeur, clinicien chercheur ayant à la fois une visibilité internationale et une immersion hospitalière et universitaire locale et nationale très forte, et une capacité à réunir les hommes autour d'un même projet, est un élément certain de la réussite du projet de cette unité.



4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Equipe 1 : Physiopathologie et Immunopathologie de l'Hypertension pulmonaire

L'équipe 1 rassemble 5 enseignants chercheurs (1 PUPH, 1 MCUPH, 2 PU, 1 MCF), 4 chercheurs (2 DR2 INSERM, 1 DR2 CNRS, 1 CR1 INSERM), 1 PH CCML, 4 chercheurs post-doctorants, 9 doctorants, 1 ingénieur, 1 agent administratif et 6 techniciens de recherche. Cette équipe résulte de la fusion de 3 groupes de recherche : un groupe de l'unité INSERM U 764, une partie de l'UMR CNRS 8162 et un groupe de recherche de l'unité INSERM U841. La fusion des groupes est apparue évidente lors de la visite, tant au plan thématique que humain. Il faut noter la réorientation forte des thématiques de recherche des chercheurs provenant de l'UMR CNRS 8162, dont les thématiques de recherche se sont maintenant exclusivement orientées vers la physiopathologie de l'HTAP.

Cette équipe constitue un groupe homogène de chercheurs qui développent un projet selon 4 axes scientifiques principaux et complémentaires :

– Identification des mécanismes responsables de l'hyperplasie des cellules musculaires lisses artérielles pulmonaires au cours de l'HTAP. Le projet étudie plus spécifiquement les interactions entre les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses. Ce projet est dans la suite logique des travaux précédemment développés par ce groupe, qui avait découvert le rôle particulier de la voie dépendante de la sérotonine dans l'HTAP. D'autres cibles seront explorées : facteurs de croissance, chimiokines. Ces travaux utilisent des cellules en culture primaire provenant de patients atteints d'HTAP, entretenues en permanence par l'équipe. L'hypertension pulmonaire post-embolique sera particulièrement explorée, en lien avec les modèles expérimentaux uniques développés par les équipes chirurgicales.

– Démonstration du phénotype pseudo-tumoral des cellules musculaires lisses et caractérisation des mécanismes moléculaires sous-jacents. L'équipe s'attachera à caractériser les modifications des protéines du cycle cellulaire et du système télomérase impliquées dans ces anomalies. Ce projet est très original. Il fait l'objet d'un financement ANR 2008. Il est réalisé en collaboration avec une équipe de l'Institut Curie. Les données préliminaires présentées lors de l'évaluation sont très encourageantes, et valident l'hypothèse.

– Démonstration du rôle de l'inflammation dans la physiopathologie de l'HTAP, en évaluant plus spécifiquement le rôle des cellules dendritiques qui infiltrent la paroi des vaisseaux artériels pulmonaires. L'équipe qui le développe est leader international dans la thématique de l'inflammation dans la l'HTAP. L'interaction récente avec les immunologistes de l'UMR CNRS 8162 apporte une expertise complémentaire dans la biologie des cellules dendritiques qui sera très utile au groupe. Ce projet sera développé en collaboration avec un groupe à Gent (Belgique) où un membre de l'équipe effectue actuellement un stage post-doctoral. Un axe de développement particulier concerne les chimiokines comme cibles thérapeutiques potentielles dans l'HTAP. Une partie du projet utilise l'expertise électrophysiologique de chercheurs provenant de l'ex UMR CNRS 8162 ; cette technique a un grand potentiel de développement pour l'étude des différents modes d'activation cellulaire et pour l'analyse des signaux de transduction. Ce projet est très solide et très original au plan international.

– Evaluation des mécanismes de la dysfonction ventriculaire droite qui constitue la complication terminale de l'HTAP, responsable du décès des patients. L'équipe développe des stratégies thérapeutiques basées sur les progéniteurs myocardiques dérivés des cellules souches embryonnaires humaines, en collaboration avec une équipe du Génopôle d'Evry qui a assisté à la visite d'évaluation. Ce projet utilise l'expertise des chirurgiens cardiaques infantiles du CCML qui ont développé un modèle d'HTAP secondaire à une surcharge de volume chez le cochon. L'objectif à moyen terme est celui d'une application clinique dans le traitement de la dysfonction ventriculaire droite. Il s'agit d'un projet intéressant mais la réussite des études expérimentales est essentielle pour la faisabilité à moyen terme.

Les différents projets proposés par l'équipe 1 constituent un ensemble vaste et ambitieux. La faisabilité globale du projet est assurée par la personnalité du leader de l'équipe, la volonté affichée des différents participants de développer cette recherche, la richesse en terme de personnels et de matériels. Il faut souligner le soutien très fort du CCML qui finance 6 personnels techniques et deux chercheurs dans cette équipe. L'intégration de l'équipe dans le CCML a de multiples avantages dont le principal est l'accès au matériel pathologique humain obtenu lors des transplantations pulmonaires ou des interventions chirurgicales ; utilisation des modèles d'HTAP post-embolique ou par hyper-débit chez l'animal avec accès direct à l'animalerie gros animaux qui accueille les porcs. L'équipe dispose de tous les matériels nécessaires à la mise



en place du projet : cultures cellulaires provenant des patients porteurs des différents types d'HTAP, notamment génétiques, modèles expérimentaux d'HTAP chez le rongeur (monocrotaline, hypoxie) ou chez le porc (maladie thrombo-embolique, hyperdébit) ; outils d'imagerie conventionnelle et en fluorescence. L'équipe a mis en place des collaborations locales, régionales et internationales qui lui permettent d'avoir accès à des outils nécessaires aux projets (souris transgéniques).

La production scientifique des 4 dernières années des groupes constituant l'équipe est très bonne avec 239 articles dont 145 de niveau A. Plus spécifiquement, on peut observer 1 J Clin Invest, 3 Am J Respir Crit Care Med, 3 Circulation, 1 Circ Res, 1 J Biol Chem. Les membres de l'équipe ont obtenu de très nombreux contrats nationaux publics et privés (subvention de la chancellerie des universités-legs Poix; GIS HTAP ; CTRS HTAP ; FRM ; Fondation de France ; AFM ; ANR 2006 et 2008 ; contrats de recherche clinique APHP ; laboratoires pharmaceutiques : Servier, Altana, Novartis...) et internationaux (Workpackage B du projet européen PULMOTENSION-6ePCRD ; NIH ; etc...) pour un montant total dépassant 3,5 millions d'euros. Ces subventions sont réparties sur les 3 groupes composant l'équipe. La visibilité internationale des membres de l'équipe est indiscutable : le directeur de l'unité est éditeur de Eur Respir Rev depuis 2008, éditeur associé de Allergy et membre du comité éditorial de Am J Respir Crit Care Med; il a un nombre exceptionnel de conférences invitées dans les congrès internationaux de pneumologie et de cardiologie ; les membres du groupe venant de l'U 841 sont reconnus pour leurs travaux sur le rôle de la sérotonine dans l'HTAP.

Les perspectives de recrutement de jeunes chercheurs sont claires avec 2 chercheurs post-doctorants candidats aux concours de recrutement universitaires et Inserm d'ici 2010 et un 3e après 2010.

Nom de l'équipe : Physiopathologie et immunopathologie de l'hypertension pulmonaire

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: Nouvelles approches cliniques de l'hypertension pulmonaire humaine

L'équipe 2 rassemble 7 enseignants chercheurs (6 PUPH, 1 MCUPH), 1 chercheur post-doctorant, 5 PH (2 PH CCML, 3 PH Antoine Béclère), 1 ingénieur (Antoine Béclère), 3 thésards. Le directeur de l'unité est également membre de cette équipe.

L'équipe rassemble des médecins pneumologues, physiologistes, chirurgiens et radiologues dont l'activité de recherche est consacrée à l'hypertension pulmonaire. Par le passé les membres de l'équipe ont été à l'origine ou ont participé à la plupart des innovations thérapeutiques dans l'hypertension pulmonaire dans le monde. En France, l'équipe a mis sur pied le réseau français sur l'HTAP et le registre français de l'HTAP, qui constituent la plus importante cohorte mondiale d'HTAP, et a permis d'établir les données de prévalence en France de l'HTAP en général, et de décrire avec précision l'HTAP dans le contexte spécifique de l'infection VIH, de la sclérodermie, de l'hypertension portale, ou encore dans le contexte des HTAP familiales d'origine génétique. L'équipe a également clarifié le problème de la maladie veino-occlusive pulmonaire, une entité particulièrement rare et grave. L'équipe coordonne ou participe à la majorité des protocoles de recherche mondiaux portant sur l'HTAP. L'équipe a coordonné les réunions internationales qui ont abouti à une classification clinique de l'HTAP ; cette classification sert de référence à toute la communauté scientifique.

Le projet de recherche proposé est dans la continuité des activités antérieures :

- Développement du registre français de l'HTAP et analyse plus spécifique de l'HTAP associée à la drépanocytose (PHRC), de l'évolution de l'HTAP après transplantation hépatique (PHRC). Développement et coordination d'un registre européen de l'HTAP post-embolique avec en parallèle une étude française des



critères radiologiques permettant de prédire le succès de la thromboendartériectomie chirurgicale (PHRC), une procédure chirurgicale curative qui n'est réalisée en France que par l'équipe chirurgicale du CCML.

- Développement de nouvelles méthodes hémodynamiques de mesure de la PAP, au repos et à l'effort.

- Innovations thérapeutiques dans l'hypertension pulmonaire : dans les 4 à 6 ans à venir, les innovations thérapeutiques dans l'HTAP porteront sur l'évaluation des combinaisons de drogues, et sur les nouvelles molécules à action anti-proliférative (inhibiteurs de tyrosines kinases, inhibiteurs du recaptage de la sérotonine) ou vasodilatatrices (VIP). L'équipe coordonne ou participe aux protocoles thérapeutiques internationaux évaluant ces nouvelles voies.

La production scientifique de l'équipe au cours des 4 dernières années est exceptionnelle avec 262 publications dont 162 dans des revues de niveau A. Les travaux de l'équipe sont publiés dans les meilleures revues de médecine interne, pneumologie, rhumatologie et cardiologie. On relèvera en particulier 2 N Engl J Med, 1 Ann

Intern Med, 1 Lancet, 14 Am J Respir Crit Care Med, 3 Circulation, 4 JACC, 2 Medicine, 3 Arthritis Rheum. Dans cette thématique, il s'agit sans conteste de la meilleure production scientifique. La visibilité internationale de l'équipe est exceptionnelle, notamment de par la stature du directeur de l'équipe et du directeur de l'unité mais également par les spécialistes en imagerie vasculaire pulmonaire et en la chirurgie thoracique. L'équipe constitue une référence internationale dans la recherche et le soin dans l'HTAP, notamment concrétisée par l'obtention de la qualification comme centre collaborateur OMS pour l'hypertension pulmonaire. La continuité de l'équipe est assurée par le recrutement et la promotion de jeunes cliniciens sur des postes hospitalo-universitaires.

L'activité de l'équipe a été soutenue par 5 PHRC, un contrat dans le 5e PCRD et le 6e PCRD, et diverses subventions de recherche. L'équipe constitue le socle du Centre National de Référence pour les maladies vasculaires pulmonaires, et est labellisée Centre Thématique de Recherche et de Soins par l'INSERM.

Nom de l'équipe : Nouvelles approches cliniques de l'hypertension pulmonaire humaine

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+

5 • Analyse de la vie de l'unité

— En termes de management :

o Le directeur du laboratoire a su créer les conditions d'une intégration des chercheurs provenant des 3 groupes qui constituent l'équipe 1, et d'une communication efficace avec l'équipe 2.

o La rencontre avec les techniciens et les personnels administratifs a mis en évidence des interrogations des personnels du CCML quant à leur progression de carrière, qui semble compliquée par la convention collective de la structure.



– En termes de ressources humaines :

o Il existe dans les deux équipes de jeunes cliniciens et chercheurs candidats pour des recrutements universitaires et INSERM dès 2009.

– En termes de communication :

o L'unité sera située sur deux sites : CCML pour l'équipe 1, biologique, et Hôpital Antoine Béchère pour l'équipe 2, à orientation clinique. Les deux sites sont peu éloignés (environ 1 km à vol d'oiseau). Le directeur de l'unité devra organiser des réunions communes entre les deux équipes (une fois par mois par exemple) afin d'optimiser les échanges scientifiques entre les 2 équipes.

6 • Conclusions

– Points forts :

- o Unité thématique forte autour d'une pathologie abordée selon différents angles très pertinents. Les questions posées sont des bonnes questions et les équipes possèdent les moyens pour y répondre. La stratégie mise en place pour y répondre, tant au plan clinique que biologique, parfaitement adaptée.
- o Il s'agit d'une opportunité unique de structurer la recherche autour de cette maladie rare, avec une synergie exceptionnelle entre les chercheurs et les cliniciens chercheurs. Il faut souligner la présence de chercheurs scientifiques d'excellent niveau qui donne une très bonne assise aux projets biologiques.
- o Le soutien fort du Centre chirurgical Marie Lannelongue qui fournit des moyens matériels et humains considérables.
- o Migration réussie des 2 groupes biologiques venant de Clamart et de Créteil.

- o La structure de l'unité en deux équipes, clinique et biologique, est favorable à la recherche translationnelle. L'intégration de l'excellente équipe chirurgicale doit être soulignée.
- o La visibilité internationale des deux équipes est de premier ordre.
- o Le directeur de l'unité possède une grande culture tant scientifique que clinique qui lui permet d'assurer la cohésion des 2 équipes ; son leadership est incontestable.
- o La présence de jeunes chercheurs candidats pour des recrutements universitaires et INSERM.

– Points à améliorer :

- o Le projet de l'équipe 1 est très étoffé, et il faudra probablement établir des priorités dans les orientations thématiques. Concernant le projet « cycle cellulaire », le comité suggère d'établir des liens entre les modifications du cycle cellulaire de la cellule musculaire lisse et les signaux provenant de l'environnement (en particulier cellules endothéliales et cellules inflammatoires).
- o Il y a une relative incertitude quant au succès de la réorientation thématique des chercheurs du CCML de l'équipe 1. Cependant les données préliminaires présentées lors de la visite ont convaincu les membres du comité du bien fondé de cette réorientation et du potentiel important de succès de la nouvelle structure intégrée.



– Recommandations :

- Dans l'équipe 1, le projet portant sur les glucocorticoïdes dans l'HTAP est apparu comme non prioritaire au comité. De même, le projet « cellules progénitrices dans les myocardiopathies » apparaît un peu marginal par rapport au reste du projet de l'unité, alors qu'il est particulièrement concurrentiel. En outre, son application clinique est imprévisible. Au plan méthodologique, une optimisation de l'analyse segmentaire de la fonction ventriculaire est nécessaire pour apprécier correctement les résultats.
- Le modèle animal de maladie thrombo-embolique chronique mériterait d'être plus exploité qu'il ne l'est actuellement.
- L'équipe 2 bénéficierait de l'adjonction d'une expertise méthodologique en recherche clinique et en épidémiologie qui viendrait consolider les travaux de ce groupe.

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+



Le Président de l'Université Paris-Sud 11

à

Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des unités de recherche
AERES
20, rue Vivienne
75002 Paris

Orsay, le 11 mars 2009.

N/Réf. : 73/09/GCo/LM/LS

Objet : Rapport d'évaluation d'unité de recherche
N° S2100012400

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le quatre mars dernier, le rapport d'évaluation de l'unité de recherche Hypertension artérielle pulmonaire : physiopathologie et innovation thérapeutique », et je vous en remercie.

L'université se réjouit de l'appréciation portée par le Comité sur cette unité et prend bonne note de ses suggestions.

Les points à améliorer seront discutés avec le directeur d'unité dans un esprit constructif pour l'avenir de la recherche à l'université.

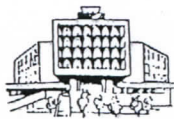
Vous trouverez en annexe les éléments de réponse de monsieur Marc HUMBERT, Directeur de l'unité de recherche.

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

Guy COURRAZE
Président



PJ : Commentaires de Mr HUMBERT



Hôpital ANTOINE BECLERE
157 rue de la Porte de Trivaux
B.P. 405
92141 CLAMART Cedex
Standard : 01 45 37 44 44
Rendez-vous de consultation :
01 41 07 95 95

**ASSISTANCE
PUBLIQUE**



**HÔPITAUX
DE PARIS**

SERVICE de PNEUMOLOGIE et REANIMATION RESPIRATOIRE

- Centre National de Référence de l'Hypertension Artérielle Pulmonaire
- Groupement d'Intérêt Scientifique sur l'HTAP (GIS HTAP- UPRES 2705)

Hospitalisation : 01 45 37 47 86

Réanimation : 01 45 37 43 64

Chef de Service :

Pr Gérard SIMONNEAU

Secrétariat : 01 45 37 40 46

Adjoints :

Pr Marc HUMBERT

Secrétariat : 01 45 37 47 72

Dr Florence PARENT (PH)

Secrétariat : 01 45 37 47 76

Dr Olivier SITBON (PH)

Dr Xavier JAIS (PH)

Secrétariat : 01 45 37 47 79

Chefs de Clinique et Assistants :

Dr Colas TCHERAKIAN

Secrétariat : 01 45 37 47 76

Dr Laurent SAVALE

Secrétariat : 01 45 37 47 72

Dr Lara ACHOUH

Secrétariat : 01 45 37 47 67

Dr Abdul Monem HAMID

Dr Jérôme LE PAVEC

Secrétariat : 01 45 37 40 46

Coordinatrice Qualité

Mme Catherine DUBOIS

Conseil Génétique :

Melle Barbara GIRERD

Attachés de Recherche Clinique :

Mr Aissa BENYATTOU

Mme Ouaffa SABRI

Endoscopies bronchiques :

Dr Marc ANGEBAULT

Dr Philippe GIRARD

Dr François LEROY LADURIE

Hémodynamique :

Dr Philippe HERVE

Allergologie :

Dr V. COLAS DES FRANCS

Dr Jean-Marie NGUYEN

Sevrage tabagique :

Dr Marion ADLER (PH)

Dr Daniel KARINTHI

Dr Brigitte METADIEU

Dr Catherine BODIN

Hôpital de Jour : 01 45 37 44 94

Dr Gilles CAPOCHICHI

Dr Gilles GARCIA

Dr Azzedine YAICI

Secrétariat : 01 45 37 47 67

Mme Cécile OGOR

Cadre Infirmier 01 45 37 49 68

Mme Astrid JEGADO

Assistante Sociale 01 45 37 47 87

EURO-QUALITY SYSTEM



ISO 9001

Le Centre National de Référence HTAP
est certifié ISO 9001 : 2000.

Clamart, le 10
Mars 2009,

Mr Pierre
GLORIEUX

Directeur de la Section des Unités de Recherche
AERES

20, rue Vivienne
75002Paris

Monsieur le Directeur,

Nous avons bien pris connaissance du rapport du Comité d'Experts AERES concernant notre demande de création d'Unité de Recherche mixte INSERM/Université Paris-Sud 11 sur le thème : « Hypertension artérielle pulmonaire: physiopathologie et innovation thérapeutique ».

Nous tenons tout d'abord à remercier les membres du Comité pour leurs commentaires très encourageants qui sont pour nous une source de motivation supplémentaire. Vous trouverez ci-dessous une brève réponse aux différentes recommandations du Comité.

Points à améliorer

- *Le projet de l'équipe 1 est très étoffé, et il faudra probablement établir des priorités dans les orientations thématiques. Concernant le projet « cycle cellulaire », le comité suggère d'établir des liens entre les modifications du cycle cellulaire de la cellule musculaire lisse et les signaux provenant de l'environnement (en particulier cellules endothéliales et cellules inflammatoires).*

L'équipe 1 de notre projet réunit les chercheurs de 3 équipes du précédent quadriennal dont les compétences sont larges (immunologie, immunopathologie, imagerie fonctionnelle, physiopathologie cardiorespiratoire ...). Il est en effet important de structurer et orienter les thèmes de recherche afin d'obtenir une unité thématique forte. Cette organisation est maintenant très avancée autour du thème « Physiopathologie de l'Hypertension Artérielle Pulmonaire » grâce à l'organisation de réunions régulières et la réponse à des appels d'offres nationaux et internationaux. Notre action depuis maintenant près de deux ans consiste à renforcer les liens et motiver les échanges maintenant très riches entre les différents acteurs du projet. La recommandation du comité de visite suggérant d'établir des liens entre les modifications du cycle cellulaire de



Hôpital ANTOINE BECLERE

157 rue de la Porte de Trivaux
B.P. 405
92141 CLAMART Cedex
Standard : 01 45 37 44 44
Rendez-vous de consultation :
01 41 07 95 95

Chef de Service :

Pr Gérard SIMONNEAU
Secrétariat : 01 45 37 40 46

Adjoints :

Pr Marc HUMBERT
Secrétariat : 01 45 37 47 72

Dr Florence PARENT (PH)
Secrétariat : 01 45 37 47 76

Dr Olivier SITBON (PH)

Dr Xavier JAIS (PH)
Secrétariat : 01 45 37 47 79

Chefs de Clinique et Assistants :

Dr Colas TCHERAKIAN
Secrétariat : 01 45 37 47 76

Dr Laurent SAVALE
Secrétariat : 01 45 37 47 72

Dr Lara ACHOUH
Secrétariat : 01 45 37 47 67

Dr Abdul Monem HAMID
Dr Jérôme LE PAVEC
Secrétariat : 01 45 37 40 46

Coordinatrice Qualité

Mme Catherine DUBOIS

Conseil Génétique :

Melle Barbara GIRERD

Attachés de Recherche Clinique :

Mr Aissa BENYATTOU

Mme Ouaffa SABRI

Endoscopies bronchiques :

Dr Marc ANGEBAULT

Dr Philippe GIRARD

Dr François LEROY LADURIE

Hémodynamique :

Dr Philippe HERVE

Allergologie :

Dr V. COLAS DES FRANCS

Dr Jean-Marie NGUYEN

Sevrage tabagique :

Dr Marion ADLER (PH)

Dr Daniel KARINTHI

Dr Brigitte METADIEU

Dr Catherine BODIN

Hôpital de Jour : 01 45 37 44 94

Dr Gilles CAPOCHICHI

Dr Gilles GARCIA

Dr Azzedine YAICI

Secrétariat : 01 45 37 47 67

Mme Cécile OGOR

Cadre Infirmier 01 45 37 49 68

Mme Astrid JEGADO

Assistante Sociale 01 45 37 47 87

EURO-QUALITY SYSTEM



ISO 9001

Le Centre National de Référence HTAP
est certifié ISO 9001 : 2000.

la cellule musculaire lisse artérielle pulmonaire et les signaux provenant de l'environnement est actuellement explorée dans le cadre de notre projet ATOL retenu dans le programme GENOPAT de l'ANR.

- Il y a une relative incertitude quant au succès de la réorientation thématique des chercheurs du CCML de l'équipe 1. Cependant les données préliminaires présentées lors de la visite ont convaincu les membres du comité du bien fondé de cette réorientation et du potentiel important de succès de la nouvelle structure intégrée.

La réorientation thématique des chercheurs du Centre Chirurgical Marie Lannelongue est maintenant effective avec la réponse en commun à des appels d'offres, l'organisation de réunions de recherche régulières et des échanges d'étudiants et de techniciens entre les groupes. A titre d'exemple des co-directions de thèse dans le domaine de l'hypertension artérielle pulmonaire permettent un partage d'expertise tout à fait bénéfique à la vie de nos équipes. Nous sommes heureux de constater que le Comité a été convaincu de la logique d'intégration et du potentiel de succès de cette réorientation.

Recommandations

- Dans l'équipe 1, le projet portant sur les glucocorticoïdes dans l'HTAP est apparu comme non prioritaire au comité. De même, le projet « cellules progénitrices dans les myocardiopathies » apparaît un peu marginal par rapport au reste du projet de l'unité, alors qu'il est particulièrement concurrentiel. En outre, son application clinique est imprévisible. Au plan méthodologique, une optimisation de l'analyse segmentaire de la fonction ventriculaire est nécessaire pour apprécier correctement les résultats.

Le projet portant sur les glucocorticoïdes correspond à la première année de thèse d'une étudiante de l'Imperial College de Londres co-dirigée par un collègue anglais et un membre de notre équipe. Notre étudiante poursuit maintenant sa thèse dans son laboratoire d'origine, spécialisé dans le domaine des glucocorticoïdes et cette thématique annexe n'est en effet pas prioritaire dans l'unité.

Soutenu par l'ANR et à l'origine d'une forte collaboration avec nos collègues du Génomôle d'Evry, le projet « cellules progénitrices dans les myocardiopathies » est particulièrement concurrentiel. Une première publication est actuellement en cours d'expertise et l'équipe en charge du projet domine bien les problématiques expérimentales et pratiques du thème. Il est clair que l'application clinique reste incertaine, mais la demande des cliniciens est forte et justifie une recherche préclinique complète.

- Le modèle animal de maladie thrombo-embolique chronique mériterait d'être plus exploité qu'il ne l'est actuellement.

Nous partageons cet avis et avons souligné cette recommandation auprès des collègues en charge du projet qui ont dès à présent investi fortement sur les modèles extrêmement originaux de cette variante fréquente d'HTAP. Deux thèses de science et un chercheur sont investis à temps



Hôpital ANTOINE BECLERE

157 rue de la Porte de Trivaux
B.P. 405
92141 CLAMART Cedex
Standard : 01 45 37 44 44
Rendez-vous de consultation :
01 41 07 95 95

Chef de Service :

Pr Gérard SIMONNEAU
Secrétariat : 01 45 37 40 46

Adjoints :

Pr Marc HUMBERT
Secrétariat : 01 45 37 47 72
Dr Florence PARENT (PH)
Secrétariat : 01 45 37 47 76
Dr Olivier SITBON (PH)
Dr Xavier JAIS (PH)
Secrétariat : 01 45 37 47 79

Chefs de Clinique et Assistants :

Dr Colas TCHERAKIAN
Secrétariat : 01 45 37 47 76
Dr Laurent SAVALE
Secrétariat : 01 45 37 47 72
Dr Lara ACHOUH
Secrétariat : 01 45 37 47 67
Dr Abdul Monem HAMID
Dr Jérôme LE PAVEC
Secrétariat : 01 45 37 40 46

Coordinatrice Qualité

Mme Catherine DUBOIS
Conseil Génétique :
Melle Barbara GIRERD
Attachés de Recherche Clinique :
Mr Aissa BENYATTOU
Mme Ouaffa SABRI

Endoscopies bronchiques :

Dr Marc ANGEBAULT
Dr Philippe GIRARD
Dr François LEROY LADURIE

Hémodynamique :

Dr Philippe HERVE

Allergologie :

Dr V. COLAS DES FRANCS
Dr Jean-Marie NGUYEN

Sevrage tabagique :

Dr Marion ADLER (PH)
Dr Daniel KARINTHI
Dr Brigitte METADIEU
Dr Catherine BODIN

Hôpital de Jour : 01 45 37 44 94

Dr Gilles CAPOCHICHI
Dr Gilles GARCIA
Dr Azzedine YAICI
Secrétariat : 01 45 37 47 67

Mme Cécile OGOR

Cadre Infirmier 01 45 37 49 68

Mme Astrid JEGADO

Assistante Sociale 01 45 37 47 87

EURO-QUALITY SYSTEM



ISO 9001

Le Centre National de Référence HTAP
est certifié ISO 9001 : 2000.

plein dans ce projet en collaboration avec l'ensemble des partenaires des équipes.

- *L'équipe 2 bénéficierait d'une expertise méthodologique en recherche clinique et en épidémiologie qui viendrait solidifier les travaux de ce groupe*

Nous partageons cet avis et avons développé nos liens avec l'URC Paris-Sud dans le cadre de l'approche méthodologique de notre recherche clinique. Nous sommes investigateurs principaux de 3 PHRC en cours et avons déposé un nouveau projet cette année ainsi qu'une réponse à l'appel d'offre Erare, avec le soutien logistique de méthodologistes. Par ailleurs nous avons recruté un ingénieur responsable de notre registre national labellisé dans le cadre du plan maladies rares et développé des collaborations nationales et internationales avec des épidémiologistes spécialisés dans le cadre des maladies rares.

Nous tenons encore une fois à remercier le Comité d'experts pour son analyse de notre projet et ses recommandations qui nous permettront d'améliorer encore la compétitivité internationale de notre groupe.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Pr Marc Humbert

marc.humbert@abc.aphp.fr

Tel: +33 1 45 37 47 72

Portable: +33 6 20 47 47 33

Fax: +33 1 46 30 38 24