



HAL
open science

Récepteurs nucléaires, maladies cardiovasculaires et diabète

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Récepteurs nucléaires, maladies cardiovasculaires et diabète . 2009, Université Lille 2 - Droit et santé. hceres-02032770

HAL Id: hceres-02032770

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032770>

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 :

Récepteurs Nucléaires, maladies cardiovasculaires
et diabète

de l'Université de Lille 2



Mars 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche

Récepteurs Nucléaires, maladies cardiovasculaires
et diabète

de l'Université de Lille 2



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

mars 2009



Rapport d'évaluation



L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Récepteurs Nucléaires, maladies cardiovasculaires et diabète

Label demandé : UMR_S

N° si renouvellement : U545

Nom du directeur : M. Bart STAELS

Université ou école principale :

Université de Lille 2

Autres établissements et organismes de rattachement :

INSERM

Institut Pasteur de Lille

Date de la visite :

2 Décembre 2008



Membres du comité d'experts

Président :

M. Jean-François ARNAL, Université de Toulouse

Experts :

M. Carlie DE VRIES, Université d'Amsterdam, Pays-Bas

M. Laurent LAGROST, Université de Bourgogne, Dijon

M. Pierre GOURDY, Université de Toulouse

M. Xavier COLLET, Université de Toulouse

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

Mme Fabienne FOUFELLE, représentante des CSS de l'INSERM, Paris

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

Mme Isabelle MARIDONNEAU-PARINI

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Christian SERGHERAERT, Université Lille 2

Représentants des organismes tutelles de l'unité :

M. Philippe AMOUYEL, Institut Pasteur de Lille

Mme Christine MAZINGUE, INSERM

M. Raymond BAZIN, INSERM



Rapport d'évaluation



1 • Présentation succincte de l'unité

- Effectif de l'unité au 15 Octobre 2008, dont :
 - o enseignants-chercheurs : 15 dont 1 émérite
 - o chercheurs EPST : 5
 - o autres chercheurs : 1
 - o postdoctorants : 10
 - o doctorants : 12, tous financés
 - o ingénieurs : 6
 - o techniciens et administratifs : 26 dont 8 CDD
- Nombre de HDR : 14
- Nombre de thèses soutenues au cours des 4 dernières années : 16
- Nombre de HDR soutenues au cours des 4 dernières années : 3
- Nombre de membres bénéficiant d'une PEDR : 6
- Nombre de publiants : 19 parmi les 20 enseignants-chercheurs et chercheurs EPST

2 • Déroulement de l'évaluation

Le comité s'est d'abord réuni à huis clos. Après un exposé du projet d'Unité, incluant les chiffres (surfaces, effectifs, budget) et le détail de la structure de gestion, le Directeur a introduit les différents responsables des équipes, qui ont exposé leurs réalisations et projets scientifiques. Ces exposés se sont déroulés pendant la matinée. Après le déjeuner, une visite des installations et des entretiens avec les trois représentants institutionnels (Université de Lille 2, INSERM et Institut Pasteur de Lille), et avec les représentants des chercheurs, ingénieurs/techniciens et étudiants ont eu lieu. Le comité s'est réuni à huis clos.

Le comité a beaucoup apprécié l'accueil, l'enthousiasme et la disponibilité du Directeur, ainsi que la haute qualité didactique des documents scientifiques envoyés avant la visite.

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

L'ensemble des experts s'accorde à reconnaître que l'Unité a produit durant les 4 années passées une recherche d'excellent niveau. Ainsi, avec un potentiel humain de 75 personnes, l'unité a produit :

- 207 publications référencées par l'AERES
- 51 articles de revue
- 166 publications dans des conférences
- 14 livres ou ouvrages

Le porteur du projet est reconnu au plus haut niveau international, faisant partie des 35 chercheurs français ayant le nombre de publications le plus élevé sur la période 2000-2005. Les capacités d'animation scientifique, d'organisation et de direction du Porteur de projet sont apparues remarquables en tous points à l'ensemble du comité de visite. Il est apparu que le directeur a d'ores et déjà imprimé sa marque personnelle et significativement restructuré l'Unité. Les 4 équipes sont ainsi regroupées autour d'une thématique commune



centrée sur les fonctions d'un certain nombre de récepteurs nucléaires dans la physiopathologie vasculaire et métabolique. La restructuration de l'Unité est notamment marquée par la venue d'un DR INSERM immunologiste à la tête d'une nouvelle équipe.

Au stade actuel, la somme des équipes assemblées autour du Directeur constitue un ensemble très crédible, jouissant déjà d'une renommée internationale (y compris outre-Atlantique). Le comité de visite a été impressionné par le rayonnement que le directeur exerce au niveau Européen et international (très grand nombre de conférences invitées), tout en demeurant disponible, même à distance, pour son équipe et son Unité.

Sur le plan des locaux, les équipes sont établies à la fois sur le site de L'Institut Pasteur de Lille et à l'Université de Lille 2 sur le site de l'Hôpital. Cette bipolarisation trouve sa justification dans la forte interaction de l'Unité avec un certain nombre de services hospitaliers permettant une recherche clinique active (comme la médecine cardiovasculaire ou encore la chirurgie endocrinologique). A noter l'existence d'un réseau Intranet qui facilite la communication de l'ensemble de l'Unité. La constitution de plateformes, animées par les 4 équipes dans les domaines du phénotypage métabolique, vasculaire, immunologique, ou encore dans le domaine de l'épigénétique, participe au dynamisme de la structure. L'implication de l'Unité dans les réseaux nationaux et internationaux est remarquable.

Enfin, il faut souligner que la valorisation de l'activité de recherche du groupe s'est concrétisée par le développement d'une société de biotechnologie «Genfit » qui emploie plus de 100 personnes et qui représente donc une des plus grands succès dans ce domaine biomédical en France. Une convention a été passée entre les organismes de tutelle et la société. Les aspects concrets de cette valorisation en terme de brevets et surtout de développement de ces brevets n'ont pas été exposés au cours de la visite, sans doute faute de temps. C'est dommage étant donné la rareté de ce niveau de succès dans ce domaine en France.

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Equipe 1 :

Le porteur du projet d'Unité est aussi le responsable scientifique de l'équipe 1. Cette équipe fait depuis maintenant une dizaine d'années autorité dans le domaine des récepteurs nucléaires et du syndrome métabolique. Elle est impliquée dans de nombreux réseaux nationaux (ANR) et internationaux (projets européens) et a de très nombreux contrats industriels (7 sur les quatre dernières années). Dans le cadre de la demande de renouvellement de la structure, cette équipe s'est recentrée sur les récepteurs nucléaires FXR, Rev-erba, et RORa.

Alors que FXR avait été décrit initialement pour son rôle dans la protection du foie contre les effets potentiellement délétères d'une surcharge en acides biliaires, cette équipe a été la première à démontrer son implication dans la régulation hépatique et périphérique du métabolisme du glucose. Un modèle de souris déficientes en FXR a été caractérisé par l'équipe, ainsi qu'un modèle de souris déficientes spécifiquement dans le foie actuellement en développement. Le projet expérimental concernant ces animaux est complet, approprié et devrait permettre de mettre à jour les mécanismes moléculaires sous-jacents. Une étude chez l'Homme est en cours dans le cadre du consortium européen HEPADIP. Il permettra d'évaluer les niveaux d'expression de FXR et leurs conséquences chez des patients présentant des désordres métaboliques.

Le projet est ensuite consacré aux rôles des récepteurs nucléaires Rev-erba et RORa dans l'homéostasie lipidique et glucidique et la transduction des signaux circadiens en réponses métaboliques. Les données préliminaires obtenues dans un modèle murin Rev-erba-déficient sont très prometteuses, témoignant d'un rôle clé de Rev-erba dans le contrôle de l'horloge biologique. Tous les modèles expérimentaux (notamment les souris Rev-erba-déficientes et FXR-KO) sont disponibles dans le laboratoire.

En résumé, l'équipe 1 conduit un programme imaginatif et très compétitif. Il ne fait aucun doute que cette équipe contribuera encore significativement à l'avancée de la connaissance du rôle de ces récepteurs nucléaires dans le métabolisme lipidique et glucidique. Il est hautement probable que cette recherche puisse conduire à terme à la définition de nouvelles stratégies thérapeutiques dans la prévention et le traitement du syndrome métabolique. Le chef d'équipe est un référent du domaine et la liste des publications de l'équipe est de tout premier ordre, sur le plan tant quantitatif que qualitatif.



Nom de l'équipe : Récepteurs nucléaires dans le syndrome métabolique

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 :

L'équipe 2 regroupe des membres issus de deux équipes distinctes du précédent organigramme de l'unité 545 avec une cohérence évidente sur le plan thématique. La responsabilité scientifique est assurée par une CR1 INSERM de 38 ans.

Le bilan du précédent quadriennal se caractérise par un travail de haut niveau centré sur la différenciation monocyte-macrophage et le rôle de ces cellules dans l'athérosclérose, notamment : la mise en évidence du rôle clef de PPAR γ dans la différenciation des macrophages sur un mode anti-inflammatoire M2, et des travaux collaboratifs dans le domaine des processus allergiques, ces travaux étant publiés ou soumis à publication dans des revues à facteur d'impact élevé.

Le projet est dans la continuité et concerne l'influence des récepteurs nucléaires, d'une part sur la biologie et les fonctions macrophagiques, et d'autre part sur la physiopathologie de l'athérosclérose et l'intérêt des ligands de PPAR dans ce contexte (mais aussi de LXRs et du facteur CDKN2A). Les approches développées dans ce projet reposent sur des compétences très complémentaires, combinant approches *in vivo* et analyse des mécanismes moléculaires ciblés *in vitro*, jusqu'à des collaborations avec plusieurs équipes cliniques disposant d'échantillons humains. Une approche originale combinant immunohistologie et microdissection laser permettra d'accéder aux macrophages résidents des lésions d'athérosclérose au niveau de pièces d'endarterectomie chez des patients. Un des volets du programme de recherche sera consacré aux macrophages du tissu adipeux et à la modulation de leur fonction par les récepteurs nucléaires PPAR γ et LXR.

L'équipe a disposé d'un budget considérable les années précédentes. Elle présente un potentiel humain important en termes de post-doctorants, étudiants et techniciens. Elle mériterait d'être renforcée par un ou deux chercheurs statutaires supplémentaires.

Comme mentionné à juste titre dans le document fourni par l'équipe, une attention particulière devra être portée pour que le volume et le niveau des publications soit en rapport avec la taille de l'équipe, ainsi que l'obtention de financements du fait de la dissociation de l'équipe de celle dirigée par le directeur d'unité.

Nom de l'équipe : Contrôle moléculaire des fonctions des monocytes/macrophages dans le syndrome cardiometabolic

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	B	B	A



Equipe 3 :

L'arrivée de l'équipe 3 avec à sa tête un immunologiste, issu de l'U547, apporte des compétences spécifiques, très enrichissantes et complémentaires compte tenu du projet global de l'unité.

Le chef d'équipe se consacre depuis plusieurs années à l'étude des mécanismes impliqués dans différents processus allergiques, avec une attention particulière pour le rôle des récepteurs Fc, des mastocytes et des éosinophiles dans l'immuno-modulation de modèles d'allergie (asthme, dermatite atopique). La production scientifique de cette équipe est de très grande qualité. Les collaborations avec l'Unité 545 ont été mises en place au cours des dernières années, apportant des données originales sur le rôle modulateur des PPARs dans ce contexte physiopathologique, donnant lieu à plusieurs travaux actuellement soumis à publication.

Le projet proposé vise à évaluer le rôle de certains récepteurs nucléaires exprimés par les mastocytes et les lymphocytes B, en particulier les B régulateurs, dans le développement de l'athérosclérose et dans le métabolisme. Des approches à la fois in vitro et in vivo (modèles murins) permettront la dissection de la fonction des PPARs (et de leurs ligands) dans les processus immuno-inflammatoires au cours de l'athérosclérose. Le rôle de ces populations cellulaires dans la physiopathologie des maladies vasculaires et métaboliques est juste émergent. L'étude de leur rôle par un spécialiste des cellules du système immuno-inflammatoire renforce l'intérêt et la compétitivité de ce projet. Certains points méthodologiques devront être affinés sur le plan méthodologique en fonction des résultats préliminaires obtenus, en particulier pour les approches de transfert.

Concernant la structure de l'équipe, le recrutement d'un chercheur statutaire supplémentaire, mais également d'un plus grand nombre d'étudiants, paraissent nécessaires à la réalisation de ce projet. Comme évoqué précédemment, la poursuite de l'étude de certains modèles d'immuno-inflammation plus « fondamentaux » que ceux à l'œuvre dans l'athérosclérose pourrait être poursuivie et permettre la transition vers la thématique vasculo-métabolique « appliquée » de l'Unité, sans nuire à l'homogénéité de l'ensemble.

Nom de l'équipe : Immunoinflammation et maladies cardiovasculaires

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	NN	A+

Equipe 4 :

Il s'agit de l'émergence d'une nouvelle équipe dirigée par un chercheur du laboratoire. Le projet poursuivra des thématiques pour la plupart antérieurement travaillées au sein de l'équipe 1 (mécanismes moléculaires de récepteurs nucléaires dans les maladies cardio-métaboliques) par des chercheurs maintenant au profil de l'équipe 4.

Les travaux antérieurs sont de grande qualité et témoignent, comme pour les autres équipes, d'un solide background dans l'analyse moléculaire fonctionnelle des récepteurs nucléaires.

Quatre grands axes ont été définis :

- Dissociation des fonctions de transactivation et de transrépression pour le récepteur nucléaire PPARalpha, avec pour ambition de dissocier les effets métaboliques et anti-inflammatoires
- Mécanismes d'action de FXR et recherche de ses coactivateurs
- Rôle de Trep-132 (protéine de régulation au niveau transcriptionnel) au cours de la prolifération des cellules musculaires lisses, la resténose et de l'athérosclérose
- Rôle du récepteur orphelin NR4A dans la physiologie et la physiopathologie (stress métabolique) des cellules beta du pancréas



Chacun de ces projets comprend une analyse détaillée des interactions protéine-protéine, l'identification de nouvelles molécules d'interaction cruciales pour l'activité des récepteurs nucléaires et l'analyse des gènes activés en aval, impliquant notamment l'immunoprécipitation de la chromatine. L'utilisation de modèles animaux vient compléter l'analyse des interactions moléculaires conduites in vitro. L'expertise de l'équipe 2 dans l'utilisation des échantillons humains sera aussi mise à profit par l'équipe.

Le point fort de l'équipe est indéniablement une très bonne expertise moléculaire à la fois fondamentale et technologique sur les récepteurs nucléaires dont peut profiter l'ensemble de l'Unité.

En revanche, les 4 thèmes abordés sont apparus comme juxtaposés et un effort de cohésion thématique devrait représenter un des objectifs de la nouvelle équipe pour le prochain quadriennat.

Il est ainsi recommandé une hiérarchisation des thèmes d'intérêt, en cohérence avec son insertion dans des réseaux scientifiques. Le thème NR4As et cellules beta du pancréas pourrait par exemple permettre son insertion dans le nouveau Centre sur le Diabète de Lille.

Nom de l'équipe : Analyse moléculaire de la régulation des gènes dans les maladies cardiometaboliques

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	B	B

5 • Analyse de la vie de l'unité

— En termes de management :

Le porteur du projet est reconnu au plus haut niveau international, et ses capacités d'animation scientifique, d'organisation et de direction sont clairement apparues tout au long de la visite. Il a d'ores et déjà imprimé sa marque personnelle et notablement restructuré l'Unité. La constitution de plateformes, animées par les 4 équipes dans les domaines du phénotypage métabolique, vasculaire, immunologique ou encore de l'épigénétique, participe à la logique de l'effort de structuration.

— En termes de ressources humaines :

Les entretiens avec les étudiants et ITA semblent d'excellents gages de continuité de la réussite. Les 20 étudiants ayant soutenu leur thèse au cours des 4 années écoulées poursuivent actuellement tous une activité professionnelle dans la recherche biomédicale.

— En termes de communication :

L'existence d'un réseau Intranet qui contribue à la cohérence et facilite la communication de l'ensemble de l'Unité.



6 • Conclusions

– Points forts :

L'Unité a produit durant les 4 années passées une recherche d'excellent niveau (>200 articles pour un potentiel humain de 75 personnes). Les indices de performance bibliométriques sont excellents (le porteur du projet est reconnu au plus haut niveau international, faisant partie des 35 chercheurs français ayant le nombre de publications le plus élevé sur la période 2000-2005). Les capacités d'animation scientifique, d'organisation et de direction du Porteur de projet sont apparues remarquables en tous points à l'ensemble du comité de visite. Les 4 équipes assemblées autour du Directeur constituent un ensemble très crédible, jouissant d'une renommée internationale.

– Points à améliorer :

Comme « outil » d'amélioration, les équipes gagneraient à pratiquer une hiérarchisation de leurs projets par rapport à la compétition internationale.

– Recommandations :

L'arrivée d'un DR immunologiste à la tête de l'équipe 3 va amener une expertise nouvelle, complémentaire et fort enrichissante pour l'ensemble de l'Unité. Bien que l'orientation vers l'athérosclérose apparaisse logique, la pérennisation d'un « ancrage » immunologique plus fondamental permettant l'approfondissement du rôle de certains récepteurs nucléaires dans des modèles et des processus immuno-inflammatoires plus « fondamentaux » que ceux à l'œuvre dans l'athérosclérose serait probablement utile.

L'Unité se caractérise par une très riche « dotation » en personnel technique (25 IATOS dont 15 financés par l'Institut Pasteur). Ainsi, l'équipe 2 qui comporte 3 ETP chercheurs statutaires, comprend 7 ETP de technicien/ingénieur. Une attention particulière devra être apportée à l'équilibre avec les équipes 3 et 4.

Poursuivre cette stratégie de recrutement extérieur permettant l'enrichissement technologique et conceptuel, non seulement en termes de qualité (excellence à maintenir), mais aussi d'orientation future des recherches.

Le positionnement futur de l'Unité au sein de la compétition internationale devra concilier : 1) l'approfondissement des mécanismes moléculaires et éviter la dispersion, tout en tenant compte de 2) la poursuite de la politique de valorisation de cette recherche, étant donné les relations fortes avec la société de biotechnologie « Genfit », inclinant à travailler les récepteurs nucléaires « manipulables » pharmacologiquement dans une perspective thérapeutique.

– Conclusion :

L'avis général du comité d'experts est très positif.

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+



Lille, le vendredi 27 mars 2009

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

N/Réf. : CS/PMR/SD/09/03/1
V/Réf. : EVAL-0593560Z-S2100012121

**Objet : Observations sur le Rapport d'évaluation de l'Unité de recherche : Récepteurs
Nucléaires, maladies cardiovasculaires et diabète dirigée par le Professeur Bart STAELS**

Monsieur le Directeur,

Je m'associe aux remerciements formulés par l'ensemble de la direction du Laboratoire pour la qualité du rapport fourni à la suite de l'expertise de cette unité de recherche.

Au titre de l'établissement, le Vice-Président du CS et moi-même n'avons aucune remarque particulière à formuler en complément de celles exprimées par le Directeur dont vous trouverez copie ci-jointe.

Veillez agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de mes meilleures salutations.

Pr. Christian SERGHERAERT

Unité 545 : Récepteurs Nucléaires, Lipoprotéines et Athérosclérose

Pr. Bart STAELS
Tel : (33) 3 20 87 78 25
Fax : (33) 3 20 87 73 60
e.mail : Bart.Staels@pasteur-lille.fr

AERES
Section des Unités de Recherche

Lille le 23 Mars 2009

Nous n'avons aucun commentaire d'ordre général à formuler sur le rapport d'évaluation de l'AERES. Les recommandations faites par la commission de visite reflètent une préoccupation permanente de notre structure et nous nous efforcerons d'y répondre au mieux au cours du prochain mandat de notre unité.

Cordialement



Prof. Bart Staels.