



# Laboratoire d'étude de la réponse neuroendocrine au sepsis

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Laboratoire d'étude de la réponse neuroendocrine au sepsis. 2009, Université de versailles Saint-Quentin-En-Yvelines - UVSQ. hceres-02033187

**HAL Id: hceres-02033187**

**<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02033187>**

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

Laboratoire d'étude de la réponse neuroendocrine  
au sepsis

de l'Université Versailles-Saint-Quentin-  
en-Yvelines



Mars 2009



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

Section des Unités de recherche

# Rapport d'évaluation

Unité de recherche

Laboratoire d'étude de la réponse neuroendocrine  
au sepsis

de l'Université Versailles-Saint-Quentin-  
en-Yvelines

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 : Laboratoire d'étude de la réponse neuroendocrine au sepsis

Label demandé : EA

N° si renouvellement : 4342

Nom du directeur : M. Djillali ANNANE

## Université ou école principale :

Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines

## Autres établissements et organismes de rattachement :

## Date de la visite :

1<sup>er</sup> décembre 2008



# Membres du comité d'évaluation

## Président :

M. Jérôme PUGIN, Université de Genève, Suisse

## Experts :

M. Pierre-François LATERRE, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique

M. Bruno LEVY, Faculté de Médecine, Vandoeuvre-les-Nancy, France

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

Aucun représentant du CNU n'était disponible à la date prévue pour la visite.

# Observateurs

## Délégué scientifique de l'AERES :

M. Pierre-Hervé LUPPI

## Représentant de l'université :

M. Didier GUILLEMOT



# Rapport d'évaluation

## 1 • Présentation succincte de l'unité

Cette unité a été créée en Janvier 2008. Elle est composée de :

- 2 PU-PH
- 2 MCU-PH, dont un sera nommé PU-PH en Septembre 2009
- 1 ATER
- 1 Praticien Hospitalier de l'APHP
- 4 doctorants
- 1,7 ITA, dont un ARC, et des temps partiels d'infirmière de recherche et de secrétariat

4 membres de l'unité sont titulaires de l'HDR.

Les 4 enseignants-chercheurs de l'unité sont publiants.

Aucune thèse soutenue depuis la création de l'unité en Janvier 2008.

## 2 • Déroulement de l'évaluation

Le programme de la visite a été le suivant :

- exposé du directeur sur l'historique de l'unité, les activités passées et les projets de l'unité
- présentation des projets scientifiques par le directeur et ses collaborateurs
- discussion générale entre les enseignants-chercheurs et les experts
- présentation par les 4 doctorants de leurs projets de recherche (présentés sous forme de poster)
- discussion entre les experts et les étudiants (thésards et M2)
- réunion avec les membres chercheurs permanents de l'unité
- réunion avec le représentant de l'Université
- délibération des membres du comité.

Les membres de l'unité ont particulièrement apprécié les exposés, et en particulier celui du directeur qui était particulièrement clair, enthousiaste et tonique. Les experts ont également particulièrement apprécié que les étudiants présentent eux-mêmes leurs travaux.

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

Cette unité a été labellisée en janvier 2008. Son potentiel de développement et ses chances de succès sont importants pour les raisons suivantes :

- Deux des chercheurs seniors de l'unité sont reconnus internationalement et jouissent d'une excellente réputation. Ils ont déjà fait leurs preuves dans leur capacité de mener à bien des projets originaux et



complexes, tant dans les domaines expérimentaux que de recherche biologique ou clinique. Le directeur de l'unité a de son côté bâti une recherche clinique et épidémiologique extrêmement active, avec comme élément central un centre d'essais cliniques. Il a été l'investigateur principal de nombreuses études cliniques multicentriques, avec, historiquement, ses études sur l'utilité de la substitution cortisonique dans le choc septique qui l'ont rendu célèbre. Un autre chercheur senior de l'unité est neurologue et réanimateur et a développé une recherche clinique et expérimentale animale très originale et pertinente dans les domaines notamment de la neuro-réanimation et des hormones de stress. Ces deux chercheurs ont su dans des contextes difficiles financer leur recherche, notamment à l'aide de programmes nationaux de financement très compétitifs.

- Les sujets de recherche et les questions développées au sein de l'unité sont originaux et pertinents pour les malades de réanimation.

- Les chercheurs de l'unité sont très disponibles et savent générer de l'enthousiasme chez leurs collaborateurs de recherche et notamment leurs étudiants (M2 et thésards). La production académique est de façon surprenante bonne compte tenu de la jeunesse de cette unité.

- Cette unité bénéficie d'un soutien très fort de l'Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines et est amenée à se relocaliser dans des nouveaux locaux au sein d'un centre de recherche en voie de construction sur le site de Montigny, avec notamment une animalerie performante.

- Les membres de l'unité ont noué de nombreuses collaborations nationales et internationales, notamment avec l'Université de Sherbrooke au Canada, l'Institut génomique de Montpellier, les Universités de Strasbourg, de Rouen, de Lille, de Louvain en Belgique, de Londres en Angleterre et avec le laboratoire de Sirius Genomics à Vancouver. Des brevets sont en cours pour une forme injectable du fludrocortisone et pour des  $\beta$ -bloqueurs. L'unité organise et est dépositaire d'une banque de cerveaux humains et animaux.

## 4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Activités antérieures des membres de l'unité :

Les membres de l'unité ont développé cet axe de recherche depuis plus de 15 ans et publié un nombre important de travaux scientifiques tant expérimentaux que cliniques. Ce laboratoire a été labellisé équipe d'accueil en juin 2008. La thématique de prédilection est la réponse aiguë au stress : l'axe hypothalamo-surrénalien, le système nerveux autonome et le système vasopressinergique.

Insuffisance surrénalienne : Un concept largement étudié tant au niveau expérimental que clinique par cette équipe est celui de la substitution en cortisone des malades en choc septique pour pallier à une insuffisance cortico-surrénalienne fonctionnelle. Outre les essais cliniques (JAMA 2002 et CORTICUS), l'unité s'est attachée à explorer les mécanismes physiopathologiques conduisant un malade septique à développer une insuffisance surrénalienne, ainsi que les moyens de la tester en clinique.

Axe noradrénergique : Basés sur l'observation de taux extrêmement élevés de catécholamines au cours du sepsis, les membres de l'unité se sont attachés à approcher les mécanismes à la base d'une dysrégulation du système nerveux autonome, notamment en analysant les cerveaux humains de patients décédés de sepsis, l'imagerie cérébrale (RMN) et l'analyse spectrale de la variabilité cardiovasculaire de patients en sepsis grave.

Le système vasopressinergique : Basés sur des données démontrant un épuisement hypophysaire des stocks en vasopressine au cours du sepsis grave, les membres de l'unité se sont attachés à étudier les mécanismes, démontrant d'une part une vidange initiale des stocks hypophysaire, puis dans un deuxième temps une diminution de la production en vasopressine au niveau du tissu cérébral. Ces études ont été menées de façon conjointe chez des malades décédés de sepsis et dans un modèle expérimental de rats septiques.

L'important succès de ces recherches repose sur plusieurs points :

1. Publications : Au cours de 4 dernières années, cette équipe a produit plus de 40 articles originaux sur ces sujets dans des revues prestigieuses, à hauts facteurs d'impact.
2. Rayonnement national et international du Pr Annane dans le domaine de l'étude de la réponse hormonale au stress, mais aussi celui du Pr Sharshar dans des domaines émergents et importants comme les désordres neuro-humoraux des patients de réanimation. Ceci s'inscrit dans la poursuite et l'extension de la thématique développée depuis plusieurs décennies à Garches par un pionnier de la réanimation « neurologique », le Pr Jean-Claude Raphaël.



3. Les qualités exceptionnelles du Pr Annane pour mettre en réseau des chercheurs cliniques en France et en Europe et les motiver à conduire des études cliniques complexes et extrêmement informatives et qui ont un impact sur les thérapeutiques de malades graves de réanimation. Sa capacité également de motiver et valoriser ses collègues chercheurs à Garches.
4. Le développement de thématiques qui vont de la recherche biologique à la clinique en passant par une recherche expérimentale animale de haut niveau (« bench-to-bedside-to-bench »), avec une rigueur scientifique remarquable. Le développement de thématiques qui vont de la recherche biologique à la clinique en passant par une recherche expérimentale animale de haut niveau (« bench-to-bedside-to-bench »), avec une rigueur scientifique remarquable. Egalement l'originalité et le côté « avant-gardiste » des thématiques développés dans cette unité.
5. L'implication du Pr D. Annane dans la vie de l'Université et l'importance qu'il porte à la formation et la relève universitaire.

#### Projet de recherche:

Mécanismes « périphériques » de la dysfonction neuro-endocrine au cours du sepsis. Il s'agit d'étudier l'interaction entre le système neuro-endocrinien et la réponse immunitaire innée au cours du sepsis. Cette partie du projet fait intervenir de la transcriptomique, de la protéomique (en collaboration), de la biologie cellulaire et moléculaire, des modèles expérimentaux de sepsis, de la physiologie intégrative et des études cliniques. Les objectifs sont d'étudier le rôle biologique de peptides antimicrobiens, d'identifier les cibles des cytokines inflammatoires au niveau des cellules surrénaliennes et leur rôle dans la dysfonction de la glande, et enfin d'étudier le remodelage de fonctionnel des cellules chromaffines en réponse au sepsis.

Ce projet est ambitieux, original et très complet comme approche de cette problématique. L'étude d'un dysfonctionnement corticosurrénalien est pertinent, et suit logiquement les études du même groupe sur les dysfonctionnement centraux (hypothalamo-hypophysaires) lors du sepsis. Il mérite sans conteste d'être soutenu. Il est bien construit et les collaborations établies en garantissent une bonne exécution.

Mécanismes « centraux » de la dysfonction neuro-endocrine au cours du sepsis. Il s'agit d'étudier la relation entre l'expression d'osmo-récepteurs, l'apoptose neuronale, la synthèse de CRF et d'ACTH et la déplétion en vasopressine au cours du sepsis grave. Cette étude se fera sur les cerveaux de malades décédés d'états de choc et de rats septiques.

C'est une étude dont le potentiel de réussite est très bon, bien que purement descriptive, compte tenu de l'existence de la banque de cerveaux tant animale qu'humaine.

Etude in vivo de la régulation de la synthèse de vasopressine. Le but est de développer et tester un test de stimulation osmotique et baroréflexe pour explorer l'osmorégulation et la barorégulation chez les malades septiques. Il s'agit aussi de déterminer le contenu hypophysaire en vasopressine par IRM, de tester l'axe corticotrope par test à l'ACTH et de tester l'activité du système autonome au niveau central par une analyse spectrale.

Il s'agit-là à nouveau d'un projet ambitieux et très « à propos » à ce stade de notre connaissance de la physiopathologie du sepsis, notamment en ce qui concerne les rapports neuro-humoraux en cas de stress.

Modulation  $\beta$ -adrénergique au cours du sepsis (étude pré-clinique). Cette étude a pour but d'évaluer l'effet des  $\beta$ -bloqueurs sur la variabilité cardiovasculaire, sur l'expression génique multiple et des protéines inflammatoires en particulier au cours du sepsis, sur un modèle de souris septique (endotoxine et CLP), qui permettra de passer à des souris transgéniques si nécessaires.

Contre toute attente, le blocage des récepteurs  $\beta$  pourrait avoir un intérêt dans le sepsis humain, notamment dans leur interaction avec les voies de signalisation inflammatoire. L'approche expérimentale par son hypothèse très originale, mais en même temps classique dans son exécution. Ce projet a également l'avantage de « mettre le pied à l'étrier » de cette jeune unité pour ce qui est de la recherche avec les souris et notamment les souris transgéniques.





## 5 • Analyse de la vie de l'unité

- En termes de management :

C'est un point fort de cette unité de recherche. Le candidat directeur est de toute évidence reconnu internationalement pour ses travaux princeps dans le domaine de la réponse neuro-endocrine au cours du sepsis, mais il est aussi un moteur local extrêmement efficace dans la genèse de cette jeune unité et de la cohésion de ses membres chercheurs et enseignants.

- En termes de ressources humaines :

Ces étudiants sont de toute évidence très motivés, à l'aise dans leur recherche et leurs rapports avec leurs mentors et impliqués directement dans la vie de l'unité. A noter un point positif, les étudiants M2 poursuivent pour une thèse. A noter que les étudiants M2 perçoivent un salaire de 1'000-1'200 €. Un étudiant présente en général une thèse avec  $\geq 3$  papiers en premier auteur. Les étudiants ne sont pour l'instant que recrutés parmi les médecins. Les étudiants relèvent la très grande disponibilité de leurs mentors, ceci malgré leurs charges cliniques. Ils apprécient aussi particulièrement l'aide et la disponibilité d'un des chercheurs de l'unité, à plein temps dans le laboratoire, qui est en passe d'être pérennisé comme maître de conférences. Le financement des étudiants est varié, fonds nationaux de recherche clinique (PHRC), partie universitaire de postes de chefs de clinique, bourses sociétés savantes (SRLF), et industrie (projet NIRS, Hutchinson technologies). Une bourse SRLF/SFAR a également été obtenue.

Comme pour les étudiants de l'unité, les membres enseignants-chercheurs permanents sont heureux de travailler au sein de cette unité, et participent tous à sa construction et à sa valeur. Les collaborateurs n'ont pas signalé de problèmes par rapport à « l'authorship » lors de publications scientifiques.

- En termes de communication :

Autre point fort de cette unité. Excellente visibilité nationale et internationale notamment en ce qui concerne les présentations dans les conférences, mais surtout dans les publications scientifiques. La communication à l'intérieur de l'unité a également l'air remarquable.

- En termes de financement :

Il existe un réel effort (concluant !) dans cette unité pour obtenir des sources de financement en complément de celles obtenues par l'Université. A noter, en plus des sources déjà mentionnées pour les salaires des doctorants, un contrat de recherche de l'AP-HP (CIRC), un financement par un consortium européen (CORTICUS) et des PHRC pour, notamment, les études sur les corticoïdes.

## 6 • Conclusions

- Points forts :

- Equipe reconnue pour son excellence en recherche clinique (organisation d'essais cliniques complexes, multicentriques, financement, motivation d'équipes, etc.).
- Charisme du responsable de l'unité. Relation directe avec le service clinique.
- Equipe implantée et leader dans la problématique de recherche neuro-endocrine depuis de nombreuses années.
- Collaborations nationales et internationales avec équipes prestigieuses.
- Expérience en recherche sur les animaux.
- Association de compétences (réanimateurs, neurologue, neuropathologue/légiste, neuroradiologue, toxico-pharmacologue).
- Unité jeune, enthousiaste, en développement.



– Points à améliorer :

- Projet très ambitieux (point positif, également !), un peu dispersé toutefois.
- Unité avec un effectif somme toute peu nombreux.
- Nécessité de poursuivre l'équipement en matériel de l'unité, et notamment des nouvelles surfaces sur le campus St-Quentin.
- Besoin de développer la valorisation de la recherche (brevets).
- Actuellement, encadrement par mentors cliniciens et un permanent, à renforcer peut-être.
- Thésards médecins uniquement.
- Unité démarrant, pari sur le futur.

– Recommandations :

- Encadrement du laboratoire à renforcer et à pérenniser par des permanents dédiés à la recherche.
- Diversification des thésards (biologistes, pharmaciens,...). Acquisition de matériel de recherche pour favoriser l'indépendance de l'équipe.
- Accréditation du laboratoire pour expérimentation animale au-delà de la souris.

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	A	B



UNIVERSITÉ DE VERSAILLES SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES

LA PRESIDENCE

Versailles, le 7 avril 2009

La Présidente de l'Université de  
Versailles Saint-Quentin-en-  
Yvelines

Affaire suivie par :

Monique COHEN

Tél. 01 39 25 78 41

Fax. 01 39 25 78 94

Mél. : [monique.cohen@uvsq.fr](mailto:monique.cohen@uvsq.fr)

Réf : SF/MC/DB/DREDVal 09-129

à

Monsieur Pierre GLORIEUX  
Directeur de la section des unités  
de recherche à l'AERES

Objet : Evaluation EA 4342 – Laboratoire d'Etude de la réponse  
neuroendocrine au sepsis

Monsieur,

Ayant pris connaissance du rapport d'évaluation de l'AERES communiqué le 30 mars 2009 concernant le laboratoire d'Etude de la réponse neuroendocrine au sepsis, le professeur Djillali Annane, directeur de cette unité de recherche, n'a pas ajouté de commentaires à votre rapport.

Je vous adresse ci-dessous les commentaires du professeur Gérard Caudal, vice-président du conseil scientifique à l'UVSQ :

➤ **Commentaire de l'UVSQ :**

L'UVSQ confirme son soutien à cette unité de recherche performante et prometteuse. Ce soutien se manifestera dès 2011 par la mise à disposition de surfaces de recherche dans le futur bâtiment de la faculté de médecine à Saint-Quentin-en-Yvelines. Par ailleurs, des opportunités de recrutements de personnels hospitalo-universitaires existeront dans les années à venir du fait des redéploiements à prévoir des postes affectés aujourd'hui dans des unités de recherche de médecine non rattachées à l'UVSQ.

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

Sylvie FAUCHEUX  
Professeur des Universités

