



HAL
open science

CRCTB - Centre de recherche cardio-thoracique de Bordeaux

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. CRCTB - Centre de recherche cardio-thoracique de Bordeaux. 2010, Université Bordeaux 2, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02033688

HAL Id: hceres-02033688

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02033688v1>

Submitted on 20 Feb 2019

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

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



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Centre de Recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux
sous tutelle des établissements et
organismes :

Université Bordeaux 2 Victor Segalen

INSERM

Mai 2010



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Centre de Recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux

Sous tutelle des établissements et
organismes :

Université Bordeaux 2 Victor Segalen

INSERM

Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mai 2010



Unité

Nom de l'unité : Centre de Recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement : Restructuration à partir des unités et équipes : U828, U885, U688 UMR 5536,
EA 3668

Nom du directeur : M. Roger MARTHAN

Membres du comité d'experts

Président :

M. Bruno CRESTANI, APHP, Paris

Experts :

M. KF. CHUNG, Londres

M. S. HATEM, Université Paris 6

M. Z. MALLAT, INSERM, Paris

M. J.S. SILVESTRE, INSERM, Paris

Expert(s) proposés par des comités d'évaluation des personnels :

M. S. ADNOT représentant le CNU

M. J. BOCZKOWSKI, représentant des CSS de l'INSERM

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Bernard LEVY

Représentant des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Raymond BAZIN, INSERM

M. Alain BLANCHARD, Université Bordeaux 2



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite

Les 30 novembre et 1er décembre 2009 à Bordeaux sur le site de Xavier Arnozan. La visite a été parfaitement organisée ; audition des projets des équipes 1, 3, et 4 le 1er jour, et des équipes 2 et 5 le 2e jour. Les rencontres avec les étudiants, les chercheurs et enseignants-chercheurs, les personnels techniques et le président de l'université ont été organisées de manière très satisfaisante.

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

Le pôle cardio-thoracique est localisé sur le site du Haut Lévêque à proximité de l'équipe 1 (anciennement U828), Equipe 5 (EA 3668) et de la plate-forme innovation biomédicale (sur le site de Xavier Arnozan) où s'installera l'autre partie de l'équipe 5. Les équipes 2 et 3 (équipes 2 et 3 de l'ex U885) et l'équipe 4 (ex U688 et CNRS UMR 5536), sont situées sur le site du campus biologique de Carreire.

- Equipe de Direction

Conseil de direction : le directeur et les 5 responsables d'équipe.

- Effectifs de l'unité

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	36	39
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	8	11
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	8	12
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	8	11,8
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	17	13
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	36	43



2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global

Le projet de centre de recherche cardiothoracique rassemble 5 équipes, dont deux à orientation cardiovasculaire, deux à orientation respiratoire, et une centrée sur la biologie mitochondriale. Ces équipes sont situées sur 3 sites et sont issues d'horizons différents : les équipes 2 et 3 émanent d'une même unité Inserm monothématique (U885) dont les thèmes se sont suffisamment développés pour qu'ils puissent s'individualiser, l'équipe 1 qui fait suite à l'unité Inserm plurithématique 828, l'équipe 5 qui correspond à l'EA 3668, et l'équipe 4, qui se forme à partir de la fusion de 2 groupes provenant de l'unité Inserm 688 et de l'unité CNRS 5536.

Le projet de centre souffre de son caractère multisite. En effet les équipes 2, 3 et 4 sont localisées sur le campus de biologie de l'Université Bordeaux 2, l'équipe 1 est localisée dans l'hôpital Haut Leveque, tandis que l'équipe 5 sera située dans le PTIB sur le site Xavier Arnosan. L'intégration thématique est cependant satisfaisante si on considère que les préoccupations physiopathologiques qui président aux pathologies respiratoires et cardiaques sont proches et interconnectées.

- Points forts et opportunités

Le centre prend la suite d'IFR 04 ; il y a déjà une mutualisation importante des moyens de recherche. On note la qualité des équipes et des projets de recherche ; il existe des synergies potentielles importantes entre les 2 équipes à orientation cardiaque (1 et 5), entre les 2 équipes à thématique vasculaire (1 et 2) et entre l'équipe 4 (mitochondries) et les autres équipes. Il semble évident que certains modèles animaux pourraient être utilisés par différentes équipes du centre. L'équipe 5 (électrophysiologie cardiaque) a une visibilité internationale exceptionnelle ; le développement de modèles animaux pertinents et le recrutement de chercheurs statutaires temps plein devrait lui donner une dimension supplémentaire.

- Points à améliorer et risques

Le caractère multisite est certainement une limite du projet de centre. Il rend difficile les synergies scientifiques et limite les possibilités d'animation scientifique.

Quelques axes scientifiques transversaux devraient être individualisés afin de donner corps au concept de centre, qu'il s'agisse de thématiques conceptuelles ou de mécanismes cellulaires. Quelques fils conducteurs apparaissent : muscle lisse, modèles animaux, mitochondries, canaux ioniques.

Le projet scientifique de l'équipe 4 (mitochondries) nécessite d'être restructuré. Dans l'état actuel, il n'est pas suffisamment intégré. Le comité a envisagé la possibilité d'intégrer les différents composants de cette équipe dans les autres équipes du centre.

Le projet de l'équipe 5 nécessite le recrutement d'au moins un chercheur qui n'est pas encore identifié (mais les moyens correspondants seront fournis par l'université).

Il existe une répartition très inégale des personnels techniques entre les différentes équipes, certaines équipes en étant particulièrement dépourvues. La création du centre devra améliorer cette situation.

L'établissement de règles de répartition des budgets de recherche au sein du centre est nécessaire.

- Recommandations au directeur de l'unité

Le comité d'experts recommande :

- d'identifier des axes transversaux communs au centre cardiothoracique et de développer les interactions scientifiques entre les équipes constituantes.
- d'établir des règles de répartition budgétaire.
- de proposer des perspectives d'évolution du centre dans les 4 ans à venir prenant en compte le caractère multisite.
- d'aider à repositionner le projet de l'équipe mitochondries afin qu'il soit plus intégré et mieux coordonné avec les autres équipes du centre.



- Données de production

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	50
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	20
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	100%
Nombre d'HDR soutenues	5
Nombre de thèses soutenues	31

3 • Appréciations détaillées

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production

Le centre de recherche cardio-thoracique constitue un ensemble homogène d'équipes ayant une activité de production scientifique qui peuvent être qualifiées de très bonne à excellente dans les domaines de l'électrophysiologie cardiaque, de la réponse à l'ischémie tissulaire, de l'asthme et de la circulation artérielle pulmonaire. L'impact des travaux portant sur l'électrophysiologie cardiaque est exceptionnel puisqu'il a abouti à changer la pratique médicale dans le monde pour des troubles du rythme particulièrement fréquents. L'impact des travaux portant sur le muscle lisse bronchique et vasculaire est également important puisqu'il a abouti à des protocoles thérapeutiques en cours de réalisation chez les patients. La production scientifique de l'ensemble est très bonne avec des publications dans des revues généralistes de très fort facteur d'impact (New England J Med, J Exp Med) et les meilleures revues des spécialités représentées dans le centre (Circulation, Am J Respir Crit Care Med). Les équipes constituantes participaient antérieurement au fonctionnement de l'IFR 4. Deux équipes appartenaient à la même unité monothématique, la séparation thématique proposée dans le projet est liée notamment à l'accroissement du potentiel de recherche spécifique.

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

L'équipe 5 a une renommée mondiale dans le domaine de l'électrophysiologie cardiaque. Le responsable de l'équipe 3 est particulièrement présent au niveau international dans le domaine de la physiopathologie de l'asthme, notamment pour ce qui concerne les cellules musculaires lisses. Les différentes équipes du centre recrutent des étudiants de haut niveau, provenant de France et de l'étranger. Les financements publics, privés et associatifs, des équipes du centre sont particulièrement nombreux. C'est le cas de l'équipe 5 dont toute la recherche clinique est financée par des contrats industriels et qui bénéficie plus récemment d'un soutien de la Fondation Leducq. C'est également le cas des équipes de biologie qui bénéficient de PHRC, contrats ANR, contrats européens, contrats industriels (1600 k€ de contrats pour l'équipe 3 par exemple, 1400 k€ pour l'équipe 1). Toutes les équipes du centre sont impliquées à des degrés divers dans des contrats ANR ou européens. Plusieurs brevets ont été déposés et de très nombreux contrats industriels sont en cours.

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

La création du centre correspond à une restructuration importante de la recherche cardio-thoracique de l'université Bordeaux 2. Le projet présenté propose la division en 2 équipes (2 et 3) de l'ancienne unité 885, la réunion de 2 équipes centrées sur la mitochondrie provenant de l'unité Inserm 688 et de l'UMR CNRS 5536, la fusion en une seule équipe des 2 équipes constituant l'unité 828, et l'intégration de l'équipe universitaire EA 3668. La séparation des 2 équipes de l'unité 885 est justifiée par des concepts physiopathologiques différents et des cibles différentes ; la scission proposée apparaît cohérente. L'individualisation des équipes 2 et 3 donne l'opportunité aux thématiques « remodelage bronchique » et « hypertension pulmonaire » de se développer. Le directeur du centre est



également directeur de l'école doctorale et ancien directeur de l'institut fédératif de recherche 4. Il joue un rôle moteur dans la structuration de la recherche locale.

- **Appréciation sur le projet**

Les projets scientifiques des équipes 1, 2, 3 et 5 ne posent aucun problème. Ils reposent sur des acquis antérieurs solides et des projets innovants soutenus par des données préliminaires. Le projet de l'équipe 4 n'est pas encore mûr. Le projet du centre lui-même est moins lisible ; il s'agit de développer une recherche physiopathologique portant sur quelques grandes pathologies cardio-thoraciques. Le projet bénéficierait certainement de l'individualisation de thématiques transversales structurantes ; par exemple : cellules musculaire lisses, modèles animaux, pharmacologie, mitochondries... Le centre s'est doté d'un comité de direction qui valide la politique scientifique et l'affectation des moyens, notamment budgétaires. Cependant, les règles de distribution des budgets gagneraient à être clairement établies. La situation géographique du centre sur 3 sites différents constitue un risque pour la matérialisation du centre.

4 • Analyse équipe par équipe

Equipe 1 : Adaptation cardiovasculaire à l'ischémie

Responsable : Thierry COUFFINHAL

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	8	11
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	4	4
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	1	4
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	8	8
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	4	1
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	11	16

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

L'ensemble de l'équipe travaille sur les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la réponse tissulaire à l'ischémie en s'attachant plus particulièrement aux modifications quantitatives et qualitatives de l'arbre vasculaire. Un axe de recherche particulièrement innovant porte sur l'analyse des voies Sonic Hedgehog et Wnt/Frizzled et sur leur rôle dans la morphogenèse de l'arbre vasculaire. L'équipe publie dans de très bonnes revues généralistes (Stem Cells (2), Am J Pathol (2), J Biol Chem (2), FASEB J (1)) et dans les meilleurs journaux de la spécialité cardiovasculaire dont Circulation (1), Circulation Research (4), Arterioscler Thromb Vasc Biol (2),



Hypertension (1) et Am J Physiol (6). Les membres de l'équipe ont participé à l'encadrement d'une vingtaine d'étudiants en Master (M1 ou M2 dont 8 cardiologues) et d'une dizaine de thèse de science (dont 4 cardiologues).

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement**

L'équipe vient de recruter une jeune chercheuse de retour d'un stage post-doctoral aux Etats-Unis. L'équipe est très correctement financée notamment par des contrats avec la région Aquitaine. Il faut noter l'obtention de 3 contrats ANR et d'un financement de la Fondation pour la Recherche Médicale. L'équipe est également à l'origine de la structuration d'un groupe scientifique « Transpyrenean stem cell group » avec des équipes de Pampelune, Saragosse et Barcelone. Une demande de brevet européen est en cours sur le développement d'une méthode de détection des acides nucléiques cibles (EP 08305256).

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet**

L'équipe est organisée en deux groupes l'un se focalisant sur la voie Sonic Hedgehog et le rôle de l'ostéopontine et l'autre principalement sur l'axe Wnt/Frizzled. D'un point de vue technique, trois plateaux sont mis en place : un plateau d'expérimentation animale et de microscopie, un plateau de biologie moléculaire et un plateau de culture cellulaire. L'équipe a également accès à une plateforme technologique d'innovation biomédicale, dirigée par l'un de ses membres et particulièrement adaptée. L'équipe participe à des enseignements de Master et à des unités d'enseignement pour les UFR des sciences pharmaceutiques et médicales témoignant encore une fois de la très forte interaction avec les universités des sciences et de médecine.

- **Appréciation sur le projet**

L'équipe possède toute l'expertise technique et théorique pour mener à bien les projets présentés. Les axes de recherche portant sur le rôle des différents récepteurs de la voie Wnt/frizzled et les voies de signalisation associés sont très innovants et présentent d'ores et déjà des résultats particulièrement intéressants. Le développement d'un modèle porcin d'ischémie chronique est majeur pour tester l'efficacité des thérapies cellulaires. Le choix de l'équipe s'est porté sur les cellules mésenchymateuses d'origine médullaire.

- **Conclusion**

- **Avis**

Cette équipe est de bonne qualité, ses projets sont originaux et prometteurs.

- **Points forts et opportunités**

Les axes de recherche portant sur des molécules et des voies de signalisation innovantes sont susceptibles d'aboutir à des stratégies thérapeutiques pour le traitement des pathologies ischémiques. L'interaction entre recherche fondamentale et recherche clinique de par la forte participation des personnels hospitaliers aux projets de recherche et de par le développement de modèles animaux (ischémie chronique chez le gros animal) en adéquation avec la situation clinique représente un point fort du projet. L'expertise technique notamment par le développement d'une approche de tomographie/MicroCT pour l'imagerie du réseau vasculaire chez le petit animal est également un atout de cette équipe.

- **Points à améliorer et risques**

Bien que les publications soient de bonne à très bonne qualité, leur nombre semble insuffisant par rapport aux potentiels de l'équipe et notamment par rapport aux moyens humains et techniques. Les projets en interface avec la clinique sont à approfondir et devraient être plus pertinents particulièrement au regard de l'approche théorique et technique de l'équipe. La localisation géographique de l'équipe, qui est relativement isolée des autres équipes de recherche biologique du centre pose des questions sur son intégration et sa capacité d'interaction avec les autres équipes du centre de recherche cardio-thoracique.

– Recommandations



L'équipe possède incontestablement l'expertise théorique et technique pour développer une recherche de qualité qui doit se traduire par des publications en nombre et en qualité supérieures. Une attention toute particulière doit être portée au regard de la concurrence internationale sur le choix des voies de recherche et les stratégies mises en œuvres pour étayer les hypothèses avancées. Le comité émet un avis très favorable pour cette équipe.

Equipe 2 : Physiopathologie de la circulation pulmonaire

Responsable : Jean-Pierre SAVINEAU

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	8	10
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1	1
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	0	1
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	3	3
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	5	2
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	4

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

L'originalité de ces travaux repose en grande partie sur l'expertise reconnue de l'équipe dans le domaine de la signalisation calcique qui a permis de caractériser plusieurs points comme le rôle des canaux T et l'identification des TRPV4 dans la signalisation induite par la sérotonine. Un point original concerne également la mise en évidence des jonctions communicantes entre cellules endothéliales (CE) et cellules musculaires lisses (CML) ; ces jonctions n'étaient jusqu'alors démontrées que dans la circulation cérébrale. L'identification des connexines 37, 40, et 43, et certaines conséquences fonctionnelles comme le passage des ROS de la CML vers la CE et l'altération de ces fonctions au cours de l'hypertension artérielle pulmonaire hypoxique sont également des acquis originaux de cette équipe. L'étude de l'effet des particules inhalées sur les fonctions vasculaires pulmonaires et le développement d'une dysfonction endothéliale constitue une thématique récente et innovante qui commence à porter ses fruits.

Très bonne activité de publication : 53 articles originaux publiés depuis 2005. Journaux généralistes : 1 FASEB J, 1 PLoSOne ; meilleurs journaux de spécialité : 1 Environ Health Perspect, 1 AJRCCM, 4 ERJ, 2 AJP ainsi que 8 publications dans de très bonnes revues de pharmacologie. Cinq thèses ont été soutenues depuis 2005.

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement**

L'équipe est très réputée dans le domaine de la signalisation ionique intracellulaire et les membres de l'équipe très souvent invités dans des manifestations nationales et internationales sur ce thème.

Une chaire d'excellence de niveau MCU a récemment été attribuée à cette équipe ; les candidatures sont actuellement en cours d'analyse pour un recrutement en 2010.



On note plusieurs projets nationaux (ANR, Fondation de France) portant notamment sur les interactions entre cellules endothéliales et cellules musculaires lisses et sur le rôle des polluants.

Il existe des collaborations avec des groupes allemands, belges et canadiens en particulier pour les modèles animaux.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet**

L'équipe provient de l'autonomisation de l'un des deux groupes constituant l'ex-unité 885. Cette autonomisation est justifiée en raison des pathologies concernées qui obéissent à des processus physiopathologiques distincts et de l'orientation thématique des leaders de ces équipes. Cette nouvelle organisation devrait permettre aux leaders de l'équipe vasculaire pulmonaire de mettre leurs forces en commun pour le développement de leurs projets. Les membres de l'équipe sont fortement impliqués dans l'enseignement dans les UFR de médecine et de pharmacie, des sciences de la vie et de masters 1 et 2.

- **Appréciation sur le projet**

Le projet reprend les grandes thématiques développées ces dernières années, notamment le rôle des canaux T dans la signalisation calcique des CML, l'interaction endothélium-muscle lisse (en privilégiant le rôle des ROS et des jonctions communicantes), le rôle des polluants sur la fonction vasculaire pulmonaire (en privilégiant le rôle des nanoparticules), et l'introduction d'une thématique porteuse : l'utilisation de la DHEA comme molécule thérapeutique de l'HTAP.

Le projet dans son ensemble a semblé très pertinent. La caractérisation du rôle des jonctions communicantes dans l'interaction endothélium-muscle lisse et leurs modifications au cours de l'HTAP sont particulièrement innovantes. L'étude des effets des polluants et surtout ceux des nanoparticules sur les vaisseaux pulmonaires a semblé aux experts très pertinente de même que le projet étudie plus approfondie des effets de la DHEA sur l'HTAP. Ce projet a pour origine une observation originale issue de cette équipe dans un article de PNAS publié en 2005. Une des préoccupations du comité d'évaluation a concerné l'importance du nombre d'axes déclarés dans le projet ; le comité recommande à cette équipe de se focaliser sur les thèmes prioritaires les plus originaux.

Les membres de cette équipe sont de qualité scientifique reconnue et ont montré leur capacité à travailler en synergie. Le nouveau découpage des équipes et la focalisation sur certains thèmes prioritaires devraient se traduire par un développement scientifique appréciable

Cette équipe possède une expertise reconnue dans plusieurs domaines particuliers à l'étude de la circulation pulmonaire, telle que la signalisation calcique, la maîtrise de l'étude fonctionnelle couplée des vaisseaux et des cellules vasculaires, l'intervention des ROS sur la fonction vasculaire. L'émergence de nouveaux sujets porteurs comme le rôle des jonctions communicantes, l'étude de la DHEA et l'effet des nanoparticules sur la fonction des cellules vasculaires pulmonaires apparaît particulièrement novatrice.

- **Conclusion**

- **Avis**

Equipe de bon niveau. Projets originaux dans un domaine où la compétition internationale est forte.

- **Points forts et opportunités**

L'expertise de cette équipe est reconnue dans plusieurs domaines particuliers à l'étude de la circulation pulmonaire. Plusieurs résultats originaux ont été obtenus ces dernières années : identification du rôle des canaux calciques T ; mise en évidence de jonctions communicantes endothélium-muscle lisse et caractérisation de leur rôle fonctionnel et projet d'étude de leurs altérations dans l'HTAP ; développement d'une stratégie thérapeutique de l'HTAP par la DHEA ; rôle des polluants et des nanoparticules sur les vaisseaux pulmonaires.

- **Points à améliorer et risques**

Les thèmes de recherche sont nombreux. Le comité souligne la nécessité de dégager des thèmes de développement prioritaires durant le quadriennal.



– Recommandations

Le comité recommande de soutenir cette équipe en lui recommandant de centrer son projet sur ses thèmes prioritaires et originaux ce qui devrait lui permettre d'améliorer l'impact de ses publications.

Equipe 3 : Remodelage bronchique

Responsable : Patrick BERGER

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	8	9
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	0	1
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	2	4
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	1	1
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	1
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	4	5
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	6	9

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production

La thématique de recherche de 4 dernières années est centrée sur

(1) la mise en évidence de nouveaux mécanismes moléculaires à l'origine de la prolifération exagérée du muscle lisse bronchique dans l'asthme et,

(2) le développement de nouveaux outils d'imagerie du remodelage bronchique dans l'asthme chez l'homme et chez l'animal.

Cette thématique repose sur des atouts méthodologiques majeurs : accès à des biopsies bronchiques de malades asthmatiques parfaitement caractérisés et développement de l'isolement et la culture du muscle lisse bronchique issu de ces biopsies ; développement de différents modèles animaux d'asthme chez le rongeur ; plateau d'imagerie thoracique pour l'homme et le petit animal.

L'ensemble très original et performant a donné lieu à des résultats très novateurs, notamment la mise en évidence du rôle d'une biogénèse mitochondriale exagérée à l'origine des anomalies de la prolifération du muscle lisse bronchique dans l'asthme sévère (J. Exp. Med en 2008, cité déjà 16 fois). Un brevet a été déposé à partir de cette découverte. Cette innovation a conduit à une étude de Phase III, financée par un PHRC régional, qui vise à réduire le remodelage du muscle lisse à travers l'inhibition des canaux mitochondriaux (aspect translationnel de la recherche).



Les publications sont excellentes tant en qualité qu'en quantité : 71 articles originaux publiés depuis 2005. Journaux généralistes : 1 J. Exp. Med, 2 J. Immunol, 1 J. Biol. Chem. ; meilleurs journaux de spécialité : 1 Am. J. Respir. Crit Care Med., 1 JACI, 1 Thorax, 7 Radiology.

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement**

La réputation internationale de l'équipe est incontestable dans le domaine de l'asthme. Le responsable de l'équipe 3 est invité fréquemment à présenter ses résultats dans des manifestations nationales et internationales.

L'équipe est très dynamique, elle a une excellente capacité à recruter des étudiants et post-docs étrangers (4 post-docs russes les 4 dernières années). Par ailleurs, un ancien étudiant en thèse, qui signe l'article dans le J. Exp. Med. en 1ère position, réalise actuellement un stage post-doctoral de 2 ans dans un excellent laboratoire étranger ; il commencera un second stage post-doctoral dans l'équipe en 2010 dans l'optique d'une présentation au concours CR2 de l'Inserm.

L'équipe a obtenu depuis 4 ans plusieurs contrats publics (DHOS-INSERM, FRM, PHRC, ANR) et privés (industrie pharmaceutique), pour un total d'environ 1600 k€ ; ce qui est excellent.

Equipe est très active sur le plan international, elle entretient des collaborations étroites avec des équipes européennes académiques (Univ. Leicester, King's College Londres, Univ. Sydney, Univ. La Coruna) et une société de biotechnologie américaine (Med Immune).

La direction d'un projet intégré du FP6 (3 700 K€/17 équipes) est assurée par le DR CNRS arrivant dans l'équipe.

On note une forte valorisation des recherches : 2 logiciels d'analyse d'image sont enregistrés et un brevet déposé aux Etats Unis en 2008.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet**

Il s'agit d'une équipe dynamique, bien structurée qui organise régulièrement des réunions pour le suivi des projets. Il faut signaler le recrutement d'un DR CNRS qui vient participer au projet d'imagerie bronchique et palier, en partie, à un déficit de l'équipe en chercheurs plein temps.

La stratégie est bien réfléchi ; elle s'appuie sur le développement d'un axe de recherche bien maîtrisé (altérations du muscle lisse bronchique dans l'asthme) et sur l'émergence d'un nouveau thème de recherche portant sur la BPCO (étude du muscle lisse bronchique dans la BPCO, étude des fibrocytes dans la BPCO). L'équipe possède tous les atouts pour développer ce thème.

Les membres de l'équipe sont fortement impliqués dans l'enseignement dans l'UFR de Médecine et dans des masters régionaux et nationaux. Il existe des collaborations avec d'autres équipes de la région et avec les autres équipes du Centre en demande de création.

- **Appréciation sur le projet**

Le projet est très pertinent, sa faisabilité ne fait aucun doute compte tenu des acquis de l'équipe en termes de matériel pathologique et cohortes de patients, modèles animaux d'asthme et de savoir faire en biologie cellulaire et moléculaire.

L'équipe est sous-dotée en personnel technique ; en ce qui concerne les chercheurs EPST, un DR CNRS (imagerie) vient d'être recruté et un candidat potentiel pour le concours CR2 Inserm est identifié.

Le projet est original, il fait suite à la mise en évidence du rôle de la biogénèse mitochondriale dans les anomalies du muscle lisse bronchique dans l'asthme, découverte majeure de l'équipe. Le projet est centré sur l'étude des mécanismes qui font le lien entre la biogénèse mitochondriale et la prolifération afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. La poursuite et le développement de l'imagerie des anomalies musculaires bronchiques dans l'asthme et la BPCO constituent également un thème original et peu exploré. Le recrutement du DR CNRS est un atout majeur dans cette optique. La thématique émergente (anomalies du muscle lisse bronchique dans la BPCO) est maîtrisée compte tenu du savoir faire de l'équipe.



- Conclusion

- Avis

L'équipe a été jugée de très bonne qualité, ses résultats sont originaux et ouvrent des perspectives intéressantes.

- Points forts et opportunités

Cette équipe, de rayonnement international, développe une thématique très originale dans laquelle elle possède une réelle avance sur les équipes concurrentes. Sa production scientifique est excellente, tant en quantité qu'en qualité. Deux logiciels sont enregistrés et un brevet déposé. Il existe une perspective de recrutement d'un jeune chercheur actuellement en stage post-doctoral.

- Points à améliorer et risques

Il faut signaler un déficit relatif en chercheur et en personnel technique à temps plein. L'équipe devrait approfondir ses interactions fortes avec l'équipe mitochondrie sur des projets bien définis afin d'approfondir l'exploration des mécanismes de biogenèse mitochondriale des cellules musculaires lisses provenant de sujets asthmatiques.

Equipe 4 : Energétique mitochondriale intégrative

Responsable : P. DIOLEZ

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) : les chiffres indiqués dans la colonne « bilan » sont l'addition de ceux provenant des deux équipes ayant fusionné.

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	6 + 3	7
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	3 + 1	2
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)		1
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	3 + 0	3
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	1	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	8 + 2	6
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	5 + 3	7

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production

L'équipe rassemble des chercheurs provenant de l'unité Inserm 688 et de l'UMR CNRS 5536 ; elle étudie les bases moléculaires de la dysfonction mitochondriale en se focalisant en particulier sur la modélisation de la fonction mitochondriale (démonstration d'un effet seuil dans les mitopathies), sur certaines anomalies génétiques, et sur l'effet de substances exogènes tels que les agents anesthésiques. Une partie du travail est faite en collaboration avec le centre national de référence de maladies mitochondriales. L'équipe a également appliqué des méthodes non invasives d'évaluation de l'énergétique cardiaque et musculaire (spectroscopie 31P) et développé le concept



d'analyse modulaire du contrôle (MoCA) qui est reconnu par la communauté scientifique comme en témoignent les publications de l'équipe sur le thème.

Le production scientifique est régulière dans des revues généralistes (J Biol Chem (1), J Exp Med (1)) et de spécialité (Biochem J (5), Am J Physiol (4), Anesthesiology (4), BBA (2)). Dix thèses ont été soutenues dans les 4 dernières années. Le responsable de l'équipe est particulièrement actif au plan national et international dans le domaine de la bioénergétique (organisation de congrès nationaux et internationaux).

L'équipe compte actuellement 4 étudiants post-doctoraux et accueille un PUPH en anesthésiologie qui vient renforcer l'axe de recherche portant sur l'effet des anesthésiques sur les mitochondries.

L'équipe est très active avec 4 contrats ANR, 1 contrat européen (6ePCRD), 1 PHRC, 2 contrats de la Région Aquitaine, des subventions de l'AFM, un contrat avec une compagnie pharmaceutique finlandaise (Orion).

On note la participation à l'organisation de 3 congrès internationaux et de 12 congrès nationaux.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet**

La réunion autour d'un même projet de 2 groupes de recherche provenant de deux structures différentes est un choix scientifique logique. La lecture du dossier de création et l'écoute des présentations faites lors de la visite montre cependant que l'interaction entre les différents groupes n'est pas encore efficiente et que le projet commun n'est pas encore abouti.

- **Appréciation sur le projet**

Le projet présenté par l'équipe se divise en 3 axes dont l'intégration apparaît insuffisante dans l'état actuel du projet. Le premier axe, intitulé « fonctions mitochondriales et mitopathies » comporte à la fois l'étude de mitopathies d'origine génétique (sans qu'on sache précisément lesquelles) et la modélisation des fonctions mitochondriales ; il n'apparaît pas clairement de lien entre les deux approches. Le second axe porte sur la bioénergétique de la contraction musculaire, en utilisant l'analyse modulaire du contrôle, adaptée à la physiologie cardiaque étudiée in vivo chez l'homme. Le troisième axe porte sur l'étude de la dysfonction mitochondriale dans des conditions physiopathologiques définies (exposition aux agents anesthésiques, hypoxie, ischémie-reperfusion, âge, exercice). On note l'absence de véritable intégration entre les 3 axes de ce projet. Le projet mériterait d'être restructuré afin de faire apparaître une meilleure interaction entre les différents membres de l'équipe. L'interaction avec les autres équipes ayant un projet de bioénergétique (équipes 1 et 3) n'est pas apparue clairement. La partie génétique du projet devrait être mieux définie, notamment pour ce qui concerne l'interaction avec le Réseau CAMEL et l'identification du type de mitopathie qui sera particulièrement ciblée. L'intérêt et la pertinence du concept de MoCA ne sont pas apparus clairement lors de la visite.

- **Conclusion**

- **Avis**

Le projet de l'équipe n'est pas mûr. Il s'agit encore de la juxtaposition de projets touchant à la mitochondrie avec une interaction insuffisante entre les différents participants. Individuellement, les différents membres apparaissent à la fois actifs et compétents ; cependant le projet global de l'équipe demande à être finalisé. Dans son état actuel, la partie génétique clinique du projet ne s'intègre pas au reste du projet et doit également être précisée, éventuellement focalisée sur quelques mitopathies, choisies comme modèle d'étude.

- **Points forts et opportunités**

Les experts ont souligné une démarche de regroupement autour d'un thème fédérateur, le bon niveau scientifique des participants, et les interactions potentielles avec les autres équipes du centre ayant des projets de bioénergétique ou impliquant la mitochondrie.

- **Points à améliorer et risques**

Le comité recommande de développer un projet plus intégré, d'éclaircir le concept d'analyse modulaire du contrôle et de préciser sa pertinence, et enfin de développer les interactions avec les autres équipes du centre.



– Recommandations

L'équipe a besoin de mûrir son projet de recherche.

Equipe 5 : Electrophysiologie cardiaque

Responsable : Michel HAISSAGUERRE

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	3	3
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	0	0
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	5	5
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	0	0
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)		
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)		1
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	3

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

Ce groupe est leader mondial dans la recherche sur la prise en charge des arythmies cardiaques. L'équipe a été la première à décrire la localisation des foyers arythmogènes dans les parois des oreillettes des patients en fibrillation auriculaire (FA) et les procédures pour leur ablation. Ses travaux ont eu un impact très important pour la prise en charge des patients et aussi pour la compréhension des mécanismes des arythmies ; ils sont à l'origine des procédures modernes de traitement de la FA maintenant pratiquées à travers le monde. L'autre contribution importante de cette équipe se situe dans le domaine de la mort subite le plus souvent due à une fibrillation ventriculaire (FV). Cette équipe a montré que l'origine de ces FV est le système conducteur Hiss-Pukinje. Elle a aussi décrit une nouvelle entité clinique, le syndrome de repolarisation précoce, associée avec un risque accru de FV. Depuis, plusieurs mutations des gènes codant pour des canaux ioniques ont été identifiées associées à ce syndrome. Enfin, cette équipe a contribué à l'avancée des techniques de resynchronisation cardiaque chez les patients insuffisants cardiaques et chez les patients porteurs d'une cardiopathie congénitale, la tétralogie de Fallot.

Le comité souligne la très importantes productions scientifiques de très grande qualité avec six articles publiés dans le New England J Med depuis 1989 (dont trois depuis 2004) et de très nombreuses publications dans les meilleures revues de la spécialité avec notamment depuis 2005, 8 articles dans Circulation et plus de 20 articles dans J Am Coll Cardiol. Cette série de travaux a établi l'équipe comme un point de référence historique dans la rythmologie mondiale.

L'ancienneté de l'équipe organisée autour d'un noyau de quatre médecins hospitalo-universitaires atteste de la qualité et de la pérennité des relations.



- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement**

De nombreux prix, distinctions nationales et internationales et invitations dans des manifestations internationales sont à souligner.

L'équipe a un rayonnement important et une forte attractivité comme en témoigne le nombre de stagiaires (« fellow ») venant du monde entier pour se former à l'électrophysiologie clinique et expérimentale. La labélisation et la structuration de cette équipe comme équipe de recherche devraient lui permettre d'accueillir des chercheurs statutaires et d'augmenter nettement sa composante de recherche fondamentale.

L'activité de recherche de cette équipe a été financée depuis de nombreuses années presque exclusivement par des financements privés. En 2009, cette équipe a obtenu un réseau de recherche d'excellence transatlantique Leducq.

De nombreux brevets et partenariats avec l'industrie sont en développement.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :**

La stratégie et la gouvernance sont excellentes. Le groupe est très solide ; il est constitué de 2 PUPH, un MCUPH, et 3 PH qui développent une recherche clinique et expérimentale de niveau exceptionnel.

L'équipe a démontré par le passé sa capacité à prendre des risques et à explorer des territoires inconnus de la médecine. Ceci a abouti à des progrès exceptionnels en médecine cardiologique.

Le groupe de recherche a une activité d'enseignement en électrophysiologie très importante, à la fois localement avec des cours pluriannuels dont l'audience est internationale, et à l'étranger où les membres de l'équipe sont régulièrement invités.

- **Appréciation sur le projet**

Ce projet est dans le prolongement des travaux déjà menés par l'équipe sur le substrat des fibrillations et la resynchronisation cardiaque. Il constitue un développement important vers, d'une part, une recherche expérimentale avec l'étude de plusieurs modèles animaux notamment pour l'étude des corrélations entre l'organisation anatomique et histologique des foyers arythmogènes et le signal électrique enregistré par voie endocavitaire ou épicaudique. Des nouvelles approches d'imagerie et de cartographie du substrat et des arythmies seront développées en partenariat avec l'industrie.

L'équipe possède toutes les expertises nécessaires à la faisabilité de ce projet. A long terme ce projet devrait avoir un impact important dans le domaine de l'électrophysiologie cardiaque et la prise en charge des troubles du rythme.

Il s'agit d'une création d'un nouveau laboratoire d'électrophysiologie cardiaque à l'interface de la recherche clinique et expérimentale. Il existe une politique de gestion de moyens humains et financiers entre ces deux pôles d'activité

Le projet est très innovant, translationnel à la crête des développements technologiques et des connaissances actuelles dans le domaine des troubles du rythme et de la cardiologie. Les hypothèses sont originales, étayées par l'expertise de l'équipe et le développement de moyens d'investigation de l'activité électrique cardiaque uniques en France

- **Conclusion**

- **Avis**

Il s'agit d'une excellente équipe qui développe un projet ambitieux et innovant.

- **Points forts et opportunités**

Les principaux atouts de cette équipe sont une expérience, expertise et visibilité internationale, de fortes collaborations clinique/recherche fortes et des partenariats académiques et industriels solides et nombreux.



– Points à améliorer et risques

Le comité recommande d'augmenter le nombre et l'implication de personnels de recherche statutaires : enseignants chercheurs, chercheurs statutaires, personnels techniques. Le président de l'université s'est engagé à favoriser le recrutement de personnels de recherche dans cette équipe, un soutien de l'Inserm serait également nécessaire et justifié.

– Recommandations :

Le comité donne un avis extrêmement favorable à la création de cette équipe, à son intégration et à son développement dans un centre cardio-thoracique.

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

Equipe 1 : ADAPTATION CARDIOVASCULAIRE A L'ISCHEMIE

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	A	A

Equipe 2 : PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CIRCULATION 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	B	B	A



Equipe 3 : REMODELAGE BRONCHIQUE

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 4 : ENERGETIQUE MITOCHONDRIALE INTEGRATIVE

Note de l'équipe	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

Equipe 5 : ELECTROPHYSIOLOGIE CARDIAQUE

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+



Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la section Unités de recherche
AERES

Bordeaux, le 13 avril 2010

Monsieur le Directeur,

Je vous transmets les observations de Monsieur Roger MARTHAN, Directeur de l'Unité Inserm 885 et porteur du projet d'unité «Centre de recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux», faisant suite au rapport du Comité de visite de l'AERES.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur, à l'assurance de mes sincères salutations.

Le Vice-Président du Conseil Scientifique,

Alain BLANCHARD



Demande de Création du
Centre de Recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux
Inserm – Université Bordeaux 2

Directeur: R Marthan

Réponse au rapport AERES

Référence : EVAL-0331765P-S2110054394-UR-RPRELIM.doc

Nous avons bien pris connaissance du rapport du Comité d'Experts AERES concernant notre demande de création d'un centre de recherche mixte Inserm – Université de Bordeaux intitulé : « Centre de Recherche Cardio-thoracique de Bordeaux ».

Nous tenons tout d'abord à remercier les membres du comité pour leurs commentaires et suggestions. En accord avec l'organisation du rapport, les réponses porteront d'abord sur le Centre puis sur chacune des équipes.

Centre de Recherche – Points à améliorer et risques

1. Le caractère multisite est certainement une limite du projet du Centre

Comme nous l'avons indiqué dans le document écrit et au cours de la visite, la configuration actuelle multisite résulte, non seulement de l'absence de disponibilité immédiate de locaux uniques permettant d'héberger l'ensemble des équipes, mais aussi de la perception de l'intérêt pour le Centre d'être présent, à la fois au niveau du campus de biologie de Carreire où se trouve les plateformes, et aussi au niveau du Groupe Hospitalier Sud du CHU où se trouve le Pôle Cardio-Thoracique et la Plateforme d'Innovation Biomédicale (PTIB) (cf. réponse de l'équipe 1). Cette dernière centralise, en effet, certains plateaux techniques mis en place par l'IFR 4. Les risques engendrés par le multisite ont été, dans la mesure du possible, compensés par d'une intensification de l'animation scientifique (par rapport à celle de l'IFR4) et par la création, sur chaque site, de locaux dédiés à l'installation de chercheurs venant d'un site différent.

Cependant, en accord avec la recommandation du comité, une redistribution géographique des activités du Centre (i.e., recherche biologique d'amont / recherche clinique) sera évaluée dès le démarrage du Centre. En effet, il faut tenir compte du fait qu'il n'y aura pas, à moyen / long terme, de regroupement géographique du campus de biologie de Carreire et du Pôle Cardio-thoracique de l'Hôpital du Haut- Lévêque.

2. Identification d'axes scientifiques transversaux

Le Comité a noté « l'intégration thématique satisfaisante », « la mutualisation importante résultant de l'IFR 4 » et « les synergies potentielles entre les équipes ». De plus, les fils conducteurs évoqués comme « muscle lisse » (le cœur de l'activité des équipes 1, 2 et 3), « canaux ioniques » (celui des équipes 2, 3 et 5), « modèles animaux » (conçus dans le cadre de l'IFR 4) ou « mitochondries » (la raison de l'identification de l'équipe 4 en interaction avec toutes les autres) seront effectivement développés. Enfin, les 2 axes transversaux de l'IFR 4 « adaptation à l'ischémie des systèmes contractiles » et « remodelage vasculaire et bronchique » restent d'actualité.

En accord avec les priorités stratégiques du Centre, les axes transversaux qui seront privilégiés sont les suivant

1. Electrophysiologie et électropathologie concernant notamment l'équipe 5 et les recrutements qui sont prévus (cf. infra) ainsi que les équipes 2 et 3.
2. Remodelage des muscles lisses vasculaire systémique, vasculaire pulmonaire et bronchique correspondant aux thématiques des équipes 1, 2 et 3.
3. Dysfonction mitochondriale correspondant à une restructuration du projet de l'équipe 4 (cf. infra) et une problématique centrale des équipes 1, 2 et 3.

3. Projet de l'équipe 4

Le projet de l'équipe 4 a fait l'objet d'une restructuration qui est détaillée dans le cadre de la réponse de cette équipe.

4. Recrutement équipe 5

Un des projets majeurs du Centre, après la labellisation de l'équipe 5, est d'accompagner la mise en place, par cette équipe, d'un laboratoire d'électrophysiologie et modélisation cardiaque (cf. supra axes transversaux). Dans cette optique, plusieurs recrutements sont d'ores et déjà programmés et les contacts à l'international sont en cours.

5. Personnels techniques

Une optimisation de la répartition en interne associée à une augmentation substantielle de la dotation en personnels techniques a également contribué au choix de la constitution d'un Centre qui offre dans ce domaine, plus de possibilités que l'IFR. Ceci permettrait notamment aux équipes 3 et 5 de bénéficier de personnels techniques supplémentaires.

6. Répartition budgétaire

La règle de répartition budgétaire approuvée par le Comité Directeur a été transmise au Président du Comité de visite.

Equipe 1 – Points à améliorer et risques

1. Bien que les publications soient de bonne à très bonne qualité, leur nombre semble insuffisant par rapport aux potentiels de l'équipe et notamment par rapport aux moyens humains et techniques.

La production de l'équipe 1 (U828) ente 2005 et 2009 est rappelée ci-dessous

In terms of bibliometry, **83 original articles** have been published.

"Generalist" journals: 2 Stem Cells, 2 Am J Path, 1 J Biol Chem, 1 J Cell Mol Med, 1 FASEB, 1 Front Biosc, 2 NEJM*;

"Cardiovascular" journals : 4 Circulation, 4 Circ Res, 1 Hypertension, 2 Arterioscler Thromb Vasc Biol, 3 Cardiovasc Res, 2 J Mol Cell Cardiol, 2 Circ*

"Physiology" journals : 6 Am J Physiol ;

"Imaging, clinical or surgical" journals : 3 JACC, 6 Eur Heart J, 6 Eur J Echo, 5 Eur J Cardiothorac Surg

* publication in collaboration

Depuis la création de l'U828 en 2007, plus de 50 publications ont été produites en 3 ans

34 publications de recherche fondamentale dont 15 avec des impact factors supérieurs à 5.

16 publications de recherche clinique dont 11 avec des impact factors supérieurs à 5.

La politique de l'U828 depuis sa création est de privilégier la qualité des publications et l'objectif de publier dans des journaux de haut rang sera poursuivi.

	<i>Nombres de Publications 2007-2009</i>	<i>Impact Factor</i>
<i>New Engl J Med</i>	2	50
<i>Circulation</i>	4	14,5
<i>Journal of American College of Cardiology</i>	1	11

<i>Circulation Research</i>	3	9,7
<i>Eur Heart J</i>	4	8,9
<i>Stem Cells</i>	2	7,5
<i>Hypertension</i>	1	7,3
<i>Arterioscler Throm Vasc Bio</i>	2	7,2
<i>Cardiovascular Research</i>	3	6,1
<i>American Journal of Pathology</i>	2	5,9
<i>Journal of Molecular and Cellular Cardiology</i>	2	5,2
<i>American Journal of Physiology</i>	5	3,9

2. Les projets en interface avec la clinique sont à approfondir et devraient être plus pertinents particulièrement au regard de l'approche théorique et technique de l'équipe.

Il est mentionné dans le rapport AERES au niveau du paragraphe un « points forts et opportunité » : « L'interaction entre recherche fondamentale et recherche clinique de par la forte participation des personnels hospitaliers aux projets de recherche et de par le développement de modèles animaux (ischémie chronique chez le gros animal) en adéquation avec la situation clinique représente un point fort du projet ».

Les projets d'interface avec la clinique n'ont été que peu mentionnés durant la présentation de l'équipe par manque de temps. Trois études cliniques sont prévues dans le projet. La première dans l'ischémie critique des membres inférieurs a déjà bénéficié d'un financement de la Société Française de Cardiologie en 2007 avec deux manuscrits en cours de rédaction. Ce projet s'est prolongé par l'obtention d'un PHRC interrégional dans lequel l'équipe 1 est "core lab" pour la partie immunohistologique. La deuxième étude clinique est une étude à grande échelle impliquant les équipes 2, 3 et 4 ainsi que les services de pneumologie et de cardiologie. L'aspect énergétique du muscle squelettique ischémique a déjà pu être abordé chez les patients présentant une claudication intermittente liée à leur artériopathie des membres inférieurs. La troisième étude clinique est développée avec l'équipe de pharmaciens qui rejoint l'équipe 1 dans le projet permettant ainsi une approche pharmacologique humaine de la néo-vascularisation.

3. La localisation géographique de l'équipe, qui est relativement isolée des autres équipes de recherche biologique du centre pose des questions sur son intégration et sa capacité d'interaction avec les autres équipes du centre de recherche cardio-thoracique.

L'unité de recherche INSERM et l'équipe 1 sont implantées sur le site du Haut-Lévêque depuis plus de 30 ans maintenant. L'ensemble de l'équipe a su, au fil du temps, s'adapter à ces contraintes en créant des interactions fortes avec des centres de recherche situés sur le site de Carrière. Depuis plusieurs années dans l'IFR-4 (dont le périmètre est semblable au centre de recherche demandé), l'équipe 1 n'a jamais eu aucun problème d'intégration ou d'interaction avec les membres de l'IFR-4 malgré la localisation de l'équipe.

L'implantation de l'équipe 1 sur le site Haut-Lévêque / Xavier Arnoz, centré sur le cœur et les vaisseaux permet de créer, sur un site dédié, une entité de recherche spécifique appuyée sur une activité hospitalière importante.

Un des points fondamentaux de la structuration de la recherche au Sud est la Plateforme Technologique d'Innovation Biomédicale de Xavier Arnoz, située à quelques centaines de mètres de l'équipe 1. Celle-ci offre un plateau de matériels lourds de haute technologie particulièrement dans les domaines de la biologie moléculaire, de l'imagerie cellulaire et de l'imagerie in vivo adaptée au cardiovasculaire. Le site Sud offre d'autre part un plateau de physiologie animale : le site regroupe une animalerie gros animaux et une animalerie petits animaux ; cette dernière vient d'être réhabilitée selon les normes en vigueur. Autour de ces animaleries, il existe un plateau technique de chirurgie du petit animal équipé et bientôt 2 blocs de chirurgie du gros animal. Ces plateaux techniques sont déjà animés par des ITA de l'U828 formés à l'entretien et à la gestion des animaux et des locaux. Ces structures sont reliées par un réseau de communication à haute vitesse et des serveurs de haute capacité

L'équipe 1 est à proximité immédiate du pôle Cardiothoracique, le plus important du CHU facilitant le développement d'études cliniques ou précliniques. L'implantation d'un CIC sur le groupe Sud centré sur les pathologies cardio-vasculaires est renforcée par l'existence d'un groupe de recherche fort.

Ces atouts de proximités compensent le temps passé dans les trajets pour faciliter les interactions.

Equipe 2 – Points à améliorer et risques

Dégager les thèmes prioritaires

L'équipe « vasculaire pulmonaire » a bien noté la remarque des experts concernant le grand nombre de projets au regard du nombre d'équivalents temps-plein de celle-ci. Suivant donc les recommandations du comité, l'équipe va prioriser ses projets et va concentrer ses forces sur 3 objectifs majeurs qui semblent les plus originaux et pertinents vis-à-vis de la compétition internationale, à savoir : (1) l'étude des canaux ioniques, notamment calciques, pour laquelle son expertise internationale est reconnue depuis plusieurs années ; (2) le rôle des jonctions communicantes et la participation des ROS dans les interrelations entre cellules endothéliales et musculaires lisses ; (3) l'effet des nanoparticules de la pollution atmosphérique sur la fonction des cellules vasculaires pulmonaires .

Equipe 3 – Points à améliorer et risques

1. Déficit en chercheur et personnels techniques

Comme indiqué lors de la visite, en plus du recrutement d'un DR2 CNRS, l'équipe a déjà identifié un candidat CR2 et va poursuivre une politique d'attraction de candidats sur son projet qui a été évalué par la Comité comme très « pertinent » avec des « résultats originaux » et ouvrant des « perspectives intéressantes ».

Comme indiqué ci-dessus dans la réponse du Centre, l'augmentation du potentiel en personnels techniques est un objectif important de l'équipe.

2. Interactions avec l'équipe 4

Les travaux initiaux sur la biogenèse mitochondriale dans l'asthme ont été conduits avec l'unité 688 qui est maintenant en partie intégrée au sein de l'équipe 4 et avec laquelle les collaborations seront intensifiées (cf. réponse équipe 4).

Equipe 4 – Points à améliorer et risques

1. Intégration du projet au sein de l'équipe

Le comité a noté la logique scientifique du regroupement de chercheurs venant de 3 structures différentes. Comme l'a également noté le Comité et, en partie du fait de ce regroupement, le projet nécessite une plus grande intégration.

Le projet est maintenant recentré sur l'étude des fonctions mitochondriales normales et pathologiques dans le muscle (squelettique, lisse et cardiaque).

La fonction mitochondriale normale sera donc abordée avec les outils pour lesquels nous avons acquis une reconnaissance internationale, à savoir le développement des méthodes analytiques du contrôle métabolique (Effet de seuil, MoCA) ainsi que la mesure et la modélisation des activités mitochondriales de la cellule à l'homme. L'intérêt principal de l'ensemble de ces outils analytiques est de permettre d'aborder les propriétés nouvelles liées à l'intégration dans des systèmes complexes. Ces approches seront donc appliquées à l'identification du rôle des mitochondries dans la signalisation (calcium, ROS, biogenèse et angiogenèse), qui sont les problématiques communes à l'ensemble des équipes (cf. point 3).

Les applications en pathologie ont été limitées à deux types : (1) les maladies d'origine mitochondriale, qu'elles soient primaires (cytopathies mitochondriales) ou secondaires (toxiques, vieillissement, ischémie) et (2) les problématiques mitochondriales spécifiques aux axes thématiques du Centre (cf. point 3).

2. Pertinence de MoCA

MoCA, appliquée au cœur (CardioMoCA) permet de décrire toute modification de la fonction cardiaque de façon non-invasive et donc, in fine, pourrait être transférée en clinique humaine. Les informations obtenues permettent, par exemple, de cibler précisément l'origine d'une modification de fonction (mitochondriale ou du système contractile), tout en montrant que d'autres altérations métaboliques - même importantes - n'ont, elles, pas de retentissement sur la fonction. Parallèlement, MoCA peut révéler une toxicité médicamenteuse ou une adaptation pathologique indétectable sur mitochondries isolées (Calmettes et al., 2008, 2010).

3. Interactions avec les autres équipes

Certaines interactions anciennes ou plus récentes avec les autres équipes du Centre (souvent attestées par des publications communes) n'ont été suffisamment mises en exergue mais seront, bien sur, poursuivies et intensifiées.

C'est le cas de l'équipe 1 avec laquelle l'équipe 4 interagit depuis longtemps dans le cadre de l'IFR4 dans l'axe « adaptation à l'ischémie des systèmes contractiles ». Les travaux communs concernent principalement l'étude de la protection contre l'ischémie - reperfusion sur le modèle de cœur isolé perfusé (Garlid et al., 2006 ; Diolez et al., 2007). Plus récemment, les aspects d'énergétique des muscles du membre inférieur chez l'artéritique, en relation avec l'expression de Hedgehog et l'angiogénèse ont été développés dans le cadre d'une étude clinique.

De même avec l'équipe 2, l'équipe 4 étudie l'énergétique et la fonction cardiaque sur les modèles murins hypoxiques, par IRM (*Miroux et al.*, 2009) et par analyse MoCA (*Calmettes et al.*, 2008 ; *Calmettes et al.*, PlosOne, 2010).

Enfin avec l'équipe 3, les premiers travaux ont déjà été réalisés dans le cadre de l'axe « remodelage vasculaire et bronchique » de l'IFR4. La mise en évidence d'une biogenèse mitochondriale exagérée à l'origine des anomalies de la prolifération du muscle lisse bronchique, à l'origine d'une partie du projet de l'équipe 3, a été réalisée en collaboration avec l'U688 (*J. Exp. Med.*, 2007). La poursuite de ces travaux constitue un axe fort d'interaction entre l'équipe 3 et l'équipe 4 (cf. réponse ci-dessus de l'équipe 3).

Equipe 5 – Points à améliorer et risques***Augmenter le nombre de personnels***

Comme indiqué ci-dessus dans la réponse du Centre, l'augmentation du potentiel en chercheurs et personnels techniques est l'objectif majeur de l'équipe dans le cadre de la constitution d'un laboratoire d'électrophysiologie et modélisation cardiaque.