



HAL
open science

**I2MC - Institut des maladies métaboliques et
cardiovasculaires (ancien I2MR Institut de médecine
moléculaire de Rangueil UMRS U858)**

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. I2MC - Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires (ancien I2MR Institut de médecine moléculaire de Rangueil UMRS U858). 2010, Université Toulouse 3 - Paul Sabatier - UPS, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02033775

HAL Id: hceres-02033775

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02033775v1>

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 :

Institut des Maladies Métaboliques et
Cardiovasculaires

Sous tutelle des
établissements et organismes :

INSERM

Université Toulouse 3 Paul SABATIER

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 :

Institut des Maladies Métaboliques
et Cardiovasculaires

Sous tutelle des
établissements et organismes

INSERM

Université Toulouse 3 Paul SABATIER

Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mai 2010



Unité

Nom de l'unité : Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires

Label demandé : Unité INSERM

N° si renouvellement : U858

Nom du directeur : M.Angelo PARINI

Membres du comité d'experts

Président :

M. Bart STAELS (Lille)

Experts:

Mme Françoise ASSIMACOPOULOS (Genève)

M. Bruno FEVE (Kremlin-Bicêtre)

M. Philippe LESNIK (Paris)

M. Pierre PACAUD (Nantes)

M. Jean-Philippe ROSA (Kremlin Bicêtre)

Mme Jane-Lise SAMUEL (Paris)

M. Jean Sébastien SILVESTRE (Paris)

M. Pierre-Louis THARAUX (Paris)

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

Mme Chantal BOULANGER (CSS INSERM)

M. Yves JUILLIERE (CSS INSERM)

M. Joël DE LEIRIS (CNU)

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Pascal FERRE

Représentant(s) des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Raymond BAZIN (INSERM)

M. Bertrand PERRET (Université Paul Sabatier)

1 • Introduction

- **Date et déroulement de la visite:**

La visite a eu lieu sur deux jours et demi, les 15, 16 et 17 décembre 2009. Le président du Comité avait auparavant demandé aux experts de rédiger un bref rapport sur chacune des équipes et sur le centre lui-même, qui a servi de base après chaque présentation (30min pour chacune des 13 équipes) pour alimenter la discussion (30min). A l'issue de l'audition du Directeur et des équipes, le Comité a bénéficié d'une soirée et d'une après-midi pour finaliser les grandes lignes du rapport.

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

L' "Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires" est situé sur le site "Rangueil" de l'Université Paul Sabatier à Toulouse. Le projet résulte du regroupement de 10 équipes de l'Unité précédente (Unité Inserm 858) et de deux équipes Inserm plus une équipe Avenir venant de l'Unité Inserm 563 localisées précédemment sur le site de Purpan. Les équipes dont la thématique était le cancer rejoignent de leur côté le cancérpôle de Toulouse. Ce centre regroupe des chercheurs, enseignant-chercheurs et cliniciens travaillant dans le domaine des maladies métaboliques (obésité, diabète, dyslipidémies) et dans le domaine cardiovasculaire (thrombose, athérosclérose, cœur et rein), sachant que l'obésité et le diabète sont les premiers pourvoyeurs des maladies cardiovasculaires. Les recherches vont du plus fondamental aux aspects cliniques.

- **Equipe de Direction :**

Elle est composée d'un directeur M.PARINI Angelo et d'un directeur Adjoint M.LANGIN Dominique

- **Effectifs de l'unité : (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)	63	44
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	43	34
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	15	13
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	50	42
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	21	8
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	74	36
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	82	63



2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global:

Le projet consistant à individualiser un Centre dédié aux maladies métaboliques et cardiovasculaires au sein de l'Institut de Médecine Moléculaire de Rangueil (I2MR), créé en 2007 par l'INSERM et l'Université Paul Sabatier, constitue à l'évidence une opération des plus pertinentes. Fort de plus de 250 personnes, ce Centre, dénommé Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires (I2MC), se présente comme un ensemble de 13 équipes, fédérant, sur le Campus de Rangueil, des approches thématiques complémentaires permettant l'étude des mécanismes impliqués dans le développement des maladies métaboliques (diabète, obésité, dyslipidémies...) et de leurs principales complications cardiovasculaires (athérosclérose, thrombose, insuffisance cardiaque ou rénale, ...) avec un souci constant de développer une recherche transversale. Le niveau de publication de cet ensemble est d'ores et déjà excellent, près de 300 publications sur la période 2007-2009, dont la plupart dans des revues internationales de spécialité d'impact factor supérieur à 6, ce qui contribue à lui assurer un rayonnement national et international très significatif. Une gestion intelligente de la stratégie scientifique avec l'accueil de deux nouvelles équipes extrêmement performantes, la mutualisation et la diversification des financements, l'organisation des services communs, et l'encouragement aux collaborations transversales sont autant d'atouts favorables à la réussite de cet Institut.

- Points forts et opportunités :

Le comité tient à souligner :

- La cohérence du projet scientifique
- L'excellence de l'organisation et de la gouvernance du Centre
- La mise en place d'un Comité scientifique stratégique international
- L'existence d'un partenariat fort entre le CHU et le Centre
- L'excellence et la diversification des ressources financières
- La volonté de dynamique dans l'évolution des équipes (émergence de jeunes équipes) et dans la procédure d'accueil et de nouveaux recrutements
- Le caractère multidisciplinaire des approches
- L'importance des efforts de valorisation et des transferts.

- Points à améliorer et risques :

Le comité considère qu'un effort accru devrait être consacré à la communication, tant en interne (séminaires, animation scientifique, communication verticale, information des doctorants et post-doctorants, ...) qu'en externe (développement du site web, par exemple), à certains aspects de la gestion des carrières du personnel et de l'organisation logistique ainsi qu'à l'accroissement du nombre de post-doctorants.

- Recommandations au directeur de l'unité :

Le comité exprime un avis très positif sur l'ensemble des activités et de l'organisation du Centre. Il considère que l'équipe de direction, appuyée sur la politique de management définie en commun avec l'ensemble des équipes et validée par le Comité scientifique stratégique international, a construit un ensemble de grande qualité dont la productivité scientifique est très prometteuse. Il recommande cependant de faire un effort accru concernant l'ensemble de la communication et d'inciter les équipes à accueillir un nombre plus important de post-doctorants.



- Données de production :

(cf. http://www.aeres-evaluation.fr/IMG/pdf/Criteres_Identification_Ensgts-Chercheurs.pdf)

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	78
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	48
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	100 %
Nombre d'HDR soutenues	10
Nombre de thèses soutenues	37
Autre donnée pertinente pour le domaine (à préciser...)	



3 • Appréciations détaillées :

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

Le comité a souligné la pertinence, l'originalité, et la grande qualité des recherches des différentes équipes et leur adéquation à la thématique centrale des maladies métaboliques et cardiovasculaires. Il a également apprécié l'importance accordée aux aspects transversaux des recherches conduites au sein des différentes équipes.

La productivité des différentes équipes est excellente tant en nombre de publications (295 sur la période 2007-2009), qu'en niveau de facteur d'impact (21 Diabetes, 11 ATVB, 9 Journal of Immunology, 9 Journal of Biological Chemistry, 8 Circulation Research, 5 Journal American Society of Nephrology, 5 Cell Metabolism, 4 Stem Cells, 3 Blood, 2 Cell, 1 PNAS, 1 JCI, 1 Nature Medicine, 1 Nature Genetics). Sur la période 2005-2009, une douzaine de thèses de doctorat ont été soutenues en moyenne chaque année, grâce à une moyenne de 4,6 HDR par équipe. Il faut également noter l'importance des essais cliniques et des PHRC.

Les équipes du Centre ont de nombreuses relations contractuelles et une grande expérience du transfert (11 contrats dans le cadre de partenariats avec des PME/PMI régionales, 10 contrats industriels, 11 demandes de brevets et 4 licences). Elles sont en outre étroitement associées à la création et à l'évolution de deux entreprises de type CRO (Urosphère, Physiogenex). Ces relations ont une importance stratégique sur l'intégration professionnelle de doctorants issus du Centre.

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

La visibilité internationale de la plupart des différentes équipes est attestée par de nombreuses conférences sur invitation dans des congrès nationaux et internationaux (105 sur la période 2007-2009).

Le potentiel de formation du Centre devrait lui permettre d'accroître sa capacité à recruter, en particulier des post-doctorants (dès lors que la capacité d'accueil en termes de surface d'hébergement aura été accrue, vraisemblablement en 2011).

Globalement, la capacité des différentes équipes à répondre à des appels d'offres (17 ANR, 4 FP6 et 3 FP7 Europe) et à obtenir des financements externes (régionaux, industriels, associatifs) est excellente (75% des ressources).

Il existe également une excellente implication de la plupart des équipes dans des actions de collaborations avec des équipes étrangères, attestées par des publications communes.

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

L'organisation mise en place apparaît parfaitement réfléchi et pertinente. Elle témoigne de la qualité de la gouvernance et doit permettre d'aboutir à un fonctionnement optimal du Centre dans des conditions bien préférables à celles offertes par les structures de type département. Les différents conseils et comités mis en place (exécutif, stratégie scientifique, personnel, doctorants, hygiène et sécurité, ...), ainsi que l'existence de plateformes et de structures communes, sont de nature à optimiser la productivité scientifique du Centre. Ainsi qu'il est mentionné plus haut, un effort en matière de communication apparaît souhaitable.

Plusieurs des comités mis en place ont vocation à favoriser l'émergence d'initiatives dans le domaine de l'animation scientifique. L'émergence de nouvelles équipes est souhaitée comme en témoigne l'évolution récente de 2 groupes Avenir vers un statut d'équipe autonome (équipes 1 et 5).

On note une forte implication des enseignants-chercheurs rattachés aux différentes équipes qui représentent 20% du personnel du Centre et participent aux différentes filières des Facultés de Médecine, de Pharmacie et de Sciences de la Vie. Toutes les équipes sont rattachées à l'ED Biologie, Santé et Biotechnologies. Le directeur de l'équipe 3 est responsable du M2R Innovation pharmacologique et le directeur de l'équipe 9 de celui Physiopathologies.



- **Appréciation sur le projet :**

Les efforts de restructuration qui ont abouti au projet I2MC, les synergies qui y sont nombreuses et actives, le recrutement d'équipes, le recentrage thématique, l'originalité et la complémentarité des approches, sont autant d'atouts qui justifient la faisabilité du projet scientifique présenté. Un effort devra être envisagé pour attirer des compétences utiles au développement des thèmes abordés, dans les domaines de l'immunoinflammation ou des interactions cellulaires par exemple. Par ailleurs, il sera indispensable d'accompagner celles des équipes qui doivent améliorer leur insertion dans le Centre et les aider à s'inscrire plus largement dans la transversalité en développant des interactions positives avec les autres équipes. Ceci permettra d'éviter tout isolement qui serait préjudiciable au bon équilibre du Centre.

La politique d'affectation des moyens fait à l'évidence partie des priorités de la direction du Centre. En témoignent le mode de gestion des finances avec la mutualisation d'une part significative des dotations et des contrats, l'existence d'un magasin central, les services communs, les ressources humaines affectées aux plateaux et aux plateformes technologiques (avec un potentiel de personnel technique de 18 ETP).

La création d'un Centre dédié à l'étude des mécanismes impliqués dans le développement des maladies métaboliques et de leurs principales complications cardiovasculaires est originale sur un site où se trouvent rassemblés l'ensemble des moyens, fondamentaux et cliniques, qui sont indispensables à une recherche ayant des perspectives transversales aussi fortes. Le niveau actuel de la plupart des équipes concernées est suffisamment performant pour que la prise de risque reste dans des limites parfaitement acceptables.



4 • Analyse équipe par équipe et/ou par projet

Intitulé de l'équipe: Les cellules stroma-vasculaire du Tissu Adipeux Equipe 1

Responsable : Mme Anne BOULOUMIE

- 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)	1	0
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)	0	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	1	1.5
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)	3	0
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	3

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'équipe travaille sur la compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans l'homéostasie du tissu adipeux. Elle analyse le rôle de la plasticité du tissu adipeux et de l'inflammation chronique dans le développement de la masse graisseuse et la genèse des pathologies associées à l'obésité. En particulier, il s'agit d'une des premières équipes dans le monde à avoir identifié la présence de cellules progénitrices dans le tissu adipeux et le rôle de ces dernières dans l'adipogenèse et la régénération vasculaire (Circulation, 2004). Elle a également souligné le phénotype particulier du macrophage localisé dans le tissu adipeux (Circulation, 2008) et le rôle des lymphocytes T dans la lipogenèse (ATVB, 2009).

L'équipe publie dans les meilleurs journaux de spécialités cardiovasculaire et cellules souches (Circulation, Arterioscler Thromb Vasc Biol, Stem cells)

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

L'équipe a obtenu de nombreux financements : Il s'agit en particulier d'une équipe Avenir Inserm (obtention en 2006). Ces financements traduisent la qualité des collaborations nationales à l'intérieur du centre (ANR en collaboration avec les équipes 2, 4) et à l'extérieur du centre (ANR avec une équipe parisienne) et internationales (FP7, « Adipokines as drug target »).

L'équipe a également établi des partenariats avec l'industrie (Fabre, Clarins) révélateur du potentiel de valorisation de leur recherche

Le porteur du projet a également été co-président du congrès IFAT organisé en 2008 à Toulouse.



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

Les membres de l'équipe participent à quelques enseignements dans le Master de physiologie de l'université Paul Sabatier mais également à l'école normale supérieure de Lyon. L'équipe est organisée en trois groupes, correspondant aux trois principaux projets développés, chacun dirigé par un chercheur distinct.

L'encadrement de 5 doctorants a été assuré.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet s'inscrit dans la continuité des activités antérieures et repose sur l'expertise certaine de l'équipe. Il s'agit de définir les acteurs de la différenciation d'un certain sous-type de cellules progénitrices, d'appréhender le rôle de SDF-1 et du système nerveux sympathique, de continuer à analyser l'impact de la réaction inflammatoire et enfin d'aborder la différenciation artérioveineuse.

L'utilisation de tissu adipeux humain confère un intérêt majeur à ces travaux même si certains aspects de caractérisation phénotypique des donneurs mériteraient d'être développés. L'originalité des recherches et leur impact éventuel seraient probablement encore plus importants si le nombre de projets (au regard de la taille de l'équipe) était plus limité. La pertinence physiopathologique sur l'homéostasie du tissu adipeux reste parfois mal définie.

- **Conclusion :**

Il s'agit d'une équipe de bon niveau, maîtrisant parfaitement les concepts et les approches technologiques nécessaires à la réalisation de leur projet

- **Points forts et opportunités :**

La thématique de recherche est très originale et possède un fort potentiel de valorisation. La production scientifique est bonne.

- **Points à améliorer et risques :**

Le nombre et la qualité des publications pourraient être encore améliorés même s'il s'agit d'une équipe récente et de taille modeste (8 personnes dont 3 chercheurs statutaires Inserm). Les projets souffrent du manque d'une approche globale permettant la description des phénomènes dans le tissu adipeux humain et l'identification des mécanismes moléculaires et cellulaires. La pertinence des recherches concernant la physiopathologie du tissu adipeux doit être abordée plus directement.

- **Recommandations :**

Il est nécessaire de limiter le nombre de projets pour approfondir les thématiques les plus abouties notamment au regard de la concurrence internationale.



Intitulé de l'équipe : Facteurs de risques intestinaux, diabètes, et dyslipidémie

Responsable : M. Rémy BURCELIN

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

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Au cours de ces dernières années, l'équipe a mis en évidence un aspect important de l'action du GLP-1. Elle a montré qu'en réponse au glucose ingéré, l'intestin et le cerveau libèrent simultanément du GPL-1. L'absorption de glucose au niveau de l'intestin, active des senseurs entériques, générant un signal vers le noyau du tractus solitaire et la libération de GLP-1 agissant dans l'hypothalamus. Différents signaux nerveux générés par ce GLP-1 central modulent l'effet de l'insuline sur la production hépatique de glucose, l'utilisation de glucose par le muscle et le débit sanguin. L'équipe a également montré qu'une altération de ce signal joue un rôle dans l'établissement du diabète induit par un régime riche en graisse, indépendamment de l'obésité. L'ensemble de ces recherches suggèrent un rôle crucial du GLP-1 dans l'axe intestin-cerveau et cerveau-tissus périphériques et le contrôle de l'homéostasie glucidique.

L'équipe a également démontré un lien nouveau entre le type d'alimentation et l'état inflammatoire de certains tissus observé dans l'obésité et le diabète.

Le diabète de type 2 est accompagné d'un état inflammatoire qui joue un rôle dans l'insulino-résistance. L'origine de cette inflammation n'est pas connue avec certitude et est souvent attribuée au stress oxydatif induit par l'apport excessif de nutriments.

Les recherches de cette équipe ont montré qu'une alimentation à forte teneur en graisse enrichit la flore intestinale en bactéries Gram négative, riches en lipopolysaccharides (LPS). Ces LPS augmentent dans le sang, et induisent un état inflammatoire (via le récepteur aux LPS CD14) qui diminue la réponse à l'insuline et induit une augmentation du nombre de cellules adipeuses. Cet effet est partiellement supprimé par l'administration d'antibiotiques ou l'augmentation des fibres alimentaires.

Ces deux axes de recherche ouvrent des voies majeures à de nouvelles investigations et des sites possibles d'intervention sur l'établissement de l'insulino-résistance et du diabète de type 2.

En complément aux techniques d'exploration métaboliques dont elle disposait, l'équipe vient de développer la mesure du débit sanguin fémoral chez l'animal éveillé, qui peut être combinée avec la mesure de l'utilisation de glucose. Elle peut également analyser l'activation du système nerveux entérique et enregistrer l'activité vagale en réponse à différents nutriments. Toutes ces techniques combinées permettent une approche intégrative de l'effet des



nutriments sur le métabolisme et la plasticité tissulaire, incluant le rôle de la flore intestinale, du système immunitaire, du système nerveux autonome et central et des hormones et fait la force de cette équipe.

Ce travail à fort potentiel de valorisation a donné lieu à 2 brevets, à une collaboration avec l'industrie (Nestlé, Danisco, MSD), ainsi qu'à des contrats d'interface hospitalière. Ces recherches ont donné lieu à plus de 30 publications dont une grande partie dans des journaux de haut niveau (Diabetes, Faseb J, Diabetologia, Endocrinology). 16 publications d'excellent niveau sont directement liées au projet de l'équipe.

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

L'importance de la contribution de l'équipe à la compréhension du rôle de la flore intestinale dans l'établissement de l'état inflammatoire et le diabète est attestée par des invitations régulières dans des congrès nationaux (ALFEDIAM, SFE, SFN) et internationaux (EASD, ADA, ECO, Keystone Symposia).

Le responsable d'équipe est membre de l'editorial board de Endocrinology et reviewer dans des journaux de très bon niveau (Diabetes, Diabetologia, Journal of Clinical Investigation).

L'équipe a accueilli trois chercheurs experts dans le domaine des mécanismes moléculaires et cellulaires du transport des lipides. Elle assure la formation de 4 doctorants. Un immunologiste spécialisé dans la cellule dendritique rejoindra également l'équipe.

Le financement de l'activité est assuré par des contrats nationaux (ANR, PNRD), régionaux et européens (FP7 Europe, EASD).

On note de nombreuses collaborations avec d'autres équipes de l'Institut autour de projets transversaux ou avec des équipes nationales d'expertise complémentaire.

Le transfert vers la clinique est attesté par 2 contrats d'interface.

Des collaborations ponctuelles avec des équipes internationales sont attestées par des publications dans des journaux de très haut niveau (Cell, Diabetes).

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

Trois chercheurs spécialisés dans le domaine du transport des lipides, en particulier du cholestérol, rejoignent l'équipe et permettront d'assurer la partie consacrée aux mécanismes cellulaires d'absorption des lipides. L'équipe collabore avec des chercheurs spécialisés dans la microbiologie, l'immunologie et l'analyse de la structure des LPS.

Le projet nécessitant l'utilisation de souris « germ free », 2 isolements permettant l'étude simultanée d'une soixantaine de souris ont été acquis.

Le responsable de l'équipe participe à l'enseignement d'un master.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet présenté poursuit et étend le projet précédent sur l'origine et le mécanisme de l'inflammation observée dans le diabète de type 2. Après avoir démontré qu'un régime riche en graisses augmente l'état inflammatoire dans certains tissus et mis en évidence le rôle causal des LPS originaires de la microflore intestinale dans ce processus, le groupe propose :

- D'identifier d'autres produits de la flore intestinale ou tissulaire pouvant jouer un rôle dans l'inflammation.
- D'étudier le rôle de ces produits, définis comme « métafacteurs », sur l'inflammation, le métabolisme des lipides par l'intestin, l'insulino-résistance de différents tissus, le débit sanguin et l'adipogenèse, en particulier en colonisant l'intestin de souris « germ free » par ces facteurs.
- D'initier une étude chez des enfants obèses pour corrélérer le niveau des LPS et des lipides après un repas contrôlé avec le degré d'obésité

C'est un projet intéressant et ambitieux avec des perspectives d'applications thérapeutiques. Il est réalisable grâce aux techniques maîtrisées et par l'équipe et les différentes plateformes disponibles pour les investigations



métaboliques du rongeur, ainsi qu'à une bonne synergie avec d'autres groupes de l'I2MR (I2MC), en particulier les équipes 1,3 et 4 et d'équipes spécialisées dans des domaines complémentaires.

La prise de risque est calculée, de nombreux outils nécessaires à la réalisation du projet étant déjà disponibles (souris transgéniques ou « germ free », E Coli-GFP, analogue fluorescent du cholestérol etc).

Les points forts de ce projet sont une direction claire et une vision à long terme des investigations proposées, une bonne complémentarité entre expériences in vivo et in vitro pour répondre aux questions posées, un excellent réseau de compétences et des développements proposés également chez l'homme. La taille de l'équipe et la complémentarité des domaines de compétence assurent une excellente faisabilité à ce projet.

Tous les éléments du projet sont financés ou en voie de l'être.

- **Conclusion :**
 - **Points forts et opportunités**

Cette équipe de renommée internationale a montré son dynamisme et sa créativité en publiant régulièrement des travaux qui proposaient une nouvelle vision de la physiopathologie de l'obésité et de l'insulino-résistance. Elle poursuit son activité en proposant un projet inventif et ambitieux qui a toutes les chances d'atteindre la plupart de ses objectifs.

- **Points à améliorer et risques**

Il n'y a pas de commentaires majeurs.

- **Recommandations**

On ne peut que recommander à cette équipe de continuer comme elle l'a fait durant les quatre dernières années en essayant peut-être de publier certaines de ses données dans des revues généralistes à très fort facteur d'impact.



Intitulé de l'équipe : Sécrétions Adipocytaires, Obésités et Pathologies Associées

Responsable : M. Philippe VALET

- **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	4
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	2	2
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	1	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	3,4	3,4
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	2	2
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	8	6
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	5	5

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

La recherche menée par l'équipe 3 a toujours su rester d'une forte originalité et d'une forte cohérence : en premier lieu, l'originalité est importante pour les trois thématiques centrales abordées par l'équipe, qui a réalisé de fait une bonne partie des travaux pionniers dans les domaines considérés. La cohérence thématique doit également être mise en exergue : les programmes scientifiques concernant la sécrétion d'H2O2 et d'aldéhydes par les amines oxydases, de LPA par l'autotaxine, et de l'apéline concernant tous les trois des aspects sécrétoires originaux de la cellule adipeuse. L'équipe a su développer aussi bien des programmes de biologie cellulaire, d'expérimentation sur modèles animaux soumis à des manipulations nutritionnelles, hormonales, pharmacologiques, génétiques ou transgéniques, que des aspects d'investigation clinique. La production scientifique de l'équipe au cours de la période passée est donc d'une forte originalité, mais aussi d'une très grande qualité, ce qui s'est traduit depuis 2005 par une somme de 62 publications originales, dont 6 avec un IF supérieur à 10, et 25 articles avec un IF entre 5 et 10. L'équipe a par ailleurs produit 11 revues, et a été invitée 19 fois pour des conférences plénières à des congrès nationaux ou internationaux. On peut relever parmi les publications originales les plus marquantes : J Biol Chem, Am J Pathol, Diabetes, Cell Metabolism, Faseb J, Mol Psych, Mol Cell Biol, J Clin Invest, Endocrinology.

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

En terme d'encadrement scientifique, trois thèses ont été soutenues au cours des années passées, et 5 sont en cours. Deux chercheurs post-doctoraux sont actuellement sur le profil. Le personnel technique inclut 4 personnels statutaires (3 INSERM, 1 IATOS) et 2 personnels contractuels en CDD. Le retentissement national et international des travaux de cette équipe au cours des années passées est certain, comme en témoignent les invitations à des conférences de plusieurs seniors de l'équipe (Endocrinology and Metabolism Seminars, Harvard, Boston ; International Amine oxidase Workshop, Rotterdam ; Conférences de L'Université de Lausanne ; European Congress on Obesity, Genève ; Société Française d'Endocrinologie, Nice ; International Symposium on Regulatory Peptides...), et son attractivité pour des stagiaires post-doctorants. Il faut par ailleurs souligner la capacité de l'équipe à obtenir de façon très régulière des financements régionaux, nationaux ou internationaux (CTP, APRTT, INCa, PNRANH, PHRC national, ANR), dans le cadre de financements institutionnels ou industriels, qui représentent plus de 80 % des ressources de fonctionnement. De nombreuses collaborations locales, nationales et internationales sont également effectives et productives. Un point à souligner est la très forte implication de cette équipe, et en particulier de son responsable, dans l'enseignement supérieur de 2ème et 3ème cycle. Le responsable de l'équipe 3 sera en particulier le directeur



de l'École Doctorale Biologie, Santé et Biotechnologies de l'Université de Toulouse selon le plan AERES 2011-2014. Les trois enseignants-chercheurs de l'équipe sont en outre impliqués en tant que responsables de formations de M1 et M2 très attractives, et vraisemblablement essentielles pour les formations professionnalisantes en biologie au niveau de la région : on peut ainsi mentionner la responsabilité majeure de 3 des seniors de l'équipe le M2 recherche d'innovation pharmacologique, le M2Pro de Bioingénierie et le CNAM. Le souci de valorisation de la recherche est également présent à travers les activités de transfert auprès d'industriels (Institut de Recherche Servier, Laboratoires Pierre Fabre, Sanofi-Aventis...) et l'établissement de deux brevets sur deux des trois thématiques développées par l'équipe.

- **Appréciation sur le projet**

Le projet proposé par l'équipe 3 pour la période 2011-2014 s'inscrit dans le prolongement logique du précédent quadriennal, puisqu'il reprend et approfondit les trois thématiques abordées dans l'activité passée. Le projet sera en particulier renforcé par l'arrivée d'un jeune professeur associé spécialisé dans le contrôle du métabolisme énergétique. La faisabilité excellente du projet doit ainsi être soulignée puisque la quasi-totalité des modèles cellulaires et animaux sont déjà disponibles et maîtrisés, et que les approches méthodologiques employées sont disponibles soit au sein de l'équipe elle-même, soit sur les plateformes de l'institut (phénotypage métabolique), soit s'inscrivent dans le cadre de collaborations intra-institut (5 collaborations avec 5 équipes différentes), nationales et internationales. Deux préoccupations majeures semblent être au cœur des programmes envisagés : d'une part le souci de progresser dans la connaissance de l'implication des facteurs sécrétés étudiés dans le contexte de la physiopathologie de l'insulinorésistance, du diabète de type 2, et de l'obésité ; d'autre part le souhait évident de développer réellement le domaine applicatif thérapeutique (substrats ou inhibiteurs enzymatiques, agonistes ou antagonistes de récepteurs à 7 domaines transmembranaires), en particulier en relation forte avec des entreprises de biotechnologie ou de l'industrie pharmaceutique, mais aussi avec le milieu académique, y compris étranger. Il s'agit là manifestement pour cette équipe d'un enjeu capital, et il est d'ores et déjà envisagé des études pilotes d'intervention chez l'homme normal ou diabétique.

- **Conclusion :**

Il s'agit de façon évidente d'une excellente équipe

- **Points forts et opportunités :**

La qualité, l'originalité, la quantité et l'excellence de la production scientifique sont autant de points forts. On note également le dynamisme des encadrants, et en particulier du leader de l'équipe ainsi que la très forte cohérence du projet de l'équipe, avec de nombreux aspects prometteurs. L'implication de l'équipe dans la politique régionale de formation par la recherche est très forte. Il existe de nombreuses collaborations et partenariats, y compris industriels. La qualité et la faisabilité du projet sont excellentes.

- **Points à améliorer et risques**

Il n'y a pas de commentaires majeurs.

- **Recommandations :**

L'effectif nécessaire pour mener à bien certains aspects de l'investigation clinique devra sans doute être renforcé.



Intitulé de l'équipe: Laboratoire de Recherche sur les Obésités

Responsable: M. Dominique LANGIN

- **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	8
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	3	3
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	3	2
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	4	4
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	4	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	2	2
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	9	7

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

La recherche menée par l'équipe 4 est à la fois originale et de premier plan. Cette équipe travaille de longue date sur le rôle des lipases dans le contrôle de la lipolyse, et a continué à caractériser l'implication physiologique et pathologique des deux enzymes essentielles de la lipolyse, la LHS et l'ATGL, en particulier dans les adipocytes humains. Un second aspect a concerné des protéines essentielles du métabolisme adipocytaire, essentiellement les protéines découplantes UCP, le corégulateur transcriptionnel PGC-1-alpha, et la protéine PRDM16. Il a ainsi été démontré que PGC-1alpha est requis pour l'induction de la glycérol-kinase, ce qui permet de limiter la libération des acides gras en favorisant la réestérification des acides gras. Par ailleurs, l'utilisation d'un modèle transgénique surexprimant la protéine UCP3 humaine sous contrôle de son propre promoteur a mis en évidence un phénotype de résistance à l'obésité, dont les mécanismes ont été analysés. Enfin, une facette majeure du programme scientifique, dont une part importante s'inscrit dans la collaboration de cette équipe avec un laboratoire tchèque, est consacrée à l'adaptation du tissu adipeux à des programmes diététiques de réduction pondérale. Une partie importante de ces travaux s'intéresse aux contributions respectives de la restriction calorique et de la réduction pondérale, et aux variations qualitatives des macronutriments, dans les modifications des profils d'expression génique du tissu adipeux humain évaluées par des approches de transcriptomique.

La production scientifique de l'équipe au cours de la période passée est donc très importante et de grande qualité, principalement dans des revues de spécialité. On recense depuis 2005 87 articles originaux. On relève parmi les publications originales les plus marquantes : ATVB, Am J Pathol, Diabetes, Cell Metabolism, FASEB J, JCEM, Cancer Res, Circulation. L'équipe a par ailleurs produit 17 revues ou chapitres d'ouvrage

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

En terme d'encadrement scientifique, trois thèses ont été soutenues au cours des années passées, et 2 seront soutenues en 2009 et 2010. Cinq chercheurs post-doctorants sont passés dans l'équipe sur des durées de 2 à 3 ans. Le personnel technique inclut 4 personnes (3 INSERM, 1 IATOS). Un jeune chercheur a été recruté à l'INSERM en 2008. Les restructurations programmées permettront de renouveler et remplacer une partie du personnel encadrant (arrivée d'une MCU).

Le retentissement international des travaux de cette équipe au cours des années passées est important, comme en témoignent les invitations à des conférences internationales y compris prestigieuses (Gordon Research Conference, EASO, Nobel Symposium, EASD...) du porteur de projet, et le passage de plusieurs stagiaires post-



doctorants. L'équipe dispose d'une forte capacité à obtenir de façon très régulière des financements régionaux, nationaux (participation à 3 ANR) ou internationaux, dans le cadre de financements institutionnels ou industriels (GSK, YSL). Une mention particulière doit porter sur l'obtention très régulière de financements européens (programmes HEPADIP, DIOGENES, et MolPAGE). De nombreuses collaborations locales, nationales et internationales sont également effectives, dans lesquelles existent des partenaires scientifiques prestigieux.

De nombreuses personnes au profil de cette équipe participent à l'enseignement de diverses disciplines au sein de la faculté de Médecine (Physiologie, Nutrition, Biologie Moléculaire, Biochimie, Chimie, Médecine du Sport), en Faculté de Sciences (Physiologie humaine et animale, Pharmacologie), et en Faculté des Sports et d'activité Physique (Physiologie, Nutrition...).

Le souci de valorisation de la recherche est également présent à travers les activités de transfert auprès d'industriels (GSK, YSL). En se basant sur les données du transcriptome et du sécrétome provenant du tissu adipeux dans son ensemble ou des différents types cellulaires qui le composent, l'équipe 4 est par ailleurs impliquée avec l'équipe 1 dans un vaste projet applicatif dont l'objectif principal est la mise au point de nouveaux outils diagnostiques dans le domaine du diabète et de l'obésité.

- **Appréciation sur le projet:**

Le projet global l'équipe 4 pour la période 2011-2014 consistera à évaluer de nouveaux aspects du métabolisme adipocytaire et musculaire squelettique, et à étudier le dialogue entre voies métaboliques et inflammatoires dans le tissu adipeux. La modulation de la libération ou de l'utilisation des acides gras par l'adipocyte constitue une stratégie originale pour tenter d'améliorer la sensibilité tissulaire à l'insuline. Dans un premier volet, à l'aide d'approches de biologie cellulaire, il est proposé de poursuivre l'analyse du rôle de PGC-1alpha et de PPAR-alpha sur le flux net d'acides gras libérés par la cellule adipeuse, et des fonctions de l'HSL et de l'ATGL sur les voies et gènes régulés par ces deux enzymes. Un deuxième volet sera consacré au dialogue entre voies métaboliques et inflammatoires au sein du tissu adipeux, avec trois approches distinctes : 1) analyse de l'effet d'un agent antilipolytique, l'acide nicotinique, sur la sensibilité à l'insuline d'individus obèses 2) Analyse du phénotype de souris hétérozygotes HSL +/- et ATGL +/-, ou d'animaux traités par un inhibiteur spécifique de LHS, en particulier en terme d'inflammation du tissu adipeux, de production d'adipokines et de sensibilité à l'insuline. 3) Le rôle de HSL et ATGL dans le dialogue entre adipocytes et macrophages sera également étudié. Enfin, le troisième volet du projet sera consacré aux rôles des lipases dans les phénomènes de lipotoxicité musculaire squelettique et l'insulinorésistance : il s'agira de préciser le rôle de la HSL et de l'ATGL musculaires squelettiques dans des pathologies telles que le diabète et l'obésité. De façon simplifiée, cette problématique sera abordée à la fois par des approches in vitro de culture primaire de myotubes humains, et in vivo, notamment dans des modèles transgéniques surexprimant la HSL ou la CGI-58 de façon ciblée dans le muscle squelettique.

- **Conclusion :**

Il s'agit de toute évidence d'une excellente équipe

- **Points forts et opportunités**

L'équipe est de très grande qualité, porte des travaux originaux, avec une quantité de production scientifique très importante, qui reste cependant essentiellement de spécialité. L'équipe fait preuve d'un grand dynamisme, ses travaux ont un bon retentissement international, et sont très régulièrement communiqués à haut niveau, en particulier à travers son responsable. Il faut souligner en particulier la très forte volonté de concrétiser les aspects d'investigation clinique, qui viennent compléter de façon très cohérente les approches plus fondamentales de biologie cellulaire et d'investigation sur des modèles animaux transgéniques, nutritionnels, et pharmacologiques. Il faut par ailleurs souligner l'implication majeure du responsable de l'équipe dans le développement de la politique locale de recherche, avec le souci d'une interface clinico-biologique très solide et construite. Il existe par ailleurs de nombreuses collaborations et partenariats, y compris industriels.

Le projet envisagé est de très bonne qualité, ambitieux, et d'excellente faisabilité en regard des moyens disponibles.

- **Points à améliorer et risques**

Il n'existe pas de risque majeur. On peut regretter peut-être l'absence de publications à très fort impact et l'absence de sujet "émergent"



– Recommandations

Afin de renforcer encore la valeur des travaux scientifiques de cette équipe, il est suggéré de soumettre ses travaux à des revues généralistes de très fort impact. Enfin, la masse critique de cette équipe devrait lui permettre de proposer dans les années à venir une thématique innovante émergente.



Intitulé de l'équipe : Lipoprotéines de Haute Densité (HDL) et Athérosclérose: Fonctions Métaboliques et Vasculaires

Responsable : M. Laurent MARTINEZ et Mme Muriel LAFFARGUE

- **Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) : Il s'agit d'une nouvelle équipe.**

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

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

Les projets de cette équipe portent sur le rôle de la voie F1-ATPase comme récepteur de l'apoA-I, protéine majeure structurante des HDL. Cette équipe est leader dans ce domaine, elle est à l'origine de la découverte et de la caractérisation de ce récepteur hépatique. Ces travaux publiés en 2003 dans Nature ont eu un très fort impact dans la communauté scientifique travaillant sur le métabolisme des HDL. En effet l'utilisation des propriétés athéroprotectrices pléiotropes des HDL, dans une perspective thérapeutique représentent une étape prometteuse dans la lutte contre les maladies cardio-vasculaires. Depuis l'équipe s'est attachée à mieux caractériser la voie F1-ATPase en identifiant des partenaires moléculaires (P2Y13) et leur implication in vivo dans le transport inverse du cholestérol, le transport des lipides biliaires et l'athérosclérose, ces données très originales sont en cours de publication. De plus, l'observation de l'expression de la F1-ATPase à la surface d'autres types cellulaires a généré d'autres projets internes et collaboratifs très originaux. Parmi ces cellules, il faut noter l'expression de la F1-ATPase à la surface des cellules tumorales, son identification comme cible des lymphocytes α/α et l'identification de l'effet immuno-modulateur de l'apoA-I. Ce travail issu d'une collaboration locale a été publié dans plusieurs journaux d'immunologie dont le plus prestigieux (Immunity). De même l'étude du rôle de la F1-ATPase présente à la surface des cellules endothéliales a permis de montrer le rôle athéroprotecteur de l'axe apoA-I /F1-ATPase contre l'apoptose endothéliale proposant ainsi des bases moléculaires à l'association protectrice des HDL à la dysfonction endothéliale. Au cours de ce quadriennal, il faut signaler la collaboration fructueuse sur le site de Purpan avec une chercheuse CR1-CNRS spécialisée dans la signalisation des récepteurs couplés aux protéines G. La complémentarité des thématiques est à l'origine de son intégration dans l'équipe en tant que co-responsable, renforçant ainsi le potentiel d'expertise dans la signalisation cellulaire. La présence dans l'équipe d'un PU/PH expert dans le domaine du risque cardiovasculaire associé aux lipoprotéines, permet d'assurer une recherche clinique de pointe dont l'objectif est de définir de nouveaux déterminants moléculaires (biologiques ou génétiques) associés aux fonctions et concentrations de HDL. A l'actif de l'équipe, il faut noter de solides coopérations avec les épidémiologistes de l'INSERM U558, avec l'accès à des cohortes très importantes, de nombreuses publications et l'identification d'un nouveau marqueur du risque cardiovasculaire associé à l'apoA-I (brevet en cours). La productivité de l'équipe est très importante (41 publications entre 2005 et 2009) avec des publications régulières dans les meilleurs journaux généralistes et de spécialité (Immunity, Circulation, Circ Res, ATVB...). On note 11 publications dans des revues à facteur d'impact supérieur à 6, et 4 publications dans des revues à très fort facteur d'impact supérieur à 10. Cette excellente bibliométrie est pour l'essentiel, le produit de projets intra-équipes.



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

L'équipe 5 est une émergence du groupe INSERM-avenir affilié à l'unité INSERM 563 qui a été encouragé par le comité scientifique de l'I2MR à intégrer le nouvel institut I2MC. Cette équipe s'est étoffée autour de 2 responsables ; elle comprend 6 chercheurs permanents dont 3 chercheurs (EPST), 2 hospitalo-universitaires et 1 praticien hospitalier. Quatre membres de l'équipe sont titulaires de leur HDR. Un chercheur post-doctorant, 4 doctorants et 3 techniciens/ingénieurs (2 temps pleins) complètent cette équipe. L'intégration dans le futur I2MC de Toulouse s'inscrit parfaitement dans la thématique de l'institut axée sur les maladies cardiovasculaires et les facteurs de risques métaboliques. L'équipe pourra ainsi bénéficier des plateformes techniques de l'IFR 150 en particulier, la transgénése, l'imagerie, la protéomique et la lipidomique. Les membres de l'équipe sont impliqués dans l'enseignement et la formation des étudiants : 6 étudiants ont obtenus leurs thèses dans le dernier quadriennal, et quatre sont en cours de thèse aujourd'hui. La capacité à répondre aux appels d'offres de l'équipe est très importante, avec des contrats binationaux (ANR-BMBF), nationaux (ANR, ANRS, PHRC), régionaux, et des financements du secteur privé (GSK) ou du secteur caritatif (Fondation de France). 12 présentations dans des conférences de premier plan, et la publication d'articles didactiques soulignent la bonne communication de l'équipe. Les nombreuses collaborations sur site avec les équipes 9, 10,11 et 12 augurent d'une excellente intégration sur le site. De même les collaborations ciblées avec des partenaires complémentaires de leurs activités (Grande Bretagne, Belgique, Suisse, Italie, Finlande) se sont concrétisées par 6 publications et reflètent l'excellent management des projets. Il faut également noter la volonté de valorisation de la recherche avec le développement de 5 brevets dont 2 en cours.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :** Cette dimension est appréciée dans les commentaires sur l'institut.
- **Appréciation sur le projet :**

Le projet est extrêmement prometteur, il porte sur la compréhension des propriétés métaboliques et vasculaires des HDL et de l'ApoA-I afin de proposer de nouvelles cibles thérapeutiques dans la prévention de l'athérosclérose. Les stratégies de recherche sont transversales (mécanismes moléculaires, physiopathologie, diagnostique et clinique), elles sont dans la continuité des découvertes antérieures. D'un point de vue mécanistique, l'équipe a pour objectif de caractériser les mécanismes de transport de la F1-ATPase à la surface cellulaire, d'identifier les partenaires moléculaires de la F1-ATPase au niveau hépatique et endothélial et d'identifier de nouveaux agonistes de P2Y13. D'un point de vue physiopathologique, la validation des fonctions vasculaires de la F1-ATPase et des PI3K sera évaluée sur des modèles de souris génétiquement modifiées et des mini-porcs. D'un point de vue clinique, La validation de variants génétiques de P2Y, et de modulateurs plasmatiques de la F1-ATPase (ASMO) associés aux taux de HDL est en cours d'étude. Ces projets sont de part leur complémentarité, leur originalité et la stratégie conduite, susceptibles d'aboutir à une production scientifique de très bonne qualité avec potentiellement la découverte de nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques.

- **Conclusion :**
 - **Points forts et opportunités**

L'équipe est structurée par des chercheurs aux compétences complémentaires favorisant des approches transversales. La recherche et les projets sont cohérents, originaux et focalisés. La production scientifique est excellente. L'insertion de cette équipe expérimentée représente un atout pour l'ensemble de l'institut offrant un vrai potentiel synergique avec les autres équipes. Les autres atouts de cette équipe sont sa capacité à obtenir des financements, à stimuler des collaborations, nationales et internationales et à poursuivre une recherche innovante.

- **Points à améliorer et risques**

Il n'y a pas de commentaires majeurs.

- **Recommandations**

Il n'y a pas de recommandation notable, sinon de poursuivre les projets avec la rigueur et la cohérence déjà démontrées dans les années précédentes.



Intitulé de l'équipe : Remodelage Cardiaque : Aspects Physiopathologiques et Nouvelles Thérapeutiques

Responsable : M. Angelo PARINI

- 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)	4	4
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	2	2
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	1	1
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	2,5	2
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)	6	4
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	4	6

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

Le responsable de l'équipe 6 a, en 2005, ré-orienté sa thématique en initiant un projet de physiopathologie cardiaque à visée thérapeutique et axé sur le rôle du stress oxydatif dans les lésions et/ou réparations cardiaques.

Une des originalités est de focaliser les travaux sur le rôle de la monoamine oxidase A (MAO A) dans la production des radicaux libres de l'oxygène, se distinguant ainsi des approches classiques ciblant les NO synthases ou les NADPH oxidases. Parmi les résultats majeurs, on soulignera la mise en évidence du rôle délétère des H₂O₂ produit par la MOA. Cette réponse s'oppose aux rôles trophiques de la sérotonine à concentration physiologique qui met en jeu les récepteurs 5HT. Un autre fait intéressant est la démonstration de l'importance des MAO-A dans le remodelage cardiaque lié à la sénescence. Ces résultats ont conduit les chercheurs de l'équipe à construire un modèle animal de souris surexprimant la MAO-A dans le cœur, le phénotype obtenu d'intérêt, valide l'hypothèse de départ et ouvre des perspectives passionnantes. Ainsi, les résultats acquis constituent les fondations d'une stratégie prometteuse, en particulier aux plans thérapeutiques et de prévention de l'insuffisance cardiaque.

L'autre axe remarquable et d'intérêt concerne l'impact du stress oxydatif dans le faible rendement des thérapies cellulaires de l'IC. Il est démontré que le bénéfice du prétraitement par la mélatonine (anti-oxydant) des cellules mésenchymateuses à greffer s'applique aux traitements des insuffisances cardiaque et rénale, via la prévention significative de la mort cellulaire du greffon. Un autre résultat d'importance est de démontrer que l'intérêt thérapeutique de la greffe de cellules mésenchymateuses issues de la moelle osseuse et prétraitées porte principalement sur remodelage fibrotique cardiaque via les échanges intercellulaires et le contrôle de l'activité collagénolytique des fibroblastes. Les résultats acquis dans ce domaine permettent la mise en œuvre de protocole clinique intégrant le prétraitement des greffons.

Ainsi, l'équipe a une très bonne production scientifique (25 articles au cours des 4 ans, dont Circ Res, Faseb, Stem cells, Cardiovasc Res, JMCC, AJP, BBRC) dans les meilleurs journaux de la spécialité, ce qui permet aux jeunes de soutenir leurs thèses dans de bonnes conditions (5 thèses soutenues, 4 en cours). Il est relevé cependant une part notable de papiers collaboratifs. Par ailleurs, nous soulignerons l'excellente activité de transfert et la valorisation via les PHRC et les études cliniques



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

Le responsable est Directeur du CR IZMR, son expertise dans le champ de la sérotonine et des MAO mais aussi de la thérapie cellulaire est reconnue aux plans national et international. En témoignent les communications (16 en 2 ans) allant de conférences invitées (Children hospital à Harvard, Université de Florence) aux communications invitées ou sélectionnées dans le cadre de congrès internationaux (AHA), Européen (Bologne, Athènes) ou Nationaux dans le domaine de la thérapie cellulaire et/ou de la physiopathologie musculaire.

L'équipe a su recruter de jeunes chercheurs statutaires (dont une CR2 Inserm) et va accueillir un autre enseignant chercheur (MCU) ; 6 post-doc dont 2 nationaux ont participé ou sont impliqués (4) dans les projets (dont un CDD Inserm), reflétant la très bonne attractivité de l'équipe.

Le groupe dispose de financements adéquats et récurrents via des contrats nationaux (ANR, PHRC), caritatifs (fondation de la recherche médicale), régionaux, européen (FP7) et via des activités de valorisation. Cette palette de financement est un bon reflet de leur capacité à répondre aux appels d'offres.

L'équipe réalise ses projets en s'appuyant sur des collaborations choisies sur la base des expertises complémentaires qu'elles soient locales (voir projets transversaux), nationales (réseaux de thérapie cellulaire par ex Nantes ou de Marseille) ou internationales (équipes Bostonienne et italienne dans le domaine du stress oxydatif).

Enfin, la politique de valorisation et de transfert vers la clinique est remarquable comme le met en exergue un essai de thérapie cellulaire chez l'Homme.

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

L'équipe, dirigée par un PU-PH cardiologue de formation, s'appuie sur les compétences complémentaires des jeunes chercheurs statutaires (système 5HT et MOA, d'une part, physiopathologie cardiaque et biologie moléculaire d'autre part) ou sur des hospitalo-universitaires, et bientôt d'un enseignant chercheur (axe de thérapie cellulaire). Le responsable coordonne avec un grand dynamisme l'équipe, tout en laissant la responsabilité des projets aux chercheurs plus jeunes. Ces dernier(e)s signent depuis peu en position de senior ce qui met en exergue leur part dans la conduite des recherches. La poursuite de la mise en valeur de ces compétences sera un atout pour l'équipe. Les membres du groupe communiquent de façon adéquate via la participation aux congrès, l'animation scientifique.

Le Comité souligne que le responsable d'équipe assume (ITMO CMN) ou a assumé (Section CNRS, FRM, ANR genopat) d'importantes responsabilités de conseil et/ou de décision de politique de la recherche aux plans national et régional.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet de l'équipe 6 entre dans la phase d'exploitation des modèles créés et des pistes initiées récemment. Comme dans le passé, le projet se décline en 2 thèmes. L'axe physiopathologique porte sur les mécanismes impliquant les ROS produits par les MAO, mais il s'oriente vers la caractérisation de la source cellulaire de sérotonine et des conséquences pathogènes ou non (source endothéliale versus plaquettaire), et vers l'importance de la voie MAO-A dans les problèmes de la sénescence. L'exploitation du modèle de souris transgénique permettra, outre la définition des nouvelles voies de signalisation, le criblage de molécules nouvelles comme de traitements validés et donc, d'amplifier l'activité de valorisation.

Une autre des forces du projet est l'axe dédié à la thérapie cellulaire qui entre dans sa phase d'application clinique (MESAMI-2). Dans sa part fondamentale, l'objectif est de définir d'un côté les mécanismes autocrine paracrine mis en jeu par les cellules greffées et d'un autre, les cibles cellulaires précises (endothéliales, précurseurs endothéliaux, myocytes ou fibroblastes, cellules souches). Un autre but est de développer, via une stratégie d'ingénierie tissulaire, de nouveaux outils (feuille), qui s'appuie sur les expertises acquises lors du précédent quadriennal (remodelage MEC, échanges intercellulaires) etc

La mise en place de projets transversaux avec les autres équipes du CR s'appuie sur des bases scientifiques très pertinentes (apeline, cœur et diabète ou thérapie cellulaire dans le contexte de l'insuffisance rénale) et constitue une base de synergie certaine.

Le dossier et la présentation orale font émerger une structuration et une hiérarchie fortes des étapes de recherches proposées. Le développement et l'acquisition récents des outils nécessaires (modèles animaux, accès aux



équipements) illustrent sans conteste la faisabilité du projet. En outre la taille de l'équipe ainsi que sa composition reflète une politique réaliste et réfléchie d'affectation des moyens

- **Conclusion :**

En résumé l'équipe 6, qui apparaît solide et inventive, développe une excellente recherche transversale dans le domaine de la physiopathologie cardiaque.

- **Points forts et opportunités**

Un des points forts est la cohérence thématique des deux axes de recherches, l'un sur les mécanismes de production des ROS l'autre dans sur la thérapie cellulaire via la protection des greffons vis à vis des ROS.

Cette équipe a montré son dynamisme et sa créativité, elle poursuit avec un projet inventif et ambitieux et elle se donne via sa politique de recrutement et de financement toutes les chances d'atteindre la plupart de ses objectifs.

- **Recommandations**

Le comité suggérerait d'initier une politique incitative de publications dans des revues de renommée exceptionnelle

Intitulé de l'équipe : Obésité et Insuffisance Cardiaque : Approches Moléculaires et Cliniques

Responsable : M.Philippe ROUET et M. Michel GALINIER

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

	D ans le bilan	D ans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	2	1
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	2	2
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	1	1
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	0	0 ,50
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)	3	5
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	3

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

L'équipe travaille sur 2 axes de recherche, d'une part l'étude des conséquences de l'obésité sur le transcriptome et le métabonome cardiaque et d'autre part, sur l'identification de nouveaux biomarqueurs de l'insuffisance cardiaque chez l'homme.

Les travaux du 1er axe ont conduit à la mise en évidence d'une nouvelle apolipoprotéine ApoO surexprimée dans le cœur de patients diabétiques (JBC 2006). Des lignées cellulaires surexprimant ApoO et des souris KO ont été développées. Un rôle de l'ApoO dans la lipoapoptose a pu ainsi être montré. In vivo, la surexpression de l'ApoO dans le cœur de souris induit un phénotype atypique avec réduction du diamètre ventriculaire gauche et trouble de la conduction. L'intérêt de l'ApoO comme nouvelle cible dans la prévention de l'accumulation lipidique et le développement de l'insuffisance cardiaque associée à l'obésité et au diabète fait actuellement l'objet d'une demande de dépôt de brevet (2009).



Dans le second axe de recherche, plusieurs signaux spécifiques ont été identifiés dans le transcriptome des cellules circulantes mononuclées et le protéome plasmatique. Il n'est cependant pas précisé comment les résultats de ces différentes approches sont croisés.

Les recherches dans le domaine des protéines cardiaques en lien avec l'obésité (ApoO, P2) sont particulièrement originales. Il n'existe cependant pas de notion de ciblage thérapeutique pourtant nécessaire pour un brevet. La potentialité concernant les biomarqueurs apparaît plus discutable, malgré un brevet déposé. Toutefois, l'équipe fait preuve d'une réelle volonté de valorisation et d'application clinique (3 brevets en cours de demande).

La production est modeste en termes de niveau de facteur d'impact et de leadership dans les publications : 66 publications sur la période 2005-09, mais seules 16 sont signées en dernier ou premier par les membres de l'équipe. Parmi ces 16 publications, on ne note que 5 publications internationales issues de l'activité de recherche de l'équipe (Diabetes 2007, J Mol Cell Cardiol 2007 ; JBC 2006 ; Faseb J 2005 ; Eur J. Heart Failure 2005), les autres résultant de l'activité clinique avec rapport lointain avec les thématiques développées par l'équipe.

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

L'équipe a obtenu de nombreux financements externes de l'ordre de 730k€ sur la période 2005-12, notamment la coordination d'un ANR national (2005-08). L'équipe a également établi des partenariats avec l'industrie (Servier, Fabre, Respironics/air products), en particulier pour le soutien de thèses de doctorat. Enfin, elle a obtenu des fonds de sociétés savantes comme la Fondation pour la recherche sur l'HTA et la SFC.

Deux collaborations ont été établies au sein du Centre avec l'équipe 6 (JMCC 2009) et l'équipe 8 (J. Hypertension 2009). Trois collaborations nationales (Toulouse, Angers, Grenoble) ont conduit à 2 publications (JBC 2006 ; Plos One 2009) et un ANR en cours. Cinq collaborations internationales (Berlin, Calerino, Montréal, Barcelona, New York) se concrétisent actuellement par 2 publications (JMCC 2007 ; Physiol Acta 2009) et une thèse franco-italienne en cotutelle (2009-12).

Un chercheur CR1 Inserm a rejoint l'équipe, ainsi qu'un postdoc qui envisage une candidature CR2 en 2010.

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

La thématique de l'équipe est tout à fait en concordance avec celle du Centre, et a le mérite de lier recherche fondamentale et clinique. Cependant, la stratégie du projet ApoO apparaît un peu désorganisée, avec un modèle animal sous-exploité et une faible utilisation des potentialités du Centre en termes de plateforme et expertise physiologique.

La communication (publications, conférences invitées) apparaît peu développée, peut-être bloquée par l'attente de la réponse à la demande de brevets.

Les membres de l'équipe ont assuré l'encadrement de 10 étudiants M1, 5 étudiants M2R/DESU et de 4 doctorants. Un PUPH est fortement impliqué dans l'enseignement, avec un rayonnement régional et national incontestable.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet scientifique est intéressant et en continuité avec ce qui a été développé depuis l'arrivée de l'équipe (2007). La première partie porte sur les protéines cardiaques en lien avec l'obésité est pertinente et originale ; elle a fait l'objet de découvertes porteuses et devrait pouvoir offrir de réelles retombées. Toutefois, cette partie du projet apparaît peu construite avec de nombreuses idées et voies de recherche mais un manque d'organisation de la recherche et de hiérarchisation des actions à entreprendre, peut-être par absence de masse critique. Une meilleure intégration au sein de ce que le Centre peut apporter serait nécessaire.

La seconde partie sur les biomarqueurs du remodelage ventriculaire gauche post-HTA apparaît plus aléatoire du fait d'une population hétérogène par définition et difficile à réunir, avec une originalité plus discutable que ce qui a été fait avec la dysfonction ventriculaire gauche systolique asymptomatique, et de réalisation plus difficile du fait du nombre restreint de chercheurs.



- **Conclusion :**
 - **Avis:**

Il s'agit d'une petite équipe récente qui a obtenu des résultats encourageants dans le domaine des protéines cardiaques en lien avec l'obésité (très beau modèle pour ApoO et facteur transcriptionnel). Cependant, le modèle de souris développé apparaît sous-exploité. Les études proposées pour la validation des brevets en cours manquent de structuration avec notamment une absence d'évaluation des ciblage thérapeutiques potentiels. Le projet devrait être mieux ciblé pour sa partie biomarqueurs compte tenu de l'hétérogénéité de la population envisagée et du faible nombre de chercheurs.

- **Points forts et opportunités:**

Les points forts sont l'originalité du projet, une thématique ambitieuse en adéquation avec celle du Centre (projet sur les protéines cardiaques en lien avec l'obésité), un lien fort avec la clinique, un nombre significatif de contrats et une volonté de valorisation.

- **Points à améliorer et risques:**

Les risques sont la lourdeur du projet par rapport au nombre de chercheurs et l'absence de certaines compétences pour le développement des projets (physiologie expérimentale, transgénèse, bioinformatique),

Les points à améliorer sont la clarification des affectations financières et humaines sur les différents axes du projet, la politique de publication et le faible rayonnement international.

- **Recommandations:**

L'équipe apparaît fragile dans son fonctionnement et sa configuration actuelle. Une focalisation sur un nombre restreint de projets apparaît souhaitable en regard des moyens humains. Le projet pourrait aussi bénéficier d'une meilleure utilisation des capacités et de l'expertise du Centre et de ses plateformes. Enfin, il faut améliorer de façon qualitative et quantitative la production scientifique qui reste modeste.



Intitulé de l'équipe : Déterminants Moléculaire et Clinique de l'activité sympathique et de l'architecture cardiaque

Responsable: M. Jean-Michel SENARD

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

	D ans le bilan	D ans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	4	3
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	3	2
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)	1 ,50	2
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)	3	5
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	4	4

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'objectif de cette équipe nouvellement créée en 2007 est d'analyser et de comprendre au niveau fondamental et clinique les actions de molécules contrôlant la synapse neurocardiaque du système sympathique (RCPGs, (récepteur alpha 2), molécules d'adhésion (ephrin B1) liant les neurones et les cardiomyocytes dans la régulation du tonus cardiaque sympathique. Cette approche leur permettra de proposer de nouvelles cibles/molécules d'intérêt thérapeutique.

La force et l'originalité du projet repose sur la complémentarité des membres de cette équipe qui regroupe des chercheurs fondamentalistes spécialistes des régulations moléculaires des RCPGs et des cliniciens spécialisés dans la modulation sympathique cardiaque chez l'homme et dans des modèles animaux. Elle réside également dans le développement de certaines approches technologiques originales et pointues en biologie cellulaire et moléculaire(BRET)

Leurs résultats les plus significatifs de ces dernières années sont liés à la mise en évidence des rôles majeurs joués par les récepteurs alpha 2 présynaptiques dans le contrôle des libérations sympathiques au niveau de la synapse neurocardiaque. Un autre fait marquant est lié au développement d'une plateforme d'analyse chez l'homme des activités synaptiques sympathiques musculaires (MSNA) enregistrées dans le cadre de l'insuffisance cardiaque.

Les publications (35 entre 2005-2009) sont réparties pour moitié dans de bonnes revues de spécialités physiologique et cardiovasculaire (Faseb, J.hypertension, BJP, Am J.Phy) cosignés par les cliniciens de l'équipe et autrement par des revues de forts impacts (Nat struc Biol, EMBO) sur les propriétés moléculaires des RCPGs co-signées le plus souvent par les chercheurs fondamentalistes dans le cadre d'une collaboration internationale dirigée par un leader international de la régulation moléculaire des RCPGs.

L'encadrement étudiants est adapté aux nombres d'HDR de l'équipe, sur la période, quatre thèses ont été soutenues et valorisées par des publications sauf pour une.



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

Le porteur de l'équipe est un PUPH reconnu pour ses travaux scientifiques et cliniques (H30) dans le domaine de l'analyse de la synapse neurosympathique cardiaque. Il est invité régulièrement à donner des conférences sur son sujet dans des congrès nationaux et européens. L'équipe développe plusieurs collaborations tant cliniques que fondamentales. Son positionnement dans des réseaux devrait être renforcé.

L'équipe a un bilan de financement assez bon qui se décompose en programme de recherche clinique et par quelques contrats externes dont une ANR (programme blanc) coordonnée par un membre fondamentaliste de l'équipe. Sur celle-ci l'équipe a recruté une Post-doc en 2008.

Bien que cette équipe participe aux enseignements du cursus de médecine, la participation des membres aux activités d'enseignement reste modeste.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet est le prolongement du thème actuel de l'équipe. Il repose sur les expertises fondamentales et cliniques de ses membres.

A travers une démarche transversale, les approches en particulier de biologie cellulaire sont de nature à permettre dans les quatre prochaines années d'améliorer les connaissances de la régulation de la synapse sympathique en particulier du rôle des sous-types de récepteurs alpha 2 présynaptiques et de la dimérisation des récepteurs alpha 2 avec les récepteurs AT1. Ce projet comporte en particulier une recherche de ligands spécifiques des sous-types de récepteurs et une analyse de signalisation en aval des récepteurs alpha qui est supporté par une ANR blanche. Ces résultats alimenteront une approche d'essai clinique sur la modulation du SNS cardiaque

Le second projet, original concerne l'analyse du rôle de l'Ephrine B1 dans le maintien de l'architecture cardiaque. Il comporte une analyse gène fonction à partir du modèle murin *efnb1* $-/-$ et une analyse d'expression dans les cardiopathies humaines. Les premiers résultats obtenus sur la souris qui montrent une désorganisation de l'architecture cardiaque semblent exclure une modulation ou un rôle de la SNS. La poursuite de l'analyse des mécanismes de ces altérations semble en dehors du champ de compétences des membres de l'équipe et nécessitera le développement de collaborations.

- **Conclusion :**

- **Avis :**

Il s'agit d'une bonne équipe nouvellement créée qui associe des cliniciens et des fondamentalistes avec l'ambition de développer une recherche transversale sur le contrôle sympathique cardiaque.

- **Points forts et opportunités**

- Le projet est mieux focalisé qu'il n'apparaît dans le bilan en particulier sur les applications thérapeutiques potentielles des connaissances générées par l'analyse de la synapse sympathique cardiaque au niveau pré-clinique. Le projet Ephrin B1 est original et novateur. La disponibilité de la souris KO permettra d'évaluer l'importance de cette protéine dans la régulation des fonctions neurosympathiques cardiaques à condition de développer les collaborations adéquates.

- Il existe une bonne complémentarité des compétences entre les chercheurs et les cliniciens.

- **Points à améliorer et risques :**

- Les projets doivent intégrer au maximum les composantes fondamentales jusqu'à la clinique (pousser l'analyse des hypothèses le plus loin possible) au risque de dichotomiser la recherche fondamentale et la recherche clinique.
- Cette recherche appliquée n'est pas assez valorisée par des partenariats industriels.
- Le nombre de publications communes entre les cliniciens et les fondamentalistes de l'équipe est trop faible.



- **Recommandations :**
- De renforcer la démarche transversale sur tous les projets.
- De renforcer la participation à des réseaux.
- De Renforcer les partenariats industriels.
- De renforcer le nombre de publications communes entre les cliniciens et les fundamentalistes.



Intitulé de l'équipe: Modulation des récepteurs œstrogène pour prévenir l'athérome et le diabète

Responsable : M. Jean-Francois ARNAL et M. Pierre GOURDY

- **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)	10	3
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	2	2
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	1	1
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	2,8	1,8
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	1	1
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	5	0
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	11	5

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

Le projet constitue une suite logique des travaux de cette équipe sur la compréhension du mécanisme d'action des oestrogènes dans les maladies cardiovasculaires liées à l'athérosclérose. La grande originalité du projet vient du développement et de l'utilisation de modèles originaux tels que les souris génétiquement modifiées pour le récepteur nucléaire ERalpha.

L'équipe a contribué, au niveau international, à la compréhension des mécanismes d'action des oestrogènes via ERalpha dans l'athérosclérose sur le système immuno-inflammatoire et le système vasculaire, notamment les cellules endothéliales. Ces travaux fournissent une explication pour les effets cardiovasculaires opposés des oestrogènes selon la durée post-ménopause et le moment de l'initiation de la thérapie.

En plus, l'équipe a développé des technologies innovantes d'imagerie vasculaire ce qui leur a permis d'étudier le rôle des oestrogènes dans la réendothélialisation.

Plus récemment l'équipe a également développé un axe de recherche sur le rôle des oestrogènes dans le diabète.

Cette recherche est de haute qualité, utilise des approches originales et a un potentiel d'impact important (rôle des oestrogènes dans le risque cardiovasculaire de la femme ménopausée). Ce projet a un potentiel de valorisation important via la pharmacologie ciblée (SERMs, phyto-oestrogènes, oestrogènes non-génomiques).

La qualité du travail est attestée par :

- Les publications: 2005-2009 : 15 publications originales propres à l'équipe (dont 2 FI>10 ; 11 FI>5) et 5 articles de revue (dont 2 FI>5) en relation avec le projet et 26 publications de collaboration.
- Les étudiants : 7 étudiants en master et 5 étudiants en thèse lors de 4 dernières années.
- Les conférences internationales invitées (JF Arnal).
- L'équipe est labellisée Inserm dans le centre 2007-10.



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

Le porteur de projet a été invité dans plusieurs conférences sur invitation et son travail a de nombreuses citations (JF Arnal : facteur H=31).

L'équipe a de nombreuses collaborations locales (dans le centre) et (inter)nationales, avec publications. L'équipe a 2 étudiants en post-doc, 3 étudiants en thèse et 4 étudiants en master 2.

L'équipe a obtenu un nombre important de financements publics (Fondation de France, ANR, PNRD, sociétés savantes, telles que l'Alfediam, projet EU EVGN) et privés (Pierre Fabre).

L'équipe a développé un réseau important de collaborations nationales (Strasbourg, Rennes, Bordeaux, Paris,...) et internationales (Stockholm, Bonn) ce qui leur permet d'être compétitif dans ce domaine de haute concurrence internationale (témoigné par de nombreuses publications). L'équipe a signé quelques contrats avec l'industrie pharmaceutique et 1 brevet est mentionné.

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

Il existe une animation scientifique via des réunions 'projet' de l'équipe (hebdomadaires) ainsi qu'un journal club (hebdomadaire).

Plusieurs membres de l'équipe ont une activité d'enseignement importante via l'affiliation à l'université de Toulouse.

- **Appréciation sur le projet :**

Les objectifs du projet sont clairement présentés. Le projet est réalisable tel que présenté avec des délais réalistes selon l'approche expérimentale proposée, entre autre grâce à des nombreuses collaborations en externe (ex. Strasbourg) et en interne.

L'équipe créera des modèles animaux très originaux. Ceci implique une prise de risque, mais elle semble bien réfléchi et donc acceptable.

- **Conclusion :**

– **Avis :**

Il s'agit d'une équipe de très bon niveau avec un excellent projet.

– **Points forts et opportunités :**

Les points forts sont les suivants:

- Importance de la thématique pour la santé.
- Opportunité pour de nouveaux développements pharmaceutiques.
- Une approche scientifique et technique réaliste et faisable.
- Un excellent projet.
- **Points à améliorer et risques :**

Aucun point de faiblesse n'est identifié dans le dossier.

Le management des risques liés aux modèles originaux est approprié.

– **Recommandations :**

Il n'existe pas de recommandations notables.



Intitulé de l'équipe : Athérosclérose – Artériosclérose de Greffe

Resopnsable: Mme Anne NEGRE-SALVAYRE

- **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)	7	5
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	3	3
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	1	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)	1	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	8	3
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	7	6

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

Les recherches de l'équipe portent sur l'identification des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la physiopathologie et les complications de l'athérosclérose et de l'artériosclérose accélérée du greffon et plus spécifiquement sur les phénomènes d'instabilité et de remodelage des tissus. Parmi les nombreuses publications et travaux de l'équipe, il faut mentionner les études très originales démontrant l'association de mutations sur deux gènes (*Smpd3* et la *PNPLA2*) à des défauts d'ostéogenèse et à une myopathie de surcharge lipidique. Ces résultats ont été publiés dans 2 *Nature Genetics*. Ces travaux ont été associés à plusieurs autres avancées et notamment, de manière non exhaustive, la mise en évidence de l'implication d'une voie de stress mitogène sur les cellules musculaires lisses via les *MMPs*/sphingolipides en réponse aux agents pro-athérogènes ou aux anticorps anti-HLA et la description de mécanismes d'altération de homéostasie du calcium impliqués dans l'apoptose, en mettant l'accent sur la translocation des canaux TRPCs dans les cavéoles. Les membres de l'équipe publient régulièrement (52 publications entre 2005 et 2009) dont 15 revues et chapitres de livres. Ces publications sont pour certaines dans le top 1% des facteurs impacts (5 publications avec un IF >20, *Lancet* (1), *NEJM* (2) *Nat Gen* (2)) et 6 autres publications dans des revues à IF > 10. Cette production exceptionnelle est pour 60% interne à l'équipe.

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

L'équipe 10 est une équipe expérimentée qui travaille sur la signalisation de l'apoptose et de la prolifération cellulaire depuis de nombreuses années. L'équipe comprend 8 chercheurs dont 3 chercheurs (EPST), 5 hospitalo-universitaires. Un chercheur post-doctorant, 9 doctorants et 5 techniciens/ingénieurs complètent cette équipe. La composition de la nouvelle équipe est très proche de l'ancienne. Tous les membres permanents ont des activités d'enseignement et la visibilité de l'équipe au niveau international est attestée par 9 invitations dans des conférences ces 4 dernières années. L'activité de recherche est soutenue par une grande capacité à obtenir des contrats nationaux (2 ANR), régionaux, et des financements du secteur privé (GSK, Novartis, Siemens, Roche, Merck-Lipha) ou du secteur caritatif (FRM, Fondation cœur et artères). La valorisation de la recherche apparaît sous la forme de 2 brevets. D'autre part les collaborations sont nombreuses, locales (équipes 2 et 6 de l'I2MR) nationales (Paris, Lyon), et internationales (Japon, USA, Suisse, Espagne, Pays-Bas, Croatie).



- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :** Cette dimension est appréciée dans les commentaires sur l'institut.
- **Appréciation sur le projet :**

Chacun des projets est dans la continuité des découvertes faites dans le quadriennal précédent. A travers l'utilisation de leur expertise en biologie cellulaire et en signalisation, les membres impliqués dans chaque thème projettent de mieux définir les voies de signalisation de l'apoptose, de la prolifération cellulaire dans des contextes de stress pro-athérogènes. Les projets de l'équipe sont présentés sous la forme de 4 thèmes développant des approches analogues. Thème 1 : exploration des mécanismes de prolifération des CML via la voie MMP/ sphingolipides. Thème 2 : exploration des interactions entre les voies S1P, anticorps anti-HLA et la voie MMP/ sphingolipides. Thème 3 : exploration des différentes voies d'apoptose des cellules vasculaires (stress du RE, autophagie, lipotoxicité, transport de calcium). Thème 4 : exploration des effets protecteurs d'agents pharmacologiques ou naturels sur les différentes voies de stress. Ces travaux sont couplés à des approches de validation sur des tissus ex vivo et des modèles animaux spécifiques. La faisabilité des projets à moyen et long terme est cohérente, à la vue de l'excellente productivité antérieure. Cette recherche très fondamentale permet de mieux dessiner les contours des voies de stress cellulaires et leurs implications dans les pathologies cardiovasculaires.

- **Conclusion :**
 - **Points forts et opportunités :**

La structuration de l'équipe a fait ses preuves, la production scientifique est excellente et soutenue, et de très haut niveau pour certaines études. Les projets à venir découlent en toute logique des projets antérieurs avec comme point d'ancrage une expertise exceptionnelle dans les phénomènes de signalisation de l'apoptose et de la prolifération cellulaire. Il faut également noter l'ouverture des projets vers des études physiopathologiques et des applications cliniques.

- **Points à améliorer et risques :**

Aux vues des nombreuses voies et mécanismes étudiés, la présentation et la hiérarchisation des projets peuvent être améliorées afin de rendre plus lisible les originalités de chaque projet.

- **Recommandations :**

Afin de renforcer encore la visibilité des projets scientifiques de cette équipe, il est suggéré que les lignes directrices et la hiérarchisation des projets d'équipe apparaissent de manière plus synthétique.



Intitulé de l'équipe : Production et fonction plaquettaire; Signalisation et Phosphoinositides

Responsable : M. Bernard PAYRASTRE

- **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)	2	7
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	3	3
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	0	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	1	2,5
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	4
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	5	8

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

Les recherches de cette équipe sont très pertinentes et originales : notamment sur la découverte du rôle du phospho-inositol 5 phosphate ou PI5P comme médiateur secondaire de la signalisation, mis en évidence en particulier par l'analyse pertinente du mode d'action de la phosphatase IgpD de *Shigella flexneri*, dans l'invasion entérocytaire. La démonstration de l'interaction de PI5P avec le domaine PH du facteur d'échange (GEF) Tiam 1, et de la régulation du cytosquelette par les petites GTPases Rac et cdc42 permet de faire le lien entre PIPs et contrôle du cytosquelette, impliqué dans les capacités invasives des cellules transformées. Un autre rôle de PI5P (généralisé par PIKfyve activée par NPM-ALK) dans l'invasivité a été montré, dans le contrôle du trafic vésiculaire de MMP9.

Deux autres résultats importants sont pertinents pour l'activation plaquettaire : les rôles de l'inositol phosphate phosphatase SHIP1, probablement comme plateforme de signalisation, dans l'activation plaquettaire, et la mise en évidence du rôle de la PI3 kinase beta (par invalidation du gène de la sous-unité p110beta) dans l'engagement de l'intégrine plaquettaire alphaIIb-beta3, peut-être une cible thérapeutique future dans la thrombose. Enfin une part importante du travail de l'équipe a été la démonstration du rôle d'Akt, mTOR et Lyn en leucémogénèse.

Les résultats sont de qualité et d'impact international, comme en témoignent la qualité des journaux (EMBO J, J Clin Invest, Blood), et les contrats obtenus (ANR blanc, ANR - ERC, FRM ...).

On relève une importante activité de publication avec 57 articles (dont la plus grande part est intrinsèque au laboratoire) dans des journaux internationaux (sans compter 6 papiers en révision en 2009) dont un nombre élevé de journaux de premier plan (1 New England J, 1 Nat Chem Biol, 1 Embo J, 9 Blood, 4 Leukemia, 1 Hum Mol Genet, 1 Cancer Res, 1 Mol Biol Cell).

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

On remarque de nombreuses invitations dans des réunions internationales (20 entre 2005 et 2009) et une activité éditoriale importante (pour le porteur de projet membre d'editorial boards de plusieurs journaux dont Leukemia, Biochem J et J Thromb Hemost., et reviewer dans de nombreux journaux de qualité (Embo J, Blood, J Cell Biol, ATVB etc). D'autre part le leader de l'équipe a été Médaille de Bronze du CNRS, et MPG a été gratifiée d'une ANR jeune chercheur.



Deux chercheurs ont été recrutés par l'équipe, et le laboratoire est responsable de plusieurs doctorants (5) et 2 chercheurs post-doctoraux ont été financés sur contrats, témoignant de l'attractivité du laboratoire. On note par ailleurs une moyenne de répartition de 1 doctorant/chercheur, témoignant également de la bonne attractivité de l'équipe.

On relève une capacité d'autofinancement importante de l'ordre de 85%. Il repose en large partie sur des subventions (8 entre 2007 et 2009) : ANR, INCA, Région Midi-Pyrénées, et privées (P. Fabre) dans une moindre mesure. Donc très bonne capacité à obtenir des subventions de façon répétitive et soutenue dans le temps.

Le laboratoire a obtenu dans la période 2005-2009 2 brevets passés à l'international, et 1 licence. D'autre part les collaborations sont nombreuses, nationales (Strasbourg, Paris, Grenoble, Marseille), et internationales (UK, USA, Canada, Italie, Tunisie), et productives, amenant toutes à publication.

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

Cette équipe provient de la séparation du département "Signalisation et Oncogénèse dans les cellules hématopoïétiques", du Centre multidisciplinaire U563 Inserm à Purpan. Son succès dans le domaine de la signalisation en oncogénèse permet à 3 chercheurs de former une équipe indépendante rejoignant la Cancéropole Langlade en voie de constitution. Il s'agit d'une maturation exemplaire à mettre à l'actif du directeur de l'équipe. D'autre part 2 chercheurs qui étaient plutôt axés sur les mécanismes d'invasivité tumorale, voient leurs compétences mises à profit d'un nouveau projet recentrant la thématique de l'équipe, sur la maturation mégacaryocytaire.

Il faut enfin noter que tous les membres de l'équipe ont un fort engagement dans l'enseignement : non seulement les enseignants-chercheurs (facultés de médecine, pharmacie, sciences, masters), mais également les chercheurs, tous impliqués dans plusieurs masters.

- **Appréciation sur le projet :**

La structuration du projet est basée pour une bonne partie sur une poursuite logique des projets précédents, mais aussi sur l'initiation d'un nouveau projet, avec une vision intégrative du rôle des Pls dans l'activation et la signalisation cellulaire. Les projets déjà entamés sont le rôle des PI5P, PI3P et PI(3,5)P2, dans les fonctions plaquettaires, de même que de la PI3 kinase b, de SHIP1 et des PI3K de type II. Des questions nouvelles et pertinentes sont posées: œstrogènes et activation plaquettaire, ABCA1 et "flip-flop" de phosphatidylsérine. Un nouveau projet ambitieux est centré sur le rôle des PI dans le trafic vésiculaire et l'organisation du cytosquelette dans la maturation mégacaryocytaire : mécanisme de biogenèse proplaquettaire et granulaire, rôle du cytosquelette dans l'interaction mégacaryocyte/niche hématopoïétique. Tous ces projets sont originaux dans leur ambition, touchent à des questions importantes pour la compréhension du rôle des Pls dans la signalisation non seulement plaquettaire, mais aussi cellulaire fondamentale. On note l'animation de plateformes notamment phosphoprotéomique et lipidomique. On note aussi que le réassortiment de l'ancien groupe de l'U563 avec les cliniciens de Ranguel, et notamment du Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires, est associée à une volonté de développer des projets transversaux: utilisation du phosphoprotéome pour identifier des marqueurs d'activation plaquettaire (Akt...), signifiants dans la thrombose et l'activation plaquettaire en clinique, une recherche de pathologies plaquettaires rares, ainsi que l'évaluation des effets des anti-tyrosine kinases (dasatinib) sur les fonctions plaquettaires. Les projets exposés apparaissent de très bonne faisabilité et à pouvoir être développés à moyen et long terme.

- **Conclusion :**

- **Avis :**

C'est une équipe de grande qualité, de reconnaissance internationale dans le domaine de la signalisation des phosphoinositides plaquettaires et cellulaires en général, qui devrait être un atout majeur pour le nouveau centre I2MC.

- **Points forts et opportunités**

Les points forts de cette équipe sont la reconnaissance internationale de plusieurs de ses membres, et notamment de son directeur, le nombre et la qualité des publications, la capacité à obtenir des subventions et susciter les collaborations, nationales et internationales. Cette équipe a été pionnière au niveau mondial dans plusieurs études : la mise en évidence du rôle du PIP5 comme molécule signalisante, le rôle de SHIP1 et de p110b de PI3K dans l'activation plaquettaire, le rôle des PIPs dans la modulation de l'invasivité tumorale. Un autre point fort est le regroupement des axes de recherche vers la biogenèse du mégacaryocyte, un champ encore vierge et prometteur.



Enfin, il faut signaler la réorganisation interne majeure (séparation de l'équipe à thématique cancer vers la cancéropôle et intégration du Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires) pour répondre intelligemment à l'intégration dans l'Institut de Médecine Moléculaire et Cardiovasculaire I2MC (Dir. A. Parini) au CHU-Rangueil de Toulouse. En retour il faut noter que la venue de cette équipe dans l'I2MC sera sans aucun doute pour ce dernier une haute valeur ajoutée.

– **Points à améliorer et risques**

Un point potentiellement sensible est le manque d'engagement en recherche, du fait de trop lourdes charges hospitalières et/ou d'enseignement, de certains chercheurs-enseignants qui ont rejoint l'équipe dans sa nouvelle configuration.

– **Recommandation**

Une recommandation qui découle du point précédent est que le directeur de l'équipe, étant données ses propres responsabilités hospitalo-universitaires, participe au maximum, dans la mesure du possible, à l'organisation du travail (à la fois hospitalo-universitaire et de recherche) de ces personnels.



Intitulé de l'équipe: Fibrose rénale, mécanismes et détection

Responsable: M.Jean-Loup BASCANDS

- **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)	4	2
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	4	2
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	2	1
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	5	2
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	1	1
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	7	2
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	7	4

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

Cette équipe, issue de la scission de l'ancienne équipe 5, a développé une recherche préclinique et clinique et propose le développement de ces axes.

- Exploration de stratégies de prévention et de traitement de la fibrose rénale compliquée d'insuffisance rénale chronique, dans des modèles murins de néphropathie sub-aigüe (modèle d'obstruction urétérale unilatérale) ou chronique (modèle de glomérulonéphrite extracapillaire).
- Etude in vitro des effets des contraintes de cisaillement urinaire.
- Etude du tissu rénal adulte par Chip sequencing en tirant partie d'une cohorte de familles porteuses de mutations du facteur de transcription HNF1B, cause de kystes et de fibrose rénale.
- Approche sans a priori à haut débit :
- Etude du protéome urinaire chez l'enfant et l'adulte.

Toutes les questions abordées sont pertinentes et originales, la maîtrise des outils et l'accès au matériel humain sont des atouts originaux. Les publications récentes témoignent du niveau de compétitivité international des travaux de l'équipe.

Globalement, la productivité des enseignant-chercheurs ou chercheurs est très bonne en termes de qualité et de quantité. Plus de 10 articles d'IF >5 par chercheur sur 60 articles sont à mettre au crédit de l'équipe depuis 2006, avec un article dans Nature Medicine en 2006. Le porteur de projet a 49 ans et un facteur h de 22 ce qui est très bon dans la discipline. L'autre DR2 plus jeune a un facteur h de 17 avec une dynamique de citation accélérée depuis 4 ans.

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

La renommée des chercheurs de l'équipe est bonne :

On note six conférences invitées pour le plus jeune des DR2, en rapport avec les travaux de protéomique urinaire, témoignant du rôle de leader de cette équipe dans le domaine. On note également une conférence invitée à



l'ASN (Société Américaine de Néphrologie) pour un PH de l'équipe dans ce domaine également et deux conférences invitées pour le directeur d'équipe au sujet des travaux précliniques sur la physiopathologie de la fibrose.

On note une importante activité d'enseignement à la Faculté de Médecine par les personnels Universitaires et Hospitalo-Universitaires, modeste et dans la norme pour le personnel Inserm.

L'équipe a encadré ou encadre 7 étudiants en master 2, 5 thésards et 2 chercheurs post-doctorants.

L'équipe démontre des succès aux appels d'offre institutionnels (1 ANR, 1 FP7, 1 PHRC, 2 FRM, 1 contrat de l'AIRG (association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques) et à nouer des partenariats avec l'industrie pharmaceutique dans le cadre d'une recherche appliquée préclinique (2 contrats).

Des discussions pour une valorisation des découvertes de biomarqueurs en protéomique urinaire sont en cours avec une société européenne spécialisée pour l'installation locale d'un laboratoire de celle-ci. On note un rôle moteur dans 1 PHRC. Il existe des collaborations lourdes (1 projet européen, 1 ANR).

– Valorisation des recherches, et relations socio-économiques ou culturelles :

On ne recense pas de brevet. La valorisation industrielle l'est sous la forme de contrats.

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

Il s'agit clairement d'un projet à risque, novateur et émergent pour la partie de protéomique et de Chip sequencing.

Le volet préclinique est pertinent mais plus classique dans ses approches. La recherche de corrélation souris-homme est à souligner en ce qui concerne le volet d'étude du récepteur B1.

Les universitaires (192h/an) et hospitalo-universitaires ont une importante activité d'enseignement (60 h/an). Les deux DR2 participent à l'enseignement du M2R « Innovation pharmacologique » et de « protéomique clinique ».

• Appréciation sur le projet :

- Exploration de stratégies de prévention et de traitement de la fibrose rénale compliquée d'insuffisance rénale chronique, dans des modèles murins de néphropathie sub-aigüe (modèle d'obstruction urétérale unilatérale) ou chronique (modèle de glomérulonéphrite extracapillaire).
- Il s'agit d'un sujet compétitif. Au-delà de l'utilisation de stratégies pharmacologiques et de souris « knock-out », l'équipe devra franchir un seuil qualitatif en se concentrant sur les mécanismes moléculaires et cellulaires fins en cause dans les différents systèmes étudiés. Par exemple en ayant recours à des combinaisons de modèles murins d'inactivation génique conditionnelle, d'organoculture et de culture cellulaires. (cf infra)
- Etude in vitro des effets des contraintes de cisaillement urinaire.
- La compétitivité de ce volet est problématique (cf. infra).
- Etude du tissu rénal adulte par « Chip sequencing » en tirant partie d'une cohorte de familles porteuses de mutations du facteur de transcription HNF1B, cause de kystes et de fibrose rénale.
- La pertinence de l'étude de ce facteur de transcription est excellente et l'interface clinique de qualité représente aussi une très bonne opportunité de progresser dans ce domaine. L'approche n'est pas mise en cause mais un soin particulier devra être apporté au traitement bioinformatique des données pour prendre en compte les limites de l'approche « Chip sequencing » et de l'hétérogénéité du tissu rénal analysé (cf. infra).
- Approche sans a priori à haut débit :
- Etude du protéome urinaire chez l'enfant et l'adulte.



- Ce volet a permis à l'équipe d'accéder à une notoriété internationale grâce à une publication dans Nature Medicine et aux perspectives d'aide thérapeutique et diagnostiques de cette découverte. Les travaux suivants en sont la suite logique pour ce qui concerne le syndrome de la jonction urétérale chez l'enfant. L'expertise développée permet à l'équipe d'aborder des sujets plus difficiles mais importants dans certaines néphropathie de l'adulte (cf. infra).
- **Conclusion :**
- **Avis :**

Le projet scientifique a paru ambitieux et cohérent en regard de la taille de l'équipe. C'est un très bon projet compétitif à l'échelle internationale comme en témoignent les approches, les publications récentes et les succès à l'évaluation de certains appels d'offres compétitifs (ANR, PHRC).

- **Points forts et opportunités :**

Ce projet est bien positionné par la pertinence des questions biomédicales posées. Il combine une interface clinique de qualité en néphrologie pédiatrique et en néphrologie adulte (cette combinaison est rare), renforcée par un regroupement de la Néphrologie sur le site de Ranguel, à des études précliniques de thérapies potentielles (antagonistes B1) et de biomarqueurs évolutifs non invasifs.

L'équipe démontre une bonne capacité à nouer des partenariats industriels d'intérêt scientifique et à publier à très bon niveau.

La thématique de la fibrose rénale et de la régénération de ce tissu ainsi que les approches expérimentales devraient promouvoir des interactions avec les autres équipes du centre. L'insertion d'une équipe travaillant dans le domaine de la physiopathologie rénale dans le centre représente une originale opportunité scientifique et méthodologique.

- **Points à améliorer et risques :**

Pour la partie préclinique, la réflexion mécanistique gagnerait à être approfondie afin de raffiner l'étude des sources cellulaires des molécules candidates (CCL7, B1R, LPA1) et les mécanismes de leur induction et participation aux phénomènes de fibrose. Ainsi, le(s) type(s) cellulaire(s) impliqués dans les principaux systèmes étudiés (CCL7, B1R, LPA1), ne sont pas précisé(s). Egalement, la description de leurs effets sur la fibrose passe certainement aussi par l'évaluation de leurs effets sur les différentes phases de l'inflammation qu'il convient d'appréhender finement (Caractérisation des populations leucocytaires infiltrant le rein, tests fonctionnels...).

Le volet d'étude du rôle du « shear stress » (contraintes de cisaillement) tubulaire n'a convaincu ni pour le modèle cellulaire utilisé (absence de prise en compte de la mécanotransduction du cil), ni par les résultats présentés (absence d'effet de la modulation de la contrainte sur la production de cytokines, contrairement à l'hypothèse de travail). Il aurait paru logique d'articuler ce travail à un profilage en protéomique urinaire.

Le volet de chip Sequencing est original dans ce domaine mais le projet est à risque particulier en l'absence de recherche de corrélation avec des données de puce à ADN et du fait de l'hétérogénéité du tissu rénal.

Le volet d'étude du protéome urinaire dans des néphropathies chroniques telle que la néphropathie diabétique (ND) est particulièrement difficile avec les critères de jugement retenus, de survenue particulièrement tardive, compte-tenu de la lenteur d'évolution de cette maladie (>15 ans). Cette étude gagnerait très probablement à enrichir la base de donnée clinico-biologique par des marqueurs précoces de risque de la ND et d'intérêt physiopathologique (hyperfiltration, marqueurs de diabète mal équilibré).

- **Recommandations :**

Le projet a paru dans la continuité de la production scientifique, de très bonne compétitivité internationale. L'équipe est donc encouragée à encore affiner ses approches méthodologiques. La pertinence du maintien du travail sur les contraintes de cisaillement épithéliale in vitro est en question afin de concentrer les forces de l'équipe sur les projets plus ambitieux.



Intitulé de l'équipe: Néphroprotection précoce : de la modélisation à l'exploration

Responsable: M.Ivan TACK

- 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)		4
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)		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)		2
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)		0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)		2
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées		4

- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production :**
 - **Pertinence et originalité des recherches, qualité et impact des résultats :**

Cette équipe est forte d'une expertise reconnue en physiologie rénale, en exploration fonctionnelle chez l'homme, et dans la maîtrise des modèles murins de néphropathie expérimentale. L'équipe a d'une part contribué à des études précliniques et cliniques sur de nombreux aspects de la physiologie et physiopathologie rénale, sans qu'il soit aisé d'isoler une contribution ou une thématique spécifiquement visible et d'autre part, a poursuivi un sillon original d'exploration du rôle physiopathologique des récepteurs B1 et B2 de la bradykinine en pathologie rénale expérimentale. L'ensemble de ces travaux a été publié dans des revues de spécialité d'impact européen et international moyen et a donné lieu cependant à des travaux dans un souci de valorisation industrielle et clinique des résultats dans le domaine de la néphroprotection.

- **Quantité et qualité des publications, communications, thèses et autres productions :**

Globalement, la productivité des enseignant-chercheurs ou chercheurs est insuffisante en qualité et quantité. 3 articles d'IF >4 sur 84 sont à mettre au crédit de l'équipe depuis 2005 (AJP 2007, AJP2008, AIDS 2009). L'activité éditoriale du porteur de projet est modeste (facteur h : 14 ; 608 citations) dans des revues de spécialité de second rang (IF <4, BBRC, Anesth Analg, Clin Nephrol, Int Immunopharmacol...) à l'exception de deux publications (1 Anesthesiology), dont une issue du travail hospitalier (AIDS 2009). L'activité de publication du directeur de recherche (facteur h :21) est en rapport avec la poursuite d'une recherche peu renouvelée. Malgré une activité d'enseignement importante, le jeune MCU-PH a développé une activité éditoriale honorable (facteur h : 8) et doit être encouragé à mener des études approfondies pour publier à niveau plus élevé. On note l'apport récent d'un jeune PH / PU-PH (2010), qui publie beaucoup mais dans des revues cliniques d'impact moyen voire faible (Anesth Analg, J Clin Anesth.).

Une MCU-PH Université très impliquée dans l'activité hospitalière et l'enseignement, publie peu (un article dans Exp Eye Res 2009 et une signature en second dans Am J Physiol 2008). Une CR1-INSERM publie trop peu en quantité et qualité : 1 Pathol Biol 2007 (1er auteur), 1 Int Immunopharmacol 2008 (dernier auteur), 1 J Heart Transplant 2009 (2ème auteur).



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

La renommée des chercheurs de l'équipe est modeste : Le dossier ne mentionne pas de conférences invitées. Le Directeur de Recherche Inserm a organisé une session du congrès « Peptide Receptors and kinin meeting », Québec, 2009. Certains enseignant-chercheurs et chercheurs ne sont jamais invités dans des conférences internationales.

Il n'y a pas de chercheurs, doctorants ou post-doctorants étrangers. On note une importante activité d'enseignement à la Faculté de Médecine, mais bien peu d'étudiants viennent en thèse au laboratoire au regard du nombre d'HDR : depuis 4 ans on note 9 étudiants en M2 mais seulement 3 thèses/4 HDR. Cette année : 2 thésards seulement.

Il n'y a pas de post-doctorants.

L'équipe démontre une capacité à nouer des partenariats avec l'industrie pharmaceutique dans le cadre d'une recherche appliquée préclinique (test d'inhibiteurs pharmacologiques du B1, d'agonistes ou de ligands fluorescents du récepteur B2).

On note un rôle moteur dans 2 PHRC, une collaboration avec l'université de Montréal (réseau INSERM/FRSQ), une collaboration avec un laboratoire de Sherbrooke au Canada. Il n'existe pas de collaborations lourdes (projets européens, ANR, autres).

On recense quatre contrats avec l'industrie et aucun brevet.

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

- La prise de risque sur les différents aspects des projets est limitée dans la mesure où l'équipe n'est pas leader dans l'étude des systèmes moléculaires ou physiopathologiques étudiés (hypoxie, HIFs, Notch, fibrose, néphropathie diabétique) ou bien lorsque l'activité spécifique de l'équipe consiste en la poursuite de l'activité antérieure sur le système de la bradykinine à niveau d'impact bon (Am J Physiol 2008).
- Le développement des modèles d'insuffisance rénale aigüe en est à ses débuts.
- Il faut souligner l'importante activité d'enseignement de physiologie conduite par les membres enseignants-chercheurs de l'équipe.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet de l'équipe « Néphroprotection précoce : de la modélisation à l'exploration » vise à explorer des stratégies de prévention et de traitement de l'insuffisance rénale chronique dans des modèles murins dans des problématiques issues d'observation épidémiologiques et cliniques pertinentes. Le projet est articulé selon quatre thèmes dont deux sont articulés à des projets de recherche clinique impliquant le service d'Exploration fonctionnelle dirigé par le directeur d'équipe.

- Néphroprotection et activation du récepteur B2-kinin

Il s'agit de tester les effets rénaux d'un agoniste pseudo-peptidique du récepteur B2 de la bradykinine développé par un collaborateur (Sherbrooke, Canada) dans divers modèles murins de diabète. L'approche est originale et potentiellement prometteuse s'il est possible un jour de développer des agonistes non peptidiques utilisables en thérapeutique. Néanmoins, le choix des modèles n'est pas justifié en détail et le projet ne fait pas d'hypothèse mécanistique novatrice sur les rôles éventuels du B2. Les interactions supposées entre B2 et HIF et/ou NOTCH sont putatives et indirectes. La méthodologie prévue pour étudier ces voies de signalisation n'est pas compétitive. Une approche conditionnelle spécifique de cellule devrait être envisagée.

- Néphroprotection par les oestrogènes ;

Il s'agit d'étudier les mécanismes du rôle permissif des oestrogènes dans l'hypertrophie rénale « compensatrice ». Parmi les points forts, on note que la question du moment opportun d'introduction des estrogènes qui pourrait avoir un effet déterminant dans les effets attendus (la littérature est controversée) sera abordée :

- Dans un modèle murin d'uninéphrectomie, où l'effet des oestrogènes ou d'agonistes Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) sur des paramètres de perfusion rénale sera mesuré.



Néanmoins, il n'est pas précisé comment seront évaluées les modulations de HIF et de la voie notch ni dans quel compartiment rénal un effet est attendu.

Un volet intéressant et novateur de mesure de la densité capillaire rénale par imagerie au synchrotron est en développement mais son adéquation au protocole et les objectifs visés ne sont pas référencés ni pleinement mis en lien avec les mécanismes physiopathologiques envisagés.

Chez les femmes uni-nephrectomisées pour don du rein ou chirurgie thérapeutique.

Ici le projet est très pertinent et de haute qualité avec un financement et une validation méthodologique par le PHRC inter-régional 2009-2012 (et collaboration avec l'équipe 9). Il est prévu de mesurer l'hypertrophie rénale suivant une néphrectomie chez 90 femmes et de rechercher des associations au statut hormonal.

Si la pertinence du projet descriptif clinique n'est pas en doute, l'approche préclinique ne semble pas en mesure d'apporter d'éclairage mécanistique de très bon ou excellent niveau.

-Worsening chronic renal disease by acute kidney injury: mechanisms and prevention.

Trois modèles murins sont abordés :

Le modèle de réponse aigüe au lipopolysaccharide bactérien (LPS) /Le modèle de péritonite par ponction-ligature coecale./ Le modèle de choc hémorragique contrôlé qui offre l'avantage d'être réversible et dont l'évolution semble nettement conditionnée par le sexe des souris.

Ces modèles seront utilisés pour trois questions pertinentes et peu abordées par la littérature internationale, fondées sur de solides arguments cliniques.

- Comparaison des altérations fonctionnelles et morphologiques rénales causes par le choc hémorragique chez l'animal normal et diabétique.
- Evaluation d'un renforcement éventuel des voies de signalisation de l'hypoxie, déjà actives dans le rein diabétique, par l'IRA (insuffisance rénale aigüe) du choc.
- Evaluation du rôle de la voie(s) de la bradykinine dans ce contexte.

L'intérêt de ces modèles, en particulier du modèle original de choc hémorragique contrôlé, n'est pas en doute. Néanmoins, ce dernier modèle n'est pas encore publié et l'approche expérimentale reste floue. En effet, on note l'absence d'hypothèse ou de moyens pour évaluer dans quel compartiment rénal les voies HIF et notch sont attendues. La voie des facteurs de transcriptions HIF peuvent en effet être stimulées par de nombreuses causes autres que l'hypoxie, telles que les peptides vasoactifs... Notch est justifié comme un candidat podocytaire alors que la physiopathologie de l'aggravation de l'insuffisance rénale chronique dans le contexte du choc est d'abord micro-vasculaire et tubulo-interstitielle. Sa cinétique, essentielle, n'est pas considérée.

Si les hypothèses sont vérifiées, le projet écrit et la présentation orale n'ont pas fait ressortir les outils et approches qui permettront d'impliquer ces voies dans la physiopathologie de l'IRA .

-Screening and mechanisms of chronic kidney disease in treated HIV patients

Il s'agit d'un projet de recherche Clinique, pertinent et original et reconnu comme tel au niveau international (présentations au congrès de la société américaine de néphrologie (ASN)), s'appuyant sur l'expertise en exploration fonctionnelle rénale et une cohorte multicentrique de 7800 patients séropositifs pour le VIH. Le volet clinique consiste à rechercher des biomarqueurs de routine de l'atteinte tubulaire proximale associée aux antirétroviraux et à valider les équations d'estimation du débit de filtration glomérulaire spécifiquement dans la population des sujets séropositifs. La qualité des explorations fonctionnelles rénales et de la cohorte sont à souligner au niveau international.

Le volet expérimental consiste à modéliser la toxicité mitochondriale des inhibiteurs de la reverse transcriptase virale et de tester l'effet d'une intervention pharmacologique sur le système de la bradykinine pour une éventuelle néphroprotection. Malheureusement, aucun détail du projet ne permet d'en appréhender la faisabilité et les difficultés techniques. Il n'y a pas de discussion des mécanismes de la toxicité mitochondriale ni de description de la mesure de celle-ci. Celle-ci pourrait être réalisée en collaboration avec des moyens non précisés. Par ailleurs, l'état actuel des connaissances suggère d'autres cibles que la mitochondrie impliquant la toxicité des anti-viraux.



- **Conclusion :**
 - **Avis :**

Le projet scientifique a paru trop dispersé en regard de la taille de l'équipe.

La réflexion mécanistique devrait être approfondie afin de prévoir des moyens d'investigations compétitifs à l'instar d'autres équipes du centre de recherche (en particulier, modèles animaux permettant la manipulation génétique ciblée des gènes candidats, morphologie tissulaire moléculaire fine, organoculture, culture cellulaire...).

- **Points forts et opportunités :**

Ce projet allie à une interface clinique de qualité la pertinence des questions biomédicales posées.

L'étude préclinique de thérapies potentielles (agonistes B2) a révélé l'importance physiopathologique du récepteur B2 de la bradykinine dans les néphropathies et les perspectives thérapeutiques originales ouvertes par cette recherche

L' équipe démontre une bonne capacité à nouer des partenariat industriels afin de financer sa recherche.

- **Points à améliorer et risques :**

Il importerait de développer les outils et approches expérimentales afin de pouvoir progresser dans la connaissance des mécanismes cellulaires et moléculaires des systèmes étudiés (bradykinine, oestrogènes). Le risque est de produire des résultats d'interprétation limitée qui ne permettent pas d'atteindre les meilleures revues de Néphrologie et de Physiopathologie rénale.

- **Recommandations :**

Le projet a paru dans la continuité de la production scientifique, en dessous des standards de compétitivité internationale. L'équipe est donc encouragée à affiner ses hypothèses scientifiques et raffiner ses approches méthodologiques afin de pouvoir trouver une compétitivité au niveau européen et international.

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

Nom de l'équipe 1 : LES CELLULES STROMA-VASCULAIRE DU TISSU ADIPEUX

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	non noté	A



Nom de l'équipe 2 : FACTEURS DE RISQUES INTESTINAUX, DIABETES, ET
DYSLIPIDEMIE

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+	non noté	A

Nom de l'équipe 3 : SECRETIONS ADIPOCYTAIRES, OBESITES ET PATHOLOGIES ASSOCIEES

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	non noté	A

Nom de l'équipe 4 : LABORATOIRE DE RECHERCHE SUR LES OBESITES

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	non noté	A

Nom de l'équipe 5 : LIPOPROTEINES DE HAUTE DENSITE (HDL) ET ATHEROSCLEROSE:
FONCTIONS METABOLIQUES ET VASCULAIRES

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	non noté	A+



Nom de l'équipe 6 : **REMODELAGE CARDIAQUE : ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES ET NOUVELLES THERAPEUTIQUES**

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	non noté	A

Nom de l'équipe 7 : **OBESITE ET INSUFFISANCE CARDIAQUE : APPROCHES MOLECULAIRES ET CLINIQUES**

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	non noté	B

Nom de l'équipe 8 : **DETERMINANTS MOLECULAIRE ET CLINIQUE DE L'ACTIVITE SYMPATHIQUE ET DE L'ARCHITECTURE 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	non noté	A

Nom de l'équipe 9 : **MODULATION DES RECEPTEURS ŒSTROGENE POUR PREVENIR L'ATHEROME ET LE DIABETE**

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	non noté	A



Nom de l'équipe 10 : ATHEROSCLEROSE – ARTERIOSCLEROSE DE GREFFE

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	non noté	A

Nom de l'équipe 11 : PRODUCTION ET FONCTION PLAQUETTAIRE; SIGNALISATION ET PHOSPHOINOSITIDES

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	non noté	A

Nom de l'équipe 12 : FIBROSE RENALE, MECANISMES ET DETECTION

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	non noté	A

Nom de l'équipe 13 : NEPHROPROTECTION PRECOCE : DE LA MODELISATION A L'EXPLORATION

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
C	C	C	non noté	C

Toulouse, le 15 mars 2010

Affaire suivie par
Ghislaine MACONE-FOURIO
téléphone
05 61 55 66 05
télécopie
05 61 55 69 53
courriel
seccs@adm.ups-tlse.fr
GF/GMF/FW

Le Président

au

Président du comité d'experts de l'AERES

Objet : Observations de portée générale sur le rapport d'évaluation de l'unité « **Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires** » – I2MC (actuellement I2MR) – **UMRS 858** portée par **Angelo PARINI**

Nous avons lu avec attention le rapport du comité d'experts de l'AERES et nous nous réjouissons des commentaires, très positifs dans leur grande majorité, à la fois sur le Centre et ses équipes constituantes.

Nous notons avec satisfaction que le projet consistant à individualiser un Centre dédié aux maladies métaboliques et cardiovasculaires a été jugé comme très pertinent en soulignant la cohérence du projet scientifique, l'excellence de l'organisation et de la gouvernance du Centre, la mise en place d'un Comité scientifique stratégique international, l'existence d'un partenariat fort entre le CHU et le Centre, la dynamique pour l'émergence de jeunes équipes, le caractère multidisciplinaire des approches et l'importance des efforts de valorisation et des transferts.

Nous avons pris en compte les remarques mineures du comité concernant la communication interne (séminaires, animation scientifique, communication verticale, information des doctorants et post-doctorants) et externe (développement du site web), la gestion des carrières du personnel et l'accroissement du nombre de post-doctorants.

Les réponses apportées à ces remarques sont :

- L'animation scientifique est active puisque, au cours de l'année 2009, nous avons organisé, en collaboration avec l'IFR 150, 81 séminaires auxquels s'ajoutent des séminaires des membres invités par les équipes. De plus, le centre organise, tous les 15 jours, des séminaires internes d'équipes, au cours desquels, les résultats de projets en cours sont présentés, en particulier par des jeunes chercheurs. Au total, en 2009, nous avons eu près de 100 conférences/séminaires, ce qui représente une moyenne de 2 rencontres par semaine.

Par ailleurs, en 2009, des journées thématiques transversales ont été organisées :

- « Inflammation et athérosclérose » avec des présentations conjointes de chercheurs des deux centres Inserm toulousains I2MR et CPTP.
- Journées de la Recherche Translationnelle organisées par la DRCI du CHU de Toulouse.

.../...

- L'amélioration de la communication est d'ores et déjà en cours puisqu'une personne chargée de communication est clairement identifiée au niveau du Centre. Elle s'occupe notamment de la mise à jour du site web et de son évolution, en termes de contenu, de l'I2MR vers l'I2MC.

La communication en interne est entièrement accessible par tous les personnels par la mise en place d'un intranet donnant accès aux items : Relevés de décisions du comité directeur, Comité des ITA/ITAOS, Candidatures, Offres d'emplois et Infos diverses.

- La progression des carrières du personnel est une de nos priorités. Actuellement, une réflexion entre le personnel, le comité ITA, la direction et la Délégation régionale est très avancée, afin de mettre en place, par exemple au niveau de la plateforme administrative, des pôles identifiés, valorisant les compétences spécifiques de chacun.
- En 2010, le nombre de post-doctorants est de 35, ce qui représente une moyenne de plus de 2 post-doctorants par équipe.

L'attractivité de notre Centre est aujourd'hui témoignée par la demande d'intégration d'une nouvelle équipe de haut niveau dans le domaine de la cardiologie. Cette équipe, dirigée par Frank Lezoualc'h, DR Inserm, fait partie actuellement de l'UMR-S 769 à Châtenay-Malabry. Elle a une forte activité de recherche en cardiologie cellulaire et moléculaire et a été classée A+ par l'AERES au cours de la vague D d'évaluation. Elle souhaite délocaliser son activité à l'I2MC dès septembre 2010. Cinq personnes de l'équipe actuelle s'associent à ce projet de mobilité :

Frank Lezoualc'h (DR Inserm), Magali Berthouze (post-doctorante, candidate au concours CR2 Inserm 2010), Alexandre Lucas (CDD IE) et 2 doctorants (Magali Breckler, Anne-Coline Laurent).

Cette équipe sera renforcée par Christophe Heymes, DR Inserm du centre de recherche cardiovasculaire de l'Hôpital Européen Georges Pompidou ainsi que 2 doctorants et 1 post-doctorant (candidat MCU) de son groupe.

Comme prévu dans le règlement intérieur du Centre, le projet d'intégration de cette équipe a été envoyé au Comité Scientifique Stratégique pour avis et une demande de mobilité d'équipe a été déposée à l'Inserm. Cette demande sera évaluée au cours de la réunion de la CSS4 de l'Inserm prévue du 4 au 7 mai 2010.

Réponses des équipes sur les points à améliorer :

L'évaluation individuelle de chaque équipe a été dans l'ensemble très positive. Néanmoins, les responsables de quatre équipes ont souhaité apporter des réponses à des points particuliers soulevés par la commission de l'AERES.

Equipe 7 : Obésité et Insuffisance Cardiaque : Approches Moléculaires et Cliniques (Resp. P. ROUET et M. GALINIER)

1/ Recrutement, composition de l'équipe et collaborations transversales: Notre équipe, créée en 2007, a intégré l'hôpital Rangueil en Mars 2008 ; l'accès aux plateformes du centre (transgénèse, bioinformatique et exploration fonctionnelle) et les collaborations avec les autres équipes en sont facilitées. Un chercheur en CDD, titulaire d'une HDR, a été malencontreusement omis du dossier du centre remis à l'AERES. Concernant les recrutements, nous avons le soutien du Doyen de la faculté de Médecine Rangueil et du Président de l'Université pour une demande de chaire INSERM-Université en 2011 et le Dr Harmancey est candidat au concours CR INSERM 2010. Enfin, depuis janvier 2010, l'équipe bénéficie du recrutement d'un premier TN INSERM à 50 %, permettant de décharger les chercheurs de certaines tâches de base.

2/ Nouvelle Apolipoprotéine: Nous avons découvert l'apolipoprotéine O (ApoO) au début du quadriennal et depuis développé des outils (vecteurs, protéines recombinantes, lignées cellulaires et murines...) qui ont permis de découvrir des fonctions cardiaques importantes de l'ApoO. Un brevet (InsermTransfert, BIO09583) et deux publications sont en cours. L'exploitation du modèle murin rendu diabétique ou soumis à un régime hyperlipidique se poursuivra avec l'aide des plateformes et des équipes du centre. Selon les recommandations de l'AERES, nous avons limité le projet ApoO à deux axes de recherche prioritaires (partenaires et régulations de l'ApoO). Nos travaux pionniers nous placent en position de leader sur le sujet.

.../...

3/ Nouveau facteur de transcription: Nos études des adaptations cardiaques à l'obésité ont révélé un nouveau facteur de transcription de la famille des homéoprotéines, pour lequel nous avons déterminé le site ADN consensus de fixation et un gène cible. Tenant compte de la remarque de l'AERES sur la taille de l'équipe par rapport aux projets, cet axe attendra un nouveau recrutement pour être poursuivi.

4/ Recherche clinique: La mise en place de la recherche clinique (Biomarqueurs) a débuté avec la création de l'équipe en 2007, elle a nécessité l'obtention de financements (total 420 KE) et de lourdes démarches administratives pour obtenir les autorisations légales. Ces travaux ont abouti à des résultats originaux qui font l'objet de deux demandes de brevets (BIO09326 et 529) et de 3 publications en cours. Considérant les remarques de l'AERES sur le nouveau projet clinique nous nous focaliserons sur les marqueurs de remodelage ventriculaire gauche avec déjà un recrutement de 180 patients, répartis actuellement en 4 groupes redéfinis sur des critères cliniques resserrés. Cet axe est renforcé par un financement de 200 KE de la FRHTA, deux ARC et l'accueil annuel d'un interne de cardiologie en M2R.

5/ Valorisations: Nous confirmons que nous avons favorisé les demandes de brevets en liaison avec InsermTransfert (ce qui rend compte de l'absence de communications pour les résultats présentés) et à cibler nos publications dans des journaux de facteurs d'impacts élevés.

Equipe 8 : Déterminants Moléculaires et Cliniques de l'activité sympathique et de l'architecture cardiaque (Resp. JM SENARD)

L'équipe remercie l'AERES pour l'évaluation de son projet scientifique. Nous souhaitons répondre aux remarques et recommandations formulées et qui concernent 1/ la modeste participation à l'enseignement, 2/ l'intégration des composantes fondamentales et cliniques, 3/ le nombre trop limité de publications communes, 4/ la participation à des réseaux et 5/ les partenariats industriels.

1/ L'activité d'enseignement des membres de l'équipe mérite précisions. Les universitaires et hospitalo-universitaires de l'équipe (2PUPH et 1 MCU) assurent 750h ETD d'enseignement dans les 2 UFRs de Médecine (PCEM1,2; DCEM1,2; DES) et dans l'UFR SVT (Licence, Master 1,) de l'université Toulouse III. Par ailleurs les CR, sont chargés de cours à la Faculté de Médecine et contribuent à l'enseignement en PCEM2, au niveau de la Licence Professionnelle Visiteur Médical et du Master 2 « Innovation Pharmacologique » de l'Ecole doctorale biologie, biotechnologie, Santé (100 ETD). Plusieurs étudiants en thèse participent également à cette activité d'enseignement;

2/ L'équipe comporte deux grands axes fondamentaux, d'une part, et clinique, d'autre part. La Commission AERES insiste sur la nécessité d'intégration de ces 2 composantes pour l'ensemble des projets. Il s'agit là d'une recommandation importante dont l'équipe a conscience. Il convient toutefois de souligner que l'intégration se fait déjà autour des 2 grands axes de nos projets. Pour l'axe « Ephrine-B1 et architecture cardiaque », l'expertise des cliniciens dans le domaine de l'exploration fonctionnelle cardiovasculaire se traduit par leur participation à une publication commune actuellement soumise à une revue à haut facteur d'impact. De même les fondamentalistes de l'équipe sont partie prenante de deux projets de recherche translationnelle pour lesquels nous avons obtenus des financements. Pour l'axe « synapse neurocardiaque », des collaborations étroites existent avec le développement de méthodes d'analyse de l'activité sympathique utilisables à la fois dans nos modèles expérimentaux et en clinique.

3/ Le faible nombre de publications communes s'explique par le fait que l'équipe est de création récente (2007). Cette faiblesse est en voie de règlement en particulier avec la soumission d'un article concernant la caractérisation phénotypique du modèle de souris efn-/-.

4/La participation à des réseaux est essentielle pour le développement des projets de l'équipe. Les membres de l'équipe sont impliqués dans plusieurs réseaux nationaux (CICs, PHRC) ou internationaux (MSNA European Network).

5/ Peu de partenariats industriels figurent dans le dossier soumis à l'AERES. Ceci s'explique en partie par la jeunesse de l'équipe. Cependant, nous tenons à signaler que plusieurs contrats sont en cours de négociation. Ils concernent à la fois le versant clinique de l'équipe et MSNA pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque de médicaments en cours de développement mais également les biosenseurs BRET originaux que l'équipe est en train de générer.

.../...

Equipe 12 : Fibrose rénale, mécanismes et détection (Resp. JL BASCANDS et J. SCHANSTRA)

1/ Promouvoir des interactions avec les autres équipes du centre : il existe déjà une interaction avec l'équipe 3 de l'I2MC concrétisée par 2 publications (JASN 2007, BBA 2008) et nous avons présenté 2 autres collaborations avec l'équipe 5 (fibrose rénale et PI3K γ) et l'équipe 6 (fibrose rénale et MAO).

2/ Partie préclinique : l'approche mécanistique a toujours fait partie de nos projets. Par des approches *in vivo* et *in vitro* et en utilisant des souris chimères, nous avons montré le rôle essentiel des récepteurs B1 et LPA1 exprimés par les cellules tubulaires rénales (JASN 2007, FASEB J 2009). Comme cela est écrit dans notre projet, nous allons préciser le rôle du B1R, du LPA1R et de CCL7 sur les différentes cellules inflammatoires.

3/ Shear stress urinaire : ce sujet ne représente que 1/8^{ème} du projet total et il apparaît de plus en plus que les forces mécaniques intra-tubulaires pourraient contribuer au développement de nombreuses pathologies rénales (Rohatgi R & Flores D, Curr Opin Nephrol Hypertens 2010).

- *Absence du cil* : la lignée HK-2 est considérée actuellement comme le meilleur modèle *in vitro* représentatif du tubule proximal humain (Cirillo P et al, JASN 2009) et une étude récente démontre que les cellules rénales sont tout à fait capables de répondre au shear stress par des mécanismes impliquant d'autres structures que le cil primaire (Duan Y et al, PNAS 2008).
- *Absence d'effet de l'intensité du cisaillement sur le TNF α* : ceci n'est pas généralisable à l'ensemble des cytokines puisqu'un cisaillement de plus haute intensité (2 Pa) augmente l'expression du CTGF et de CCL2 alors qu'un cisaillement plus faible est sans effet.
- Comme indiqué dans le projet écrit, nous identifierons par une approche « array » l'ensemble des facteurs de transcription qui participent à la mécano-transduction du cisaillement.

4/ Volet ChIP-Seq : notre projet est de faire une analyse comparative des données de ChIP-Sequencing et de puces à ADN sur des cellules tubulaires proximales humaines HK-2 (état basal et après sur/sous-expression d'HNF1 β) ce qui permettra de contourner la difficulté de l'étude sur rein total (hétérogénéité cellulaire). Les gènes cibles identifiés seront secondairement validés par ChIP-qPCR ciblées réalisées à partir de rein humain total embryonnaire et adulte. L'analyse bioinformatique, réalisée en partenariat avec la société de biotechnologies suisse Fasteris° et avec le Génopôle de Midi-Pyrénées, sera donc facilitée par cette approche unicellulaire.

5/ Partie protéomique urinaire et néphropathies chroniques : nous suivons cette cohorte depuis le début de l'instauration du diabète de type I avec un échantillonnage régulier (chaque année, depuis l'année 2002). Un bilan clinico-biologique annuel accompagne chacun de ces échantillons, permettant de détecter des diabétiques mal équilibrés (*i.e.* hémoglobine glyquée, eGFR, μ Albuminurie).

Equipe 13 : Néphroprotection précoce : de la modélisation à l'exploration (Resp. I. TACK)

C'est avec intérêt que nous avons pris connaissance du rapport d'évaluation de notre projet d'équipe de recherche au sein de l'I2MC. Deux points ont particulièrement retenu notre attention : d'une part, l'évaluation peu favorable du quadriennal écoulé ne prend pas en compte la situation de notre groupe, fragmentaire et non autonomisée jusqu'à il y a peu ; d'autre part, nous avons tiré profit des remarques et suggestions de ce rapport pour recadrer et préciser notre projet. Notre réponse se décline en 3 points :

1/ Le projet soumis en Septembre 2009, jugé pertinent par son questionnement et son interface clinique étroite, apparaît trop dispersé en regard de la taille de l'équipe. Nous partageons totalement cette analyse et en avons tiré les conséquences en recentrant notre effort pour le quadriennal à venir sur l'implication de la bradykinine dans la néphroprotection précoce. Ce thème, développé à Toulouse par J-P Girolami représente la marque principale de notre savoir faire et a d'ailleurs été jugé original par la commission. Il offre maintenant l'opportunité du transfert imminent d'un savoir physiopathologique à la thérapeutique. De fait, notre projet se résume désormais à l'étude de la néphroprotection par l'activation du récepteur B2 (RB2) dans la néphropathie diabétique (ND) d'une part et, d'autre part, au rôle de la bradykinine dans l'aggravation de la maladie rénale chronique au cours d'agressions rénales aiguës.

.../...

2/ Dans le cadre du sujet "Néphroprotection par l'activation du récepteur B2", certaines précisions, ne figurant pas dans la version écrite pour des raisons de contraintes de présentation, méritent effectivement d'être apportées. Le projet repose sur un rationnel solide qui est le développement d'une néphropathie diabétique plus sévère, tant chez l'animal que chez l'Homme, lorsque le RB2 est peu actif (souris invalidées, inhibition pharmacologique, polymorphisme de l'ACE). L'hypothèse de travail est que l'activation directe du RB2 pourrait constituer une alternative thérapeutique complémentaire aux IEC et aux antagonistes AT1 pour ralentir la ND. L'objectif premier est de démontrer une efficacité in vivo des agonistes RB2 (souris db/db, souris kallicréine KO, demande ANR soumise). Les hypothèses mécanistiques sont le maintien de l'activité du tonus vasodilatateur, la réduction du stress oxydant et de l'hypoxie, ainsi que l'inhibition de l'activité de facteurs de croissance et de développement (NOTCH). Ces effets, observés in vitro, n'ont jamais été démontrés in vivo sur des modèles pathologiques. Les mécanismes seront abordés soit directement (Western Blot, expression de mRNA) soit indirectement en utilisant des inhibiteurs spécifiques et des lignées murines invalidées. Les cibles cellulaires privilégiées sont la cellule endothéliale et le podocyte sur lesquelles l'effet direct de l'agoniste B2 est en cours d'étude dans l'équipe. Par contre, leur identification ne paraît pas prioritaire tant que l'action in vivo n'est pas acquise et ce d'autant qu'elle concerne la structure complexe du glomérule. L'approche suggérée par invalidation cellulaire sera utile pour confirmer certains mécanismes à l'échelon moléculaire, mais elle ne peut qu'être postérieure à la démonstration de l'efficacité in vivo. S'il peut sembler que ces travaux constituent "une recherche peu renouvelée", cette ténacité à la poursuivre a permis de définir cette première étude "pré-clinique expérimentale" incontournable et décisive pour une future application en clinique tout en constituant l'aboutissement de carrières de chercheurs seniors. Ce projet fait l'objet d'une demande ANR, incluant 3 équipes (U695, U872 eq2, et U858 notre équipe). Dans ce cadre, le bénéfice éventuel des agonistes du RB2 sera également recherché dans l'ischémie cardiaque et rénale.

3/ Dans le cadre du sujet « Rôle de la bradykinine dans l'aggravation de la maladie rénale chronique au cours d'agressions rénales aiguës », le modèle expérimental de choc hémorragique contrôlé chez la souris est validé et la publication afférente finalisée. Comme proposé dans le rapport et observé dans les rares publications chez l'Homme, l'impact rénal que nous avons documenté est essentiellement tubulo-interstitiel avec une localisation privilégiée au niveau de la médullaire superficielle. Le recrutement précoce de HIF-1 α et celui plus tardif de VEGFR1 évoquent une atteinte microvasculaire précoce alors que l'augmentation plus tardive de KIM-1, la correction tardive de la fuite rénale de sodium et l'apparition ultérieure d'une fibrose tubulo-interstitielle étayent un impact tubulaire secondaire. Dans ce cas précis, la localisation des cibles (microvascularisation versus tubules) et leur chronologie de recrutement sont en cours de détermination par immuno-histochimie et imagerie synchrotron (collaboration F Plourabé, CERCO AO contrat interface CNRS 2010-3). Dans ce cadre nous faisons l'hypothèse que l'action microvasculaire de la bradykinine via les récepteurs B1 et B2 pourrait moduler la gravité immédiate de l'agression rénale aiguë et sa réparation ultérieure. L'utilisation de lignées invalidées pour les récepteurs de la bradykinine mais aussi des NO-synthases permettra de préciser le rôle de la bradykinine et certains mécanismes.



Gilles FOURTANIER