



HAL
open science

Institut lyonnais de recherche en cardio-métabolisme, diabétologie et nutrition

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Institut lyonnais de recherche en cardio-métabolisme, diabétologie et nutrition. 2010, Université Claude Bernard Lyon 1 - UCBL, Institut national des sciences appliquées de Lyon, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM, Institut national de la recherche agronomique - INRA. hceres-02034019

HAL Id: hceres-02034019

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02034019v1>

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 :
Laboratoire Lyonnais de Recherches en
Cardiovasculaire, Métabolisme, Diabétologie et
Nutrition
sous tutelle des
établissements et organismes :
INSERM
Université Lyon 1

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 :

Laboratoire Lyonnais de Recherches en
Cardiovasculaire, Métabolisme, Diabétologie et
Nutrition

Sous tutelle des établissements et organismes

INSERM

Université Lyon 1

Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mai 2010



Unité

Nom de l'unité : Laboratoire Lyonnais de Recherches en Cardiovasculaire, Métabolisme, Diabétologie, et Nutrition

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement :

Nom du directeur : M. VIDAL Hubert

Membres du comité d'experts

Président :

M. CHAPMAN John (Paris)

Experts :

M. BERDEAUX Alain (Paris)

Mme BRICHARD Sonia (Louvain, Belgique)

M. GRIMALDI Paul (Nice)

M. PENICAUD Luc (Toulouse)

M. PHILIPPE Jacques (Genève, Suisse)

M. RICHARD Vincent (Rouen)

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

M. BOUCHER François (CNU)

M. GUEANT Jean-Louis (CSS Inserm)

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. FERRE Pascal

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

M. MORNEX Jean-François (Université Lyon 1)

M. BAZIN Raymond (Inserm)

M. ETIEVANT Patrick (INRA)



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite:

La visite a eu lieu sur deux jours, les 27 et 28 janvier 2010. Le président du comité avait au préalable demandé aux experts de préparer un rapport résumé sur chaque équipe et de lister les questions éventuelles à poser. Ces documents ont servi de base à la discussion (30 min) qui a suivi chaque présentation (30 min pour chacune des 7 équipes). Enfin, le comité a bénéficié d'une après midi pour formaliser les grandes lignes du rapport.

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

Le projet de l'unité CarMeN propose le regroupement de l'ensemble des forces de recherche fondamentale et clinique dans les domaines du métabolisme, de la nutrition, du diabète et des maladies cardiovasculaires à Lyon. La nouvelle unité CarMeN rassemblera au total 151 membres issus majoritairement de l'unité Inserm U870, de l'unité INRA U1235 et de l'unité Inserm U886 auxquels s'ajoutent des chercheurs de différents laboratoires (U855, U863, ERI22, UMR CNRS5220, FRE CNRS3075, EA4171). Plusieurs membres appartiennent aux Hospices Civils de Lyon.

- Equipe de Direction : VIDAL Hubert - Directeur
- Effectifs de l'unité : (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

| | Dans le projet |
|---|----------------|
| N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité) | 42 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | 23 |
| N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité) | 16 |
| N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | 21 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | 8 |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | 27 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 45 |



2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global :

Le projet consistant à individualiser une unité de recherche multi-équipe dédiée à l'étude des maladies cardiovasculaires, du métabolisme et de la nutrition à Lyon constitue à l'évidence une opération des plus pertinentes. Forte de plus de 150 personnes, l'unité CarMeN se présente comme un ensemble de 7 équipes, fédérant, sur les 3 sites géographiques du campus Lyon-Tech de la Doua, du pôle regroupant la faculté de médecine Rockefeller et l'hôpital L. Pradel, et du campus Charles Mérieux (Lyon-sud), des approches complémentaires regroupées dans 3 pôles thématiques : lipidomique et ingénierie des lipides ; circulation et métabolisme ; diabète et nutrition humaine. La politique affichée de développer une recherche translationnelle, est déjà garantie dans certaines équipes par de fortes interactions entre recherche fondamentale et clinique. Le niveau de publication de cet ensemble est globalement très bon, puisque les 7 équipes qui constitueront la future unité CarMeN ont totalisé 558 articles sur la période 2005-2009, dont de l'ordre de 40% ont été publiés dans des revues internationales spécialisées, d'un facteur d'impact supérieur à 5, ce qui contribue à assurer un rayonnement international significatif. Enfin, la stratégie et les moyens scientifiques reposant sur 5 plateformes performantes et reconnues, l'accès au CRNH-RA et à plusieurs services hospitaliers sont autant d'atouts qui devraient favoriser la réussite de cette unité.

- Points forts et opportunités :

Le comité d'évaluation a souligné :

la pertinence du regroupement des équipes ;

l'existence de recherches translationnelles fortes et efficaces qui ont déjà fait leurs preuves ;

le caractère multidisciplinaire des approches ;

l'implication de plusieurs équipes dans des plateformes performantes et déjà labellisées pour la plupart ;

le dynamisme, le rayonnement et l'expérience du porteur du projet de l'unité ;

la capacité de certains responsables d'équipes à obtenir des financements de recherche en répondant aux divers appels d'offre (sur la période évaluée, les 7 équipes ont totalisé 31 contrats ANR, 22 PHRC et plus de 60 contrats publics ou associatifs) ;

l'importance des efforts de transfert et de valorisation (8 brevets ont été déposés sur la période 2005-2009).

- Points à améliorer et risques :

Le comité d'évaluation considère que la structuration de l'unité CarMeN en 7 équipes montre une certaine hétérogénéité au niveau de l'expérience de la gouvernance et du rayonnement scientifique des différents responsables d'équipes, ainsi qu'au niveau de la qualité des différents projets scientifiques proposés. De même, la productivité scientifique de certaines équipes devrait être augmentée, aussi bien sur un plan qualitatif que sur un plan quantitatif. Une telle amélioration pourrait être obtenue en attirant vers la nouvelle unité, des jeunes chercheurs et de groupes Avenir. L'éloignement géographique des équipes et leur regroupement en 3 pôles thématiques pourrait constituer un obstacle au développement des interactions souhaitées entre les 7 équipes de l'unité. Enfin, les interactions entre recherche fondamentale et clinique restent à concrétiser ou à renforcer dans certaines équipes.



- **Recommandations au directeur de l'unité :**

Le comité d'évaluation recommande au futur directeur de l'unité, de faire un effort pour renforcer les équipes les plus faibles, notamment en y favorisant les interactions entre recherche fondamentale et clinique et en y attirant de jeunes chercheurs prometteurs et/ou des équipes Avenir capables de redynamiser l'approche scientifique. Par ailleurs, il devra veiller à ce que le binôme de direction mis en place dans la plupart des équipes soit justifié par le dossier scientifique des directeurs d'une part, et leur complémentarité d'autre part. De plus, il devra s'assurer du fait que les responsables les plus jeunes, ou du moins les moins reconnus, parviennent à garantir un rayonnement scientifique suffisant à leur équipe.

Enfin, l'organisation administrative de la future unité devra être rapidement finalisée en concertation avec l'ensemble des personnels. Au cours de cette phase, le directeur devra veiller à la mise en place de relations scientifiques fortes et durables entre les 3 pôles thématiques et géographiques de l'unité.

- **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 | 64 |
| A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet | 16 |
| A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1 / (N1+N2)]$ | 0.98 |
| A4 : Nombre d'HDR soutenues | 7 |
| A5 : Nombre de thèses soutenues | 59 |



3 • Appréciations détaillées :

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Le comité d'évaluation a souligné la pertinence, l'originalité et la qualité des recherches de certaines des équipes de l'unité CarMeN. Il a également apprécié l'importance accordée aux aspects translationnels des recherches conduites au sein de ces équipes.

La production scientifique globale de l'unité est satisfaisante, allant d'excellente à convenable en fonction des équipes considérées, tant en nombre de publications (558 sur la période 2005-2009) qu'en niveau de facteurs d'impact. Un certain nombre de publications majeures ont en outre été produites par les meilleures équipes, constituant d'ores et déjà des références princeps dans leur spécialité, parmi lesquelles :

2 Circulation et 1 New England Journal of Medicine sur les mécanismes du post-conditionnement et sur le potentiel cardioprotecteur d'inhibiteurs du mPTP.

1 Journal of Clinical Investigation mettant en évidence le rôle central de l'Apoa5 dans les hyperchylomicronémies chez l'homme ;

1 Journal of Clinical Investigation démontrant que la dysfonction mitochondriale n'est pas la cause, mais une conséquence de l'insulinorésistance ;

Sur la période 2005-2009, une douzaine de thèses de doctorat ont été soutenues en moyenne chaque année (pour un total de 69) dans chacune des équipes de l'unité.

- 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 l'organisation de plusieurs congrès et conférences (32 sur la période 2005-2009) et de nombreuses invitations dans des congrès nationaux ou internationaux (environ 500).

Le potentiel de formation de l'unité CarMeN devrait lui permettre d'atteindre une capacité importante à recruter, en particulier des post-doctorants. Globalement, la capacité des différentes équipes à répondre à des appels d'offre (31 ANR dont 8 coordinations, 22 PHRC et participation à 11 contrats européens) et à obtenir des financements externes (contrats régionaux, industriels ou associatifs) est très bonne et devrait permettre à la future unité d'assurer plus de 75% de son budget par ce biais.

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

L'organisation prévue, même si elle reste encore à finaliser, témoigne d'une grande expérience de la gouvernance de la part du futur directeur et devrait permettre d'aboutir à développer de façon rationnelle, les interactions scientifiques entre la plupart des équipes, malgré la dispersion géographique sur 3 sites. Les différents conseils, collègues et comités (unité, pôles, équipes, personnel technique, étudiants et post-doctorants, hygiène et sécurité, etc...) et l'engagement de plusieurs équipes dans des plateformes (génomique, lipidomique, quantimétrie, ANIPHY, échocardiographie) et dans le CRNH-RA, sont de nature à favoriser la productivité scientifique de l'unité. Cependant, le comité a souligné le fait que la stratégie consistant à confier la responsabilité d'équipes à des chercheurs n'ayant pas encore acquis une réelle stature internationale ou sans véritable expérience de direction, n'est pas sans risque. De même, la politique affichée de transversalité ne repose pas sur une interaction entre recherche fondamentale et clinique équivalente dans toutes les équipes.

Par ailleurs, l'implication des enseignants chercheurs de l'unité est forte puisqu'ils représentent plus de 25% du personnel des équipes. De plus les équipes sont rattachées à l'école doctorale interdisciplinaire EDISS et plusieurs enseignants chercheurs de l'unité participent à la réorganisation des parcours M2R en une spécialité cardiovasculaire, métabolisme et nutrition, qui doit permettre de motiver les étudiants à poursuivre leur thèse dans l'unité. Enfin, l'implication d'enseignants chercheurs de l'INSA de Lyon doit permettre d'attirer des élèves ingénieurs du secteur Biosciences dans l'unité CarMeN.



- **Appréciation sur le projet :**

Les efforts de restructuration qui ont abouti au projet CarMeN, les synergies qui y sont nombreuses et actives, l'effort important de transversalité de la plupart des équipes, l'originalité et la complémentarité des approches, sont autant d'atouts qui renforcent la faisabilité du projet scientifique présenté. A ce titre, différentes équipes du projet ont déjà reçu des moyens en support de la part de l'Université Claude Bernard (Lyon 1), des Hospices Civiles de Lyon et du CRNH-RA. Un effort particulier devra être envisagé pour favoriser le développement d'échanges et de liens scientifiques réels entre les 3 pôles de l'unité. Enfin, les responsables de la future unité devront veiller au renforcement des équipes les plus faibles, par exemple en y favorisant l'intégration de jeunes chercheurs.

L'élaboration d'un projet de création d'une grande unité de recherche multi-équipe dédiée à l'étude des maladies cardiovasculaires, du métabolisme et de la nutrition à Lyon est tout à fait pertinente. Elle permettra de faire converger l'ensemble des moyens, fondamentaux et cliniques déjà existants qui sont indispensables à ce type de recherche et qui sont, pour la plupart, performants et reconnus aux niveaux national et international.

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Equipe 1 : Nutritional adaptations, environments and diabetes

Responsables : M.Hubert VIDAL et Mme Martine LAVILLE

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



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

L'équipe no 1 fonctionne avec 22 personnes (16 ETP) dont 5 chercheurs EPST, 5 hospitalo-universitaires, 1 PH, 4 étudiants post-doc et 7 ITA, incluant les 5 ITA rattaché au plateau technique génomique. Par conséquent, le nombre de chercheurs et enseignants-chercheurs produisant est de 11. L'objectif principal de cette équipe est de définir les mécanismes impliqués dans la réponse physiologique aux nutriments et de comprendre les mécanismes d'adaptation contribuant au développement des maladies métaboliques telles que l'obésité et le diabète de type 2. L'expertise de l'équipe se retrouve dans la compréhension des interactions entre nutriments et gènes dans le contexte de ces maladies métaboliques chez l'homme.

Trois sous-thèmes ont été développés par les membres de l'équipe :

L'adaptation à l'ingestion de lipides chez l'homme et la régulation épigénétique dans la réponse aux nutriments. Ce thème de recherche fait appel aussi bien à des activités de recherche fondamentale que clinique.

L'obésité et la régulation du système mélanocortine au niveau de l'hypothalamus

L'impact sur la santé des polluants organiques, tels que la dioxine, les biphenyl polychlorés (PCB) et le bisphenol A (BPA).

On ne peut que relever la pertinence de cette recherche qui souligne l'interaction fondamentale entre la nourriture et l'homme, jusqu'à maintenant relativement peu étudiée. Cette équipe a été instrumentale pour mieux comprendre les relations entre la prise alimentaire et la réponse de l'organisme aussi bien au niveau aigu que chronique et dans les aspects physiopathologiques tels que la surabondance de nutriments. Ce champ de recherche va considérablement s'intensifier dans les années futures et l'équipe de Lyon a été pionnière dans le développement de cette thématique. Cette recherche est non seulement pertinente mais originale puisque'elle porte sur la régulation génique et les voies de signalisation. Elle devrait mener à une meilleure connaissance des implications fonctionnelles suite à une prise alimentaire non seulement pour l'individu lui-même mais aussi pour sa descendance, l'un des objectifs de l'une des sous-équipes. Dans la relation entre nutriments et conséquences physiologiques et patho-physiologiques chez l'homme, il faut aussi mentionner le rôle des polluants organiques (dioxine, PCB, BPA), sous-thème aussi abordé en complément aux nutriments. Il y a donc une excellente complémentarité dans les sous-thèmes pour définir les conséquences de l'alimentation dans sa globalité sur l'organisme.

La production scientifique entre 2005 et 2010 aura été de 133 publications dans des revues internationales avec Comité de lecture et de rang A. 41 de ces publications sont parues dans des journaux avec des facteurs d'impact supérieur à 5 et 3 avec des facteurs d'impact supérieur à 10. Plus spécifiquement, 48 des ces articles proviennent de l'équipe elle-même par leur conception et leur réalisation.

L'impact des résultats auprès de la communauté scientifique est majeure particulièrement en ce qui concerne les réponses géniques au niveau du muscle et du tissu adipeux en regard de la prise alimentaire. Plus spécifiquement, l'équipe a illustré l'importance du stress oxydatif sur la dysfonction mitochondriale retrouvée chez les animaux en surnutrition. On peut raisonnablement affirmer que ce champ d'investigation a connu une expansion notoire durant les 10 dernières années grâce à l'étude systématique au niveau du muscle et du tissu adipeux effectuée par l'équipe 1 et au binôme d'une clinicienne et d'un chercheur fondamental, facteur clé dans la réussite d'un tel projet.

Il faut encore citer la production de 15 revues, de 6 chapitres de livre dont 3 dans des éditions internationales et 16 autres publications destinées au grand public ou à la formation continue. Les membres de l'équipe 1 ont été invités à des conférences à 108 reprises entre 2005 et 2009. Parmi ces conférences 38 ont eu lieu à l'étranger, notamment dans des congrès internationaux. Les relations contractuelles peuvent être qualifiées d'excellentes avec de nombreux partenariats industriels, souvent renouvelés. En effet, 14 partenariats industriels ont été conclus durant la période 2005-09 avec le dépôt de deux brevets directement en lien avec l'activité scientifique de l'équipe.



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

Il n'est pas exagéré de dire que le rayonnement de l'équipe 1 est mondial dans sa spécialité. En attestent les 108 conférences des membres de l'équipe dont 38 lors de congrès ou des symposiums internationaux. En outre, le prix de la recherche en nutrition en 2006 a été attribué à l'un des membres de l'équipe. Il faut aussi relever l'organisation de 6 congrès et du prochain congrès européen sur l'obésité en 2012. L'équipe a également participé à deux essais cliniques multicentriques et a quatre contrats européens.

La capacité de l'équipe 1 à recruter des chercheurs peut être qualifiée de bonne puisque, depuis 2005, 17 étudiants en sciences ont effectué et défendu leur thèse de doctorat ; 5 sont en train de préparer cette thèse et 45 étudiants en médecine ou en pharmacie ont aussi préparé et obtenu cette thèse sous la supervision des membres de l'équipe 1. L'équipe 1 a également accueilli un post-doctorant du Canada pendant cette période. Parmi les étudiants ayant obtenu leur thèse dans l'équipe 1 : 8 ont maintenant des positions académiques dans le monde entier, 3 poursuivent leurs recherches sans position permanente actuellement et 5 sont en stage post doctoral.

L'équipe 1 a montré une formidable capacité d'attirer des contrats. En effet, cette dernière est partie prenante de 9 ANR dont 2 propres à l'équipe, 7 PHRC dont 1 propre à l'équipe, 9 autres fonds auprès de fondations diverses dont 7 propres à l'équipe, une participation dans le programme DIOGENE européen et 14 collaboration industrielles.

Il faut enfin souligner les collaborations académiques nationales au nombre de 8 et internationales au nombre de 14 avec la participation à 3 projets européens et à 2 études cliniques multicentriques, toutes génératrices de publications.

L'ensemble de ces activités fait de l'équipe 1 une équipe clé dans la renommée de Lyon comme pôle académique de nutrition avec ses implications et ses relations avec le grand public et la gastronomie.

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

L'organisation de l'équipe 1 est relativement idéale de par une double gouvernance clinique et fondamentale. Cette structuration a permis une recherche académique de haut niveau avec une production incontestablement excellente. En outre, elle a permis à de nombreux étudiants ou jeunes chercheurs de se former dans un domaine pertinent pour la recherche humaine. Quelques uns de ces chercheurs sont membres d'autres équipes de l'Unité CARMEN ou encore poursuivent une recherche académique dans d'autres institutions nationales ou internationales. L'organisation de l'équipe 1 démontre par conséquent sa pertinence de par les retombées qu'elle a su créer dans la constitution d'un pôle de recherche en nutrition dépassant largement l'équipe elle-même.

L'ensemble des membres de l'équipe 1 participe à de nombreuses activités outre leur recherche dans des instances institutionnelles, nationales ou internationales. Enfin, leur activité d'enseignement est particulièrement importante avec plusieurs membres de l'équipe effectuant plus de 200 heures d'enseignement par an.

- **Appréciation sur le projet :**

Par rapport aux 4 dernières années, l'équipe 1 a recentré ses projets pour augmenter la cohésion et la congruence des différents aspects de l'influence de l'alimentation sur les adaptations de l'organisme humain. Quatre sous-projets peuvent être identifiés ; l'adaptation métabolique à la surnutrition, les polluants alimentaires et la dysfonction métabolique et de la reproduction, la fréquence des repas et la régulation métabolique et enfin la contribution des modifications épigénétiques à l'insulino-résistance. L'énoncé de ces sous-projets indique bien le niveau de cohérence de l'équipe 1. Plusieurs des membres de cette équipe d'ailleurs ont pris des risques en recentrant leur thématique pour améliorer la cohésion scientifique du projet global. Il faut souligner que ces projets sont non seulement translationnels mais qu'ils sont aussi transgénérationnels puisque l'équipe étudie l'influence de la nutrition sur la descendance.



- Conclusion :

- Points forts et opportunités:

Les points forts de l'équipe sont constitués par le binôme de direction formé par un chercheur fondamental de haut niveau avec une excellente clinicienne, les deux étant impliqués dans une thématique commune, la nutrition et remplissant des rôles absolument complémentaires dans un esprit de collaboration idéal.

Cette équipe a une audience internationale de par la qualité et le nombre des publications et un rôle important dans le pôle scientifique lyonnais par la thématique de la recherche et sa qualité.

La thématique est particulièrement pertinente pour la santé publique dans un domaine où la connaissance fait cruellement défaut. La nutrition mène non seulement à des problèmes métaboliques comme l'obésité, le diabète de type 2 et l'artériosclérose responsables de morbidité et mortalité importante mais aussi à des comportements particuliers qui doivent être mieux définis.

L'équipe 1 est un moteur pour le projet CARMEN par son leadership, sa reconnaissance internationale, sa capacité à générer des fonds et par le charisme des leaders.

L'équipe 1 a aussi mis en place plusieurs plateformes technologiques non seulement importantes au niveau scientifique pour l'Unité CARMEN mais aussi pour la cohésion de l'ensemble.

La capacité à attirer des fonds, soit compétitifs soit par collaboration industrielle, est un réel point fort de l'équipe no 1.

- Points faibles et risques :

Parmi les points faibles on peut noter le manque d'études fonctionnelles dans l'investigation des conséquences de la prise alimentaire dans certains des projets présentés.

- Recommandations :

L'association des composantes fondamentales et cliniques au sein d'une même équipe est indispensable à la bonne réussite du projet. Dans son état actuel, le projet est ambitieux, original et susceptible de faire avancer de manière significative le domaine. La réussite du projet ne fait pas beaucoup de doute lorsqu'on considère les qualités et les réussites récentes de l'équipe avec un projet parmi les plus pertinents qui soient dans la physiologie et la physiopathologie humaine. On peut recommander pour certains thèmes de développer des études plus fonctionnelles.



Equipe 2: Regulation of muscle mass and metabolic disorders

Responsables : (MM. E. LEFAI, C. SIMON)

- 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) | | 3 |
| N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité) | | 2 |
| N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | | 1 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | | 3 |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier bilan de l'unité et formulaire 2.7 du dossier projet de l'unité) | | 4 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | | 5 |

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Les travaux réalisés par les membres de cette équipe ont eu un impact significatif dans le domaine de recherche avec des résultats originaux ces dernières années.

Parmi ceux-ci, on peut citer la mise en évidence des rôles des SREBP1 a et c (et en aval des BHLHB2 et 3) et de la phospholipase D1 dans la différenciation des myoblastes et la régulation du volume des fibres musculaires, ainsi que des rôles de certains microARNs dans la régulation transcriptionnelle par l'insuline dans le muscle squelettique.

Les travaux sur l'Homme qui ont porté sur les relations entre activité/inactivité physique et syndrome métabolique ont également amené des observations importantes et, en particulier sur l'impact de l'inactivité physique sur le destin métabolique des acides gras saturés avec la mise en évidence d'une diminution sélective de l'oxydation de cette classe d'acides gras.

Les membres de l'équipe ont participé à 82 publications internationales depuis 2005 avec des IF très hétérogènes. Le nombre de publications dans lesquelles les membres de l'équipe ont joué un rôle majeur est plus limité (27 en première ou dernière position). On peut signaler certaines très bonnes publications (Diabetes, Progress Lip Res, Mol Cell Biol, Crit Care Med, J Biol Chem). Certaines de ces publications constituent la base des projets actuels. Le nombre de publications est inégal pour les membres de l'équipe et encore assez réduit pour certains des chercheurs EPST.

Il existe une bonne activité d'encadrement de thèse pour les membres de l'équipe durant le dernier mandat avec 7 thèses soutenues et 5 en cours.



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

Il y a eu très peu de participations à des congrès internationaux pour les membres de l'équipe. Le co-responsable clinicien a une notoriété établie au niveau national attestée par plusieurs invitations à des congrès francophones. En revanche, le co-responsable fondamental a une reconnaissance encore limitée avec aucune invitation. On note la même différence pour le nombre de post-doctorants entre les aspects cliniques et fondamentaux avec 2 post-doctorants sur les projets cliniques (CRNH-RA) et aucun pour les aspects fondamentaux.

Le projet s'intègre très bien dans l'environnement et fera appel à plusieurs structures technologiques locales (génomique, imagerie, animalerie, plateformes d'exploration fonctionnelles, etc), de plusieurs services cliniques (gériatrie, diabétologie, soins intensifs) et du CRNH-RA.

La capacité à obtenir des financements externes a été excellente pour le co-responsable clinicien avec plusieurs financements (3 ANR dont 2 avec coordination, PRNH, Fondation Cœur et Artères, Wyeth Lab, Sanofi, etc) qui concernent souvent des projets multicentriques (ICAPS et ICAPS2, MONA LISA-NUT, Eliane) coordonnés par le co-responsable d'équipe. Un autre clinicien de l'équipe participe à un projet international sur le vieillissement (projet HYVET) et obtenu des financements conséquents dans ce domaine de recherche (PHRC, Caisse nationale Solidarité Grand Age). L'activité dans ce domaine des chercheurs EPST de l'équipe a été moindre. Ceci est probablement lié au fait que la plupart d'entre eux faisaient partie de l'équipe du candidat directeur de CarMeN qui était le porteur de nombreux projets ANR et européens.

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

Il y a un bon équilibre Chercheurs/ITA et un bon équilibre fundamentalistes/cliniciens. Les deux co-responsables devront faire la preuve de leur capacité à animer scientifiquement l'équipe pour permettre une bonne cohésion entre les différents projets.

Les personnels HU de l'équipe sont très impliqués dans l'enseignement et les instances des facultés de médecine et de pharmacie. Un des jeunes chercheurs EPST a organisé des ateliers de formation technologique Inserm.

- **Appréciation sur le projet :**

L'équipe présente un véritable projet scientifique qui s'inscrit dans la problématique générale de la physiopathologie du muscle squelettique et plus spécifiquement de l'atrophie musculaire. Il s'agit d'une problématique importante en santé publique par les complications métaboliques et l'état de dépendance causés par la diminution de la masse musculaire. Sur le plan cognitif, les mécanismes tissulaires et moléculaires qui contrôlent la masse musculaire sont encore mal connus.

Toutefois, il y a un risque de dispersion puisque les études (fondamentales et cliniques) porteront sur plusieurs modèles d'atrophie musculaire (fonte musculaire liée à la cachexie, sarcopénies liées à l'âge ou à l'obésité, inactivités modérée ou sévère) qui mettent certainement en jeu des mécanismes moléculaires différents. Il n'est donc pas évident que les partenaires puissent véritablement trouver une cohésion dans leurs travaux aussi bien fondamentaux que cliniques.

La faisabilité de ce projet ambitieux est quand même grande, puisque, d'une part, les méthodologies à mettre en œuvre sont déjà maîtrisées (et même les plus sophistiquées, comme les investigations métaboliques chez l'Homme ou les systèmes de sur-expression géniques musculaires chez l'animal) et que, d'autre part, les plateaux techniques (génomique, imagerie, explorations fonctionnelles animales, service de transgénèse) et les structures (CRNH, services cliniques en gériatrie, diabétologie et soins intensifs) sont très efficaces localement. Les collaborations extérieures déjà en place pour les divers partenaires sont également un atout.

Les problématiques qui seront abordées sont originales puisque les mécanismes qui mènent aux différents types d'atrophie musculaire sont encore peu connus. Des pistes sérieuses ont été découvertes par les partenaires de l'équipe récemment (SREBP1, PLD). Le projet prévoit également de s'intéresser aux impacts métaboliques des atrophies musculaires (insulino-sensibilité, métabolisme des acides gras) et ce questionnement qui est important en santé publique s'intègre parfaitement dans la thématique générale de l'Institut de recherche.



Il est certain que le projet est risqué dans certains de ses aspects et l'un des risques serait une grande dispersion du fait de la multiplicité des mécanismes impliqués dans les différents types d'atrophie. Les chefs d'équipe auront à éviter une telle dispersion.

- **Conclusion :**

- **Points forts et opportunités :**

Le comité souligne les points forts suivants :

- Le projet est original et ambitieux sur des pathologies encore peu connues au niveau moléculaire, qui ont des impacts graves (métaboliques et fonctionnels) et qui sont coûteuses pour la société.

- Il existe des retombées potentielles intéressantes pour la connaissance de la physiologie musculaire (mécanismes fondamentaux des régulations de la masse musculaire) et en santé publique (aspects pathologiques de la fonte musculaire et de la sarcopénie, relations entre activité/inactivité physique et syndrome métabolique)

- Les travaux des divers partenaires constituent des bases solides pour le projet (voies moléculaires, effets métaboliques, etc).

- Il y a une bonne faisabilité avec une bonne maîtrise des concepts et méthodologies nécessaires par les divers partenaires, l'accès à des plateformes très efficaces pour les investigations humaine (CRNH-RA) et animale et aux services hospitaliers concernés.

- Il existe une bonne intégration du projet dans le projet général de l'Unité avec des interactions déjà établies avec plusieurs des autres équipes.

- **Points à améliorer et risques :**

- La notoriété de l'un des responsables est actuellement limitée et devra être améliorée pour augmenter l'attractivité de l'équipe. La publication récente de très bons articles est toutefois encourageante.

- Le risque de dispersion des énergies est également à considérer, puisqu'il s'agit d'un projet vaste et techniquement lourd pour une équipe de cette taille.

- La cohésion entre les différents projets aussi bien fondamentaux que cliniques n'est pas évidente. En effet, les études fondamentales vont porter sur deux voies, SREBP1 et PLD1, pour lesquelles aucune convergence n'a été mise en évidence à l'heure actuelle. Le projet clinique qui concerne les impacts de l'activité et l'inactivité physique sur le métabolisme paraît très éloigné de ces projets fondamentaux. Ce projet semble être plus proche des intérêts scientifiques de l'équipe 1. Il est à conseiller aux partenaires de travailler en étroite concertation pour garder une grande efficacité.



Equipe 3 : Glucolipototoxicité, stress métabolique et diabète

Responsables : J Rieusset, C Thivolet

- 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 |
| 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) | | 3 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | | |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | | 1 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | | 3 |

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

Les membres de l'équipe se sont attachés pendant le quadriennal à étudier au cours du diabète 1) le métabolisme lipidique et les altérations mitochondriales dans le muscle squelettique; 2) les altérations au niveau de la cellule bêta du pancréas. Des résultats originaux ont été obtenus parmi lesquels on peut relever la mise en évidence du stress oxydant comme un des facteurs importants de l'insulino-résistance musculaire ; 2) le rôle majeur du récepteur à l'angiotensine-2 dans les dysfonctionnements de l'îlot pancréatique humain au cours de l'hyperglycémie. Ils ont, pour certains d'entre eux, eu un impact important principalement sur les aspects de recherche cognitives et de manière moins avancée, sur des retombées d'ordre clinique.

Les publications internationales (2005-2009) sont nombreuses, environ 70. La majorité est signée en 1er ou dernier auteur par les membres de l'équipe. La qualité des publications est d'un bon à très bon niveau avec certaines dans des journaux à haut (Diabetes) ou très haut (JCI) facteur d'impact.

Le nombre de thèses est dans la moyenne au vu du faible nombre de personnes ayant leur HDR.



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

Le positionnement du directeur de laboratoire à la fois porteur du projet Carmen, co-responsable de l'équipe 1 et impliqué dans cette équipe comme seul chercheur statutaire en plus d'un des responsables est à préciser dans l'avenir. Si on ne prend pas en compte son activité, on ne note que peu d'invitations à des manifestations nationales ou internationales des statutaires. En particulier pour les deux responsables d'équipe l'un ne rapporte aucune invitation internationale, l'autre peu d'invitations, ce que l'on peut attribuer à une certaine jeunesse.

Ce défaut est compensé par une certaine attractivité vis à vis des jeunes chercheurs. Ainsi actuellement deux post-doctorants (dont un avec une bourse de retour ANR) et un étudiant en thèse sont au profil de l'équipe. Il faut également noter qu'une personne est présentée au concours CR INSERM.

Un effort certain devra être fait pour recruter des doctorants en augmentant le nombre d'encadrants (HDR).

La capacité à obtenir des financements externes, à répondre ou susciter des appels d'offres, et à participer à l'activité des pôles de compétitivité est sans conteste un point fort de l'équipe. Une très bonne participation à différents projets ANR avec particulièrement l'obtention d'un contrat ANR jeune chercheur et d'un autre dans le programme retour post-doc. Il faut également souligner divers financements via l'Europe et des contrats associatifs. Les relations avec l'industrie sont présentes mais pour la plupart, les projets sont portés par le directeur de l'Unité CarMEN.

De nombreuses collaborations étrangères sont signalées mais sans publications communes avec les équipes citées.

Comme noté ci-dessus, un point fort est la participation à deux projets européens dans le 5^{ème} et 6^{ème} PCRD. Enfin les membres de l'équipe ont participé au dépôt de deux brevets.

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

Les objectifs de l'équipe, ainsi que les attendus sont clairement définis. Le dynamisme des responsables est excellent, cela représente un atout indéniable de l'équipe.

Le comité relève cependant le caractère un peu artificiel de l'association de ces deux responsables et n'a pas saisi le plus que pouvait apporter le fait d'avoir un binôme à la tête de cette équipe.

- **Implication des membres dans les activités d'enseignement et dans la structuration de la recherche en région :**

L'équipe est relativement impliquée dans l'enseignement via les enseignants chercheurs qui la composent mais ces enseignements sont essentiellement tournés vers les carrières médicales. Il n'existe que peu de participation dans les cursus scientifiques.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet de l'équipe est d'intérêt et original. La complémentarité des études sur les deux organes est un atout, d'autant plus que ces études peuvent être menées sur du matériel d'origine humaine ce qui est rare en ce qui concerne le pancréas. Une meilleure intrication des deux parties muscle et pancréas est cependant à rechercher. Les questions doivent être communes, l'adéquation plus forte. Les prolongements cliniques sont également une originalité du laboratoire dans son ensemble qui se retrouve au niveau de l'équipe. Les compétences et motivations des membres de cette équipe devraient permettre la réalisation des projets scientifiques.

Les perspectives à long terme sont peu visibles dans le document.



L'originalité réside dans l'approche parallèle sur deux tissus majeurs impliqués dans la pathologie diabétique mais ayant des rôles différents. Ceci, si l'exercice est poussé, devrait favoriser la mise en évidence de mécanismes identiques ou non, donc de spécificités pouvant aboutir à des propositions de cibles thérapeutiques. L'implication du stress métabolique dans les pathologies métaboliques est cependant un sujet d'étude très « à la mode » et donc compétitif, en particulier pour l'ER stress. Le projet est ambitieux ce qui est une force mais aussi très large. Il semble nécessaire d'afficher des priorités, peut-être focaliser sur les ROS, leurs lieux de production et surtout leurs cibles, et sur la partie inflammation.

La prise de risque existe sans être excessive, ce qui paraît justifié 1) il s'agit d'un rassemblement de personnes qui doivent faire leurs preuves à travailler ensemble ; 2) les pistes de recherche sont originales, pertinentes et d'intérêt. Elles méritent donc d'être poursuivies et approfondies.

- **Conclusions :**

- **Points forts et opportunités :**

- Les résultats obtenus sont pour certains d'entre eux extrêmement originaux et représentent une avancée dans le domaine du diabète.

- La complémentarité entre spécialistes du muscle d'un côté et du pancréas de l'autre apparaît bonne. L'approche sur deux tissus avec des objectifs communs est originale.

- Le projet proposé est en totale intégration avec le projet de l'unité CARMEN. Il en représente sans aucun doute un des points forts.

- L'équipe regroupe des chercheurs motivés et dynamiques avec des compétences complémentaires pour le domaine de recherche et les questions abordées.

- Les personnes ont prouvé leur capacité à assurer une bonne production et à travailler d'une façon autonome grâce à l'obtention régulière de subventions.

- **Points à améliorer et risques-Recommandations**

- Cette équipe est petite en terme du nombre de chercheurs et plus particulièrement du fait, qu'elle est en majorité, composée de personnels praticiens-hospitaliers dont on connaît les tâches multiples. Le renforcement de l'équipe en statutaire temps plein semble indispensable pour mener à bien le projet

- Le nombre de sujet abordé semble trop important. Des choix sont sans doute à faire ou des priorités à donner qui n'apparaissent pas dans le document. La partie 1) implication du stress oxydatif dans la gluco-lipotoxicité au cours du diabète est sans doute la plus prometteuse, originale et dans laquelle les efforts ont porté jusqu'à présent. Creuser ce sillon semblerait une bonne opportunité. De même du fait de l'obtention d'une bourse de retour, il semble opportun d'engager les recherches sur l'inflammation tout en essayant de maintenir la cohérence et éviter la dispersion.

- Le point fort souligné ci-dessus (études portant sur le muscle et le pancréas) peut se révéler un point faible si les orientations de la partie pancréas ne colle pas plus aux objectifs généraux. L'association peut apparaître un peu artificielle. Dans le cadre de la création d'une nouvelle équipe, le risque pourrait venir d'un manque de cohésion et d'échanges entre les membres de l'équipe. Il semble donc important que l'évolution favorise un abandon de certains projets et un recentrage sur des objectifs communs.

- La lisibilité des porteurs de projet pourrait être améliorée.

- Le nombre de thésards devrait être accru principalement en allant vers un accroissement du nombre d'HDR.

- Tout ceci suppose un soutien fort de l'unité pour accroître les potentialités de l'équipe en particulier en affectant (recrutant) un ou deux chercheurs plein temps supplémentaires.



Equipe 4 : Engineering and function of lipids and lipoproteins (INFOLIP)

Responsables : M. Lagarde, P. Moulin

- 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) | | 9 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | | 7 |
| N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité) | | 5 |
| N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | | 4 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | | |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | | 6 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | | 12 |

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

Cette équipe est coordonnée par M. Lagarde (PU) et le Ph. Moulin (PU-PH), et ses membres sont exclusivement d'origine INSERM (Unité 870) ; d'autres membres dérivent des Unités INSERM 820 et 865, et appartiennent à différentes tutelles incluant l'INSERM, le CNRS, l'INRA, l'INSA-Lyon, l'Université Lyon 1 et les Hospices de Lyon.

Lors de la période des dernières 5 années, cette équipe était composée de 37 personnes (27 ETP) dont 7 sont des chercheurs EPST appartenant à l'INSERM, l'INRA ou le CNRS ; deux sont détachés au sein de l'Unité de lipidologie du Laboratoire RIKEN au Japon ; ce dernier a une association officielle avec l'INSERM UMR 870 depuis plusieurs années déjà. L'équipe 4 inclut également 2 HU, 5 PH, 7U, 2 Post-Docs, 6 Doctorants et 8 ITA ; le corps ITA se compose de 5 personnels permanents attachés à l'INRA, l'INSERM et l'INSA-Lyon. Le nombre de chercheurs et d'enseignants-chercheurs produisant est de 20 sur un total de 21.

Les activités principales de recherche de l'équipe 4 ont été focalisées sur l'absorption, le transport intra-vasculaire et le métabolisme des lipides et des biomolécules dérivées, et sur leur métabolisme et interactions cellulaires, et leurs fonctions. En tant que conséquence de son interface clinique privilégiée, l'équipe a mené ses études dans le contexte du phénotype inflammatoire, dyslipidémique, pro-coagulant et pro-oxidant caractéristique du diabète de type 2 et de l'obésité ; ces dernières maladies étant associées à un risque élevé de maladies cardiovasculaires. En conséquence, le programme de recherche de l'équipe 4 n'est pas seulement de nature translationnelle, mais également il est en rapport direct avec la pandémie actuelle de maladies métaboliques et donc avec la santé publique.



L'expertise scientifique et clinique de l'équipe réside principalement dans sa connaissance et compréhension de l'impact des lipides exogènes d'origine alimentaire sur leur métabolisme cellulaire intravasculaire à l'échelle moléculaire. Un tel corps d'expertise bénéficie d'une base technologique forte dans la chimie et la biochimie des lipides, ce qui manque en France. De plus, une telle expertise aura une importance croissante dans l'avenir étant donné que l'épidémie de l'obésité progresse sans cesse, reflétant ainsi une consommation excessive de nutriments riches en lipides et denses en calories. La compétence combinée de l'équipe lui a permis de contribuer de façon significative à notre connaissance de la lipolyse intravasculaire des chylomicrons, au rôle des lipides oxydés dans l'activation plaquettaire, au rôle des glycosphingolipides polyinsaturés dans le métabolisme intracellulaire du métabolisme au sein des macrophages, aux fonctions physiologiques (et éventuellement physiopathologiques) des PUFAs, à l'identification de nouveaux marqueurs moléculaires de la peroxydation lipidique et enfin, à la bio-ingénierie des espèces moléculaires de lipides à l'état pur contenant différents PUFAs et destinés à l'utilisation dans des études nutritionnelles.

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

Le rayonnement national et international de l'équipe est reflété par plusieurs facteurs, notamment par les nombreuses invitations à présenter des conférences, mais également par l'attribution de 2 prix à chacun des deux chefs d'équipe, dont 2 au niveau européen. De plus, les membres de l'équipe ont contribué à l'organisation de 17 Congrès. La collaboration de plusieurs cliniciens a permis à cette équipe de participer à 10 essais cliniques multicentriques, dont un à l'échelle européenne. On note aussi que les membres de cette équipe sont impliqués dans la Présidence de Sociétés Savantes (2), dans les Conseils Scientifiques ou d'Administration de 5 Sociétés Savantes, dans plusieurs instances nationales d'expertise, dans le Conseil des Universités, et dans les Comites Editoriaux de revues scientifiques (au nombre de 3).

Depuis 2005, 13 étudiants en sciences ont soutenu leurs thèses d'Université (Ph.D) ; 6 doctorants préparent leurs thèses actuellement, et 2 postdoctorants contribuent au programme de cette équipe. Huit thèses d'exercice en pharmacie ont été également soutenues sur cette même période.

Les travaux de l'équipe ont été soutenus de façon importante par divers contrats de recherche publics ou associatifs (17 au total). Quatre contrats ANR dont 1 propre à l'équipe, 1 PHRC, 1PROH, 1 contrat ECOS-Nord, 10 autres fonds auprès de diverses fondations, et 13 collaborations industrielles. L'équipe a fait un important investissement dans les projets de collaborations nationales (18) et internationales (10), avec participation à un projet européen (ELife) ; deux essais cliniques au niveau international ont été poursuivis. Parmi les différentes collaborations internationales, celle de l'INSERM avec le laboratoire sur la biologie des lipides, « RIKEN » (Saitama, Japon), et notamment avec son Unité de Lipidomics, est à noter particulièrement, puisque ce laboratoire est spécialiste dans l'étude du trafficking intracellulaire du cholestérol grâce au développement et à l'application de sondes fluorescentes.

Ces atouts ont récemment conduit à la création d'une « Start Up », AProLip, au sein de l'IMBL (Institut Multidisciplinaire sur la Biochimie des Lipides), dont un des coordinateurs de l'équipe est Président du Directoire.

La production scientifique sur la période 2005-2010 représente un total de 136 publications dans des revues de niveau international avec Comité de Lecture et de rang A. Vingt-trois de ces publications sont parues dans des journaux de facteur d'impact supérieur à 5 (17%), et 1 avec facteur d'impact supérieur à 10. Parmi l'ensemble, 80 articles sont issus de l'équipe elle-même de par leur conception et leur réalisation. Les travaux de l'équipe ont donné lieu à la publication de 18 revues, et de 9 chapitres de livre dont 2 au niveau international. L'équipe a reçu un total de 71 invitations à présenter des conférences, dont 30 à l'étranger. Le programme de recherche de l'équipe a bénéficié de 13 partenariats industriels. Deux brevets ont été déposés en tant que conséquence directe des activités scientifiques de l'équipe.



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

La gouvernance de l'équipe 4 est assurée par un binôme composé d'un clinicien-chercheur et d'un fondamentaliste. Manifestement, cette structure est bien adaptée aux besoins de cette équipe puisqu'elle favorise un programme de recherche à l'interface entre la clinique et la recherche fondamentale, et donne lieu à une très bonne productivité scientifique. La nature transversale des activités de cette équipe est également à souligner, puisque elle a apporté son expertise dans un contexte de complémentarité avec d'autres équipes du projet CARMEN, et notamment avec l'équipe 1. Les membres de l'équipe 4 ont contribué également aux activités de plus d'une trentaine d'instances institutionnelles au niveau national et international, témoignant à nouveau de leur expertise et compétence dans la biologie des lipides. Enfin, 17 membres de l'équipe ont participé à diverses activités de formation et d'enseignement, ce qui a eu des conséquences fort positives en ce qui concerne le recrutement de doctorants.

- **Appréciation sur le Projet :**

Dans le projet de l'équipe 4 ('INFOLIP') pour la période 2011-2014, il est proposé 4 sous-projets : 1/ l'absorption, le transport et l'impact métabolique des lipides exogènes et de leur dérivés oxydatifs, 2/ les mécanismes de la régulation nutritionnelle et génétique de la lipolyse des lipoprotéines riches en triglycérides, 3/ l'identification des modifications des composantes lipidiques des lipoprotéines dans le diabète et le syndrome métabolique et leurs effets sur les plaquettes et les macrophages, et enfin, 4/ le métabolisme des acides gras polyinsaturés et leur dérivés oxygénés et leur ciblage cellulaire. Ce projet représente un recentrage des thèmes précédents donnant lieu à un degré de cohérence élevée, et fait preuve également d'une importante continuité et complémentarité avec les projets des équipes 1, 2, 3 et 5. Le but ultime de ce projet est d'avancer nos connaissances sur le rôle du métabolisme lipidique dans les complications vasculaires du diabète, et devra ouvrir de nouveaux horizons en matière thérapeutique. La prise de risque dans ce projet est limitée, puisqu'il bénéficie des acquis technologiques et théoriques des participants d'une part, et puisqu'il représente l'évolution logique de son programme précédent d'autre part. De plus, ce projet sera soutenu par d'importantes infrastructures (plateforme lipidomique auprès de l'IMBL, et des plateformes d'investigations génétiques et cliniques, notamment le CIC et le CNRH).

- **Conclusions :**

- **Points forts**

Un certain nombre de points forts méritent d'être soulignés :

la direction de l'équipe par un binôme composé d'un excellent clinicien-chercheur avec un chercheur fondamental de haut niveau qui se complète idéalement,

la renommée nationale et internationale qui identifie très clairement un pôle d'expertise dans la biologie des lipides à Lyon.

La pertinence de la thématique pour la santé publique,

Son attractivité et son rayonnement en France et à l'étranger.

Elle est fortement soutenue par ses multiples partenaires, ce qui a facilité en partie son accès à des fonds d'origines diverses.

Les plateformes technologiques mises en place par cette équipe constituent un atout majeur de plus, aussi bien pour son projet propre que pour les projets d'autres équipes du projet CARMEN.



- **Points faibles et risques :**

- Parmi les points qui restent à améliorer dans ce projet, on note un faible investissement dans les mécanismes moléculaires (régulation d'expression de gènes, voies de signalisation, mécanismes moléculaires d'inflammation....) qui sous-tendent les divers effets suscités par les espèces moléculaires de lipides de structure définies et de leurs dérivés oxygénés. Une plus grande attention sur de tels aspects devra conduire cette équipe à corriger le manque de publication d'articles à facteur d'impact élevé depuis son JCI en 2005. Le projet bénéficierait de l'utilisation de modèles expérimentaux (transgéniques, knock out, Cre-Lox...) permettant d'étayer certaines hypothèses de travail,

- D'autre part, le projet ne met pas en valeur les compétences des métaboliciens qui collaborent, et qui constituent un atout aussi bien pour les études du métabolisme lipidique chez l'homme in vivo (patients hypertriglycéridémiques) que chez l'animal.

- **Recommandations :**

Il est recommandé aux porteurs du projet d'établir des études plus mécanistiques permettant de publier dans les journaux à facteur d'impact élevé.

Il serait important pour les deux coordinateurs du projet de signer davantage d'articles ensemble pour signaler leur cohésion et complémentarité à l'extérieur.

Equipe 5 : Adipocyte dynamics and distribution in altered energy metabolism
Responsables : A. Geloën/M. Beylot

- 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) | | 6 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | | 3 |
| N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité) | | 2 |
| N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | | 0 |
| 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 et post doc (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 :**

Il s'agit d'un regroupement de plusieurs équipes qui vont actuellement former de *novo* « l'équipe 5 » de Carmen : ces équipes proviennent de UMR 870, ERI 22, FRE 3075 & CREATIS/UMR 630. Elles n'ont jamais travaillé ou publié ensemble. La création d'une telle équipe reposerait sur la nécessité d'inclure l'étude du 'tissu adipeux » comme thématique au sein de Carmen.



Les membres de cette équipe se sont attachés au cours des années écoulées à étudier notamment 1) le métabolisme du tissu adipeux; 2) la lipotoxicité et les mécanismes de l'athérosclérose ; 3) le rôle des adipokines et de l'inflammation dans l'insuffisance rénale chronique. Certains résultats originaux ont été obtenus : on peut relever la mise en évidence dans les plaques d'athérome de périlipine chez l'homme et un effet inhibiteur du stress oxydatif sur la production d'adiponectine.

Les publications internationales (2005-2009) sont près d'une centaine pour l'ensemble des membres de l'équipe, mais sont de qualité très inégale. D'autre part, les membres de l'équipe ne sont premiers ou derniers auteurs que d'une petite partie seulement de ces publications (13 pour les deux porteurs de projet réunis). Bien que la qualité des publications soit très hétérogène, certaines d'entre elles sont d'un niveau relativement bon (FI-3) et quelques unes d'un niveau bon/très bon (Free Radical Biol Med, FI 5.4 ; Endocrinology, FI 5 ; ATVB, FI 6.9)(dans cette dernière catégorie, 3 publications sont signées en dernier auteur par les porteurs du projet).

A noter, 15 thèses de sciences encadrées par les divers membres de l'équipe qui ont été (ou vont être) soutenues depuis 2005.

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

Certains statutaires ont été invités à de nombreuses manifestations nationales ou internationales (en particulier, l'enseignant-chercheur impliqué dans l'imagerie) mais les porteurs de projet n'ont que très peu d'invitations internationales (3).

Plusieurs statutaires participent à des commissions d'évaluation ou d'experts ou à des « Editorial Boards », ce qui contribue aussi au rayonnement.

On peut noter une distinction attribuée à l'enseignant chercheur impliqué dans l'imagerie.

Trois post-docs ont été recrutés pour une durée d'un an en 2006-2007 et 2007-2008.

On note de très bonnes participations à différents contrats ANR, et autres contrats y compris industriels pour certains membres de l'équipe. L'un des porteurs de projet n'a obtenu aucun contrat public.

Un des porteurs du projet est aussi co-participant à un projet ANR. Il existe également une participation à un projet européen dans le 6ème PCRDT sur une thématique imagerie. Un brevet a été déposé par un des porteurs de projet.

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

Les objectifs de l'équipe sont bien définis. Il s'agit toutefois d'une nouvelle équipe dont la cohérence sur le terrain ne pourra être évaluée qu'à posteriori.

Quinze thèses de sciences ont été soutenues en 5 ans. Quatre des membres de l'équipe enseignent en Master, l'un est responsable d'un Master2 et une participation au conseil de pilotage de l'école doctorale.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet est soutenu par une technique d'imagerie in vivo de pointe. La pertinence de certains points du projet envisagé doit être affinée (cf. ci-dessous). Certains aspects du projet de recherche doivent gagner en maturité. D'autres sont par contre plus originaux.

Thème 1: Relationships between adipose cell size and functions

La taille des adipocytes a déjà fait l'objet de multiples études. Les adipocytes de petite taille ont toutefois été peu étudiés avec les techniques habituelles. Ces adipocytes seront analysés grâce à un Mutisizer après fixation dans l'osmium ; néanmoins, comment prévoit-on d'étudier la fonction métabolique des cellules fixées ? D'autre part, il conviendra de distinguer ces cellules des autres cellules de fraction stromale-vasculaire. Ce sujet qui a déjà fait couler beaucoup d'encre gagnerait en originalité s'il était couplé aux études humaines (équipe 1).



Thème 2 : Tissu adipeux périvasculaire (TAPA) et athérome.

Ce projet est original surtout en ce qui concerne ses 2 premières sous-sections. L'étude portant sur l'inflammation du TAPA pourrait être plus porteuse que celle sur le tonus artériel.

Thème 3 : Kidney failure et syndrome métabolique.

Ce thème va bénéficier de l'expertise néphrologique du membre de l'équipe qui le soutient en profitant des acquis amenés par les porteurs de l'équipe. Ce thème est relativement peu étudié et l'originalité est correcte. La technique d'imagerie in vivo peut apporter un « plus » certain.

En termes de faisabilité, on peut noter l'absence d'ITA ce qui est bien sûr un handicap pour l'équipe.

- **Conclusions :**

- **Points forts et opportunités :**

- Le regroupement des thèmes « biologie du tissu adipeux » et « athérome » est pertinent. La présence d'une thématique portant sur le tissu adipeux paraît justifiée et importante dans le cadre d'une unité comme CarMEN. L'étude du tissu adipeux périvasculaire est intéressante.

- La technique d'imagerie in vivo est très à la pointe et bénéficiera aux divers projets proposés.

- Il est prévu qu'un nouveau chercheur postule comme candidat à l'INSERM.

- **Points à améliorer et risques**

- La visibilité des porteurs de projet en particulier pour l'un d'entre eux est très modeste.

- Le projet sur la taille des adipocytes doit être approfondi avec des aspects mécanistiques pour permettre d'en augmenter l'originalité.

- **Recommandations**

- Certains aspects du projet de recherche doivent gagner en originalité, maturité et en pertinence si l'équipe veut acquérir une véritable dimension internationale.

- Les porteurs du projet doivent montrer une plus grande attractivité en publiant des articles à plus fort facteur d'impact.

- Au vu de la taille du projet l'absence d'aide technique devrait être compensée.



Equipe 6 : CARDIOPROTECTION

Responsable : M. Michel OVIZE

Cette équipe correspond dans ses grandes lignes à une Unité Inserm existante (U886)

- 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 |
| 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) | | 7 |
| N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | | 4 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | | 2 |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | | 4 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | | 11 |

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'équipe 6 travaille sur une thématique très ciblée dans le domaine de la cardioprotection : il s'agit de caractériser le rôle du pore de transition de perméabilité mitochondriale (mPTP) dans l'ischémie/reperfusion cardiaques. L'approche de recherche sur cette question est totalement translationnelle, allant des études sur la mitochondrie isolée, des voies de signalisation jusqu'à la réalisation d'essais cliniques multicentriques chez des patients souffrant d'infarctus aigu du myocarde, en passant par des modèles animaux, des organes isolés, etc.

Il s'agit d'une thématique dont la pertinence et l'intérêt clinique sont particulièrement élevés. En effet la prise en charge pharmacothérapeutique de l'infarctus du myocarde a fait récemment d'énormes progrès, sauf dans le domaine de la cardioprotection, dont l'objectif essentiel est la limitation de l'étendue de l'infarctus. Le mPTP correspond à une cible récemment identifiée, mais particulièrement prometteuse, et qui a fait récemment l'objet de recherches intenses.

Dans ce contexte clinique important, cette équipe fait indiscutablement office de leader mondial, ayant été en particulier :

la première en 2005 à traduire chez l'homme le concept de « post-conditionnement » qui a révolutionné l'approche de la cardioprotection à la phase aigue de l'infarctus du myocarde.

la première en 2008 à décrire le bénéfice de l'inhibition du mPTP chez les patients coronariens, après avoir très largement contribué à la caractérisation de ce même effet dans les modèles expérimentaux.



Le niveau de publications de l'équipe atteint l'excellence : environ 130 articles de recherche publiés depuis 2005, avec en particulier 8 articles dans le top de la spécialité (Circulation), 1 New England J. Medecine, 1 Lancet, 1 Faseb J, 1 J Clin Invest, 1 J Biol Chem etc.

Si on se limite aux articles publiés dans la thématique du projet , le niveau de publication est là aussi excellent et quantité et en qualité, surtout si l'on tient compte du caractère très ciblé de la thématique :

Pour la partie pré-clinique : 17 articles : 3 articles publiés à Circulation, 2 Shock, 2 Cardiovasc Res, 4 Am J Physiol, 4 J Mol Cell Cardiol, etc. A noter surtout un article majeur publié dans Circulation en 2005 qui introduit pour la première fois le concept d'inhibition du mPTP.

Pour la partie clinique : 2 articles majeurs : première démonstration de l'existence du post-conditionnement chez l'homme (Circulation 2005) et première démonstration de l'effet bénéfique de l'inhibition de mPTP chez les patient post infarctus aigu (N Engl J Med 2008). Egalement un J Am Coll Cardiol sous presse en 2010

Les nombres de citations des 3 articles majeurs traduit également l'importance de ces découvertes : pour les deux Circulation de 2005, 169 citations pour l'article pré-clinique et 205 pour l'article clinique ; et déjà 69 citations pour l'article du New England J Med publié il y a 18 mois. Il y a également 1 brevet sur la thématique et 3 en tout.

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

L'équipe est leader mondial dans la thématique, à la fois en pré-clinique et clinique. Le porteur de projet est très régulièrement invité à parler de ses travaux dans les congrès nationaux et internationaux. La reconnaissance se traduit également par les indices bibliographiques mentionnés plus haut. Il est également responsable du CIC de Lyon, ce qui est important pour les travaux cliniques.

Parmi les autres membres, à noter également la grande reconnaissance nationale et internationale d'un des membres de l'équipe dans le domaine des techniques échocardiographiques innovantes (ex. invitation en séance plénière à l'American Heart Association, collaborations fructueuses avec plusieurs équipes de Boston, présidence de la Société Française de Cardiologie, etc.)

Le recrutement d'étudiants est très bon, assez peu de post-doctorants à l'heure actuelle, cependant la reconnaissance internationale devrait attirer des chercheurs et étudiants étrangers.

L'équipe démontre une très bonne réussite dans les réponses aux appels d'offres: 2 projets ANR en 2007 et 2008 sur la thématique, nombreux contrats publics (Fondation de France, Fédération et Société de Cardiologie, etc.). On note en particulier un excellent financement de la partie recherche clinique : 4 PHRC régionaux, 3 PHRC nationaux, 1 appel d'offre recherche translationnelle Inserm/DHOS. Six projets de recherche clinique sont en cours sur la thématique.

L'équipe développe de nombreuses collaborations nationales et internationales, venant de (en particulier une collaboration avec Boston déjà à l'origine de publications de qualité). Un projet FP7 coordonné par le porteur de projet a été déposé.

La valorisation clinique est très forte, au vu de l'importance de la pathologie ciblée et du faible nombre de traitements actuels ciblant la cardioprotection. Un brevet sur la thématique a été déposé.

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

Le porteur de projet a une expérience de directeur d'Unité depuis 2 quadriennaux. La complémentarité expérimentale - clinique est performante. La visite sur site a clairement démontré le rôle central et moteur de cette équipe dans la demande d'Unité, et les interactions importantes qui existent et se développent avec les autres équipes (en particulier l'équipe 3).

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet scientifique est ambitieux tout en gardant son aspect ciblé et concentré. Sur la lancée des résultats prometteurs des années précédentes, il conserve son aspect translationnel, avec une approche expérimentale très ciblée sur le préclinique et un aspect clinique fort.



pour la partie expérimentale, il s'agira de mieux comprendre les modifications moléculaires impliquées dans la régulation du mPTP lors de la reperfusion, en particulier les modifications post traductionnelles des protéines, et aussi de caractériser de nouveaux inhibiteurs du mPTP, agissant de façon différente de la Cyclosporine A (qui interagit avec la Cyclophiline D). Un second projet qui dévie un peu de la pathologie ischémique mais se rapproche au niveau des cibles moléculaires concerne la régulation de l'homéostasie du glucose par la cyclo D, sur la base de l'observation faite par le groupe que les souris KO Cyclo D sont diabétiques. Le projet sur les mécanismes de ces interactions, et le rôle du mPTP, sera mené en particulier en collaboration avec l'équipe 3. Un troisième projet, relié au deux premiers se base sur les techniques d'imagerie (écho en particulier) pour mieux caractériser les cardiopathies d'origine ischémie ou diabétique.

Pour la partie clinique, il s'agira de poursuivre les investigations sur l'impact du postconditionnement chez l'homme, via 3 études cliniques en cours, et surtout pour mieux caractériser, par des études à grande échelle, l'effet de l'inhibition du mPTP à la phase aiguë de l'infarctus, initialement en utilisant la cyclosporine (étude en cours), puis ensuite d'autres inhibiteurs du mPTP (étude prévue).

Le projet est donc très original et les données obtenues depuis 2005 permettent de se baser sur des hypothèses solides.

- **Conclusion :**

- **Points forts et opportunités :**

L'équipe a prouvé sa capacité à développer une recherche translationnelle d'excellence, avec une pertinence et importance clinique incontestable, conduisant au cours des 5 dernières années à découvrir une approche thérapeutique innovante dans un contexte clinique majeur: l'infarctus du myocarde

La production scientifique des cinq dernières années est excellente en qualité et quantité, avec en particulier 3 articles particulièrement marquants dans le domaine de la cardioprotection. Le groupe est clairement leader mondial dans le domaine.

La continuité expérimentale-clinique des préoccupations de recherche est également très bonne, avec au plan clinique un support important apporté par l'environnement d'imagerie et la structure du CIC.

Le regroupement dans la demande d'Unité permet des opportunités d'étendue des thématiques abordées en particulier vers l'important problème de la cardiopathie diabétique.

- **Points à améliorer / recommandations:**

- A ce jour, le projet repose sur un nombre réduit de 'seniors'. Il serait en particulier très utile de renforcer la partie la plus fondamentale par le recrutement d'un ou plusieurs chercheurs fondamentaux impliqués en totalité dans le projet.



EQUIPE 7 : Cardiocirculatory dynamics and the autonomic nervous system

Responsables : M. Claude JULIEN et M. Philippe CHEVALIER

Cette nouvelle équipe correspond à la recombinaison d'une 1 équipe CNRS (FRE 3075), d'une équipe INSERM ERI 22 et 1 équipe d'accueil (EA 4171) du précédent quadriennal.

- 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) | | 5 |
| 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) | | |
| N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | | 3 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | | |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | | 5 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | | 6 |

- **Appréciation sur la qualité scientifique et les résultats acquis:**

Le bilan des résultats acquis par les membres de cette équipe au cours du dernier quadriennal démontre que les deux porteurs du présent projet ont un réel savoir faire méthodologique et conceptuel dans leurs spécialités respectives attesté par une production scientifique significative. Cependant, ils n'ont à ce jour jamais réellement travaillé ensemble et il n'y a pas de résultats préliminaires exploitables concernant les nouveaux projets communs proposés.

Dans le domaine de l'exploration physiologique des baroréflexes artériels dans la régulation de la pression artérielle, l'équipe est depuis longtemps l'une des meilleures de la spécialité et publie régulièrement de bons articles. L'approche méthodologique consistant à modéliser la fonction de gain de transfert entre la pression artérielle et l'activité sympathique rénale en fonction de la fréquence cardiaque est une avancée notable dans le domaine de l'analyse non invasive du baroréflexe. Ces méthodologies ont été appliquées avec succès à l'étude du resetting des baroréflexes artériels lors du stress chez le rat éveillé. Leurs applications chez la souris ne sont malheureusement pas possibles pour de multiples raisons techniques. Ceci a des conséquences importantes pour le projet proposé par l'équipe car les modèles expérimentaux de fibrillation atriale (FA) mentionnés dans le document écrit par les chercheurs impliqués dans le projet sont tous réalisés chez la souris.

Dans le domaine cardiologique, l'approche multidisciplinaire et clinique des troubles du rythme a donné des résultats significatifs dans les domaines de la « neurocardiologie » (up-regulation des récepteurs cholinergiques après infarctus, anomalies du système adrénergique chez les malades ayant un QT long, etc), de la génétique des « canalopathies » (collaborations avec le Québec et les USA) et de la thérapeutique en rythmologie. Les actuels acteurs de cette partie du projet sont bien connus dans leurs domaines et ont publié des articles de bon, voir très bon niveau dans le domaine des troubles du rythme héréditaires en collaboration avec des équipes nationales et internationales de renom.



L'ensemble de l'équipe a publié 55 manuscrits dans des revues nationales et internationales avec comité de lecture depuis 2005. Pour 3 d'entre eux, l'impact facteur (IF) est > 10 : 1 Circ Res (en 2005 : 5^{ème} auteur/8) ; 2 Circulation (en 2007 : 15^{ème} auteur /20 et surtout en 2009 où l'un des porteurs du projet signe en dernier auteur). Pour 8 d'entre eux, l'IF est > 5 : 4 AmJ Physiol, 1 Applied Physiol, 1 Eur Heart J, 1 Febs Letter, 1 Am Heart J pour lesquels les porteurs du projet signent systématiquement en dernier des auteurs. Les autres publications ont un $1.5 < IF < 3.5$ dans des revues de spécialité. 4 revues ont été publiées dans des revues internationales (J Hypertens, J Appl Physiol), les 12 autres dans des revues didactiques ou pédagogiques de moindre IF. Quatre thèses d'université ont été soutenues depuis 2005.

Les membres de l'équipe ont été invités à participer à 22 conférences dont 14 dans des congrès internationaux ; ils ont organisé 2 congrès et participé à 2 essais cliniques multicentriques.

La notoriété nationale et internationale des porteurs de ce projet est incontestable au sein de leurs spécialités respectives, comme en atteste les invitations dont ils font l'objet dans les réunions/colloques des domaines concernés, leurs collaborations et leur attractivité pour les doctorants. En revanche, il est difficile de trouver un lien solide, voir réel, avec les thématiques nutritionnelles et métaboliques des autres équipes de l'unité Carmen, y compris en cardiologie avec l'équipe 6. Il y a certes bien des collaborations annoncées avec les équipes 1 (transcriptomique), 2 et 6 (stress oxydant, mitochondries), 4 (lipides ?) mais les projets actuels des deux responsables de cette équipe restent fortement ancrés sur leurs savoir faire et l'expérience acquise depuis de nombreuses années respectivement en physiologie animale intégrative et en rythmologie clinique.

Les porteurs du projet sont régulièrement invités dans les manifestations internationales de leurs spécialités. Notons pour les physiologistes les expertises pour l'US National Science Foundation, la Japan Society for the Promotion of Science ; l'un d'entre eux est fondateur du Working group sur la variabilité de la pression artérielle et la fréquence cardiaque de la société européenne d'hypertension artérielle. Dans le domaine de la cardiologie clinique, l'un des porteurs du projet est depuis 2007 responsable du centre national de référence des troubles du rythme héréditaires (5 ans, renouvelables).

L'implication de plusieurs des enseignants-chercheurs de l'équipe dans des enseignements de 3^{ème} cycle de haut niveau (Master M2 de Physiologie et Neurosciences de Lyon 1, Master M2 de Pharmacologie Cardiovasculaire, Ecole doctorale Interdisciplinaire Sciences-santé) est un atout incontestable pour le recrutement de doctorants (5 sont actuellement en thèse et 4 ont soutenu leur thèse depuis 2005). 1 post-doctorant a été récemment recruté. Concernant les chercheurs, l'équipe devrait disposer prochainement d'un poste de MCU (PH ?) mis au recrutement. L'intégration de candidat(e)s chercheurs des EPST n'est pas mentionnée dans le projet.

L'équipe participe actuellement à 2 PHRC et au projet européen Bridge. Le reste des financements externes provient essentiellement de 2 contrats publics (région) ou associatifs (Fédération Française de Cardiologie). Le partenariat industriel, notamment avec des sociétés fournisseurs de matériel d'électrophysiologie (Medtronic, Saint-Jude) ou des laboratoires pharmaceutiques (Servier) est solide et pérenne.

Outre la participation d'une partie de l'équipe au projet européen Bridge, des collaborations pérennes existent entre l'équipe de cardiologie de Lyon et celles du Québec et des USA dans le domaine des troubles du rythme héréditaires.

Sans nul doute les recherches permettant de mieux comprendre l'installation et la pérennisation de la FA dans nos populations de plus en plus âgées sont fondamentales dans la mesure où la FA chez ces personnes est souvent la première « porte d'entrée » ou manifestation d'une insuffisance cardiaque et qu'il n'y a actuellement aucun traitement satisfaisant soit pour prévenir, soit pour traiter la maladie. On peut dire exactement la même chose de l'AVC, sachant que la FA est aussi à l'origine de bon nombre d'AVC. Ce sont les deux thèmes porteurs de ce projet d'équipe et à ce titre on peut dire qu'il constitue un réel potentiel de valorisation fondamentale et clinique. Tout ceci reste cependant à mettre en oeuvre.



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

L'un des porteurs du projet a déjà une expérience de directeur d'équipe EPST mais les deux protagonistes de ce projet n'ont encore jamais travaillé ensemble de manière significative et il n'y a pas de proposition particulière (outre l'organisation générale de la vie des équipes telle que celle proposée dans le projet CarMen). L'équipe est relativement petite en nombre et l'on peut se poser la question de la pertinence d'une gouvernance « bi-céphale », hormis le fait que recherche expérimentale et clinique sont géographiquement séparées dans l'agglomération lyonnaise.

- **Appréciation sur le projet :**

Les deux porteurs du projet et plusieurs membres de l'équipe sont bien connus pour leurs compétences dans les domaines de leurs spécialités respectives, mais à ce jour ils n'ont encore jamais traduit leur réelle complémentarité sur un sujet commun. Si la compétence reconnue des physiologistes du groupe de l'exploration non invasive du système nerveux autonome (SNA), et plus particulièrement le rôle tampon des baroréflexes artériels sur la variabilité tensionnelle, est un atout important du projet expérimental sur le rôle du SNA dans la physiopathologie des accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'abord clinique de ce thème n'est pas envisagé. A l'inverse, si la spécificité du porteur du projet clinique de l'équipe concerne le domaine de la physiopathologie de la FA et non celui des AVC, le rôle du SNA dans la FA ne pourra pas être abordé avant longtemps chez l'homme, faute de pouvoir disposer à ce jour d'une méthodologie d'exploration appropriée (même chose chez la souris). Le projet propose donc de simuler la maladie (FA) sur un modèle de rat SHR, modèle bien connu pour l'hypertension artérielle et parfaitement maîtrisé par l'équipe de physiologie mais encore peu (pas ?) documenté sur le plan rythmologique et en particulier celui de la FA. La présentation de résultats préliminaires de l'équipe aurait pu rassurer sur la pertinence de ce modèle de rat par rapport à ceux largement publiés dans la littérature internationale par les spécialistes des modèles de souris OGM de FA (les seuls d'ailleurs cités dans la partie écrite du projet). Gageons que la mise en commun de la compétence des uns et des autres puisse résoudre à très court terme ces problèmes méthodologiques de fond car tout le reste de la recherche dans ce domaine du projet en dépend. Le recours à un modèle porcin de troubles du rythme post-ischémiques actuellement disponible dans l'équipe pourrait représenter une alternative à ces problèmes en cas d'échec (bien que les troubles du rythme caractéristiques de ce modèle soient généralement plus ventriculaires qu'atriaux). Enfin, en l'état actuel du projet, les techniques évoquées pour l'analyse moléculaire du substratum physiopathologique de la FA à partir de pièces opératoires d'auricule gauche de malades ou de cellules transfectées sont réalisées à l'extérieur de l'équipe (Hospices Civils de Lyon) et gagneraient à être mises en commun dans la nouvelle équipe. En dehors de l'usage des plateformes génomiques de CarMen on voit mal comment s'articule la pertinence d'un large programme de transcriptomique et de peptidomique (urinaire) dans ce projet sur la FA (qui sera de plus très coûteux) avec le reste très intégratif du projet.

Chacune des composantes de ce projet dispose de ses propres moyens et il serait utile de savoir ce qui pourrait alloué en termes de moyens humains et financiers à la partie commune du projet et comment la faire évoluer dans le futur.

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

Il existe un savoir-faire incontestable dans la réalisation et l'exploitation des données issues de modèles animaux de physiologie et de pharmacologie intégrées,

La notoriété dans le domaine de l'interaction entre le système nerveux autonome et les systèmes baroréflexes dans la régulation de la pression artérielle est incontestable,

Les cardiologues cliniciens dans la recherche et l'analyse des troubles du rythme héréditaires ont une notoriété incontestable,

Il existe une forte implication dans l'enseignement des masters de la spécialité et attractivité pour les doctorants.



- **Points faibles et risques :**

La volonté d'associer deux composantes fondamentales et cliniques au sein d'une même équipe est intéressante, même si elle comporte une réelle prise de risques sur les plans méthodologiques et organisationnels. Dans son état actuel le projet est sûrement trop ambitieux pour aller de la physiologie expérimentale intégrative à la cardiologie moléculaire dans les domaines de l'AVC et de la FA étant donné la composition et la structuration des membres de l'équipe. A terme, la réussite de ce projet serait l'illustration parfaite de l'absolue nécessité de préserver la physiologie expérimentale intégrative pour la compréhension et l'analyse des mécanismes physiopathologiques à l'origine de troubles du rythme complexes comme la FA (et de son traitement).

Les deux composantes de l'équipe n'ont encore jamais réellement travaillé ensemble : des problèmes méthodologiques évidents doivent être impérativement résolus pour assurer le succès du projet (exemple du modèle du rat SHR versus les modèles souris OGM comme modèles d'étude expérimentale de la FA),

La direction bi-céphale n'est pas totalement justifiée et l'équipe se trouve sur des lieux géographiquement dispersés,

On note une absence d'une prise de position comme leader dans des contrats publics de haut niveau (type ANR ou européens) qui permettrait d'élargir les collaborations nationales et internationales de l'équipe.

- **Recommandations :**

Il faut rassembler les deux composantes de l'équipe autour d'une thématique aussi commune que possible (la FA ?) à l'interface de leurs cultures scientifiques respectives et résoudre étape par étape les problèmes qui surgiront nécessairement d'une recherche ciblée allant du plus intégré au plus moléculaire,

Il faut renforcer l'équipe par le recrutement de chercheurs statutaires totalement impliqués et moteurs dans le projet et capables de faire le lien entre ce qui se fait aux niveaux de l'expérimentation animale, de l'analyse cellulaire et moléculaire des modèles étudiés et de leur pertinence clinique.

| Note de l'unité | Qualité scientifique et production | Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement | Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire | Appréciation du projet |
|-----------------|------------------------------------|---|--|------------------------|
| A | A | A | A+ | A |



Equipe 1 : Nutritional adaptations, environments and diabetes

| 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 |

Equipe 2 : Regulation of muscle mass and metabolic disorders

| 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 |

Equipe 3 : Glucolipototoxicité, stress métabolique et diabète

| 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 |

Equipe 4 : Engineering and function of lipids and lipoproteins (INFOLIP)

| 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 |



Equipe 5 : Adipocyte dynamics and distribution in altered energy metabolism

| 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 |

Equipe 6 : CARDIOPROTECTION

| 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+ |

Equipe 7 : Cardiocirculatory dynamics and the autonomic nervous system

| 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 |

Villeurbanne, le 15 Avril 2010

M. Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des unités de l'AERES
20 rue Vivienne

75002 PARIS

Monsieur le Directeur,

Je vous remercie pour l'envoi du rapport du comité de visite concernant l'unité de recherche :

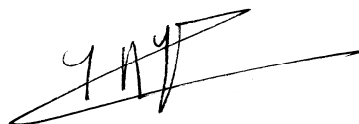
«Laboratoire de Recherche en Cardiovasculaire, Métabolisme, Diabétologie et Nutrition - CarMeN» rattachée à mon établissement.

Le projet d'unité «CarMeN» est le résultat d'un processus de structuration de la recherche en cardiologie et en nutrition fortement soutenu, sur le long terme, par l'Université Lyon I et ses partenaires. Il s'agit d'une opération phare au plan régional contribuant à donner une forte visibilité à cette thématique qui est stratégique pour notre établissement ainsi que pour le PRES « Université de Lyon ».

En conséquence, je tiens à réaffirmer tout mon soutien à la demande de création d'Unité portée par H. Vidal.

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

Le Président de l'Université



Lionel Collet

Projet CarMeN

Complément d'informations apporté par le directeur de l'Unité au rapport du comité d'experts de l'AERES

Le directeur et l'ensemble des responsables d'équipes du projet CarMeN tiennent tout d'abord à remercier le comité d'experts pour la qualité des échanges lors de la visite sur site et pour le sérieux et la précision du rapport d'évaluation. Dans l'ensemble, les conclusions du rapport ont été trouvées appropriées et seront prises en compte dans le fonctionnement et l'organisation de l'Unité. Nous souhaitons cependant apporter des précisions complémentaires afin d'éclaircir certaines remarques du comité.

A- Appréciation globale de l'Unité.

Nous remercions le comité pour avoir souligné l'importance et la pertinence du regroupement que nous avons réalisé en fédérant au sein de l'unité CarMeN les forces du cardiovasculaire, du métabolisme et de la nutrition issues de 9 laboratoires différents à Lyon. Nous apprécions les points forts qui ont été bien identifiés.

Concernant les points à améliorer et à risque, nous voulons faire les remarques suivantes :

- « *La responsabilité d'équipe confiée à des chercheurs n'ayant pas encore acquis une réelle stature internationale qui pourrait être un risque pour la gouvernance et le rayonnement de certaines équipes* » :

Nous pensons que le soutien à la promotion de jeunes chercheurs et de nouveaux responsables est une nécessité pour le renouvellement des cadres et la pérennisation de l'Unité. La politique de soutien à l'émergence fait d'ailleurs partie de la liste des critères d'évaluation de l'AERES. Pour limiter les risques éventuels mentionnés par le Comité, nous avons veillé dans chaque cas à associer un responsable « moins expérimenté » avec une personnalité plus reconnue et ayant déjà dirigé une équipe de recherche, afin de permettre la transmission de l'expérience. Il est important aussi de souligner que les binômes de responsables ont toujours été désignés en veillant à leur complémentarité et avec le plein accord de l'ensemble des membres des équipes.

Comme cela est recommandé par le comité, le directeur s'attachera, et si nécessaire aidera en s'impliquant directement, à ce que les binômes choisis soient tous en mesure de garantir un rayonnement scientifique suffisant à leur équipe et à l'ensemble de l'Unité CarMeN.

- « *L'éloignement géographique des équipes localisées sur 3 sites qui pourrait constituer un obstacle aux interactions* » :

Il s'agit d'un risque dont nous avons parfaitement conscience, mais les contraintes immobilières et les politiques des établissements à Lyon ne nous permettent pas actuellement de nous regrouper sur un seul site, comme cela a été expliqué en détail lors de la visite. Nous sommes confiants cependant de notre capacité à surmonter cet inconvénient, entre autres en poursuivant le développement et la diffusion entre les équipes d'outils pour faciliter les échanges (site Web, serveur de données commun, etc...).

Nous regrettons que le comité n'ait pas relayé dans son rapport un message plus clair à nos tutelles soutenant nos demandes de restructuration et d'aménagement de locaux.

- « *L'organisation administrative de l'Unité qui reste à finaliser* » :

Nous tenons à indiquer que le règlement intérieur régissant l'organisation et le fonctionnement de l'Unité est en cours de finalisation. Nous travaillons actuellement à l'organisation de la gestion et du

secrétariat sur les 3 sites ainsi qu'au développement du site Web de l'Unité CarMeN. Néanmoins, nous voulons rappeler que les membres de l'Unité sont encore rattachés à 9 laboratoires différents (jusqu'en décembre 2010) et qu'il est difficile de mettre en place un fonctionnement commun avant la création effective de l'Unité.

- Le nombre d'HDR soutenues depuis 2005 par les membres de CarMeN est de 7. Nous nous excusons de ne pas avoir indiqué cette information dans le dossier de création d'Unité. Le nombre total de titulaires de l'HDR au sein de CarMeN est de 45.

B- Appréciation des équipes

Equipe 1 (Hubert Vidal - Martine Laville) :

Nous remercions le comité pour l'appréciation générale de notre équipe et de son projet et en particulier de la « double gouvernance clinique et fondamentale » considérée comme idéale et indispensable à la bonne réussite du projet.

Equipe 2 (Etienne Lefai - Chantal Simon) :

Le comité a bien souligné l'importance, l'originalité, les retombées intéressantes ainsi que la bonne faisabilité de notre projet qui s'appuie sur des bases solides provenant des travaux antérieurs et sur une bonne maîtrise des concepts et méthodologies nécessaires. Concernant les points à améliorer et les risques, nous souhaitons apporter les éléments complémentaires suivants :

La visibilité d'un des co-responsables

En accord avec la politique mise en place de façon globale dans CarMeN, l'objectif, grâce à ce binôme de direction, est de permettre à un chercheur moins connu (titulaire néanmoins de l'HDR) d'acquérir et de développer des compétences de leadership, de prendre des responsabilités de management et d'accroître sa reconnaissance nationale et internationale, tout en bénéficiant du soutien d'un chercheur plus expérimenté ayant déjà l'expérience de la direction et de l'animation d'une équipe de recherche au cours du précédent quadriennal. L'ensemble des chercheurs de l'équipe ainsi que la direction de l'Unité soutiennent totalement cette démarche. Il doit être ajouté, comme l'a relevé le comité, que les travaux très originaux publiés récemment par ce co-responsable, sur le rôle de SREBP dans la biologie des cellules musculaires (Mol Cell Biol 2010), créent une forte dynamique, qui se traduit déjà par des demandes de collaborations nationales et internationales.

Risque de dispersion et cohésion entre les projets

L'objectif commun de notre nouvelle équipe est d'étudier les mécanismes et les conséquences métaboliques de la diminution de la masse musculaire, telle qu'elle est observée chez un nombre important de sujets du fait de la généralisation d'un comportement sédentaire ou chez les sujets insulino-résistants. Notre force et notre originalité reposent sur notre capacité à combiner de façon complémentaire des études in vivo chez l'homme (modifications du mode de vie chez des sujets obèses, insulino-résistants ou diabétiques et chez des sujets âgés), l'utilisation de plusieurs modèles animaux dont des souris transgéniques SREBP « muscle spécifique et inductible », et des études moléculaires, en particulier dans des cellules musculaires humaines en culture primaire. L'étude de situations d'atrophie plus marquée (dénutrition sévère, inflammation) ne représente pas le cœur du projet et n'est donc pas une source de dispersion. Pour les travaux mécanistiques, nous ciblons trois processus régulateurs dont nous voulons déterminer l'importance et la contribution : SREBP-1, PLD et les miRNA, dont nos travaux récents (Physiol Genomics 2008, Diabetes 2009, Diabetologia 2009 et Mol Cell Biol 2010) montrent clairement qu'ils sont fortement liés entre eux en tant qu'acteurs majeurs de la biologie du muscle.

Enfin, la cohésion des aspects cliniques et fondamentaux de notre équipe est déjà attestée par des analyses en cours des mécanismes moléculaires dans les échantillons musculaires issus d'un premier protocole clinique de modification de l'activité physique chez des sujets sains et obèses, qui a été présenté lors de la visite d'évaluation.

Equipe 3 (Jennifer Rieusset - Charles Thivolet) :

Nous nous réjouissons des commentaires positifs concernant l'intérêt de notre projet, le dynamisme des responsables, la qualité des publications, l'autofinancement et l'attractivité de notre nouvelle équipe vis-à-vis de jeunes chercheurs. Nous souhaitons cependant apporter des compléments d'informations aux points suivants :

Positionnement du directeur de laboratoire et renforcement de l'équipe : Outre son implication scientifique réelle dans la thématique depuis de nombreuses années, la participation du directeur renforce notre nouvelle équipe en chercheurs EPST et en titulaires de l'HDR. Depuis la rédaction du projet en août 2009, nous avons réussi à attirer de nouveaux chercheurs brillants qui ont décidé de rejoindre l'équipe : David Patsouris, sur contrat ANR retour post-doc 2010 (arrivé en janvier 2010), et Karim Bouzakri, candidat au concours CR1 INSERM cette année, qui rejoindra le laboratoire en 2011.

Rayonnement international des porteurs: Nous voulons rappeler qu'un des co-responsables de l'équipe a été responsable d'une équipe INSERM au sein de l'Unité 449 pendant une dizaine d'année et qu'il est très reconnu au niveau international pour ses travaux sur l'auto-immunité et le pancréas dans le diabète de type 1. Ces éléments sont des atouts très forts pour assurer le rayonnement et la réussite de notre équipe. Concernant l'autre responsable, plus jeune, il peut être noté qu'elle vient d'être invitée à donner une conférence au prochain congrès international sur l'obésité (ICO, 2011, Istanbul) et que ses publications ces dernières années sont à la base de plusieurs collaborations et contrats de recherche multicentriques en cours.

Binôme à la tête de l'équipe : Comme souligné par le Comité, l'équipe 3 trouve son originalité et sa pertinence dans la complémentarité des études sur deux organes (muscle et pancréas) qui jouent un rôle clé dans l'étiologie du diabète de type 2. La co-direction de cette équipe s'est donc naturellement imposée sur la base de la complémentarité des porteurs du projet concernant leurs expertises scientifiques (muscle et pancréas) et leurs compétences respectives en recherche fondamentale et clinique, gage de recherche translationnelle en accord avec la politique générale de CarMeN. Illustrant cette complémentarité, 2 contrats PHRC viennent d'être retenus associant les responsables de l'équipe. En outre, une demande de financement sur un projet plus fondamental incluant des études en parallèle sur les 2 organes va être déposée courant avril 2010 (FRM), et un programme original sur le dialogue entre le muscle et le pancréas fait l'objet d'une candidature pour un poste de CR à l'INSERM.

Projet ambitieux et large : Nous avons conscience de l'importance du projet de l'équipe, compte tenu de sa taille, mais le renforcement en cours par de jeunes chercheurs brillants permettra de mener de front les différents aspects du projet.

Equipe 4 (Michel Lagarde - Philippe Moulin) :

L'évaluation de notre équipe est globalement pertinente et nous remercions le comité pour le travail réalisé. Nous apportons quelques précisions complémentaires :

- La plateforme de lipidomique que le comité a rattachée dans son rapport à nos collaborateurs du RIKEN au Japon est en fait mise en place depuis plusieurs années à Lyon au sein même de notre équipe et labellisée RIO depuis 2003. L'équipe du Riken partenaire du Laboratoire International Associé IRLU (« INSERM-RIKEN Lipidomic Unit »), labellisé par l'INSERM depuis 2005, développe pour sa part des travaux de physico-chimie des lipides et des membranes. Le temps imparti ne nous a pas permis de discuter plus en détail du laboratoire IRLU et de cette importante collaboration internationale lors de la présentation de l'équipe.
- L'équipe 4 est au cœur de la création en 2007 de l'Institut Carnot LISA (Lipides pour l'Industrie et la Santé), qui est actuellement dirigé par un des co-responsables de l'équipe.

Concernant les recommandations du comité, nous tenons à indiquer que notre activité de recherche inclut depuis plusieurs années de nombreux aspects mécanistiques (signalisation, mécanismes moléculaires du stress oxydant, expression génique, etc...). Un investissement important a été effectué depuis deux ans sur les études d'expression des gènes régulateurs de l'activité lipoprotéine lipase (poste d'accueil INSERM). D'autre part, les études de régulation génique ne sont pas possibles dans le modèle des plaquettes sanguines, et dans ce cas particulier le modèle humain facilement

accessible paraît souvent plus pertinent que les modèles animaux. Le regroupement de nouvelles forces, incluant des biologistes « métaboliciens », des chercheurs travaillant sur des modèles animaux et des cliniciens, devrait nous permettre de faire progresser encore d'avantage notre niveau de publication par des études transdisciplinaires.

Equipe 5 (Alain Geloën – Michel Beylot) :

Nous avons bien pris note des remarques et recommandations, en particulier concernant le projet de recherche de l'équipe, et en remercions le Comité. Nous tenons à souligner que la formation de cette nouvelle équipe est fondée sur la volonté de tous les participants de mener à bien un projet commun centré sur l'étude des interactions et des mécanismes de signalisation entre les adipocytes et leur environnement tissulaire (paroi artérielle, macrophages infiltrants, contraintes de la taille cellulaire), afin de comprendre le rôle de ces processus et leurs dysfonctions dans le contexte de maladies métaboliques interdépendantes, telles que l'obésité, l'insuffisance rénale et l'athérome. Cet objectif commun assure la cohésion de l'équipe et repose sur le partage d'approches innovantes dans le domaine de l'imagerie et de la biologie des adipocytes. Le caractère novateur de l'imagerie in vivo de l'inflammation du tissu adipeux a été bien souligné par le comité. Il fait actuellement l'objet d'une demande de financement auprès de l'ANR, sur un modèle de plaques d'athérome à risque chez le mini-porc, qui implique pratiquement tous les chercheurs et les approches méthodologiques de l'équipe. Cette demande a été labellisée par le pôle de compétitivité Lyon-Biopôle.

Visibilité des porteurs :

La thématique de l'équipe 5 fédère des chercheurs et enseignants-chercheurs reconnus dans leurs domaines respectifs, provenant de laboratoires différents, et qui ont tous accepté une prise de risque dans la constitution d'une nouvelle équipe au sein de CarMeN. Certains éléments de reconnaissance et de notoriété des porteurs de l'équipe ne semblent pas avoir été pris en compte par le comité dans son appréciation (par exemple : participation au CA de société savante et à des CSS des EPST, ainsi que contribution à la création et responsabilité dans une plate-forme labellisée Ibisa). En ce qui concerne les publications, dont un des objectifs de l'équipe est bien évidemment d'en améliorer le niveau, il est important de souligner que 42 sur 95 sont signées en premier ou dernier par les membres de l'équipe (ce qui est plus qu'une « petite partie »), 17 sont signées en dernier par l'un ou l'autre des porteurs qui sont issus de laboratoires différents, et enfin 15 sur 95 sont publiées dans des revues de FI > 5 et 3 dans des revues de FI > 10. La capacité de l'équipe à financer son projet paraît assurée au regard du nombre d'ANR et de contrats obtenus par les membres de l'équipe au cours du quadriennal écoulé.

Projet sur la taille des adipocytes :

Comprendre le rôle et la régulation de la taille des adipocytes dans la biologie du tissu adipeux est actuellement reconnu comme un des axes de recherche prioritaires des équipes internationales du domaine (voir par exemple : Arner et al., Diabetes, 2010, 59 : 105-9 ; Spalding et al., Nature 2008, 45:783-7). Les recommandations du comité d'approfondir les aspects mécanistiques dans nos travaux dans ce domaine seront prises en compte.

Nous sommes une des rares équipes en Europe équipée d'un Cellsizer dédié à l'analyse de la répartition de la taille des adipocytes sur un nombre représentatif de cellules dans des échantillons de tissu adipeux. Cette approche permet de déterminer la répartition des différents adipocytes dans des biopsies de quelques milligrammes au cours de protocoles cliniques chez l'homme. Il est prévu d'utiliser cette approche de façon collaborative au sein de CarMeN, dans les protocoles d'interventions nutritionnelles (équipe 1) et d'activité physique (équipe 2), pour caractériser les changements de morphologie cellulaire du tissu adipeux sous-cutané. En parallèle, pour les études fonctionnelles, nous venons de finaliser la validation d'une méthode de séparation par densité des adipocytes en fonction de leur taille (publication en préparation) qui permet de travailler sur la biologie des cellules et d'aborder des études mécanistiques. Les cellules de la fraction stroma-vasculaire et les macrophages sont éliminés lors de cette préparation. Faut de temps, et certainement par manque de précisions de notre part, il semble que ces éléments ne soient pas apparus très clairement lors de notre présentation.

Nous aimerions ajouter enfin que notre équipe développe des approches originales de modélisation de la fonction et du métabolisme adipocytaires, grâce à un enseignant-chercheur en bioinformatique (et ses étudiants), membre de l'équipe et associé en parallèle à un projet fédérateur de l'INRIA (intitulé « Combining » et labellisé en mars 2010), dont un des objectifs est de modéliser les grands processus biologiques.

Pour finir, nous remercions le comité pour avoir souligné la nécessité de renforcer l'équipe sur le plan technique. Cette situation est liée, à l'heure actuelle, au processus de construction de l'équipe à partir de chercheurs provenant de laboratoires différents. La direction de l'Unité est consciente de ce problème conjoncturel et recherche les moyens de le corriger.

Equipe 6 (Michel Ovize) :

L'équipe 6 remercie le comité et n'a pas de commentaire à apporter au rapport.

Equipe 7 (Claude Julien – Philippe Chevalier) :

Nous avons bien pris note des remarques et recommandations du comité de l'AERES et apportons les réponses suivantes :

1. Recentrage du projet

Depuis notre regroupement fin 2009 et suite à la réalisation de premiers travaux en commun, il nous est apparu évident, comme cela a été fort justement recommandé par le comité, de recentrer notre projet autour d'une seule thématique. Nous avons choisi de centrer nos efforts sur la fibrillation atriale (FA), ce thème étant en effet le plus à même de générer des approches translationnelles et des retombées cliniques compte tenu de la composition et de la structuration de l'équipe. En pratique, deux étudiants (l'un issu du groupe rythmologie, l'autre issu du groupe physiologie) ont débuté leur thèse sur le thème commun de la FA. Une demande de fonds en commun sur cette thématique vient d'être déposée auprès de la Société Française d'Hypertension Artérielle.

Nous voulons aussi souligner que par ses composantes physiopathologiques (rôle de l'hypertension, du vieillissement, de la pollution et de l'environnement nutritionnel), cette thématique s'intègre parfaitement dans les grands axes de recherche de l'Unité CarMeN, avec des interactions réelles avec la plupart des autres équipes. Notre expertise dans le domaine du système nerveux autonome, soulignée par le Comité, est aussi un motif de complémentarité et d'interactions dans le cadre des projets de physiologie intégrée (exercice physique, équipe 2 ; absorption intestinale, équipe 4 ; athérome et paroi vasculaire, équipe 5).

2. Problèmes méthodologiques

Il n'y a actuellement aucune équipe en France qui s'attache à déterminer la régulation extrinsèque du rythme cardiaque et son impact sur le développement de la FA. C'est l'aspect intrinsèque, purement myocardique, qui fait actuellement l'objet des recherches et représente le thème principal des équipes impliquées dans l'étude des arythmies atriales, en France comme à l'étranger. Ce type d'études fait largement appel aux modèles de souris génétiquement modifiées.

Les deux principaux facteurs de risque de la FA sont l'âge et l'hypertension artérielle (HTA). Or, il est bien établi que ces deux facteurs prédisposent aux arythmies atriales chez le rat (Xu et coll. Age-related increase in atrial fibrillation induced by transvenous catheter-based atrial burst pacing: an in vivo rat model of inducible atrial fibrillation. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2010; 21: 88-93; Choisy et coll. Increased susceptibility to atrial tachyarrhythmia in spontaneously hypertensive rat hearts. Hypertension 2007; 49: 498-505). De plus, des anomalies du contrôle baroréflexe de l'activité du système nerveux autonome (SNA) cardiaque sont bien documentées dans le modèle du rat spontanément hypertendu (SHR) vieillissant. Le rat est donc a priori un excellent modèle expérimental pour étudier l'effet de l'âge, de l'HTA et des anomalies du SNA cardiaque dans l'écllosion et la pérennisation des arythmies atriales. Les expériences préliminaires que nous réalisons actuellement sur le modèle du rat SHR sont très encourageantes et nous sommes confiants de disposer d'un modèle particulièrement pertinent pour réaliser notre projet de recherche.

3. Direction bicéphale

Comme cela a été souligné par le comité, la synergie entre les savoir-faire complémentaires de chercheurs reconnus dans le domaine des troubles du rythme cardiaque d'une part, et dans celui du système nerveux autonome d'autre part, est à même de répondre au manque actuel de compréhension de la régulation extrinsèque du rythme cardiaque. Compte tenu des retombées importantes en santé de la compréhension des mécanismes physiopathologiques à l'origine de la FA, il est évident, comme dans les autres équipes de CarMeN, d'associer un binôme complémentaire aux responsabilités de l'équipe 7.

4. Recrutement de chercheurs statutaires

Un poste devrait être mis au concours MCU en physiologie/pharmacie en 2011. Nous y présenterons un candidat.

C- Commentaires du directeur de l'Unité sur les appréciations des équipes

1) L'objectif affiché de l'unité CarMeN est de développer une véritable recherche translationnelle dans chaque équipe. Un des moyens choisis pour atteindre cet objectif est de nous appuyer sur des binômes de direction formé d'un « clinicien » et d'un « scientifique » complémentaires. Nous savons que ce type d'organisation n'est pas classique et quelquefois critiqué par les tutelles qui préfèrent un interlocuteur unique, mais nous sommes convaincus que la recherche biomédicale actuelle nécessite désormais ce type d'organisation pour être efficace. Les principales raisons sont les suivantes :

- Il devient très difficile à l'heure actuelle pour une même personne de gérer, réaliser et valoriser en parallèle les études fondamentales, les travaux pré-cliniques et les études cliniques qui nécessitent chacun une expertise et des compétences spécifiques.


- Il est possible et relativement facile de mettre en place une gouvernance très opérationnelle, assurant le rayonnement de l'équipe et une forte lisibilité aux deux responsables, lorsque les tâches et les attributions sont clairement définies. Dans le cas des équipes de l'Unité CarMeN, le co-responsable « fondamental » est en général en charge de l'organisation et du fonctionnement de la partie laboratoire, tandis que le co-responsable « clinicien », prend en charge les travaux translationnels et les études cliniques grâce à ses fonctions qui permettent le lien avec l'hôpital et les centres d'investigation cliniques (CIC ou CRNH). Il a aussi un rôle important pour l'établissement de relations avec les partenaires industriels, plus souvent intéressés en première intention par les retombées cliniques des travaux.

- Ce type d'organisation a déjà fait ses preuves avec les responsables de l'équipe 1 qui travaillent ensemble depuis plus de 15 ans, avec un succès reconnu comme l'a souligné le Comité. Notre objectif est que le même type d'organisation et de fonctionnement se mette en place dans chaque équipe.

- Enfin, l'organisation en binôme permet de soutenir une politique favorisant la prise de responsabilités de chercheurs plus jeunes ou moins connus qui peuvent être associés à une personnalité plus reconnue et expérimentée. Nous pensons qu'il s'agit d'un élément fondamental pour renouveler les cadres et assurer la pérennisation du laboratoire.

2) Il semblerait que le Comité d'experts n'ait pas complètement pris en considération le très important travail de restructuration en amont qui a conduit à l'élaboration du projet CarMeN. Plusieurs équipes sont des structures totalement recomposées, regroupant des chercheurs et enseignants-chercheurs qui n'avaient souvent jamais travaillé ensemble (et même quelquefois qui ne s'étaient jamais rencontrés auparavant). L'absence de publications en commun est donc normale et ne devrait pas être un élément pris en considération pour l'évaluation (en particulier pour les équipes 2, 5 et 7). Cette très forte restructuration crée une véritable dynamique au niveau local, soutenue par l'Université et l'Hôpital, et parfaitement en accord avec le schéma stratégique de l'Institut Thématique MultiOrganisme « Circulation, Métabolisme et Nutrition ».

Fait le 29 mars 2010



Hubert Vidal
Candidat directeur Unité CarMeN