

Nouvelles cibles pharmacologiques de la protection endothéliale et de l'insuffisance cardiaque

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Nouvelles cibles pharmacologiques de la protection endothéliale et de l'insuffisance cardiaque. 2011, Université de Rouen, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02034833

HAL Id: hceres-02034833

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02034833>

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 :

Nouvelles cibles pharmacologiques de la protection
endothéliale et de l'insuffisance cardiaque
sous tutelle des établissements et
organismes :

Université de Rouen

INSERM

Février 2011



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Nouvelles cibles pharmacologiques de la protection
endothéliale et de l'insuffisance cardiaque
sous tutelle des établissements et
organismes :

Université de Rouen

INSERM

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Février 2011



Unité

Nom de l'unité : Nouvelles cibles pharmacologiques de la protection endothéliale et de l'insuffisance cardiaque

Label demandé : INSERM

N° si renouvellement : UMR_S 664

Nom du directeur : M. Vincent RICHARD

Membres du comité d'experts

Président :

M. Angelo PARINI, Université de Toulouse 3

Experts :

M. Luc VAN BORTEL, Université de Gent

Mme. Chantal BOULANGER, Université Paris 5

Mme. Anne Marie LOMPRES, Université Paris 6

Mme. Jane Lise SAMUEL, Université Paris 7 (représentante des CSS de l'Inserm)

M. Christian LIBERSA, Université de Lille (représentant du CNU)

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Bernard LÉVY

Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Kafer OZKUL, Université de Rouen

Mme. Catherine LABBE-JULLIE, INSERM



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La visite sur site a eu lieu le 3 février ; l'accueil et les conditions de la visite ont été de grande qualité. Le futur directeur de l'équipe a exposé à la fois le bilan et le projet de l'unité, les principaux porteurs de projets ont été associés à la présentation. Les experts ont pu s'entretenir avec les instances locales, les chercheurs, les étudiants et le personnel technique et administratif de l'unité. Tous les renseignements et éclaircissements souhaités ont été fournis par le directeur et son équipe.

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

L'Unité de recherche a été créée en 1991 à l'occasion de la venue à Rouen de son directeur et de 2 Enseignants chercheurs en Pharmacologie, en parallèle à la création de l'Unité de Pharmacologie Clinique au CHU. Initialement équipe d'accueil Universitaire, elle a obtenu un premier rattachement à l'Inserm en 1999 (EMI 9920) qui a été suivi par la création d'Unité en 2004 (U644). La demande est une recréation d'Unité mixte Université-Inserm. L'Unité est localisée principalement à l'UFR Médecine-Pharmacie de Rouen, avec 660 m² de laboratoires contigus, auxquels s'ajoutent 250 m² de laboratoires intégrés à l'animalerie centrale dans le même Bâtiment (expérimentation animale, échocardiographie, IRM, etc.). 210 m² de locaux d'expérimentation clinique sont localisés au CHU de Rouen, à proximité du Laboratoire de Recherche.

L'activité porte sur la physiopathologie et la pharmacologie cardiovasculaire expérimentale et chez l'homme. Les principales thématiques abordées sont la régulation de la vasomotricité par l'endothélium en situations physiopathologiques et l'évaluation de médicaments ou de nouvelles cibles thérapeutiques sur la dysfonction endothéliale et sur l'insuffisance cardiaque.

- Equipe de Direction : M. Vincent RICHARD
- Effectifs de l'unité : (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan (ETP)	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	13 (5.3)	13 (6)
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	2 (1)	1 (1)
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	1 (0.9)	3 (1.5)
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	9 (9)	8 (8)
N4 : 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)	15	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	13	14



2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global sur l'unité:

Cette unité a une très bonne renommée dans l'étude de la fonction endothéliale/vasculaire et de son rôle dans le développement de l'insuffisance cardiaque. La découverte d'une cible potentielle de protection endothéliale impliquée également dans l'insuffisance cardiaque, la protéine tyrosine phosphatase 1B (PTB1B) et la caractérisation in vivo chez l'Homme du facteur endothélial vasodilatateur EET (facteur hyperpolarisant acides epoxyeicosatriénoïques) constituent les points forts de l'activité scientifique de l'Unité 644. L'activité de recherche de cette unité repose sur un excellent savoir-faire dans le domaine de l'analyse de la fonction vasculaire ex-vivo, la mise au point de modèle animaux pertinents et de techniques d'évaluation de la fonction vasculaire et cardiaque in-vivo chez l'animal et chez l'Homme. Les données obtenues dans le cadre de la recherche fondamentale et préclinique ont été très efficacement transférées à la clinique grâce à la présence dans l'unité de plusieurs médecins ou praticiens hospitalo-universitaires spécialistes en exploration fonctionnelle et en pharmacologie. Cette capacité de transfert de la recherche fondamentale vers la clinique et l'excellent savoir-faire dans les approches d'analyse de la fonction vasculaire in vitro, ex vivo et in vivo représentent des points forts de l'unité. L'unité a une excellente activité de formation témoignée par le nombre très élevé d'étudiants ayant obtenu un Master ou un Thèse d'Université.

L'unité est parfaitement insérée dans le contexte scientifique et régional, avec un projet d'intégration dans un Institut de Recherche et d'Innovation Biomédicale de Haute-Normandie, qui devrait remplacer l'IFR disparu, au point de vue de la coordination de la recherche. L'intégration de l'unité dans son environnement est aussi témoignée par la mise en place par les membres de cette unité du plateau d'Exploration Fonctionnelle et d'Imagerie Cardiovasculaire ouvert à l'ensemble de la communauté scientifique régionale. Le projet de recherche est en parfaite cohérence avec les recherches effectuées par l'équipe au cours du quadriennal précédent, et concernera principalement l'étude des voies EDHF/EET et PTP1B comme nouvelles cibles pharmacologiques de la protection endothéliale et de l'insuffisance cardiaque.

- Points forts et opportunités :

Le comité considère l'activité scientifique de cette unité comme de très bonne qualité. Le savoir faire dans le domaine de l'exploration cardiovasculaire chez l'animal et l'Homme et la capacité à effectuer une recherche translationnelle de très bon niveau ont été très appréciés. L'équipe dispose d'un excellent savoir faire dans l'exploration de la fonction endothéliale et cardiaque chez l'Homme et l'animal. L'activité de recherche translationnelle est de très bonne qualité ainsi que l'activité de formation d'étudiants. L'insertion de l'équipe dans l'environnement scientifique régional est de bonne qualité.

- Points à améliorer, risques et recommandations :

Le nombre de projets est trop important par rapport au potentiel humain de l'équipe. Il serait plus raisonnable de centrer le projet de recherche sur les axes forts de l'Unité. Le comité recommande un recentrage des projets et un effort accru pour augmenter la visibilité et l'attractivité internationale. Le comité suggère également de développer une expertise en biologie cellulaire et moléculaire afin de contribuer à une approche plus mécanistique. Un effort accru devrait enfin être fait pour améliorer la visibilité et l'attractivité internationales. Ceci permettrait également d'augmenter la participation de l'équipe à des projets structurants internationaux.



- 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	14/14
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	8/11
A3 : Taux de producteurs de l'unité [A1/(N1+N2)]	
A4 : Nombre d'HDR soutenues	1
A5 : Nombre de thèses soutenues	15

3 • Appréciations détaillées :

Au cours du quadriennal 2006 -2010, les axes de recherche de cette unité ont principalement porté sur l'étude de la fonction endothéliale/ vasculaire ainsi que sur l'importance physiopathologique de l'endothélium dans le développement de l'insuffisance cardiaque.

L'activité de recherche de cette unité repose sur un excellent savoir-faire dans le domaine de l'analyse de la fonction vasculaire ex vivo et in vivo et sur la mise au point de modèles animaux pertinents et de techniques d'évaluation de la fonction vasculaire et cardiaque chez l'animal et chez l'Homme. Les données obtenues dans le cadre de la recherche fondamentale et préclinique ont en effet été très efficacement transférées à la clinique grâce à la présence dans l'unité de plusieurs médecins ou praticiens hospitalo-universitaires spécialisés en exploration fonctionnelle et en pharmacologie. Cette capacité de transfert de la recherche fondamentale vers la clinique et l'excellent savoir-faire dans les approches d'analyse de la fonction vasculaire in vitro, ex vivo et in vivo représentent des points forts de l'unité.

Parmi les résultats les plus significatifs obtenus au cours du quadriennal 2006-2010, il faut souligner la caractérisation in vivo chez l'homme du facteur endothélial vasodilatateur EET (facteur hyperpolarisant acides epoxy-eicosatriénoïques produit par un CYP450 endothélial), et la découverte d'une cible potentielle de protection endothéliale impliquée également dans l'insuffisance cardiaque, la protéine tyrosine phosphatase 1B (PTB1B). Ces 2 résultats majeurs constituent les points forts de l'activité scientifique du quadriennal précédent.

Il faut également citer deux autres résultats particulièrement importants obtenus en collaboration avec d'autres équipes françaises :

1) l'identification, en collaboration avec une unité de Lille, d'un nouveau biomarqueur de sévérité du remodelage cardiaque post infarctus et de l'insuffisance cardiaque : la forme phosphorylée de la troponine T. Ce projet financé par l'ANR a engendré une publication dans le journal « European Heart Journal » et a permis le dépôt d'un brevet partagé entre les unités U644 de Rouen et 744 de Lille.

2) la mise en évidence du rôle de l'oestradiol et de l'endothélium coronaire dans la protection cardiaque après ischémie-reperfusion myocardique. Les résultats de ce projet collaboratif avec une équipe de l'Unité 858 de Toulouse, financé par l'ANR, ont donné matière à une publication dans Arterioscler Thromb Vasc Biol.

3) la mise en évidence du rôle de l'endothélium dans les effets délétères cardiaques de l'aldostérone. Ce travail, en collaboration avec l'Unité 942 de Paris, a été publié dans Circulation.

Au cours de ce quadriennat, l'équipe a développé une nouvelle thématique portant sur des nouvelles stratégies de stimulation de l'angiogénèse cardiaque par l'administration locale de cytokines, en particulier le FGF et L'HGF. Cette dernière thématique développée récemment a donné des résultats préliminaires intéressants et est actuellement en phase de finalisation.



Un des points forts de l'unité 644 est sans doute la capacité de développer des études cliniques de très bon niveau issues de travaux expérimentaux.

La qualité du travail scientifique de l'UMR Inserm 644 est témoignée par ses nombreuses publications : 142 publications dont 70 obtenues par l'équipe et 72 en collaboration. Parmi ces publications, 100 ont un « impact factor » (IF) entre 1 et 5 (51 propres à l'unité et 49 en collaboration), 34 ont un IF entre 5 et 10 (16 propres à l'unité et 18 en collaboration) et 8 avec un IF supérieur à 10 (3 propres et 5 en collaboration). Sur les 142 publications de l'équipe, 40 concernent la recherche fondamentale et préclinique. Parmi ces dernières, une moitié est issue du laboratoire et l'autre moitié est le fruit de collaborations avec une contribution majeure de l'unité 644. Les publications les plus importantes, tant aux plans de l'impact factor, du nombre de citations que de leur valeur scientifique intrinsèques concernent le nouveau facteur hyperpolarisant endothélial produit par des cytochromes P450 époxygénases, la protéine tyrosine phosphatase 1B endothéliale et des nouvelles cibles pharmacologiques pour la thérapie de l'insuffisance cardiaque. Concernant les publications cliniques, un certain nombre d'entre elles ne sont pas strictement en relation avec la recherche fondamentale et préclinique du laboratoire.

Les membres de l'unité ont également publié 80 articles dans des revues nationales à comité de lecture et rédigé un chapitre dans un ouvrage didactique intitulé « Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux ».

L'activité de communication de l'unité est significative comme en témoigne l'animation par les membres de l'U644 de nombreux congrès nationaux et internationaux, ou leur participation comme orateurs invités (167 congrès).

La Valorisation est bien prise en compte par l'unité comme en témoigne les deux brevets dont des membres de l'unité sont co-inventeurs : l'un sur la troponine T phosphorylée comme bio-marqueur dans l'insuffisance cardiaque, l'autre sur l'utilisation des dérivés du méthylène amide dans les pathologies cardiovasculaires.

Le travail effectué par l'équipe a permis la formation d'un nombre important d'étudiants : 15 thèses d'université ont été soutenues entre 2006 et 2010 et il faut souligner que tous les étudiants ayant soutenu une thèse ont actuellement un poste (8 ont été recrutés pour des carrières académiques en France ou à l'étranger, 3 ont été recrutés dans l'industrie, et 4 sont actuellement en stage post-doctoral). Au début de l'année 2011, 10 étudiants en thèse d'université, 5 étudiants en mastère 2 et 1 étudiant en mobilité Erasmus sont présents dans le laboratoire. Un jeune étudiant ayant obtenu sa thèse a également effectué un stage post-doctoral de 2 ans à Toulouse et est actuellement à Amsterdam pour finaliser son dossier et envisager une candidature comme chercheur ou enseignant-chercheur.

L'équipe entretient des collaborations de longue durée financée dans le cadre de l'ANR qui ont permis des publications communes, des brevets et des recrutements de personnel partagés par les équipes. Deux collaborations particulièrement fructueuses sont à noter : l'une avec une équipe de l'unité 744 à Lille et l'autre avec une équipe de l'unité 858 à Toulouse, établies dans le cadre de projets ANR, qui continuent actuellement et qui représentent un des axes développés dans le nouveau projet.

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

L'U644 a une très bonne visibilité et attractivité nationale. Celle-ci a permis l'intégration de 2 nouveaux chercheurs, un chercheur INSERM CR1 et un maître de conférences universitaire qui font partie du nouveau projet. L'attractivité de l'équipe est aussi prouvée par le très important nombre d'étudiants qui ont intégré l'unité en mobilité d'écoles doctorales extérieures.

Au cours des quatre dernières années, les membres de l'équipe ont obtenu deux contrats de l'ANR (le futur directeur de l'Unité est porteur d'un de ces projets, l'équipe est partenaire du second projet). Les membres de l'équipe ont également participé à deux projets européens (pour l'un d'entre eux, un chercheur Inserm CR1 au profil de l'unité lors du dernier quadriennal était coordinateur du projet).

Pour finir, l'équipe a obtenu deux financements de fondations caritatives (Fondation Avenir et Fondation de France), un financement du pôle de compétitivité MOVEO MADAIR et de nombreux financements industriels.



Pour ce qui concerne la valorisation de la recherche, nous avons déjà cités deux brevets déposés par les membres de l'équipe, auxquels il faut ajouter les retombées socio-économiques liées à la mise au point des nouvelles techniques de remplacement des valves aortiques par voie endovasculaire.

Un cofinancement obtenu dans le cadre d'un partenariat industriel a permis l'acquisition d'un système d'imagerie par résonance magnétique pour le petit animal qui est entièrement fonctionnel actuellement à l'unité.

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

La politique générale de l'unité 644 est basée sur l'échange et le partage, cet échange concernant aussi bien le côté financier que les ressources humaines. Les budgets obtenus par les membres de l'équipe (financement récurrents et financements externes) sont mis en commun et utilisés par l'ensemble de l'unité.

Les techniciens ne sont pas rattachés aux individus mais sont mutualisés sur les différents projets, en interface directe avec les responsables d'équipe, les étudiants et les cliniciens. L'unité s'appuie aussi sur le personnel technique des plateformes de l'ex IFR (animalerie par exemple) A l'inverse les ingénieurs de l'unité sont impliqués dans le développement de l'imagerie du petit animal et mutualisent une partie de leur temps pour l'activité extérieure.

La direction de l'unité veille particulièrement au contact quotidien du personnel statutaire et non statutaire pour les échanges scientifiques et technologiques. Ces échanges sont stimulés par des réunions hebdomadaires scientifiques concernant des présentations des projets en cours, des répétitions de présentation en vue de concours ou de communications extérieures, des tables rondes sur les aspects scientifiques et technologiques des projets en cours. Ces réunions sont effectuées avec des cliniciens pour établir un lien de plus en plus important entre la recherche fondamentale et la recherche clinique.

La rencontre du Comité de Visite avec le personnel technique, les étudiants et les chercheurs a mis en évidence une coordination et une interface très cohérentes entre les différents membres de l'équipe, avec un esprit particulièrement fort de collaboration et d'aide conceptuelle et technologique.

L'unité est parfaitement insérée dans le contexte scientifique et régional, avec un projet d'intégration dans un Institut de Recherche et d'Innovation Biomédicale de Haute-Normandie, qui devrait remplacer les IFR disparus au point de vue de la coordination de la recherche.

Cet institut inclura 4 axes principaux : neurosciences, génétique et biologie cancer, diagnostic et innovation thérapeutique et l'axe cardiovasculaire et nutrition qui s'appuiera sur la future unité.

La rencontre avec les différentes instances régionales (Président de l'Université, Doyen de la Faculté, de Médecine, Directeur de l'Hôpital, Administrateur Délégué Régional de l'INSERM Inserm) a permis de souligner les moyens de fonctionnement, d'équipement et les moyens humains qu'elles ont apportés à l'unité au cours des précédents quadriennaux et de réaffirmer leur soutien pour le prochain quadriennal, en particulier dans le cadre du nouvel Institut.

La mise en place par les membres de l'Unité 644 du plateau d'Exploration Fonctionnelle et d'Imagerie Cardiovasculaire ouvert à l'ensemble de la communauté scientifique régionale atteste également de son intégration de l'unité dans son environnement.

- **Appréciation sur la stratégie scientifique et le projet :**

Le projet scientifique, est dans la suite logique des recherches effectuées par l'équipe au cours du quadriennal précédent, et concernera principalement l'étude des voies EDHF/EET et PTP1B comme nouvelles cibles pharmacologiques de la protection endothéliale et de l'insuffisance cardiaque. Ces thèmes seront abordés par des approches fondamentales et cliniques. Pour l'analyse des effets de la modulation des EDHF/EET dans l'hypertension artérielle, l'insulino-résistance et le remodelage cardiaque, l'équipe utilisera des approches d'exploration cardiovasculaire chez l'Homme et la souris qu'elle maîtrise parfaitement. Le rôle de la PTP1B endothéliale et cardiomyocytaire dans l'insuffisance cardiaque sera abordé par la création de souris porteuse d'une invalidation sélective de la PTP1B endothéliale ou cardiomyocytaire. Pour ce qui concerne l'invalidation de la PTP1B endothéliale, l'équipe dispose, via des collaborations internationales, des souris PTP1B-loxP qui seront croisées avec des souris TIE-2 CRE fournies par l'Unité 1048 Inserm. Les problèmes techniques et les limites liés à l'utilisation de ces modèles de souris génétiquement modifiées ont été correctement évalués.



La génération de souris avec une invalidation cardio-spécifique est réalisable, elle est envisagée à moyen terme en collaboration avec des équipes extérieures. Ainsi les projets dédiés à EDHF/EET et PTP1B apparaissent très solides et réalisables sur la base du savoir faire, des compétences et des personnes engagées. Les moyens dédiés sont totalement pertinents et en rapport avec les résultats attendus qui seront porteurs en particulier dans le domaine de la pharmacologie cardiovasculaire.

Les autres projets de l'unité concernent :

- 1-les nouvelles approches pro-angiogéniques/artériogéniques dans l'insuffisance cardiaque,
- 2-les effets endothéliaux des immunomodulateurs pharmacologiques et
- 3- l'analyse de la fibrose cardiaque par imagerie chez l'Homme et l'animal.

Les résultats acquis sont intéressants. Certains de ces projets étant hautement compétitifs au plan international, il est cependant suggéré

- 1-d'augmenter le nombre de personnes engagées sur ces projets,
- 2-de s'appuyer sur l'expérience des séniors de l'unité pour optimiser la structuration de ces programmes.

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
NOUVELLES CIBLES PHARMACOLOGIQUES DE LA PROTECTION ENDOTHÉLIALE ET DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE	A	B	A	A	A

C1 Qualité scientifique et production

C2 Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement

C3 Gouvernance et vie du laboratoire

C4 Stratégie et projet scientifique



Statistiques de notes globales par domaines scientifiques (État au 06/05/2011)

Sciences du Vivant et Environnement

Note globale	SVE1_LS1_LS2	SVE1_LS3	SVE1_LS4	SVE1_LS5	SVE1_LS6	SVE1_LS7	SVE2_LS3 *	SVE2_LS8 *	SVE2_LS9 *	Total
A+	7	3	1	4	7	6		2		30
A	27	1	13	20	21	26	2	12	23	145
B	6	1	6	2	8	23	3	3	6	58
C	1					4				5
Non noté	1									1
Total	42	5	20	26	36	59	5	17	29	239
A+	16,7%	60,0%	5,0%	15,4%	19,4%	10,2%		11,8%		12,6%
A	64,3%	20,0%	65,0%	76,9%	58,3%	44,1%	40,0%	70,6%	79,3%	60,7%
B	14,3%	20,0%	30,0%	7,7%	22,2%	39,0%	60,0%	17,6%	20,7%	24,3%
C	2,4%					6,8%				2,1%
Non noté	2,4%									0,4%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

* les résultats SVE2 ne sont pas définitifs au 06/05/2011.

Intitulés des domaines scientifiques

Sciences du Vivant et Environnement

- SVE1 Biologie, santé
 - SVE1_LS1 Biologie moléculaire, Biologie structurale, Biochimie
 - SVE1_LS2 Génétique, Génomique, Bioinformatique, Biologie des systèmes
 - SVE1_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement animal
 - SVE1_LS4 Physiologie, Physiopathologie, Endocrinologie
 - SVE1_LS5 Neurosciences
 - SVE1_LS6 Immunologie, Infectiologie
 - SVE1_LS7 Recherche clinique, Santé publique
- SVE2 Ecologie, environnement
 - SVE2_LS8 Evolution, Ecologie, Biologie de l'environnement
 - SVE2_LS9 Sciences et technologies du vivant, Biotechnologie
 - SVE2_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement végétal

Fait à Mont-Saint-Aignan
Le 8 avril 2011

Le Président

à

Monsieur Pierre Glorieux
Directeur de la section des unités
de recherche
Section 2 – AERES
20, Rue Vivienne
75002 Paris

Réf : S2UR120001258 – Nouvelles cibles pharmacologiques de la protection endothéliale et de l'insuffisance cardiaque (U644) – 0761904G

Monsieur le Directeur,

Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint la réponse formulée par l'unité de recherche U644.

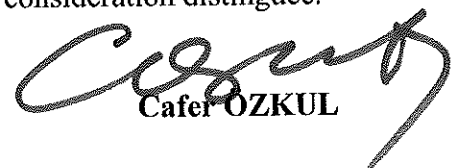
Je profite de l'occasion pour souligner le bon déroulement de la visite du comité d'évaluation de l'AERES et la qualité des échanges.

De façon complémentaire à la réponse du Directeur de l'unité, je confirme le soutien permanent de l'Université à cet excellent laboratoire en terme de stabilisation des chercheurs et de la gestion des carrières (recrutement en 2010 d'un professeur des universités par un redéploiement en faveur de l'U644). Par ailleurs, l'université a consenti un effort important au plan financier pour l'accueil, la maintenance et le fonctionnement d'un équipement scientifique (IRM petit animal). De plus, un IGR 1^{ère} classe a été recruté en 2009 et dédié aux travaux de recherche utilisant cet appareil.

Si la taille de l'unité est parfois sous dimensionnée par rapport au nombre de projets, l'U644 bénéficie d'un environnement très favorable dans le cadre de l'IFR MP 23 et la SFR IRIBHN qui le remplacera pour le prochain CQD.

A ce propos, je tiens à souligner l'excellente qualité des collaborations et des mutualisations entre les équipes (chimistes, biologistes, médicales, pharmacologues) de l'IFR MP (ou future SFR).

Je vous prie de recevoir, Monsieur le Directeur, l'assurance de ma considération distinguée.



Cafer OZKUL



B2012-EV-0761904G-S2UR120001258-RT-RICHARD

Nouvelles cibles pharmacologiques de la protection endothéliale et de l'insuffisance cardiaque

Observations de portée générale sur le rapport d'évaluation.

Les membres de l'Unité et le porteur de projet remercient le comité de visite pour leur travail.

Nous avons noté avec grand intérêt et avec satisfaction les commentaires positifs rapportés dans cette évaluation, et tout particulièrement l'accentuation sur les points forts constitués par l'activité scientifique, le savoir-faire technologique, l'activité de recherche translationnelle et de transfert expérimental-clinique, ainsi que l'activité de formation et la bonne intégration dans l'environnement scientifique local.

Nous remercions également les experts d'avoir évoqué parmi les points forts nos découvertes principales, en particulier dans le domaine de la PTP1B et des EDHF/EETs, ainsi que les découvertes réalisées dans le cadre de nos travaux collaboratifs. Les évaluations positives sur la gouvernance, l'attractivité et la stratégie scientifique notées dans le rapport ont également été appréciées.

Concernant les points à améliorer :

- « *Le nombre de projets est trop important par rapport au potentiel humain de l'équipe. Il serait plus raisonnable de centrer le projet de recherche sur les axes forts de l'Unité. Le comité recommande un recentrage des projets* ».

Malgré un effort important de recentrage réalisé au cours du précédent quadriennal et à l'occasion du nouveau projet (cf. pages 2-3 du document projet), nous avons conscience de cette difficulté qui persiste en partie, liée essentiellement à la difficulté de concilier les notions d'homogénéité thématique avec les contraintes liées à la mise en place de protocoles de recherche translationnelle et de recherche clinique.

Il s'agit en particulier des projets concernant l'étude des effets endothéliaux des immunomodulateurs. Ceux-ci s'intéressent cependant à un des thèmes forts de notre Unité, la dysfonction endothéliale, et à ce titre utilisent des techniques d'évaluation et des paramètres identiques, même s'ils s'adressent à des pathologies et des cibles thérapeutiques différentes de nos autres projets. Ils ont été sélectionnés et retenus car ils présentent des opportunités fortes de recherche translationnelle et de transmission rapide des données expérimentales vers la clinique, aspects qui ont été considérés comme des points forts de notre Unité. Par ailleurs, pour ce qui concerne spécifiquement la notion de potentiel humain il convient de préciser que ces projets translationnels constituent un important facteur d'attractivité des jeunes cliniciens de notre CHU vers notre Unité de Recherche.

A titre d'exemple, le projet syndrome des anti-phospholides, a permis la réalisation d'une thèse de sciences pour un chef de clinique de Médecine Interne, une autre thèse est en cours avec des perspectives fortes d'intégration dans l'Unité à l'issue de cette thèse, et deux internes en année recherche participent à cette activité dans le cadre de leur master 2. Néanmoins, il est clair qu'un effort supplémentaire de recentrage vers les thématiques fortes de l'Unité devra être réalisé à moyen terme. Clairement, les modèles expérimentaux et les populations de patients en cours de caractérisation en termes de dysfonction endothéliale dans ces études constituent un contexte idéal pour évaluer rapidement les nouvelles approches de protection endothéliale découvertes dans l'Unité, en particulier

visant la PTP1B et les EDHF/EETs. Ces extensions, correspondant à un fort recentrage, sont prévues pour la deuxième partie du quinquennal.

Parmi les autres thématiques de l'Unité qui peuvent évoquer des difficultés d'adéquation entre les objectifs et les moyens humains, on peut également mentionner les nouvelles approches pro-angiogéniques/artériogéniques dans l'insuffisance cardiaque, pour lequel le rapport du comité évoque des *résultats acquis intéressants*, mais souligne *la compétitivité au plan international et la nécessité d'augmenter le nombre de personnes engagées sur ces projets*. Nous partageons ces avis et suggestions, néanmoins nous réaffirmons qu'il s'agit d'un projet de développement prioritaire de notre Unité, pour lequel nous avons obtenu le recrutement d'un Chargé de Recherche Inserm expert dans cette thématique, associé au recrutement d'un maître de conférences qui consacre une large partie de son activité de recherche à l'angiogenèse. Nous poursuivons un effort important de soutien de cette activité via le recrutement de thésards (une thèse avec allocation ministérielle devant se terminer cette année, et une étudiante en formation Master avec un suivi en thèse envisagée), et via l'aide fournie par les techniciens et ingénieurs de l'Unité (chirurgie expérimentale, évaluation fonctionnelle, IRM etc.). Il est cependant clair, en accord avec les commentaires du comité, que ce projet ambitieux devra bénéficier de moyens humains nouveaux, en particulier en termes *d'expertise en biologie cellulaire moléculaire*, mentionnée dans les recommandations générales. La publication de la première étude pivot de ce projet, qui devrait être effective dans un délai court dans une revue prestigieuse (Circulation, article en révision favorable), et associée à un dépôt de brevet, devrait nous permettre rapidement de répondre à des appels d'offre nationaux ou internationaux sur cette thématique, avec une priorité claire vis-à-vis de l'augmentation des moyens humains (en particulier chercheurs post-doctorants).

Enfin, la troisième thématique potentiellement concernée par l'adéquation entre les objectifs et les moyens humains et la grande compétitivité internationale concerne l'insuffisance cardiaque diastolique et en particulier le ciblage sur la fibrose. Cette thématique comporte elle aussi un fort aspect de recherche translationnelle. Au plan expérimental, elle s'appuie sur la forte expérience pré-clinique de l'Unité (établie en particulier dans le domaine de l'insuffisance cardiaque post-infarctus), et sur l'expertise, reconnue par le comité, dans le domaine de l'évaluation fonctionnelle. Au plan clinique, elle s'appuie sur les compétences des cliniciens récemment intégrés dans l'Unité provenant des services de cardiologie et d'imagerie médicale. Là encore, cette activité possède un fort impact d'attractivité pour les jeunes cliniciens, attesté par deux internes en cardiologie en année recherche prévus pour les deux années à venir, et 2 thésards en imagerie médicale sur des approches transversales, expérimentales et cliniques. Cette partie est en expansion et nécessitera clairement, comme cela est indiqué dans le rapport, l'appui sur l'expérience des seniors et l'intégration d'approches fondamentales.

- Pour ce qui concerne la suggestion de *développer une expertise en biologie cellulaire et moléculaire afin de contribuer à une approche plus mécanistique*, il s'agit effectivement d'une priorité importante pour notre Unité. Comme cela a été indiqué plus haut, les ouvertures possibles à court et moyen terme en termes de réponses aux appels d'offres devraient nous permettre d'apporter une réponse, en privilégiant ce type de profil dans nos demandes de moyens humains. Ce développement se fait également en utilisant au mieux les ressources apportées dans ce domaine au sein de l'Institut de Recherche mis en place à Rouen à la suite de l'IFR, et des démarches ont en particulier été mises en place dans ce sens avec la plateforme PRIMACEN de l'IFR.

- Enfin, nous avons bien noté la *nécessité de participer à des projets structurants internationaux* et ainsi *d'augmenter la visibilité et l'attractivité internationale* de notre groupe. Nous avons récemment initié un certain nombre de collaborations internationales, par exemple dans le domaine de la PTP1B avec des groupes de Toronto, Montréal et Aberdeen, et dans celui de la thérapie pro-angiogénique avec un groupe du Karolinska Institutet à Stockholm, que nous espérons pouvoir utiliser comme base de travail pour le développement de réseaux européens plus larges et structurés. Il s'agira là d'une de nos pistes de travail principales au cours du quinquennal à venir.