



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur  
l'unité :

Serine protéases et pathophysiologie de l'Unité

Neurovasculaire

sous tutelle des établissements et  
organismes :

Université de Caen Basse-Normandie

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 :

Serine protéases et pathophysiologie de l'Unité

Neurovasculaire

sous tutelle des établissements et  
organismes :

Université de Caen Basse-Normandie

INSERM

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités  
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Février 2011



## Unité

Nom de l'unité : Serine protéases et pathophysiologie de l'Unité Neurovasculaire

Label demandé : UMR\_S INSERM

N° si renouvellement : 919

## Membres du comité d'experts

Président :

Mme Anne JOUTEL, Université Paris 7, France

Experts :

M. Dominique BAGNARD, Université de Strasbourg, France, au titre du CNU

Mme Cécile DENIS, Faculté de Médecine Paris-Sud, France

Mme Anna PLANAS, Université de Barcelone, Espagne

M. Marc SAVASTA, Université de Grenoble, France

## Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Bruno BONTEMPI

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

Mme Catherine LABBE-JULIE, chargée de mission, INSERM

M. Michel MATHIEU, Université de Caen



# Rapport

## 1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La visite sur site s'est déroulée le mardi 8 février 2011 de 8h30 à 17h. Elle a débuté par une courte rencontre à huit clos du comité d'évaluation, afin de clarifier le rôle de ses membres. Puis le Directeur a exposé l'historique de la structure, son organisation administrative et les axes de recherche. La matinée a été ensuite consacrée aux présentations scientifiques. Après une brève pause déjeuner le comité a visité les locaux puis successivement rencontré les étudiants et postdoctorants, les personnels techniques, les chercheurs et enseignants chercheurs et les représentants des tutelles avant de se retrouver à huit clos pour partager ses impressions.

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

L'unité INSERM 919 a été créée au 1er Janvier 2008, elle est issue de la fusion entre le programme INSERM-Avenir 2005-2007 conduit par le directeur et la thématique vaisseaux hémostasie-thrombose apportée par un directeur de Recherche INSERM.

L'unité est hébergée dans le Centre Cyceron, centre dédié à l'imagerie in vivo par IRM et TEP (Tomographie par émission de Positrons) du cerveau et des tumeurs chez le rongeur, le singe et l'homme. Elle est à ce titre également labellisée équipe de recherche de l'UMR CNRS 6232 Ci-NAPS « Centre d'Imagerie - Neurosciences et Applications aux Pathologies ».

L'unité est bâtie autour de la thématique de son directeur qui est centrée sur l'étude du rôle et des mécanismes d'action des sérine protéases, et plus spécifiquement de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) dans le fonctionnement et les dysfonctionnements du système nerveux central avec un intérêt particulier pour les accidents vasculaires cérébraux d'origines thrombo-emboliques et les traumatismes médullaires aigus. Elle s'est enrichie de nouvelles compétences dans le domaine de l'hémostasie et des microparticules avec l'arrivée en 2008 d'un Directeur de Recherche INSERM. Elle bénéficie de l'infrastructure exceptionnelle de CYCERON.

- Equipe de Direction :

Le management scientifique et administratif est assuré par le Directeur, Denis VIVIEN, avec l'aide d'une secrétaire et d'un personnel administratif pour la gestion de l'unité.



- Effectifs de l'unité : (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	7	10
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1	1
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	1	2
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	5	5
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	1	1
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	9	9
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	6	10

## 2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global sur l'unité:

Unité jeune et très productive menant une recherche fondamentale et translationnelle de très bon niveau dans le domaine des protéases au niveau cérébral et des accidents vasculaires cérébraux thromboemboliques. Le projet est en grande cohérence avec le travail déjà développé, d'une pertinence indiscutable en médecine et sa faisabilité ne fait aucun doute.

- Points forts et opportunités :

Le dynamisme de son directeur, l'enthousiasme de tous ses membres et leur valeur scientifique

La combinaison recherche fondamentale et translationnelle

Un vivier de jeunes étudiants

L'infrastructure exceptionnelle de Cycleron

Des financements conséquents, diversifiés et indépendants de la dotation de l'organisme de tutelle

- Points à améliorer et risques :

Le projet Microparticules est managé par un Directeur de Recherche, dynamique mais néanmoins âgé de 64 ans. L'avenir de ce projet est conditionné par l'obtention par ce dernier d'une prolongation d'activité de 5 ans actuellement en cours d'examen. L'équipe met en œuvre, par l'intermédiaire d'un IE, d'un doctorant et d'un post-doctorant, les moyens nécessaires à la pérennisation de cette thématique.



- **Recommandations:**

Favoriser l'émergence et/ou le recrutement de jeunes chercheurs à temps plein de haut niveau plutôt que le recrutement de nouveaux enseignants chercheurs.

- **Données de production :**

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	11
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	5
A3 : Taux de producteurs de l'unité [A1/(N1+N2)]	1
A4 : Nombre d'HDR soutenues	1
A5 : Nombre de thèses soutenues	10

### 3 • **Appréciations détaillées**

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

Les axes de recherche sont novateurs, ils se situent à l'interface entre les neurosciences et le système de la coagulation et ont un important potentiel de valorisation.

L'unité est jeune et très productive. Les travaux qui ont été réalisés durant les 5 dernières années ont été globalement d'un très bon niveau. Collectivement les chercheurs de cette unité ont cumulé depuis 2006 une petite soixantaine de publications originales dont la moitié environ sont signées en dernier ou 1er auteur par un membre de l'unité. Un tiers environ des publications sont dans les très bons journaux du domaine (IF>5) (par exemple 2 Blood, 1 Brain, 2 Cell death and Differentiation et 4 Stroke).

L'unité a ainsi contribué sur le plan fondamental à décrypter les domaines fonctionnels importants du tPA impliqués dans les phénomènes de neurotoxicité NMDAR-dépendant et est à l'origine du concept nouveau de « fibrinolytic crosstalk » dans le domaine des microparticules. La vision translationnelle du directeur est très bonne et la combinaison recherche fondamentale-modèles animaux- approche thérapeutique est pertinente et efficacement mise en œuvre. Pour exemple, l'unité a développé une stratégie de vaccinothérapie pour bloquer l'interaction du tPA avec le NMDAR, elle en a démontré l'efficacité dans un nouveau modèle original d'ischémie cérébrale aiguë chez la souris qu'elle a développé.

La valorisation des travaux de recherche est excellente avec 2 brevets avec contrats de licence et 3 déclarations d'invention.



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

Le rayonnement national, européen et international ne fait aucun doute. IL se traduit par la nomination récente de son directeur comme membre senior de l'Institut de France et sa participation à plusieurs instances d'évaluation (AERES, commission spécialisée de l'INSERM...), par les invitations de plusieurs membres de l'unité à des congrès médicaux et scientifiques (27), la participation du directeur à d'importants réseaux de recherche Européens sur l'accident vasculaire cérébral. A noter que les membres de l'unité ont été sollicités pour rédiger des articles de revue dans des journaux de très bon niveau (Lancet Neurology, Trends in Neurosciences et Cytokine Growth Factor Review).

L'unité s'est enrichie de 3 hospitalo-universitaires et 2 positions supplémentaires d'enseignant-chercheur semblent acquises pour le prochain quinquennat. Le CHU de Caen assure par ailleurs la mise en place d'un poste d'IR d'interface entre l'unité et les services de Neurologie et Neurochirurgie du CHU. De plus l'Université s'engage à considérer le passage d'un poste de catégorie C en B pour la personne en charge de l'administration ainsi que la pérennisation du poste CDD de gestion.

Le financement de l'unité est très conséquent et diversifié avec environ trois quart des ressources provenant de partenaires autres que l'Université et l'INSERM (ANR(2), Communauté Européenne FP7 (2), Contrats Industriels (≥3), Région).

L'unité entretient des coopérations au niveau national (19), européen (13) et international (2), concrétisées par des publications ou participation à des réseaux Européens.

Le niveau de valorisation est excellent (cf supra) et un projet de start-up, conduit par un étudiant qui a soutenu sa thèse dans l'unité, est en émergence.

L'intégration de l'unité 919 à son environnement semble bonne, notamment en ce qui concerne la qualité des rapports avec l'Université, le CHU et les partenaires socio-économiques de la Région. La recherche en Neurosciences sur Caen est un axe prioritaire affiché par les tutelles. En revanche, les relations avec les autres laboratoires implantés sur Cyceron ne sont pas apparues clairement.

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

L'unité 919 semble une Unité où il fait bon travailler et étudier. L'ambiance est excellente et tout le monde semble serein et heureux même si quelques inquiétudes concernant le devenir de Cyceron ont émergé. Les informations circulent apparemment bien, par exemple, tous les membres de l'unité reçoivent chaque mois un bilan financier de l'unité.

L'ensemble des membres de l'Unité est soudé autour du Directeur, porté par son enthousiasme et son volontarisme. L'implication des membres de l'Unité dans les projets de recherche est à « géométrie variable » en fonction des compétences respectives de chacun. Ce type d'organisation, cohérent pour une Unité mono-équipe, est efficace et semble convenir à tout le monde pour le moment. On peut néanmoins s'interroger sur sa viabilité à moyen terme surtout si l'Unité continue son rythme de croissance. De plus, l'effet « frein » sur l'autonomisation de jeunes chercheurs n'est pas à sous estimer et devra être pris en compte par le directeur au cours de ce prochain mandat.

Le directeur assure la coordination du Master Neurosciences et Imagerie de La santé et tous les membres de l'unité, étudiants inclus, participent très activement à l'enseignement (plus de 1000 heures/an). De fait l'unité accueille chaque année un grand nombre de stagiaires (32 entre 2005 et 2010) et 9 étudiants sont actuellement en thèse.



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

L'exposé oral a permis de dégager les 3 principales composantes du projet scientifique:

1/ l'identification et la caractérisation, en particulier de l'activité fibrinolytique, des microparticules issues de l'unité neurovasculaire, projet très original tant sur le plan conceptuel que méthodologique mais risqué, les applications potentielles comme biomarqueur de l'AVC sont évidentes.

2/ une poursuite des travaux sur les propriétés respectives des formes simple chaîne versus double chaîne du tPA et sur la biodisponibilité du tPA dans la synapse. La faisabilité s'appuie sur des résultats préliminaires solides et une expertise très forte de l'unité dans le domaine. Là encore les applications thérapeutiques potentielles sont évidentes avec le développement d'un tPA optimisé pour la thrombolyse dans l'infarctus cérébral.

3/ la modélisation diagnostique et thérapeutique dans l'accident vasculaire cérébral thromboembolique. Il s'agit là d'un autre point fort de l'unité qui a développé un modèle original d'AVC chez la souris et le macaque, et lui permet de développer des approches translationnelles. L'infrastructure exceptionnelle de CYCERON, en particulier pour l'imagerie cérébrale et l'animalerie primates, est un atout clé dans la mise en œuvre de ce projet.

Vu dans son ensemble, les projets proposés présentent une unité thématique claire en grande cohérence avec le travail déjà développé et d'une pertinence indiscutable en médecine. La combinaison savoir-faire des membres de l'unité, infrastructure exceptionnelle et ressources financières assure de la faisabilité des programmes de recherche proposés.

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
SÉRINE PROTEASES ET PHYSIOPATHOLOGIE DE L'UNITÉ NEUROVASCULAIRE	A	A+	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
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>5</b>	<b>20</b>	<b>26</b>	<b>36</b>	<b>59</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	<b>29</b>	<b>239</b>
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

## Objet : Observations sur le rapport d'évaluation de notre Unité Inserm U919 par l'AERES 2011

- Nous souhaitons remercier l'ensemble du comité pour le travail fourni lors de cette évaluation.
- Nous jugeons ce rapport en adéquation avec le dossier déposé et le déroulement de la visite sur site.
  - Nous tenons à informer l'AERES et nos tutelles, de cinq nouvelles publications acceptées depuis la visite:
  -

1/ Antibody therapy preventing the interaction of tPA with NMDA receptors reduces ischemic stroke damages and extends the therapeutic window of thrombolysis Running title: Immunotherapy for stroke **Macrez R, Obiang P, Gauberti M, Roussel BD, Baron AF, Parcq J, Cassé F, Hommet Y, Orset C, Agin V, Bezin L, Garcia Berrocoso T, Petersen KU, Montaner J, Maubert E, Vivien D\*, Ali C\***. **STROKE** (IF : 7.04)

2/ HMGB-1 (amphoterin) promotes tissue plasminogen activator (tPA)-induced fibrinolysis and reduces tPA-mediated neurotoxicity. **Roussel BD, Mysiorek C, Rouhiainen A, Parcq J, Hommet Y, Culot M, Berezowski V, Cecchelli R, Rauvala H, Vivien D, Ali C. J. CELL SCIENCES** (IF : 6,.14)

3/ Enriched housing reverses age-associated impairment of cognitive functions and tPA-dependent maturation of BDNF.. **Obiang P, Maubert E, Bardou I, Nicole O, Launay S, Bezin L, Vivien D, Agin V. NEUROBIOLOGY OF LEARNING AND MEMORY** (IF : 3,48)

4/Tissue plasminogen activator prevents white matter damage following stroke. **Correa F\*, Gauberti M\*, Parcq J, Macrez R, Hommet Y, Obiang P, Hernangomez M, Montagne A, Liot G, Guaza C, Maubert E, Ali C, Vivien D, and Docagne F. J. EXP. MED.** (IF : 15,3)

5/ Stroke and the immune system: from pathophysiology to new therapeutic strategies. **Macrez R, Ali C, Toutirais O, Le Mauff B, Defer G, Dirnagl U, Vivien D. LANCET NEUROLOGY** (IF : 18,12)

Par ailleurs, ce rapport fait état de trois principales recommandations/critiques, pour lesquelles nous souhaitons apporter quelques compléments :

\* viabilité du projet microparticules : En plus des éléments mentionnés dans le rapport, ce projet sera renforcé par l'arrivée d'une post-doctorante d'origine espagnole, Mademoiselle Sarah Martínez de Lizarrondo Iriarte , financée par la Région Basse-Normandie et la province de Navarre (Espagne).

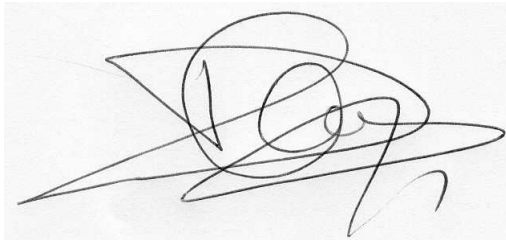
\* recrutement des jeunes chercheurs : Le recrutement de jeunes chercheurs est une des priorités de l'unité. Ces recrutements peuvent se faire via l'université, et malgré la charge d'enseignements, les enseignants-chercheurs de notre unité parviennent à allier ces charges universitaires avec la recherche. Nous sommes néanmoins conscients de la nécessité de renforcer la proportion de chercheurs des grands organismes et engageons une politique forte de mise en avant des chercheurs prometteurs. Ainsi, nous envisageons de présenter une candidature solide à la prochaine campagne de recrutement des CR à l'INSERM.

\* Suite du projet vu l'expansion de l'unité : le directeur a d'ores et déjà entamé une réflexion avec les statutaires de l'unité pour la mise en place de thématiques propres au prochain quinquennat. Le directeur est également en contact avec des chercheurs extérieurs à l'unité. Ces discussions permettront de sereinement mettre en place l'organisation future de la recherche dans l'unité.

Très cordialement,

Le directeur de l'U919 Inserm et l'ensemble des membres du laboratoire,

Professor in Neurosciences - Université Caen Basse-Normandie  
Professor senior Institut Universitaire de France IUF  
Head INSERM U919 "serine proteases and pathophysiology of the neurovascular unit" - SP2U  
SP2U UMR Ci-NAPS CNRS 6232  
GIP CYCERON  
Boulevard Henri Becquerel, 14073 CAEN, France, phone: 33 2 31 47 01 66/60, fax: 33 231 47 02 22  
<http://www.unicaen.fr/ufr/ibfa/inserm-u919>



Caen, le 20 avril 2011

La Présidente de l'Université de Caen  
Basse-Normandie

à

Monsieur le Directeur  
Section des Unités de Recherche  
AERES

**V/Réf. : Evaluation - S2UR120001215 - Sérine Proteases et Physiopathologie de l'Unité  
neurovasculaire - 0141408E**

Monsieur le Directeur,

Nous souhaitons tout d'abord remercier l'ensemble du comité pour le travail fourni lors de cette évaluation. Nous jugeons ce rapport en adéquation avec le dossier déposé et le déroulement de la visite sur site.

Ce rapport fait état de trois principales recommandations/critiques, pour lesquelles nous souhaitons apporter quelques précisions :

➤ Viabilité du projet microparticules : En plus des éléments mentionnés dans le rapport, ce projet sera renforcé par l'arrivée d'une post-doctorante d'origine espagnole, Mademoiselle Sarah Martínez de Lizarrondo Iriarte, financée par la Région Basse-Normandie et la province de Navarre (Espagne).

➤ Recrutement des jeunes chercheurs : le recrutement de jeunes chercheurs est une des priorités de l'unité. Ces recrutements peuvent se faire via l'université, et malgré la charge d'enseignement, les enseignants-chercheurs de l'unité parviennent à allier ces charges universitaires avec la recherche. Nous sommes néanmoins conscients de la nécessité de renforcer la proportion de chercheurs des grands organismes et engageons une politique forte de mise en avant des chercheurs prometteurs. Ainsi, nous envisageons de présenter une candidature solide à la prochaine campagne de recrutement des chargés de recherche à l'INSERM.

➤ Suite du projet vu l'expansion de l'unité : le directeur a d'ores et déjà entamé une réflexion avec les personnels statutaires de l'unité pour la mise en place de thématiques propres au prochain quinquennal. Le directeur est également en contact avec des chercheurs extérieurs à l'unité. Ces discussions permettront de sereinement mettre en place l'organisation future de la recherche dans l'unité.

Par ailleurs, l'équipe tient à informer l'AERES que cinq nouvelles publications ont été acceptées depuis la visite (cf annexe).

Nous vous prions d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de notre considération distinguée.

La Présidente de l'Université  
de Caen Basse-Normandie,

Josette TRAVERT

**Sérine Proteases et Physiopathologie de l'Unité neurovasculaire**

Ci-dessous les cinq nouvelles publications acceptées depuis la visite de l'AERES :

1/ Antibody therapy preventing the interaction of tPA with NMDA receptors reduces ischemic stroke damages and extends the therapeutic window of thrombolysis Running title: Immunotherapy for stroke **Macrez R, Obiang P, Gauberti M, Roussel BD, Baron AF, Parcq J, Cassé F, Hommet Y, Orset C, Agin V, Bezin L, Garcia Berrocso T, Petersen KU, Montaner J, Maubert E, Vivien D\*, Ali C\*. STROKE (IF : 7.04)**

2/ HMGB-1 (amphoterin) promotes tissue plasminogen activator (tPA)-induced fibrinolysis and reduces tPA-mediated neurotoxicity. **Roussel BD, Mysiorek C, Rouhiainen A, Parcq J, Hommet Y, Culot M, Berezowski V, Cecchelli R, Rauvala H, Vivien D, Ali C. J. CELL SCIENCES (IF : 6,14)**

3/ Enriched housing reverses age-associated impairment of cognitive functions and tPA-dependent maturation of BDNF.. **Obiang P, Maubert E, Bardou I, Nicole O, Launay S, Bezin L, Vivien D, Agin V. NEUROBIOLOGY OF LEARNING AND MEMORY (IF : 3,48)**

4/Tissue plasminogen activator prevents white matter damage following stroke. **Correa F\*, Gauberti M\*, Parcq J, Macrez R, Hommet Y, Obiang P, Hernangomez M, Montagne A, Liot G, Guaza C, Maubert E, Ali C, Vivien D, and Docagne F. J. EXP. MED. (IF : 15,3)**

5/ Stroke and the immune system: from pathophysiology to new therapeutic strategies. **Macrez R, Ali C, Toutirais O, Le Mauff B, Defer G, Dirnagl U, Vivien D. LANCET NEUROLOGY (IF : 18,12)**