



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur
l'unité :

Pathologies respiratoires : protéolyse et aérosolthérapie
sous tutelle des
établissements et organismes :

Université François Rabelais de Tours

INSERM

Décembre 2010



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Pathologies respiratoires : protéolyse et aérosolthérapie
sous tutelle des
établissements et organismes :

Université François Rabelais de Tours

INSERM

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Décembre 2010



Unité

Nom de l'unité dans le bilan : Protéases et Vectorisation Pulmonaires

Nom de l'unité dans le projet : Aérosols, Protéases & Pathologies Pulmonaires

Nom de l'unité en retour du rapport : Pathologies respiratoires : protéolyse et aérosolthérapie

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement : 618

Nom du directeur : M. Mustapha SI TAHAR

Membres du comité d'experts

Président :

M. Christophe DELCLAUX, Université Paris Descartes, France

Experts :

Mme Sylvie GAZZERI, INSERM, France

M. Daniel ISABEY, INSERM, France

M. Roger MARTHAN, Université Bordeaux 2, France

M. Guy BRUSSELLE, Hôpital Universitaire de Ghent, Belgique

M. Laurent NICOD, Hôpital Universitaire de Berne, Suisse

Mme Anne BERGERON-LAFAURIE, Université Paris Diderot, au titre du CNU

M. Jorge BOCZKOWSKI, Université Paris 12, au titre des CSS de l'INSERM

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Michel AUBIER



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La visite s'est déroulée le 8 Décembre 2010. Le programme de la visite a compris une présentation de bilan scientifique de l'Unité par l'ancien directeur, puis une présentation globale du projet scientifique par le nouveau directeur Mustapha SI TAHAR. Enfin les quatre projets d'équipe ont été présentés. Ensuite a eu lieu une réunion à huis clos avec les tutelles (président de l'université, directeur du groupe hospitalier, directeur de la recherche de l'université et responsable de l'ADR). Le comité a par ailleurs discuté avec les ITA et les étudiants, puis a vu le porteur de projet, s'est réuni ensuite à huis clos et enfin a fait une courte restitution des conclusions du comité à l'ensemble de l'Unité.

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

L'unité a été créée en 2000, renouvelée en 2004 puis 2008. L'unité est principalement située sur le CHRU de Tours (l'équipe 2 dans le quadriennal précédent était située sur le Campus Grandmont). Intitulé : Protéases et vectorisation pulmonaires. Trois équipes dans le quadriennal précédent: 1. Protéases et pathologies pulmonaires, 2. Vecteurs, virus et vaccins, 3. Aérosols et cancer bronchopulmonaire intégrée à deux IFR (135-136), accès à de nombreuses plateformes transversales régionales. L'unité a actuellement un effectif de 73 personnes dont 51 ETP (5 chercheurs, dont 2 recrutements au cours du dernier mandat) et se présente organisée en 4 équipes. Participation à un programme « cluster » régional intitulé Patho-Pulm (proposition de l'unité), permettant l'identification de la technique comme pôle de performance. La thématique « aérosol » a par ailleurs été identifiée par le CHRU comme pôle prioritaire.

- Equipe de Direction :

L'équipe de direction actuelle comprend le futur directeur de l'unité, le précédent directeur et les responsables de chacune des 3 équipes actuelles.

Equipe 2 : Mécanismes protéolytiques dans l'inflammation

Equipe 3 : Protéolyse et microenvironnement tumoral

Equipe 4 : Aérosols et imagerie translationnelle



- Effectifs de l'unité :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	23	21
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	5	5
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaire 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	7	12
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	7.8	8.3
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 2.8 du dossier de l'unité)	11	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	21	18

2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global sur l'unité:

Le bilan global de l'unité sur les années 2006-2010 montre la production de 166 articles (37% dans le premier quartile), l'obtention de 6 brevets et l'encadrement de 15 thèses et 22 masters. De nombreux contrats de recherche ont été obtenus: 4 ANR, 1 INCa et 4 région. Globalement la situation actuelle montre que la dotation INSERM et Ministère représente ~30% du budget de l'unité, soulignant la capacité de l'équipe de direction à financer sa recherche.

Très bonne unité de recherche dont l'évolution des dernières années a été marquée par une importante valorisation: création en 2008 d'une structure de Valorisation-Transfert mixte public [INSERM-Université] - privé [DTF]: Aerodrug. Ce partenariat permet le financement par la structure privée de personnels effectuant ~50% de leur activité dévolue aux thématiques de recherche propre à l'unité. Trois brevets ont été obtenus par cette thématique « aérosol » conduisant par ailleurs à faire de celle-ci le point de convergence des futures équipes. La thématique vecteur, virus et vaccin s'est progressivement éloignée de la thématique respiratoire de l'Unité et ne fera pas partie du prochain projet. Enfin, l'Unité a su attirer un jeune chercheur INSERM, récemment promu DR, qui sera le porteur de projet de l'Unité mais aussi d'une équipe, montrant sa capacité et volonté de renouvellement pour le futur projet.

- Points forts et opportunités :

L'arrivée d'un nouveau directeur va permettre de redynamiser la vie de l'Unité, d'y développer une thématique spécifique complémentaire des autres thèmes de l'Unité et enfin de développer la transversalité du projet et de l'animation inter-équipes. L'accompagnement du nouveau directeur par l'ancien directeur de l'Unité est aussi un point fort de cette transition. Les opportunités sont constituées notamment par l'activité de valorisation le domaine de l'aérosol, commençant dès maintenant par la mise en place d'un PHRC, mais aussi dans le développement de modèles animaux originaux (type porc CFTR -/- avec l'INRA) permettant le développement de thématiques de recherche transversales.



L'Unité bénéficie d'un fort soutien des instances locales avec l'attribution de 2 postes de maître de conférences des universités à la rentrée 2011 afin de soutenir la nouvelle équipe. Sur son dernier mandat, l'unité avait obtenu le recrutement de deux chercheurs INSERM.

Il existe une claire volonté exprimée par l'ensemble des personnels, notamment ITA, de participation à la réorganisation et à l'animation scientifique transversale de l'Unité. Enfin, le départ de l'équipe 2 fait que l'ensemble des équipes seront situées sur le même site, l'obtention de nouveaux locaux pour la future équipe 1, permettra d'améliorer encore la transversalité.

- Points à améliorer et risques :

Le projet présenté comprend 4 équipes dont 1 paraît plus fragile. Concernant cette équipe, sa faiblesse n'est pas tant sa thématique constituée par une « niche » cancérologique pour laquelle l'équipe a une expertise certaine, mais plutôt son relatif isolement à la fois au niveau de l'environnement INSERM mais aussi universitaire local. Cette équipe a une véritable reconnaissance internationale dans son domaine d'expertise (kallistéines), mais son application cancérologique apparaît plus hasardeuse et moins valorisée en termes de publications.

Le principal risque rencontré par la nouvelle unité sera celui de la dispersion thématique potentielle, il sera donc essentiel que le nouveau directeur puisse hiérarchiser et prioriser les projets de l'Unité.

- Recommandations:

Très bonne unité bénéficiant d'un très fort soutien loco-régional structurel, très bien insérée dans le contexte régional (réseaux) présentant un projet dans la continuité de leur expertise (protéases) mais aussi novateur notamment en terme de valorisation.

La proposition d'une nouvelle équipe (infection), portée par le futur directeur de l'Unité, s'intègre parfaitement dans le contexte scientifique de l'Unité et permettra l'abord par l'ensemble de l'unité de nouveaux modèles (notamment porc CFTR -/-).

Les recommandations du Comité de Visite sont d'avoir une réflexion sur la partition de l'unité en 4 équipes, d'afficher une priorisation des projets à développer, afin d'obtenir la poursuite d'un très bon niveau de publication de chaque équipe, mais aussi de permettre la publication de travaux plus transversaux destinés à des journaux scientifiques de forte visibilité.

A plus long terme, l'Unité devra avoir une réflexion avec l'université pour que la promotion hospitalo-universitaire aboutisse à des thématiques communes fortes, en dehors du seul thème « aérosol ».

Le Comité émet un avis globalement très favorable à la création de l'unité.

- Données de production :

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	23
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	12
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	0.82
A4 : Nombre d'HDR soutenues (cf. Formulaire 2.10 du dossier de l'unité)	4
A5 : Nombre de thèses soutenues (cf. Formulaire 2.9 du dossier de l'unité)	15



3 • Appréciations détaillées :

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

La qualité scientifique du projet de l'unité est très bonne ainsi que sa production scientifique qui est quantitativement excellente. Il manque seulement un effort de réalisation de projets plus transversaux qui pourraient permettre la publication d'articles dans des revues d'excellence scientifique. Les recherches sont très originales avec un « cœur » d'expertise dans le domaine des protéases. L'impact scientifique est très bon avec une reconnaissance internationale globale, l'impact potentiel est excellent en terme de valorisation potentielle, notamment grâce à la structuration autour de l'aérosolisation, autre domaine d'expertise de l'Unité.

Il existe une très forte activité d'animation scientifique régionale (importante implication dans les structures, dans les cycles de formation).

La qualité et pérennité des relations contractuelles est tout à fait remarquable, 70% du budget de l'Unité est apporté grâce à ces relations. L'Unité anime plusieurs projets transversaux régionaux récents (Patho-Pulm, réseau Aérosolthérapie) démontrant sa capacité à rester leader dans ses domaines d'expertise.

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

L'unité a une reconnaissance internationale dans le domaine des protéases, attestée par de nombreuses invitations à des congrès.

La capacité à recruter des chercheurs est très bonne (2 recrutements CR INSERM, recrutement d'un DR INSERM récemment promu). Important soutien de l'université avec 2 recrutements de MCF pour soutenir la formation de la nouvelle équipe 1.

La valorisation des recherches est excellente notamment dans le domaine de l'aérosol avec la fondation d'une structure mixte public/privé (aerodrug) permettant l'emploi sur des thématiques fondamentales d'un important personnel technique.

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

La pertinence de l'organisation de l'unité est très bonne dans la mesure où le bilan de l'existant réalisé par le futur directeur (en collaboration étroite avec l'ancien directeur) est très objectif, première étape nécessaire et indispensable à un nouveau départ.

La pertinence des initiatives visant à l'animation scientifique de la nouvelle équipe de direction est très bonne (institution de réunions régulières de l'ensemble de l'unité), aidée par les réorganisations structurelles prévues.

L'implication des membres de l'unité dans les activités d'enseignement et dans la structuration de la recherche en région est excellente avec des membres de l'Unité participant ou dirigeant plusieurs structures.

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

La faisabilité du projet scientifique qui est très riche à moyen ou long terme ne pose pas de problème. Le directeur devra cependant prioriser les projets en fonction de leur avancement et de leur impact potentiel avec une politique d'affectation des moyens.

L'originalité du projet scientifique est très bonne. Le développement de la thématique de l'équipe 1 est complémentaire et la prise de risques semble tout à fait maîtrisée. Le seul point faible concerne la thématique de l'équipe 3 (cancer) qui apparaît très originale mais un peu isolée.



4 • Analyse équipe par équipe

- Equipe n°1 : Infection, Protéases et Aérocontamination.
- Responsable : Mustapha SI-TAHAR
- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet :

	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)	1
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 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)	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Les membres de la future équipe ont mené des activités de recherche de très bon niveau. Cette équipe a développé les 5 dernières années un travail très riche et original autour de l'immunité innée et de la réponse inflammatoire du poumon dans le contexte des infections virales, particulièrement celle induite par le virus de la grippe. L'équipe a notamment montré le rôle clef du TLR-3 dans la réponse inflammatoire délétère du virus grippal et a caractérisé la réponse inflammatoire négative médiée par les protéines SOCS1 et SOCS3. L'ensemble très original et performant a donné lieu à des résultats très novateurs, comme l'attestent un article en dernière position sélectionné par "The Scientist" comme "hot paper in Immunity" en 2007, et un autre sélectionné par "Nature Immunol" comme "Research highlights" en 2008.

Une des membres de l'équipe mène une recherche très originale sur la régulation de l'activité des protéases à sérine du neutrophile dans le cadre de la mucoviscidose. Elle a notamment montré l'association de ces protéases aux pièges neutrophilliques (NET), dont la structure empêche l'inhibition de ces protéases par leurs inhibiteurs. De plus, l'équipe participe au développement d'un modèle de porc cftr -/- qui s'avère un modèle animal de mucoviscidose plus pertinent que le modèle souris. Il s'agit d'une avancée majeure dans le domaine de la mucoviscidose.

L'équipe développe une activité de recherche solide en infectiologie.

Très bonne qualité et quantité de publications depuis 2006. Journaux généralistes (en 1ère, avant dernière ou dernière position) : 1 Plos Pathogens, 4 J. Immunol, 2 J. Biol. Chem., 1 Nature Protocols ; meilleurs journaux de spécialité : Clin. Exp. Immunol., J Pharmacol Exp Ther, J Clin Microbiol,



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

Réputation nationale et internationale incontestable des membres de la future équipe. Le responsable de l'équipe est reviewer pour des journaux de premier ordre (JBC, J Immunol, Cell, Micorbiol, AJRCCM...), il est expert pour sociétés savantes françaises et étrangères (Israel Science Foundation; The Eli and Edythe L. Broad foundation, King Badouin Foundation, Wellcome Trust...), il a co-organisé de 2 colloques du GREMI, et il a donné 25 présentations orales sur invitation, dont 7 à l'étranger.

L'activité passée des intégrants de la future équipe témoigne d'un grand dynamisme dans ce domaine. Sur la période 2006-2010, le chef d'équipe a encadré 4 post-doctorants et 1 doctorante. Un des membres de l'équipe est titulaire de la PEDR.

Deux postes de MCU seront affectés à la nouvelle équipe dès la rentrée 2011, ce qui permettra d'accroître la masse critique.

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 excellente. Depuis 2006, le directeur de l'équipe a obtenu plusieurs contrats dont 3 ANR (1 comme coordinateur), 2 programmes internes de l'Institut Pasteur, et des contrats auprès de SPLF, VLM, et Boehringer. Les autres intégrants de l'équipe ont obtenu différents financements dont notamment plusieurs contrats avec VLM et 2 PHRC.

En plus des programmes nationaux cités plus haut, il faut noter plusieurs collaborations internationales avec des partenaires aux Etats-Unis, en Chine, Hong-Kong et Allemagne.

La Valorisation des recherches, et relations socio-économiques ou culturelles est très bonne. Une demande de brevet au Canada a été déposée en 2009, et l'on peut noter des actions de promotion de la recherche diverses et variées avec des industriels impliqués dans l'épuration de l'air.

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

Equipe dynamique, bien structurée, des réunions régulières pour le suivi des projets seront organisées. A signaler le recrutement de 2 MCU qui augmentera la masse critique de l'équipe.

Stratégie s'appuyant sur le développement d'axes de recherche bien maîtrisés et dans lesquels les membres de l'équipe excellent (protéases, immunomodulation et pneumopathie grippale, NETs et mucoviscidose) et sur l'émergence de nouveaux thèmes (sphingolipides et pneumopathie grippale, développement d'un modèle de porc CFTR +/-, aéro-transmission des agents infectieux). L'équipe possède des atouts pour développer ces thèmes, mais devrait hiérarchiser leur mise en œuvre compte tenu des effectifs disponibles.

Les membres de l'équipe sont fortement impliqués dans l'enseignement dans l'Université de Tours et collaborent avec d'autres équipes de la région.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet est très pertinent. La faisabilité ne fait pas de doute compte tenu du savoir faire des membres de l'équipe. Cependant, une hiérarchisation des thèmes serait utile pour éviter une dispersion trop importante. Les moyens humains sont limités compte tenu l'ampleur du projet de l'équipe, mais l'affectation de postes de MCU devrait aider à palier cette limitation. Le projet est original, riche, et repose sur des résultats déjà disponibles sur certains thèmes (protéases, immunomodulation et pneumopathie grippale, NETs et mucoviscidose). La prise de risques est considérable, mais devrait pouvoir être maîtrisée si une hiérarchisation des thèmes émergents est mise en œuvre.

- **Conclusion :**

- **Avis :**

Très favorable.



- **Points forts et opportunités :**

Thématique très originale, dans la laquelle l'équipe possède des atouts majeurs.

Production scientifique de très bonne quantité et qualité.

Un brevet déposé.

Rayonnement national et international.

Bon potentiel.

- **Points à améliorer et risques :**

Projet vaste, avec plusieurs thèmes émergents. Risque de dispersion

- **Recommandations :**

Hiérarchiser les thèmes de recherche. Développer d'abord les thèmes dont l'équipe possède une expertise et des moyens certains. Introduire progressivement les thèmes émergents.



- Equipe 2. Mécanismes Protéolytiques dans l'Inflammation.
- Chefs d'équipe : M. Gilles LALMANACH et M. Thierry MOREAU.
- Effectifs de l'équipe 2 affectés au projet :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	8	6
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 y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)		
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	2.6	2 ½
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	4	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	4	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	5	5

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

L'équipe 2 (équipe 1 au cours du contrat précédent) avait pour thématique le rôle des protéases dans l'inflammation pulmonaire et le ciblage des protéases par des inhibiteurs à potentiel thérapeutique

La recherche conduite est une recherche biochimique de qualité indéniable. Parmi les résultats particulièrement originaux on peut citer la démonstration de la fonctionnalité extracellulaire des cathepsines à cystéine, l'analyse de la spécificité des protéases à sérine et le développement de nouveaux inhibiteurs recombinants.

La pertinence des recherches effectuée dans l'équipe (dont certaines sont désormais au crédit de la nouvelle équipe 1) est excellente, la qualité est elle-aussi proche de l'excellence (Nat Pro) avec publications régulières dans le meilleur journal de la spécialité (J Biol Chem) ; enfin, l'impact des résultats est très bon (guest editor pour Biochimie) La production globale dans ce domaine est de 37 publications originales.

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

Le nombre et la renommée des prix et distinctions octroyés aux membres de l'équipe, y compris les invitations à des manifestations internationales

L'équipe participe à l'organisation de congrès internationaux et nationaux sur la protéolyse et a édité un numéro spécial de la revue Biochimie

L'équipe, comme l'ensemble de l'unité, est particulièrement bien intégrée sur le site. Elle a pu recruter un CR Inserm formé initialement en thèse au sein de l'équipe, ce qui aide à corriger, en partie, le déséquilibre de l'unité entre enseignants-chercheurs et chercheurs.



L'équipe a une importante activité de formation des étudiants (4 thèses soutenues entre 2006 et 2010, 4 autres en cours), nombreux étudiants de Master,

La capacité à obtenir des financements externes est excellente, avec de nombreux contrats industriels (LVMH, NucléoSyn, Polyphor) en dépit d'un domaine très spécialisé en biochimie des protéases.

- **Appréciation sur le projet :**

La pertinence et la faisabilité du projet scientifique à moyen ou long terme est excellente. L'équipe poursuit ses thématiques dans son domaine d'expertise mais sait aussi développer de nombreuses méthodologies, imagerie de la protéolyse *in vivo*, développement d'inhibiteurs hémisynthétiques par « click chemistry », qui lui assureront de rester leader dans son domaine et de poursuivre les nombreuses collaborations avec des industriels,

De même, l'intégration d'un clinicien récemment recruté ouvre le projet vers l'analyse de la balance protéases-antiprotéases dans la fibrose pulmonaire

L'existence et la pertinence d'une politique d'affectation des moyens,

L'originalité et la prise de risques

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

L'avis sur cette équipe est très favorable. Très bonne équipe de biochimie des protéases qui constitue le cœur de cette unité depuis l'origine et qui propose un projet intégrant des innovations.

- **Points forts et opportunités :**

Expertise reconnue dans son domaine, mais aussi développement de nouvelles méthodologies *in vitro* et *in vivo* qui permettront l'interaction avec les autres équipes de l'unité (*in vitro* : inhibiteurs pouvant être aérosolisés : équipe 4) *in vivo* (explorations des activités protéasiques dans les modèles expérimentaux de l'équipe 1). A noter également le recrutement récent d'un CR Inserm (formé dans l'unité) et d'un MCU-PH de pneumologie

- **Points à améliorer et risques :**

La cohérence du projet de l'équipe est certaine, il n'y a pas de risque particulier si ce n'est de développer des outils (notamment imagerie *in vivo*) dans des domaines peu pertinents en terme d'implications médicales. Il est aussi nécessaire de concrétiser rapidement les interactions avec les autres équipes afin de démontrer la stratégie d'unité et d'orienter la production scientifique vers des journaux plus généralistes.

- **Recommandations :**

Obtenir une meilleure interaction avec les hospitalo-universitaires afin de pouvoir appliquer les nouvelles stratégies (inhibiteur, protéolyse *in vivo*) dans les modèles les plus pertinents pour le site (stratégie de site hospitalo-universitaire en adéquation avec la stratégie de recherche fondamentale).



- Equipe 3 Intitulé de l'équipe : Protéolyse et microenvironnement tumoral
- Chef d'équipe : M. Yves COURTY
- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet :

	Past	Future
N1: Number of researchers with teaching duties (Form 2.1 of the application file)	13	5
N2: Number of full time researchers from research organizations (Form 2.3 of the application file)	3	2
N3: Number of other researchers including postdoctoral fellows (Form 2.2 and 2.4 of the application file)	4	0
N4: Number of engineers, technicians and administrative staff with a tenured position (Form 2.5 of the application file)	6	5
N5: Number of engineers, technicians and administrative staff without a tenured position (Form 2.6 of the application file)	4	
N6: Number of Ph.D. students (Form 2.7 of the application file)	5	
N7: Number of staff members with a HDR or a similar grade	12	6

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

L'équipe travaille sur des acteurs de la protéolyse péricellulaire dans le contexte des cancers broncho-pulmonaire en s'intéressant plus particulièrement à un inhibiteur de la plasmine (TFPI-2), au récepteur cellulaire de protéase FT et à une famille émergente de protéases à serine, les kalllicréines (KLK) tissulaires. L'équipe a montré que le TFPI-2 se comporte comme un suppresseur de tumeur dans des modèles *in vitro* et *in vivo*. Elle a également montré qu'une forme soluble pro-angiogénique du facteur tissulaire FT est un marqueur pronostique des cancers bronchiques non à petites cellules. Elle a enfin mis en évidence le rôle potentiel de certaines kalllicréines dans le processus tumoral pulmonaire et a engagé des travaux pour comprendre les mécanismes cellulaires par lesquels ces protéases favoriseraient la progression tumorale. L'équipe a enfin montré dans un modèle murin de tumeur pulmonaire les effets bénéfiques d'un traitement par aerosolthérapie utilisant des anticorps anticancéreux (anti-EGFR). L'ensemble de ces travaux est de bonne qualité, sans toutefois apporter une contribution majeure aux connaissances dans la pathologie concernée. La réelle valeur ajoutée réside sur l'expertise du groupe dans le domaine des kalllicréines très peu exploré jusqu'à présent.

L'ensemble de ces travaux a conduit depuis 2006 à la publication dans le premier quartile de 10 articles originaux d'un impact facteur moyen de 4,6. Les publications sortent de journaux très spécialisés et jamais de périodiques plus généralistes couvrant un plus large éventail de la communauté scientifique et d'impact facteur plus élevé. Les travaux ont fait l'objet de plusieurs présentations dans des congrès nationaux et internationaux. Quatre thèses ont été soutenues avec au moins un article publié. Quatre sont en cours. Deux HDR ont été soutenues. L'équipe a déposé un brevet ainsi qu'une déclaration d'invention en cours d'évaluation par INSERM-Transfert.

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

L'équipe participe à plusieurs réseaux de recherche: IFR135, Cancéropôle Grand-Ouest, GDR anticorps et ciblage thérapeutiques. Plusieurs membres de l'équipe ont eu ou ont des responsabilités au sein de différentes sociétés savantes nationales (ARTP, SPLF) et internationales (CIDMEF). L'équipe a participé à l'organisation de plusieurs manifestations scientifiques nationales ou internationales (Journées de recherche respiratoire, 2nd international symposium on KLK and related peptidases, third Berder meeting "targeting and imaging of tumor microenvironment"). Des membres de l'équipe ont participé à l'élaboration de la nouvelle nomenclature internationale des KLK tissulaires (2006). Les travaux de l'équipe sont régulièrement soutenus par des contrats de recherche régionaux (région centre, Ligue contre le cancer) inter-régionaux (cancéropôle), nationaux (SPLF, Pneumologie développement, INCa, ANR) et privés (Biomérieux) .



- **Appréciation sur le projet :**

Le projet comprend 3 grandes parties. La première vise à approfondir les connaissances sur les acteurs et les régulateurs de la cascade protéolytique médiée par les kallikréines 6 et 12. Les études en système acellulaire, cellulaire et chez l'animal sont pertinentes et devraient générer une source de données indéniable pour la compréhension du système KLK. Par contre, les études sur tissus humains (QPCR, test d'activité?) semblent nettement moins réalistes compte tenu de l'utilisation de prélèvements locaux inclus en paraffine et de la quantité de tissu nécessaire pour certaines techniques envisagées (Co-IP). La deuxième partie concerne l'étude du rôle du système des kallikréines tissulaires dans la carcinogénèse bronchique en s'intéressant plus particulièrement à leur effet sur les cellules tumorales, les cellules vasculaires et sur les protéines matricielles. Enfin la troisième partie du projet consiste à utiliser les acteurs du système des KLKs pour la thérapie antitumorale. Les bases scientifiques qui sous-tendent cette partie du projet ne sont pas claires et ne reposent pas toujours sur une problématique clinique bien définie ayant pour vocation de répondre à une question précise. L'utilisation du TFPI-2 en tant qu'agent thérapeutique anti-tumoral sur la seule base de ses fonctions potentielles de suppresseur de tumeur n'est pas réaliste. Le projet Aeromac visant à utiliser le cetuximab (anticorps anti-EGFR) n'est pas justifié en l'état actuel des connaissances sur les traitements anti-EGFR actuellement basés sur les EGFR-TKI (1ère ligne de traitement dans les cancers du poumon). Quel est le rationnel scientifique pour l'utilisation d'un traitement anti-angiogénique à base d'avastin chez les patients porteurs d'une mutation ki-Ras. Enfin l'aerosoltherapie ne semble pas à l'heure actuelle la meilleure stratégie pour le traitement des cancers du poumon du fait de la localisation hétérogène des tumeurs au sein de l'arbre bronchique.

Les contrats déjà acquis par l'équipe garantissent la mise en œuvre de la plupart des programmes dévolus à la partie « Elaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques » mais ne couvrent qu'en partie les projets mécanistiques et fonctionnels sur les kallikréines qui font donc l'objet de nouvelles recherches de financement.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

Manque de rationnel scientifique pour la justification des différents programmes de recherche. Stratégies envisagées pas toujours pertinentes.

- **Strengths and opportunities**

Potentiel et expertise de l'équipe dans le domaine des kallikréines. Très peu de travaux ont trait aux fonctions cellulaires de ces protéases et à leur implication dans les pathologies cancéreuses et aucune dans le cancer broncho-pulmonaire à part ceux de l'équipe.

- **Points à améliorer et risques :**

Manque de visibilité et d'expertise de l'équipe en oncologie broncho-pulmonaire qui est un domaine très compétitif. Dispersion des projets d'équipe. Questions biologiques posées pas toujours en adéquation avec la problématique de la pathologie (cancers du poumon).

- **Recommandations**

Il faut renforcer les liens avec les cliniciens et les pathologistes du cancer du poumon pour comprendre la problématique actuelle de la pathologie et travailler avec les centres de ressources biologiques (tumorothèques) pour valider les hypothèses de travail. Ceci aidera à recentrer les projets de l'équipe sur 2 ou 3 axes majeurs pertinents pour la problématique du cancer du poumon et augmentera la compétitivité du groupe notamment en terme de publications.



- Equipe 4. Intitulé de l'équipe : Aérosols et imagerie translationnelle
- Chef d'équipe : M. Patrice DIOT
- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet :

	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)	1
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	8
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 2.8 du dossier de l'unité)	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	

▪ Avis global sur l'équipe :

L'équipe 4 est axée sur la double thématique de l'aérosolthérapie et de l'imagerie multi-modalité (X, γ , positons, fluorescence, bioluminescence) mises en œuvre dans le cadre de nouveaux traitements par inhalation et leur validation. Cette équipe a acquis une reconnaissance nationale et internationale dans le domaine des applications cliniques des aérosols inhalés. Elle s'attache à conduire leur validation par l'imagerie multi-modalité et développe une forte activité de structuration du domaine au travers de partenariats renforcés comme la création d'un réseau national de compétences en aérosolthérapie ou la réponse aux appels d'offre du grand emprunt. Le directeur est dans ce cadre membre de L'international Society for Aerosols In Medicine dont il a été président entre 2007 et 2009. Une partie importante des concepts d'ingénierie mis en œuvre et des moyens de l'équipe est apportée par une collaboration étroite avec des PME régionales dont une structure mixte publique et privée soutenue par l'Université et l'Inserm. L'équipe est en outre impliquée dans trois brevets entre 2006 et 2010.

Les objectifs scientifiques de l'équipe sont d'innover et de développer la technologie d'administration de molécules par voie inhalée, à la fois en faisant évoluer les dispositifs d'aérosolthérapie et en développant des outils d'imagerie fonctionnelle. Ceci permet de modéliser et de caractériser le dépôt des molécules étudiées après aérosolisation, notamment dans les domaines d'application des travaux des autres équipes de l'unité (imagerie de l'activité des protéases). Une autre mission de l'équipe est de promouvoir l'évaluation clinique de l'aérosolthérapie ; A ce titre, le responsable de l'équipe est impliqué dans le comité technique du CIC 202, et investigateur principal d'un PHRC national 2010 évaluant la pratique de l'aérosolthérapie par bronchodilatateurs des BPCO à domicile. L'équipe se donne aussi pour but de conduire le développement pré-clinique en aérosolthérapie de nouvelles molécules identifiées par les autres équipes de l'unité comme potentiellement utiles dans une approche thérapeutique. A noter que l'équipe 4 est présentée dans le projet scientifique de l'unité comme l'équipe fédératrice en charge des applications cliniques des autres équipes. Ceci revient à considérer les thérapies inhalées comme la méthodologie de choix des traitements qui seront proposés par les autres équipes de l'unité, alors que l'efficacité de ce mode de traitement doit également être démontrée en parallèle à celle du traitement lui-même.



Bilan scientifique du dernier quadriennal : L'équipe 3 du dernier quadriennal (« Aérosols et cancer broncho-pulmonaire ») propose de se scinder dans le projet scientifique 2012-2015 en 2 équipes : l'une intitulée équipe 3 ayant pour thématique « protéolyse et environnement microtumoral » et l'autre identifiée comme l'équipe 4 de la future unité ayant pour thématique « Aérosols et imagerie translationnelle » et qui fait l'objet de cette partie du rapport.

Principaux faits marquants de la recherche au cours du précédent quadriennal (concernant la partie imagerie et aérosolthérapie de l'ancienne équipe 3)

Deux grands axes de recherche ont été développés : (1) Les développements technologiques de générateurs d'aérosols, et (2) La caractérisation *in vitro* et l'optimisation de systèmes de nébulisation à usage unique (Vecellio, soumis).

Les faits marquants de cette équipe concernent l'évaluation d'un nébuliseur à tamis vibrant (projet ANR Tecsan « RESPIRE » avec la société Telemaq). Ce nébuliseur fera l'objet d'une étude clinique chez des enfants atteints de mucoviscidose en partenariat avec l'UMR CNRS 6020, IFR 125 de Marseille.

L'étude de l'intérêt de l'aérosolisation de nanoparticules par rapport aux microparticules actuellement générées, a été entreprise et sera poursuivie en utilisant des modèles mathématiques de dépôt dans les voies respiratoires, des modèles anatomiques humains plastinés et un modèle *in vivo* chez le primate (collaboration avec l'école des Mines de Saint-Etienne et l'INRIA).

Un nébuliseur spécifiquement ciblé sur la sphère ORL, a été également développé et étudié chez le babouin, avec pour objectifs, la réduction du dépôt pulmonaire et l'optimisation du dépôt laryngé.

Deux brevets issus de ces recherches ont été déposés.

1- Un système d'aérosolisation dans le circuit d'un respirateur en collaboration avec l'INRIA -

2- Le développement et évaluation d'un nébuliseur spécifique à la ventilation mécanique en collaboration avec le service de réanimation de Tours.

L'utilisation de molécules par voie nébulisée a été testée dans plusieurs applications, anti-infectieuses (antifongiques, anti virales) et ainsi que dans le cadre de pathologie tumorale pulmonaire (gemcitabine, cetuximab, anticorps anti-EGFR).

9 thèses ont été soutenues des 4 dernières années au sein de l'ex équipe 3 (7 pour la partie cancérologie, 1 codirigée par P. Diot pour la partie aérosolthérapie (2006) et 1 dirigée par A. Le Pape pour la partie imagerie (2007).

Principales subventions obtenues au cours du précédent quadriennal

- Financement de 400 000 € par ARAIR (association régionale d'aide aux insuffisants respiratoires) dans le cadre d'une convention, liant ARAIR à l'unité 618 et à l'Université. Soutien à la création d'un réseau aérosolthérapie.

- PHRC national 2010 (investigateur principal P. Diot)

4 ingénieurs/techniciens ½ temps financés par Aérodrug depuis 2008 (département de recherche et de développement « aérosolthérapie » de la société privée Diffusion Technique Française).

Participation de l'équipe à plusieurs contrats de recherche régionaux : Région centre : KalliCap, Thericapt, AeroMac

Participation de l'équipe à plusieurs contrats de recherche inter-régionaux : Ligue contre le cancer : AO2008 ; Ligue CGO : MODEVA.

Participation de l'équipe à plusieurs contrats de recherche nationaux : ANR : Metasup et TecSan Telemaq ; INCa : MATRIGo, DGA : AeroRimac



Principales publications 2008-2011 des membres de la future équipe 4

Dernier auteur : 13 publications (1 A. Le Pape, PNAS ; 10 P. Diot, Pediatr Res ; Int J Pharm ; Eur J Pharm Biopharm ; J Clin Ultrasound ; 2 Respir Med ; Cancer Chemother Pharmacol ; Arch Pediatr ; Rev Mal Respir ; J Aerosol Med ; 1 M. de Monte : J Aerosol Med Pulm Drug Deliv ; 1 L. Vecellio : Rev Mal Respir)

1er auteur : 9 publications (1 L. Vecellio : Int J Pharm ; 1 C. Majoral : Respir Med ; 2 M. de Monte : Respir Med ; 1 J. Chandenier : Mycosis ; 1 E. Mercier : Rev Mal Respir ; 3 P. Diot : 2 J Aerosol Med Pulm Drug Deliv ; Rev Mal Respir)

▪ Points forts et opportunités :

Le projet d'équipe s'appuie sur des actions de valorisation conduites avec un réel souci de réciprocité entre les intérêts publics et privés. L'équipe apporte ses compétences et ses plateaux technologiques de pointe à l'entreprise qui en retour laisse 50% de temps à ses collaborateurs pour conduire des recherches dans le laboratoire public. Par ailleurs la thématique de recherche « Aérosolthérapie » a été identifiée comme une thématique prioritaire par l'Université et le CHRU de Tours.

La modélisation et la caractérisation du dépôt sont conduites en collaboration avec le CIPA d'Orléans qui apporte des compétences et des outils de pointe en imagerie du petit et gros animal.

▪ Points à améliorer et risques :

La très forte activité de valorisation s'est effectuée aux dépens de l'activité de publication qu'il faudra renforcer en qualité et en quantité notamment grâce aux collaborations scientifiques inter-équipes et hors équipes mises en avant dans le projet scientifique.

La prise en compte des facteurs anatomiques, fonctionnels et physiopathologiques nécessite d'être mieux approfondie en faisant notamment appel à des notions de physique et d'ingénierie au travers de collaborations renforcées.

Les différents projets de l'équipe nécessitent d'être mieux définis et hiérarchisés.

▪ Recommandations :

- Développer l'imagerie fonctionnelle ;
- Développer les collaborations institutionnelles ;
- Construire des projets dans le but de valoriser les résultats par des publications de haut niveau (tout en prenant en considération que la revue de référence de l'aérosolthérapie a un IF faible (J Aerosol Med, IF 1.8).



Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
AÉROSOLS, PROTÉASES & PATHOLOGIES PULMONAIRES	A	A	Non noté	B	A
Proteolyse et microenvironnement tumoral [SI-TAHAR-COURTY]	B	B	Non noté	B	B
Aérosols et imagerie translationnelle [SI-TAHAR-DIOT]	B	A	Non noté	B	B
Mécanismes Protéolytiques dans l'Inflammation [SI-TAHAR-LALMANACH]	A	B	Non noté	A	A
Infection, Protéases et Aérocontamination [SI-TAHAR-SI-TAHAR]	A	A	Non noté	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

Tours, le 21 avril 2011

SERVICE DE LA RECHERCHE ET
DES ETUDES DOCTORALES

REPONSE DE L'UNITE : AÉROSOLS, PROTÉASES ET PATHOLOGIES PULMONAIRES S2UR120001553

Madame, Monsieur

Veillez trouver ci-dessous la réponse au rapport d'évaluation de l'Aeres concernant l'unité Inserm U618 - Université F. Rabelais de Tours.

Au nom des responsables d'équipe et de l'ensemble des membres de l'unité, le directeur actuel de l'unité (F. Gauthier) et le porteur de projet (M. Si Tahar) remercient les membres du comité pour leur évaluation et leurs recommandations constructives. Nous avons noté l'appréciation globalement très favorable du comité concernant l'unité, soulignant :

- (i) la perception positive de l'arrivée du nouveau directeur (lui-même soutenu par le directeur actuel de l'unité),
- (ii) la capacité de l'unité à financer une grande partie de sa recherche et à la valoriser,
- (iii) le fort soutien loco-régional de la structure,
- (iv) la mise en place de modèles animaux originaux de pathologies pulmonaires tel que le porc CFTR -/-.

Réponse aux commentaires concernant l'avis global sur l'unité :

Comme décrit ci-dessous, nous souhaitons prendre en compte et répondre de façon la plus satisfaisante aux recommandations proposées par le comité Aeres. Ces recommandations concernent la « *partition de l'unité en 4 équipes* » et la « *priorisation des projets à développer* ».

Le porteur de projet et l'ensemble des responsables d'équipes prennent acte de cet avis du comité et souhaitent pallier au problème en y apportant une solution globale.

En effet, bien que le comité ait souligné « *l'expertise certaine* » et la « *véritable reconnaissance internationale* » de l'équipe 3 (responsable : Y. Courty), il a néanmoins estimé « *fragile* » cette équipe en raison du domaine d'application de sa recherche, à savoir le cancer pulmonaire, d'où son questionnement sur la partition de l'effectif en 4 équipes au lieu de 3.

Nous entendons la recommandation du comité Aeres mais souhaitons néanmoins privilégier cette structuration en 4 équipes dans le souci de garantir le meilleur équilibre possible des effectifs des différentes équipes. Nous tiendrons néanmoins compte de l'avis du comité d'experts Aeres, en concentrant désormais les efforts de recherche de l'équipe 3 sur le rôle physiopathologique des kalllicréines et de leur régulateurs dans un contexte « hors cancer ». Dans ce but, les analyses relatives à ces effecteurs dans des modèles acellulaires, cellulaires et animaux jugées comme « *pertinentes et sources de données indéniables* » par le comité seront désormais appliquées à la BPCO, une pathologie inflammatoire d'intérêt majeur en santé publique et qui fait déjà l'objet de travaux au sein de l'équipe 2, renforçant ainsi la transversalité de la recherche de l'unité.

Au delà des enjeux de santé publique évidents, le choix de la BPCO comme pathologie cible de la future équipe 3 a également été motivé par le partenariat majeur de l'U618 qui est en cours de mise en place *via* INSERM.



UNIVERSITÉ
FRANÇOIS - RABELAIS
TOURS

transfert avec le département R&D d'une grosse société pharmaceutique internationale. Ce partenariat concernera plus particulièrement cette équipe 3 avec deux projet novateurs relatifs à la BPCO, l'un coordonné par Y. Courty et l'autre par N. Heuze-Vourch. En résumé, l'abandon à court-terme (c'est à dire une fois les contrats de thèse et les projets financés achevés) de la thématique « cancer » et le recentrage des projets de l'équipe 3 sur la BPCO permettront de renforcer les interfaces inter-équipes et la transversalité de la recherche au sein de l'unité tout en réduisant significativement la dispersion thématique.

Réponse aux commentaires concernant chacune des équipes :

Equipe 1 : « Infection, Protéases & Aérocontamination »

Nous remercions vivement les membres du comité d'experts ainsi que le délégué scientifique de l'Aeres pour leurs commentaires très favorables (« *activité de recherche de très bon niveau* », « *originale* », « *solide en infectiologie* », « *équipe dynamique* », « *stratégie maîtrisée* », « *projet pertinent* ») et leurs remarques constructives.

Ainsi, tous les membres de l'équipe 1 auront à coeur de suivre ces recommandations en hiérarchisant nos thèmes de recherche, en donnant notamment une priorité à ceux pour lesquels l'équipe possède une expertise reconnue (réponse immunitaire anti-infectieuse pulmonaire & protéolyse). Par ailleurs, dans un souci d'efficacité et de réduction des risques, le responsable de l'équipe 1 (et futur directeur de l'unité) veillera à ce que le démarrage de tout nouveau projet au sein de son équipe (*ainsi qu'au sein des 3 autres équipes*) dispose au préalable de moyens humains et financiers satisfaisants, à même de garantir sa faisabilité.

Equipe 2: Mécanismes protéolytiques dans l'inflammation.

Nous avons été très sensibles aux commentaires très favorables du comité d'experts (« *pertinence des recherches* », « *qualité proche de l'excellence* », « *capacité à obtenir des financements externes* », « *très bonne équipe de biochimie des protéases qui constitue le coeur de cette unité* ».....) et à leurs remarques ou critiques constructives et enrichissantes.

Voici nos réponses aux commentaires formulés par le comité d'évaluation:

Le développement d'outils pour l'imagerie fonctionnelle par des approches non-invasives est actuellement un secteur qui connaît un développement rapide tant au plan pratique que fondamental. L'imagerie de la protéolyse et des cathepsines en particulier par des sondes activables suscite un fort intérêt non seulement pour les pathologies pulmonaires mais également pour l'athérosclérose, les pathologies osseuses et musculaires, les pathologies associées au diabète ainsi que l'inflammation: Sanofi-Aventis qui participe à un consortium européen (Light-based Functional In Vivo Monitoring of Disease-related Enzymes) vient ainsi de publier un article portant sur cette approche: Functional in vivo imaging of cysteine cathepsin activity in murine model of inflammation (Caglic et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry (2011) 19 (3) 1055-1061). Concernant les interactions avec les autres équipes, un projet d'interface avec l'équipe 3 a démarré effectivement depuis janvier 2011. Ce projet porte sur la caractérisation fonctionnelle de la kallikréine 12 (KLK 12) et en particulier sur ses propriétés kininogénasiques (libération de kinines pro-inflammatoires) et leurs répercussions sur l'inflammation. Un second projet portant sur le design et la caractérisation de substrats spécifiques et sélectifs de la KLK 12 sera également mis en place rapidement avec cette équipe. Enfin les premiers essais d'aérosolisation d'inhibiteurs anti-NSP (neutrophile serine proteases) ont également démarré avec l'équipe 4 de P. Diot. Des discussions sont actuellement en cours pour améliorer et optimiser les interfaces avec la future équipe 1.

- L'intégration d'un nouvel MCU-PH est maintenant effective, puisque celui-ci co-encadre depuis janvier le stage pratique d'une étudiante inscrite en Master 2R. Celui-ci est également associé à un contrat Région Centre (FibroCat) qui a débuté il y a quelques mois: Il supervise les travaux sur la régulation de l'HGF dans la fibrose, participe à d'autres tâches du projet et assure l'interface avec le service de Pneumologie du CHU pour les échantillons biologiques.
- A propos de la pertinence des modèles d'étude, la BPCO, la mucoviscidose, la fibrose pulmonaire sont en adéquation avec les activités hospitalo-universitaires des cliniciens du CHU membres de l'Unité.

Equipe 3:

Nous remercions les membres du comité Aeres pour leur analyse du projet. Comme le souligne le comité un des points forts de l'équipe est son expertise dans le domaine des kalllicréines tissulaires qui est un champ thématique peu ou pas exploré en pathologie respiratoire. Les commentaires formulés concernant les liens du programme, jugé par ailleurs globalement pertinent, avec des ressources biologiques humaines, ont révélé l'existence d'un malentendu dont nous assumons la responsabilité. Il convient donc de préciser qu'une tumorothèque adossée à l'équipe a été créée dès l'initiation des travaux sur le cancer du poumon et a été labellisée par l'INCa en 2005. La collection actuelle inclut 350 patients, avec pour chaque patient, plusieurs échantillons **congelés** prélevés dans la zone tumorale et dans la zone non tumorale ainsi que des blocs de paraffine. Cette situation ne laisse aucun doute sur la capacité de l'équipe à concevoir des projets en rapport avec les ressources biologiques dont elle dispose.

Malgré l'existence de cette « niche thématique » et la qualité du travail effectué, le comité souligne le manque de visibilité de l'équipe dans le domaine très compétitif de la cancérologie broncho-pulmonaire et s'interroge sur la capacité qu'aurait l'équipe à contribuer significativement aux recherches dans ce domaine. Compte tenu de cette appréciation et de ses implications pour la stratégie globale de l'Unité, ainsi que du souhait du comité de voir l'Unité se focaliser sur un nombre plus limité de pathologies pulmonaires, nous proposons de réorienter notre expertise des kalllicréines sur la BPCO, un choix qui se justifie pour les raisons suivantes :

- nous avons montré qu'au moins 10 kalllicréines sont exprimées par les cellules épithéliales des voies aériennes altérées dans la BPCO.
- certaines KLKs activent des cytokines (IL-1b, TGF- β 1), génèrent des kinines, régulent les récepteurs PAR, ce qui les positionnent comme des régulateurs potentiels de phénomènes inflammatoires observés dans cette pathologie. Cette hypothèse est renforcée par nos données récentes montrant que la protéolyse KLK-dépendante altère la fonctionnalité des protéines matricellulaires de la famille des CCNs qui émergent comme de nouveaux régulateurs de l'inflammation.
- de multiples données de la littérature impliquent les kalllicréines dans des mécanismes de remodelage tissulaire dans différents organes, et la kalllicréine 1 jouerait un rôle dans la métaplasie des cellules à mucus observée lors de la BPCO.

La réorientation proposée est facilitée par différents éléments :

- 1) nous bénéficierons de l'appui du département R&D d'une multinationale de l'industrie pharmaceutique qui a contractualisé un partenariat de recherche avec l'INSERM sur les pathologies respiratoires et qui a sélectionné notre projet d'étude des kalllicréines dans la BPCO (confidentiel). La collaboration de recherche prévoit notamment un transfert vers l'Unité 618 des modèles animaux nécessaires aux études *in vivo*.
- 2) La collection de tissus non tumoraux dont il est fait mention ci-dessus (1/3 des patients ont une BPCO associée) représentera un outil précieux dans le cadre de ces recherches.
- 3) Les études acellulaires prévues initialement en relation avec l'équipe 2 pourront être maintenues, tandis que nous adapterons aisément nos modèles cellulaires pour l'étude des mécanismes de remodelage tissulaire pertinents pour la BPCO.

4) Enfin, nous pourrions étudier en partenariat avec l'équipe 1, l'impact des acteurs du système des kallitréines sur les phénomènes d'exacerbation induits par des infections bactériennes ou virales.

Par ailleurs des ambiguïtés dans la rédaction du document ont donné l'impression au comité que les programmes d'aérosolthérapie anticancéreuse par anticorps monoclonaux appartenaient au domaine de la recherche de transfert et ceux-ci ont donc été jugés sur un rationnel clinique de manière négative. Ces projets déjà financés s'intègrent en fait dans une problématique plus amont et qui concerne le ciblage de tels biomédicaments vers le poumon. Les anticorps monoclonaux, notamment en cancérologie et dans des pathologies inflammatoires, occupent une place grandissante dans le portefeuille des molécules thérapeutiques des firmes pharmaceutiques. Mais face à leur coût élevé, il existe une demande très importante pour des études permettant de mieux comprendre leur mode de distribution dans l'organisme et pour le développement de méthodes d'adressage à l'organe cible. Cette problématique est à l'origine de la labellisation récente du LABEX MAbImprove porté par une équipe tourangelle et auquel l'Unité 618 participe. C'est également cette problématique qui a conduit à la sélection d'un second projet de l'équipe dans le cadre du partenariat de recherche cité précédemment et d'un autre projet avec la DGA (projet AeroRimac). Ainsi nos études pionnières dans le domaine du ciblage pulmonaire d'anticorps monoclonaux thérapeutiques ont eu comme conséquence d'attirer l'attention d'organismes publics ou privés sur l'expertise de l'Unité dans ce domaine. La création du LABEX MAbImprove ne pourra que favoriser le développement de cette thématique originale qui a un très fort potentiel de valorisation.

Avec ses partenaires, l'équipe 3 étudiera plus particulièrement deux stratégies de ciblage pulmonaire d'anticorps monoclonaux, l'une correspondant à une administration par la voie inhalée sous forme d'aérosol (collaboration avec l'équipe 4), l'autre visant au ciblage d'anticorps bispécifiques capables d'interagir d'une part avec des néo-épitopes révélés spécifiquement dans une pathologie respiratoire donnée (suite à une protéolyse par exemple) et d'autre part avec leur cible thérapeutique.

Afin de tenir compte de ces nouveaux éléments et de ce que nous considérons constituer les deux points forts de l'équipe (les kallitréines et l'immunothérapie), nous proposons d'en changer l'intitulé qui deviendrait :

« Pathogénèse protéase-dépendante et immunothérapie respiratoires »

Equipe 4:

Nous remercions le comité d'experts ainsi que le délégué scientifique de l'AERES pour leur appréciation de notre recherche en aérosolthérapie et les actions de valorisation qui y sont attachées. La forte implication de l'équipe dans le développement d'une recherche technologique en relation avec le milieu industriel a suscité quelques commentaires sur lesquels nous pouvons apporter les compléments d'information suivants :

* les publications les plus récentes se sont élevées en IF. En témoigne par exemple la publication récente dans l'ERJ des recommandations sur l'aérosolthérapie sous l'égide de l'European Respiratory Society, dont P Diot est co-auteur. Par ailleurs, le développement actuel de collaborations avec des physiciens mathématiciens de l'INRIA (L Boudin & M Thiriet) et du CEA (N Lelong) sur l'aérosolthérapie en situation de ventilation mécanique devrait déboucher rapidement sur des publications de haut niveau.

* la réponse commune aux équipes notamment dans le cadre de l'appel d'offre région, et le lien avec le programme NATIF (NanoAérosols : Thérapies Inhalées du Futur) proposé aux Investissements d'avenir, vont dans le sens du développement des collaborations intra unité et extra unité (avec Orléans notamment, dans le cadre du PRES)

* l'installation au bâtiment M du générateur X va bien dans le sens du développement *in situ* de l'imagerie fonctionnelle



UNIVERSITÉ
FRANÇOIS - RABELAIS
TOURS

- * le renouvellement de l'autorisation des radio éléments du bâtiment M va être l'occasion d'élargir à d'autres isotopes dont l'indium, ce qui sera favorable aux projets sur les anticorps en particulier
- * idem pour le partenariat renforcé avec le CIPA (centre d'investigation du petit animal) dans le cadre du programme NATIF.

Les points marquants depuis la visite de l'AERES sont par ailleurs :

- * l'attribution cette année du Young Investigator Award par l'ISAM à Laurent Vecellio qui témoigne de la reconnaissance par la communauté internationale de la qualité de la recherche menée à Tours sur l'aérosolthérapie.
- * la décision de partager désormais les brevets entre DTF et l'université/INSERM, prise par le comité de pilotage d'Aerodrug à la suite de la visite de l'AERES.
- * le partenariat en discussion avancée avec Aptar (Valois) pour une collaboration scientifique importante

Le porteur du projet et le directeur actuel de l'unité renouvellent une nouvelle fois leurs sincères remerciements au comité d'experts de l'Aeres pour l'attention toute particulière avec laquelle ils ont évalué les travaux et le projet de notre unité et pour les recommandations constructives qu'ils ont exprimées.

Mustapha Si Tahar
Porteur du projet

Francis Gauthier
Directeur actuel de l'unité

Michel ISINGRINI
Vice-Président Recherche

3 rue des Tanneurs
BP 4103
37041
Tours Cedex 1

Tél. : 02 47 36 64 12
Fax : 02 47 36 65 62
Mél. : red@univ-tours.fr

