



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur
l'unité :

Hémodynamique, interaction fibrose, et
invasivité tumorale hépatique

sous tutelle des
établissements et organismes :

Université d'Angers

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 :

Hémodynamique, interaction fibreuse, et
invasivité tumorale hépatique

sous tutelle des
établissements et organismes :

Université d'Angers

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Décembre 2010



Unité

Nom de l'unité : Hémodynamique, interaction Fibrose, et Invasivité tumorale Hépatique

Label demandé : EA

N° si renouvellement : EA 3859

Nom du directeur : M. Paul CALÈS

Membres du comité d'experts

Président :

M. Didier LEBREC, Université Paris 7, Paris

Experts :

M. Pierre BEDOSSA, Université Paris 7

M. Frédérick NEVENS, Université de Louvain, Belgique

M. Albert TRAN, Université de Nice-Sophia Antipolis, au titre du CNU

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Paul HOFMAN

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

M. Jean Louis FERRIER, Université d'Angers

M. Yvonnick MORICE, CHU d'Angers

M. Jean-Paul SAINT ANDRÉ, Doyen de la Faculté de Médecine d'Angers



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La visite s'est déroulée le 8 Décembre 2010 dans les locaux du service d'Hépatogastroentérologie du CHU d'Angers.

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

Cette unité arrive au terme de son 2^{ème} contrat quadriennal. Ses principales activités concernent les maladies du foie et de ses complications.

- Equipe de Direction :

M. Paul CALÈS

- Effectifs de l'unité :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	13	14
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	0	0
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)	22	22
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	6	6
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	7	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	5	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	10	10



2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global sur l'unité:

Très bonne recherche clinique. Equipe active, enthousiaste mais les thèmes développés sont trop disparates. Il manque actuellement une vision globale sur la cohérence thématique de l'équipe. Par exemple, les thématiques du groupe « invasivité tumorale » semblent trop loin des thématiques des autres groupes.

- Points forts et opportunités :

- Leader sur les marqueurs non invasifs de fibrose hépatique ;
- Très bonne valorisation ;
- Bonne intégration au sein du CHU et de l'université et soutien important des instances locales.

- Points à améliorer et risques :

- Recentrer les thématiques notamment au niveau de la recherche préclinique. Il existe actuellement trop de disparité d'un groupe à l'autre ;
- Développer une recherche physiopathologique et mécanistique ;
- Développer une animation scientifique au sein de l'équipe par exemple en organisant une réunion hebdomadaire dans chaque groupe et une réunion mensuelle de tous les membres de l'unité.

- Recommandations:

- Diminuer le nombre des thématiques et éviter de mettre un thème par praticien (par exemple les projets de recherche préclinique sur la NASH paraissent très difficiles à réaliser) ;
- Recruter des post doctorants.

- Données de production :

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	13
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	22
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	92,9%
A4 : Nombre d'HDR soutenues (cf. Formulaire 2.10 du dossier de l'unité)	11
A5 : Nombre de thèses soutenues (cf. Formulaire 2.9 du dossier de l'unité)	1



3 • Appréciations détaillées :

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

La recherche est pertinente, mais manque d'originalité et de moyen scientifique. Elle aborde des thématiques importantes en hépatologie comme les hépatites virales, les marqueurs de fibrose, la NASH et l'hémodynamique. Les techniques utilisées sont, toutefois, peu innovantes à l'exception des marqueurs de fibrose qui sont valorisées et leader à l'échelle internationale. L'impact des résultats est hétérogène selon les groupes probablement à cause de la dispersion thématique et d'une masse critique insuffisante dans certains groupes. Ceci a en particulier comme conséquence un manque d'ambition scientifique dans la plupart des projets. Assez nombreuses publications mais de qualité très variable. Il existe quelques publications dans les revues de spécialité de bon niveau (J. Hepatol. 2009, Hepatology 2005), mais la majorité des publications sont dans des revues de niveau inférieur sans grande visibilité internationale. Seules une thèse et une HDR ont été soutenues au cours de la dernière période de 4 ans.

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

La visibilité du laboratoire repose essentiellement sur le porteur du projet. Le nombre de doctorants est important, mais l'unité n'a pas accueilli de post-doctorants, peu d'étudiants de master, et aucun chercheur statutaire. Les membres de l'unité ont obtenus plusieurs contrats avec l'industrie et l'ANRS, mais aucun avec l'ANR et aucun contrat européen. Il existe beaucoup de collaborations françaises et régionales. Toutefois, il n'existe pas de collaborations lourdes avec les laboratoires étrangers. Le porteur du projet a déposé de nombreux brevets. Il a su valoriser sa recherche clinique. L'équipe est fortement soutenue par l'Université d'Angers.

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

Le porteur a fédéré de nombreuses personnes autour de lui et sa gouvernance semble appréciée par l'ensemble des participants au projet. Par contre il manque une interactivité certaine entre les différents groupes. La dispersion de thèmes trop éloignés pourrait expliquer cet état. Il manque une animation scientifique commune. La recherche est essentiellement une recherche de validation et non une recherche conceptuelle. L'équipe est l'un des leaders de la recherche clinique dans la région.

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

La recherche préclinique manque de fondation solide. Il n'existe pas ou très peu d'hypothèses mécanistiques. Ceci laisse présager des difficultés sur la faisabilité dans les thématiques développées par certains membres de l'équipe.

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
HÉMODYNAMIQUE, INTÉRACTION FIBROSE ET INVASIVITÉ TUMORALES HÉPATIQUES (HIFIH)	B	B	B	B	B

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

Angers, le 13/04/2011

Objet : Réponse au rapport d'évaluation de l'AERES

Nous remercions les rapporteurs pour leur analyse critique pertinente. En effet, nous apprécions cette nouvelle évaluation sur site qui nous apporte une réflexion extérieure indépendante sur notre politique de recherche.

Nous sommes globalement d'accord avec la plupart des remarques du rapport, en particulier sur :

- La dispersion des thématiques,
- Le déficit d'accueil de M2 et de thèses soutenues.

Nous souhaitons apporter quelques précisions ou souhaits de rectificatifs.

Parmi les représentants : ajouter le Pr Jean Paul SAINT ANDRÉ, Doyen de la Faculté de Médecine.

Pas d'accueil de **post-doctorant** : en fait, nous avons accueilli des post-doctorants sur des statuts différents :

- M. Lionel FIZANNE qui a le statut d'Ingénieur de Recherche à l'université,
- M. Pascal VEILLON, qui a le statut d'Ingénieur Hospitalier / ANRS

Il est fait mention de **manque d'originalité**. Il nous semble que cela ne s'applique pas tout à fait à l'ensemble des thématiques, dont par exemple, la thématique phare du laboratoire que sont les moyens diagnostiques non-invasifs. En effet, nous avons été la première équipe à publier un test sanguin de fibrose significative en 1997 dans Gastroenterology. Nous sommes leaders dans ce domaine avec probablement le plus important portefeuille de brevets qui fait l'objet de plusieurs licences. Par exemple, nous avons un brevet sur l'association imagerie + tests sanguins, avec une publication récente dans American Journal of Gastroenterology (5/4/11). Nous avons 2 publications récentes sur le 1^{er} test diagnostique de cirrhose commercialisé (CirrhoMètre).

Il est à noter que notre forte politique de **valorisation** ne nous a pas permis de présenter les projets innovants comme le projet MALAH, faisant l'objet d'un contrat OSEO, la protection intellectuelle n'étant pas assurée au moment de la présentation aux rapporteurs.

Toujours dans le champ de l'originalité, nous menons depuis 2004 un des essais thérapeutiques les plus importants parmi les antifibrosants : l'étude Fibrosar promue par l'ANRS. Son intérêt est attesté par une collaboration mécanistique avec une équipe de Barcelone (Ramon Bataller) avec une poursuite du projet dans l'Université de North Carolina à partir de septembre 2011.

Enfin, l'équipe a une forte originalité en méthodologie biostatistiques avec publication de plusieurs méthodes innovantes dans différents articles et dans plusieurs brevets.

Concernant le niveau des **publications**, nous précisons qu'effectivement, il a baissé par rapport au précédent contrat quadriennal en termes d'IF mais cela est lié en grande partie à notre choix de valorisation comme en attestent plusieurs réponses négatives de reviewers d'article sur nos tests commercialisés.

Concernant les **équipes** :

L'équipe **réactivité vasculaire** tient à préciser qu'elle a publié, de 2005 à 2010, 36 articles dont 16 dans des revues de rang A dans sa discipline de réanimation et 20 dans des revues de rang B.

Le groupe **invasivité tumorale** présentait l'handicap majeur d'avoir été très récemment restructuré. Les thématiques du groupes invasivité tumorale présentent cependant des liens forts avec les autres équipes qui n'ont pas été soulignés: le groupe fibrose avec une approche originale de l'hépatotoxicité des médicaments, le groupe virus avec des travaux sur l'HPV. Certes, le groupe a développé une thématique originale autour du cancer du pancréas avec la mise en place d'un modèle pré-clinique mais ceci correspond à une demande des membres de l'AERES. Pour répondre au mieux aux réflexions qui nous sont proposées une approche pré-clinique sur la thématique du carcinome hépato-cellulaire sera envisagée. A noter un article dans le *Lancet* (IF≈30) de l'équipe invasivité tumorale en dernier auteur.

En synthèse, en accord avec les suggestions des rapporteurs, nous modifierons au cours du prochain contrat quinquennal, la structuration du laboratoire avec la création de deux équipes :

- Diagnosticologie,
- Modèles expérimentaux.

Un effort soutenu sera fait pour recentrer les thématiques et **poursuivre un haut niveau d'originalité**.

De même, l'animation sera modifiée, puisque le directeur de laboratoire recentre ses activités sur la recherche et une fréquence accrue des réunions a été instituée depuis la visite des experts.

Au nom des responsables des précédentes équipes (F. Lunel, P Asfar, F Caroli-Bosc, F Oberti/J Boursier),

Pr Paul Calès
Directeur