



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur
l'unité :

Groupe de Recherche sur le Handicap Ventilatoire
sous tutelle des
établissements et organismes :

Université de Rouen

Novembre, 2010



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Groupe de Recherche sur le Handicap Ventilatoire
sous tutelle des
établissements et organismes :

Université de Rouen

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Novembre 2010



Unité

Nom de l'unité : Groupe de Recherche sur le Handicap Ventilatoire

Label demandé : EA

N° si renouvellement : 3830

Nom du directeur : M. Jean-Paul MARIE

Membres du comité d'experts

Président :

M. Frédéric LOFASO, Hôpital Raymond Poincaré, Garches

Experts :

Mme Anne CHARLOUX, Nouvel Hôpital Civil de Strasbourg, Strasbourg

M. Christian STRAUSS, Université Paris 6, Paris

M. Olivier STERKERS, Université Paris Diderot, Paris

M. Charles MARQUETTE, CHU de Nice, Nice

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Michel AUBIER

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

M. Cafer OZKUL, Université de Rouen

M. Joël ALEXANDRE, Université de Rouen

Mme Nicole ORANGE, Université de Rouen



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La visite s'est déroulée le 1^{er} Décembre 2010 de 9h30 à 16h30 dans le bâtiment ADIR de l'Hôpital de Bois Guillaume.

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

Le GRHV a été créé en 2003. Il regroupe des services des 2 Hôpitaux du CHU (Hôpital Charles Nicolle et Hôpital de Bois Guillaume) et un laboratoire de chirurgie expérimentale au sein de la Faculté de Médecine de l'Université de Rouen. Le GRHV travaille en partenariat spécifique avec l'UMR 6614- CORIA.

- Equipe de Direction :

L'équipe de direction se répartie selon 3 axes :

- Carrefour aéro-digestif supérieur : JP MARIE, E VERIN
 - Réinnervation laryngée
 - Troubles de la déglutition
 - Résistances laryngées
- Diaphragme : JP VERIN, JP MARIE, B DUREUIL
 - Pathologie
 - Réinnervation diaphragmatique
- Système Respiratoire : A CUVELIER, JF MUIR, C LETELLIER, JC RICHARD, G BONMARCHAND
 - Ventilation artificielle en *Aigu*
 - Ventilation artificielle en *Chronique*: Etude des interactions malade -machine (Ventilation non invasive [VNI])
 - Interactions cœur/poumon sous VNI



- 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)	8	8
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)	7	6
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	1	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)	5	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	8	9



2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global sur l'unité:

Unité dynamique avec un projet cohérent. Les membres de l'unité se sont investis dans les projets de réinnervation du larynx et du diaphragme où très peu d'équipes travaillent sur les mêmes thématiques dans le monde (une en Angleterre et une aux USA). L'autre projet phare est celui sur la ventilation mécanique dont les partenaires sont complémentaires et ont de réelles expertises et compétences. Les faits marquants de la recherche sur le plan quadriennal sont :

- Un renforcement de la recherche translationnelle dans 2 domaines : la mise en place d'une recherche animale expérimentale utilisant les cellules gliales olfactives pour faciliter la repousse axonale de nerfs respiratoires. Mise au point d'un banc d'évaluation de l'interaction ventilation-déglutition sur l'animal entier et en condition écologique ;
- Le développement de systèmes experts d'analyse de l'interaction patient-ventilateur, résultat d'une collaboration entre le monde médical et celui de l'ingénierie académique ;
- Une étude clinique (PHRC 2008) avec prise de risque calculée grâce à la recherche translationnelle : 5 patients blessés médullaires hauts ayant bénéficié d'une réinnervation du diaphragme à partir du nerf laryngé inférieur ;
- Une recherche sur la ventilation mécanique en réanimation utilisant des réseaux nationaux et internationaux (Exemple REVA = Réseau Européen de Recherche en Ventilation Artificiel, dont un des membres de l'unité est président du comité scientifique ;
- Des partenariats avec le secteur public et le secteur privé : ADIR, BREAS/GENERAL ELECTRIC, RESMED, Région ;
- On retrouve depuis 2006 23 articles dont l'IF est supérieur à 4 (18 dont l'IF est > 5), dont 2 JAMA et 1 cas clinique dans N Engl J Med. Huit de ces articles sont signés en premier auteur, et 5 en dernier auteur par un membre de l'unité ;
- La perspective d'intégrer la pédiatrie dans le projet et de développer une recherche sur l'interaction cœur-poumon.

- Points forts et opportunités :

1) Une activité de recherche où les axes de recherche forment un continuum autour l'appareil respiratoire, incluant le carrefour aéro-digestif, le poumon et les muscles respiratoires.

2) Axe de réparation et/ou réhabilitation des voies nerveuses centrales et périphériques contrôlant les muscles des voies aériennes supérieures et respiratoires très innovant avec une recherche translationnelle de bon niveau et une prise de risque calculée pour la recherche clinique :

Techniques de réinnervation : Thèmes spécifiques et uniques en France (concernant la réinnervation du Larynx, seules 2 à 3 autres équipes travaillent sur la réinnervation du Larynx dans le monde, et à notre connaissance aucune équipe travaille sur la réinnervation du diaphragme). Il s'agit d'une recherche translationnelle de très bon niveau avec des modèles expérimentaux animaux où sont évaluées les techniques chirurgicales, mais aussi l'apport de cellules gliales olfactives sur la survie et la repousse/croissance axonale. Parallèlement 2 PHRC (2000 et 2008) ont permis de proposer une recherche clinique pouvant démontrer les bénéfices de la réinnervation chirurgicale par transplantation sur un nerf non fonctionnel d'un nerf adjacent fonctionnel au prix d'un déficit supplémentaire lié à la perte partielle ou totale de la fonction initiale de ce nerf adjacent (cette prise de risque étant diminuée et donc possible grâce à la recherche translationnelle) : Cela concerne une étude consistant à réinnover le larynx à partir d'une branche du phrénique pour permettre la réhabilitation de l'ouverture laryngée (11 patients inclus, étude terminée en 2009), et une étude consistant à réinnover le diaphragme de 5 blessés médullaires hauts à partir du nerf récurrent (encore sous le contrôle supraspinal (étude débutée en 2009).



Techniques de réhabilitation de la déglutition sur des troubles d'origine neurologique centrale par neuromodulation, i.e ; stimulation musculaire périphérique et par stimulation magnétique transcranienne. Ces Travaux ont fait l'objets de publications pour la neuromodulation périphérique et sont prometteurs pour la stimulation transcranienne. Par ailleurs, une recherche translationnelle en ce qui concerne l'interaction ventilation-deglutition utilisant des modèles animaux en condition écologique se met également en place.

3) Un axe ventilation qui atteint une grande maturité avec :

- Une masse critique importante avec des membres très complémentaires : Ventilation invasive/non invasive, prise en charge de l'insuffisance respiratoire aiguë/chronique, équipes multidisciplinaires : pneumologues/réanimateurs/spécialiste du cœur/physicien et bientôt des pédiatres.
- Des liens très étroits avec l'association ADIR (suivi à domicile des patients ventilés) qui soutient/finance la recherche dans le domaine de la ventilation mécanique
- Des spécialistes de la ventilation en réanimation très intégrés dans les réseaux européens et français
- Trois brevets dans le domaine de la ventilation mécanique : (mesure de la CRF intégrée au ventilateur de réanimation, réglage automatique du niveau d'assistance du ventilateur de réanimation en fonction de paramètres physiologiques et analyse automatique de l'interaction patient-machine).
- Des collaborations avec les industriels (COVIDIEN, BREAS/General Electric, RESMED)

4) Activité d'enseignement et d'encadrement importante

- Participation active avec CORIA à la création d'une filière ingénieur (niveau M2) qui a pour objectif de former des ingénieurs bio-médicaux.
- Recrutement important de masters dans le domaine de l'ingénierie et dans les sciences de la vie, avec une forte attraction d'internes de spécialités de la région.

- **Points à améliorer et risques :**

2 sites hospitaliers qui séparent les membres de l'EA.

- 1) Nécessité de faire collaborer les réanimateurs et les pneumologues dans le domaine de la ventilation mécanique
- 2) Intégration des Pédiatres : Projet à mieux définir
- 3) Problématique de la recherche sur l'insuffisance cardiaque droite à mieux définir.
- 4) 2 et 3 soulignent la nécessité de travailler plus en profondeur et plus à long terme sur le projet futur

- **Recommandations:**

- 1) Poursuivre et améliorer les interactions entre les différents thèmes de recherche.
- 2) Rapprocher les thématiques « ventilation en réanimation » et « ventilation à domicile » : développer ensemble les outils de recherche et d'exploration et, dans ce domaine, profiter des compétences d'ingénierie apportées par CORIA.
- 3) Développer le projet pédiatrique et l'intégrer dans la thématique de l'équipe (thèmes de recherche pédiatriques actuellement nombreux, éloignés de la thématique principale de l'EA, techniques d'exploration des nourrissons à préciser...)
- 4) Mieux définir les objectifs de recherche dans le domaine de l'insuffisance cardiaque droite (caractéristiques des patients, hypothèse physiopathologique, lien avec la thématique actuelle qui est la VNI..)
- 5) Mieux définir le projet à long terme



- Données de production :

(cf. http://www.aeres-evaluation.fr/IMG/pdf/Criteres_Identification_Ensgts-Chercheurs.pdf)

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	8
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	7
A3 : Taux de producteurs de l'unité [$A1/(N1+N2)$]	8/8
A4 : Nombre d'HDR soutenues (cf. Formulaire 2.10 du dossier de l'unité)	1
A5 : Nombre de thèses soutenues (cf. Formulaire 2.9 du dossier de l'unité)	2



3 • Appréciations détaillées :

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

Les projets de ré-innervation sont pertinents et originaux, se basent sur une recherche translationnelle, avec une vraie prise de risque (perte partielle d'une fonction pour espérer en restituer une autre), mais des perspectives très importantes pour les populations ciblées. La recherche clinique sur la ventilation mécanique est d'un niveau international comme le témoignent les publications dans des journaux comme le JAMA. Tous les projets présentés ont comme objectif d'améliorer la prise en charge des patients. Ce point est confirmé par le fait que le recrutement des malades est régional, national et international (réinnervation laryngée). On retrouve depuis 2006 23 articles dont l'IF est supérieur à 4 (18 dont l'IF est > 5), dont 2 JAMA et 1 cas clinique dans N Engl J Med. Pour chaque axe de recherche, des collaborations entre les différents services constituant l'E.A. se sont créées depuis plusieurs années et paraissent très solides.

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'unité de recherche dans son environnement depuis 2006:**

- 9 prix ou bourses de recherche.
- Investigateur principal de 2 PHRC nationaux, 2 PHRC régionaux, 1 PHRC interrégional et 1 PHRI
- la réinnervation laryngée bilatérale a été l'un des 3 sujets de chirurgie nominés aux Victoires de la Médecine en 2009.
- 4 Projets de PHRC (2 nationaux et 2 interrégionaux) dont deux dans le domaine de la pédiatrie ont été déposés en 2010.
- Un membre de l'EA est responsable scientifique national du REVA (Réseau Européen de Recherche en Ventilation Artificielle) ce qui permet des études multicentriques et des collaborations nationales et internationales.

Depuis 2006 les bourses, crédits, PHRC sont estimés à 1.2 x 106 €.

Le nombre de doctorants est passé de 2 doctorants à 5 doctorants + 2 post doctorants. L'EA attire vers des M2 des internes locaux et régionaux de spécialités différentes, ainsi que des futurs ingénieurs.

Le groupe travaillant sur la réinnervation reçoit des « Visiting Professors » de Belgique, du Royaume Uni ou des Etats Unis qui viennent s'initier à ces techniques chirurgicales.

Un projet multicentrique européen sur la réinnervation des paralysies laryngées unilatérales est en construction (avec la collaboration de M Birchall, Londres, et G Lawson, Bruxelles).

Un projet de reconstruction du Larynx avec les équipes de Rome est également en cours d'élaboration.

3 brevets dans le domaine de la ventilation mécanique : (mesure de la CRF intégrée au ventilateur de réanimation, réglage automatique du niveau d'assistance du ventilateur de réanimation en fonction de paramètres physiologiques et analyse automatique de l'interaction patient-machine).

Des collaborations avec les industriels (COVIDIEN, BREAS/General Electric, RESMED, ADIR assistance)

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

Cette demande de prolongation de l'EA est caractérisée par le changement du coordinateur, qui ne travaille pas sur les mêmes axes de recherche que le précédent. Cela souligne l'existence d'une alternance.

Politique d'animation déjà engagée dans l'unité sous la forme de réunions mensuelles comportant bilans d'activité, conférences invitées, discussion de projets.

La technique de réinnervation du diaphragme en utilisant une branche du nerf laryngé, validée expérimentalement sur l'animal peut être considérée comme une prise de risque sur une population déjà fragilisée, mais qui pourrait donner l'opportunité à ces patients de retrouver une autonomie respiratoire.



Parallèlement il se développe un projet de transplantation de cellules gliales olfactives pour faciliter la réparation neuronale. Les résultats des premiers travaux sur l'animal sont prometteurs et permettent d'envisager à moyen terme leur application chez l'homme.

Une recherche sur la déglutition se met en place avec l'élaboration d'un modèle expérimental animal pour évaluer l'interaction ventilation/déglutition. De même, les techniques de stimulation magnétique corticale (ou électrique sous mentonnière) proposées et en cours d'évaluation pour corriger les troubles de déglutition chez les patients cérébro-lésés sont tout à fait innovantes et prometteuses.

L' EA 3830-GRHV est fortement impliquée dans la formation par la recherche. Ils interviennent dans plusieurs enseignements de M1 et M2 et plusieurs DU dans les domaines de la physiologie, de la chirurgie, et de la technologie.

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

Les projets sur les techniques de réinnervation s'appuient sur une recherche translationnelle de l'animal à l'homme et retour sur l'animal.

Les travaux sur la réinnervation du larynx et/ou du diaphragme sont à la fois originaux et constituent de véritables prises de risque, malgré les validations sur modèles animaux. Les travaux et projets autour de l'axe déglutition sont également originaux et pourraient permettre d'apporter des solutions thérapeutiques efficaces sur les troubles de la déglutition d'origine neurologique.

Les projets sur la ventilation mécanique répondent à des besoins réels d'améliorer ces technologies aussi bien dans le domaine de la réanimation que celui du domicile.

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
GROUPE DE RECHERCHE SUR LE HANDICAP VENTILATOIRE	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
Total	42	5	20	26	36	59	5	17	29	239
A+	16,7%	60,0%	5,0%	15,4%	19,4%	10,2%		11,8%		12,6%
A	64,3%	20,0%	65,0%	76,9%	58,3%	44,1%	40,0%	70,6%	79,3%	60,7%
B	14,3%	20,0%	30,0%	7,7%	22,2%	39,0%	60,0%	17,6%	20,7%	24,3%
C	2,4%					6,8%				2,1%
Non noté	2,4%									0,4%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

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

Intitulés des domaines scientifiques

Sciences du Vivant et Environnement

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

Fait à Mont-Saint-Aignan
Le 27 avril 2011

Le Président

À

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

*Réf : S2UR120001263 - GROUPE DE RECHERCHE SUR LE HANDICAP VENTILATOIRE -
GRHV- 0761904G*

Monsieur le Directeur,

Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint la réponse formulée par la direction de l'équipe d'accueil GRHV au rapport du comité de visite de l'AERES.

Je note que l'Equipe apporte des précisions sur son projet et s'engage à suivre les recommandations de l'AERES.

S'agissant d'une Equipe qui mène « une recherche translationnelle avec des travaux originaux et une vraie prise de risques », l'Université de Rouen continuera de soutenir son développement durant le prochain CQD.

L'EA 3830 - GRHV est en outre très investie dans les filières de formation (licence et master en ingénierie pour le biomédical –IBIOM) en collaboration avec les physiciens et les spécialistes d'instrumentation. Elle présente donc un potentiel de renforcement en termes de personnel titulaire et bénéficiera des autres actions de politique scientifique de l'Université (bourses doctorales, BQR, invitations de chercheurs étrangers, accompagnement pour le montage de projets de recherche et de valorisation etc.).

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



Cafer ÖZKUL

REPONSE DE L'EQUIPE D'ACCUEIL 3830-GRHV AU RAPPORT DE L'AERES

Nous remercions le comité d'experts de l'AERES pour le bon déroulement de sa visite et pour son évaluation.

Nous avons pris bonne note des remarques très pertinentes formulées dans le rapport, auxquelles nous souhaitons apporter les éléments complémentaires ci dessous. Ces éléments manquaient dans les documents initiaux (Bilan et projet).

- Plusieurs items ont été pointés à la section « **Points à améliorer et risques** concernant l'Unité. Voici les commentaires que nous voulons y apporter.

- Les 2 sites hospitaliers qui séparent les membres de l'EA.

Cette situation aurait dû être corrigée par le déménagement du service de Pneumologie sur le site de Charles Nicolle, mais ce déménagement a été retardé et reste dépendant de l'enveloppe allouée à l'hôpital 2012.

- Nécessité de faire collaborer les réanimateurs.....

Une collaboration enrichie avec le CORIA permettra d'améliorer la collaboration entre réanimateurs et pneumologues.

- Intégration des Pédiatres

Le projet du groupe de Pneumopédiatrie, récemment intégré à l'EA, est en cours de maturation et devrait se recentrer avec le concours du Dr Marc Lubrano sur le développement de la Ventilation non invasive (VNI) appliquée à la pathologie respiratoire du sommeil de l'enfant.

-En ce qui concerne l'axe Insuffisance cardiaque

L'exploration du cœur droit se développe actuellement de façon importante avec la meilleure connaissance et le nécessaire dépistage de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). L'analyse fine du comportement du cœur droit chez l'insuffisant respiratoire chronique que facilite maintenant l'avènement de l'échographie cardiaque de haute performance, développée au sein de l'EA3830 par le Dr Bouchra Lamia, après une formation approfondie à Pittsburgh dans le laboratoire du Pr Pinsky, fait dorénavant partie intégrante de l'étude des interactions malade/machine sous VNI. Il est désormais possible de mesurer le pourcentage de déformation ou strain du muscle cardiaque droit et gauche au moment de la contraction du cœur et surtout de vérifier la synchronisation myocardique c'est-à-dire que tous les segments

du cœur se contractent précisément au même moment. La synchronisation du myocarde est un élément important de la performance cardiaque globale. Nous conduisons plusieurs travaux de recherche clinique prospectifs impliquant des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), HTAP, syndrome des apnées du sommeil (SAS) ou insuffisance respiratoire chronique afin de vérifier les hypothèses suivantes:

- 1- Il existe une désynchronisation myocardique droite avec un retentissement sur les performances myocardiques gauches affectant le pronostic des patients au cours de ces diverses pathologies respiratoires. Une nouvelle technique échocardiographique, le speckle tracking mesurant le strain permet une mesure quantitative de cette désynchronisation ;
- 2- La désynchronisation myocardique est réversible sous traitement de la pathologie respiratoire sous jacente, et notamment au cours de l'application de la VNI.

- Concernant la section « **Appréciation sur le rayonnement** » (p 6 et 7)

Aux nombreux points positifs et points forts soulignés à ce sujet par le rapport, il faut ajouter que la dynamique de notre équipe se traduit par une nouvelle soumission de PHRC national en 2011 (réinnervation du larynx cicatriciel) qui semble avoir été accordée.

Pr JP MARIE et Pr JF MUIR