



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :
Défaillance cardiovasculaire aiguë et chronique
sous tutelle des établissements et
organismes :
Université de Lorraine
INSERM



Janvier 2012



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

Section des Unités de recherche

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des Unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glaudes



Unité

Nom de l'unité :	Défaillance cardiovasculaire aiguë et chronique
Acronyme de l'unité :	
Label demandé :	UMR_S
N° actuel :	UMR_S 961
Nom du directeur (2009-2012) :	M. Patrick LACOLLEY
Nom du porteur de projet (2013-2017) :	M. Patrick LACOLLEY

Membres du comité d'experts

Président :	M. Joseph EMMERICH, Paris
Experts :	M ^{me} Chantal BOULANGER, Paris (représentante de l'INSERM)
	M ^{me} Pascale GAUSSEM, Paris
	M. Kennedy CRUICKSHANK, Londres, Grande Bretagne
	M. Didier PAYEN, Paris

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Bernard LEVY

Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Raymond BAZIN (INSERM)

M. Pierre MUTZTHENHARD (Université de Lorraine)



Rapport

1 • Introduction

Date et déroulement de la visite :

La visite a eu lieu le 17 Janvier 2012 dans les locaux de l'unité UMR UHP-Inserm 961, situés à la faculté de Médecine de Nancy. Le programme de la journée avait été établi en accord avec le président du comité d'expert ; ce programme a été parfaitement respecté, en particulier en ce qui concerne les temps de discussion et d'entretien avec les membres de l'unité. Les experts ont rencontré les représentants des autorités de tutelle qui leur ont donné tous les éclaircissements demandés.

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

Le projet est constitué par la réunion de l'unité UMR_S 961 dirigée par Patrick LACOLLEY (Risque cardiovasculaire, rigidité, fibrose et hypercoagulabilité) et de l'équipe Avenir créée par Bruno Lévy en 2007 (Etat de choc infectieux : approche circulatoire, métabolique et inflammatoire. Amélioration des stratégies thérapeutiques). En 2009, l'unité 961 a été elle même constituée par la réunion de 2 équipes mixtes Inserm-UHP créées en 2005 : l'U684 « Rigidité Fibrose et risque cardiovasculaire » et l'U734 « Nouvelles approches anti-thrombotiques ». Les locaux sont situés dans les bâtiments B et C du campus de la faculté de médecine de Nancy ; ils représentent une surface de 900 m² pour l'ancienne unité 961 et 200 m² pour l'ancienne équipe Avenir, soit un total de 1161 m² (SHON). La réunion des équipes se traduit par un regroupement géographique partiel : l'hémostase rejoint le vasculaire.

Equipe de Direction :

Monsieur Patrick LACOLLEY



Effectifs de l'unité :

Effectifs	Nombre au 30/06/2011	Nombre au 01/01/2013	2013-2017 Nombre de produisants du projet **
N1 : Enseignants-chercheurs	14	14	14
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC	3	3	3
N3 : Autres enseignants-chercheurs et chercheurs	2	0	
N4 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs titulaires*	8 (ETP 7,1)	8 (ETP : 6,9)	
N5 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs non titulaires*	1 (1 ETP)		
N6 : Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	2		
N7 : Doctorants	16		
N8 : Thèses soutenues	15		
N9 : Nombre d'HDR soutenues	1		
N10 : Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	12	12	
TOTAL N1 à N7	46	25	17

* Si différent, indiquer entre parenthèses les ETP correspondants.

** Nombre de producteurs de la période 2008-2011 qui seront présents en 2013-2017.

Définition et téléchargement des critères :

<http://www.aeres-evaluation.fr/Evaluation/Evaluation-des-unites-de-recherche/Principes-d-evaluation>.



2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité :

L'unité UMR-S961 qui inclut, dans son projet, l'équipe Avenir « Shock » a une thématique centrée sur le risque cardiovasculaire. Elle est parfaitement intégrée au sein de l'UFR médicale de l'Université de Lorraine et bénéficie de son intrication étroite avec le CIC, dont le directeur est membre de l'unité. L'équipe est parmi les équipes en pointe sur l'étude de la rigidité artérielle, des mécanismes physiopathologiques du choc septique et sur les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes, au niveau national et international.

L'ensemble de la production scientifique de l'équipe est de grande qualité avec un total de 153 publications originales, dont 11 articles dans les meilleures revues généralistes (« top 1% ») incluant un N Engl J Med, 3 JAMA et 2 Circulation.

L'activité de formation des étudiants est régulière, avec une moyenne de 4 étudiants en Masters 2 par an et la soutenance de 15 thèses de science lors des 4 dernières années. Quatre chercheurs post-doctorants ont été accueillis dans l'unité lors du quadriennat.

Le dynamisme de l'unité est attesté par la participation à 5 projets ANR, 7 PHRC et 2 projets européens (FP6 et FP7). La valorisation des recherches est également attestée par le dépôt récent d'un brevet par l'équipe Avenir portant sur le rôle du TREM-1 dans la modulation de la réponse immunitaire lors du sepsis ou des chocs d'autre origine (Brevet de 2011 « Inhibiting peptides derived from TREM-Like-Transcript 1 (TLT-1) and uses thereof »). De nombreuses conférences internationales sur invitation sont également à mettre à l'actif de plusieurs membres de l'équipe.

L'université de Lorraine soutient fortement cette unité qui s'inscrit dans la nouvelle structuration de l'université avec un pôle Médecine/Biologie/Santé ; de plus le projet s'intègre avec les autres structures de recherche en Cardiologie du site. La fusion des universités, en cours localement, ne devrait pas remettre en compte le soutien à ce laboratoire.

Il existe une bonne cohérence entre les principaux thèmes de recherche et pathologies étudiées dans l'unité : hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, rigidité artérielle, vieillissement, état de choc. Ces thématiques de recherche sont parfaitement intégrées et développées tant au niveau du laboratoire, que dans les programmes de recherche translationnelle menés au sein du Centre d'Investigation Clinique et dans ceux des hospitalo-universitaires d'autres services (Cardiologie, Gériatrie, Réanimation) participant aux activités de l'unité. L'intrication Hémostase-Rigidité artérielle, tant dans sa production que dans sa cohérence thématique est moins évidente et fragilisée par le départ de Nancy du précédent directeur de l'UMR_S734, qui dirigeait les recherches sur l'hémostase.

Les travaux sur la rigidité artérielle, le vieillissement artériel et le stress oxydant ainsi que les hypothèses développées au niveau fondamental sont intéressants et bénéficient de la proximité d'une expertise sur l'étude de la rigidité artérielle, des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans cette dernière ainsi que sur le rôle de la génétique, de l'inflammation et de la dynamique des télomères dans le vieillissement.

L'étude du rôle des antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes dans l'insuffisance cardiaque est de grande qualité avec une recherche clinique de très haut niveau et le développement de cohortes permettant la recherche de nouveaux biomarqueurs de l'insuffisance cardiaque ou prédicteurs de réponse aux thérapeutiques. Par ailleurs deux grands essais prospectifs visant au traitement de l'insuffisance cardiaque chez le dialysé et à la prévention primaire de l'insuffisance cardiaque sont coordonnées par la future équipe 2 et programmées au niveau européen.

L'équipe Avenir formée en 2007 et renouvelée en 2009, contribue à la formation de la seconde équipe ; sa thématique portant sur les mécanismes du choc septique est originale en particulier dans l'extension des concepts développés au cours du choc septique vers les chocs cardiogéniques ou d'autres origines. La connaissance des mécanismes physiopathologiques des chocs en réanimation conduit au développement par la même équipe d'une recherche translationnelle de qualité sur des molécules existantes et le développement de nouvelles approches thérapeutiques. Ceci est le cas avec un peptide dérivé de la portion extracellulaire de TLT-1 qui entraîne, dans des modèles pré-cliniques, une diminution de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires au cours du sepsis. La voie métabolique du TREM-1 est aussi étudiée au cours de l'infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux.

Les trois grandes thématiques de l'unité ont donc une cohérence clinique ; leur développement à partir d'une recherche fondamentale sur des modèles précliniques va jusqu'au développement d'essais cliniques. Cette cohérence est renforcée par les étroites collaborations entre chercheurs et cliniciens au sein de l'unité, du CIC et des services cliniques et la bonne intégration de l'équipe dans le site et dans la fédération de recherche du site.



Points forts et opportunités :

Les experts soulignent une excellente visibilité nationale et internationale de l'équipe, le bon encadrement des étudiants et une recherche allant du pré-clinique jusqu'aux essais de phase III ; l'ensemble ayant une bonne cohérence thématique.

Le comité a également noté une excellente production scientifique sur la rigidité vasculaire et le choc associée à une recherche clinique de premier plan concernant les liens entre insuffisance cardiaque et inhibiteur de l'aldostérone.

Points à améliorer et risques :

Les recherches sur l'hémostase émanant des activités de la précédente UMR S_734, ont conduit à une faible production scientifique lors du dernier quadriennal (principalement une publication de bon niveau sur le TFPI en lien avec la rigidité). La pertinence de la poursuite de cette activité d'hémostase se pose tant sur le plan scientifique que conjoncturel.

Une prise de risque plus importante sur la physiopathologie des propriétés mécaniques de la paroi artérielle en relation avec la recherche de mécanismes nouveaux ou associations originales doit être poursuivie et est attendue d'une équipe de ce niveau.

Recommandations :

Le comité d'expert recommande :

- de poursuivre les travaux sur les trois points forts de l'unité : rigidité artérielle (incluant vieillissement et rigidité), insuffisance cardiaque et antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes et chocs.
- de ne pas hésiter à prendre des risques sur l'étude des mécanismes physiopathologiques innovants à valoriser comme ce fut le cas pour la voie de TREM-1.
- d'augmenter le nombre de chercheurs d'organismes publics EPST ou EPIC.

Enfin, le développement d'une recherche clinico-biologique sur le syndrome des antiphospholipides (SAPL) et ses liens éventuels avec la rigidité artérielle/le vieillissement artériel serait intéressante et cohérente avec les autres axes de recherche.



3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Les trois principaux thèmes de recherche de l'UMR_S961 portent sur la rigidité artérielle (en y incluant l'effet du vieillissement), le rôle des inhibiteurs des récepteurs minéralocorticoïdes dans l'insuffisance cardiaque et le choc septique (avec une extension au choc cardiogénique ou d'autre origine). Il s'agit d'une recherche pertinente tant dans sa cohérence que dans son intérêt de santé publique compte tenu de la fréquence des pathologies impliquées : hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, vieillissement, états de choc. Les conséquences attendues de cette recherche sont une meilleure connaissance physiopathologique aboutissant d'ores et déjà à l'étude de nouveaux biomarqueurs et une recherche translationnelle permettant le développement de thérapies innovantes (modulation de l'expression de TREM-1) jusqu'à la réalisation de grands essais de phase III (Eplerenone).

La production scientifique de l'ensemble est excellente avec un total de 153 publications originales (hors revues générales), dont 11 manuscrits dans les meilleures revues (« top 1% », dont 1 N Engl J Med, 3 JAMA et 2 Circulation) et 49 manuscrits publiés dans des revues dont le facteur d'impact est supérieur à 7.

Appréciation sur l'intégration de l'unité dans son environnement :

Les experts ont noté la bonne valorisation des recherches, valorisation qui porte principalement sur la modulation de la voie du TREM-1, qui a conduit au dépôt de 3 brevets. Si l'intérêt de cette approche thérapeutique originale se confirme, la valorisation de cette recherche avec la diffusion d'une licence ou le développement d'une biotech est à attendre.

L'unité UMR_S961 bénéficie d'une capacité indiscutable à trouver des financements extérieurs comme en atteste le nombre de contrats ANR (5) ; de projets hospitaliers de recherche clinique obtenus (7) ; de participation à des projets européens (2) et d'autres financements (FRM, FDF, PNR diabète..).

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité de l'unité de recherche :

Les experts s'accordent à accorder à cette unité une excellente notoriété nationale et pour certains membres de l'unité, une réputation internationale attestée par 37 conférences sur invitation et une douzaine de revues générales publiées.

Quatre chercheurs post-doctorants ont été recrutés au cours des 4 dernières années.

Les membres de l'unité ont participé à plusieurs projets européens ; l'équipe travaillant sur l'insuffisance cardiaque et les anti-aldostérone a participé, au titre d'investigateur principal, à plusieurs grands essais multicentriques.

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

Les experts soulignent la pertinence de l'organisation actuelle de l'unité, avec une équipe centrée sur la rigidité artérielle et le vieillissement et une seconde équipe sur le choc et l'insuffisance cardiaque. La direction sera assurée par Parick LACOLLEY qui dirigeait le précédent projet.

L'équipe est bien intégrée aux formations universitaires régionales et reçoit une moyenne de 4 étudiants en Master 2 par an et a encadré ou encadre un total de 16 doctorants. Le nombre important d'hospitalo-universitaires participant à ce projet contribue également aux interactions fortes avec les équipes médicales du CHU ainsi qu'avec le CIC.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans :

Le projet présenté s'intègre dans la continuité de l'unité existante et repose sur la poursuite des recherches engagées sur trois grands axes. Le comité d'experts n'a aucun doute sur la pertinence des recherches et sur la faisabilité des projets annoncés.

Certains projets, comme la modulation de TREM-1 dans les états de choc, contiennent une prise de risque indiscutable en raison de l'originalité du sujet et du risque inhérent au développement d'une approche thérapeutique nouvelle dans le domaine thérapeutique difficile des états de choc. Les cinq ans qui viennent, compte tenu des recherches antérieures, seront cruciaux pour le développement de cette approche qui utilise des peptides modulant TREM-1. Les autres prises de risque concernent le développement des anti-aldostérone chez le dialysé ; elles sont porteuses d'importants espoirs thérapeutiques pertinents.



Appréciation sur l'implication de l'unité dans la formation :

Les membres de l'unité participent aux enseignements des écoles doctorales régionales et aux différents enseignements de l'UFR ; le rôle important de cette unité dans la formation a été souligné par les tutelles universitaires.

La politique de management de l'unité, d'encadrement des doctorants et masters ne pose pas de problème, tout comme la politique de gestion des ressources de l'unité.



4 • Analyse équipe par équipe

Équipe 1 : Hypercoagulabilité ; rigidité et vieillissement artériels.

Nom du responsable : M. Patrick LACOLLEY

Effectifs

Effectifs	Nombre au 30/06/2011	Nombre au 01/01/2013	2013-2017 Nombre de produisants du projet **
N1 : Enseignants-chercheurs	11	6	6
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC	3	2	2
N3 : Autres enseignants-chercheurs et chercheurs	1	1	
N4 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs titulaires*	6 (5,1 ETP)	6 (4,9 ETP)	
N5 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs non titulaires*	1		
N6 : Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	2		
N7 : Doctorants	11		
N8 : Thèses soutenues	14		
N9 : Nombre d'HDR soutenues	1		
N10 : Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	9	6	
TOTAL N1 à N7	35	15	8

* Si différent, indiquer entre parenthèses les ETP correspondants.

** Nombre de producteurs de la période 2008-2011 qui seront présents en 2013-2017.

Définition et téléchargement des critères :

<http://www.aeres-evaluation.fr/Evaluation/Evaluation-des-unites-de-recherche/Principes-d-evaluation>.



• Appréciations détaillées

Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Les travaux de l'équipe UMR-S 961 ont porté sur le rôle des cellules musculaires lisse vasculaires et sur celui des intégrines dans la rigidité artérielle et l'hypercoagulabilité et enfin sur le rôle du stress oxydant et des télomères dans le vieillissement artériel. L'activité de recherche de l'équipe apparaît étroitement associée à l'activité propre des Centres de Recherche Clinique (CIC) de Nancy. L'équipe est leader dans le domaine de la rigidité artérielle et la caractérisation des modèles animaux en rapport avec ce paramètre; elle a aussi réalisé des contributions majeures dans les études cliniques sur la rigidité artérielle, l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque. Les découvertes majeures portent sur la contribution des intégrines $\alpha_5\beta_3$ à la rigidité artérielle, l'implication du stress oxydant dans l'attrition des télomères, sur le rôle de la lysyloxidase dans la maturation des fibres élastiques au cours du vieillissement, et enfin sur la réduction de la mortalité par les antagonistes des récepteurs à l'aldostérone dans l'insuffisance cardiaque.

L'ensemble de la production scientifique de l'équipe est de grande qualité, cependant assez inégale selon les différents thèmes de recherche, avec une activité de publication de très haut niveau (en particulier 3 JAMA, 1 NEJM et 2 Circulation) pour les études cliniques et de recherche translationnelle en rapport avec les mécanismes et le traitement de l'insuffisance cardiaque par les inhibiteurs de la voie de l'aldostérone. A l'inverse, la thématique rigidité artérielle et hypercoagulabilité apparaît encore en devenir. Néanmoins, cette partie du projet s'appuie sur une toute première publication récente de l'équipe dans ce domaine original (ATVB 2011), montrant un lien entre la rigidité artérielle chez l'homme et le taux plasmatique d'inhibiteur du facteur tissulaire (TFPI).

L'équipe a publié 96 papiers dans des journaux à comité de lecture entre 2007 et 2011 ; la moitié de ces publications est directement issue de l'activité de recherche propre de l'équipe (signées en premier ou en dernier par un membre de l'équipe) ; les autres publications résultent des nombreuses collaborations qu'elle a su nouer ces dernières années. Quatorze thèses de sciences, 9 Master-2 et une HDR ont été soutenues dans le précédent quadriennat, ce qui témoigne d'une intense activité de formation à et par la recherche de jeunes étudiants au sein de cette équipe.

Appréciation sur l'intégration de l'équipe dans son environnement :

La valorisation des travaux est surtout développée dans le domaine du traitement de l'insuffisance cardiaque ; les nouvelles recommandations internationales visant à utiliser les bloqueurs de récepteurs de l'aldostérone dans cette pathologie s'appuyant, en particuliers, sur les travaux de l'équipe. Les recommandations cliniques récentes en prévention primaire des complications de l'hypertension artérielle ont également intégré l'intérêt de la mesure de la rigidité artérielle dans cette pathologie.

Les relations avec l'Université de Nancy, le CHU et la Fédération de recherche apparaissent excellentes, avec un soutien se matérialisant à de nombreux niveaux, en particulier par le développement de contrats d'interface hospitaliers pour deux chercheurs extérieurs, permettant de renforcer les interactions scientifiques de l'équipe avec ces derniers. Les 2 chercheurs statutaires seniors de l'équipe (1 DR2 et 1 CR1) apparaissent comme les moteurs essentiels de l'intégration et de la structuration de l'équipe au sein de l'université et la faculté de médecine.

La capacité de financement est soutenue avec de nombreux contrats ANR (2005, 2009), 3 PHRC et 2 projets européens, 1 contrat FRM et 2 PNR.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité de l'équipe de recherche :

L'équipe a une très bonne renommée internationale attestée par les nombreuses invitations à l'étranger du porteur de projet et des différents investigateurs principaux, en particulier en relation avec les médicaments anti-aldostérone dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

L'équipe a développé ses forces vives au cours du précédent quadriennat, en particulier en recrutant 2 chercheurs postdoctoraux français et européen et en attirant un jeune chercheur Inserm CR1 (mutation), qui participera au projet de l'équipe 2 dans le prochain quinquennat.

L'équipe participe régulièrement à plusieurs contrats européens FP6 et FP7, et a des collaborations nationales et internationales suivies.



Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans :

Le projet scientifique repose sur 2 axes essentiels que sont

- (1) le rôle des cellules musculaires lisses dans la régulation de la rigidité artérielle et la génération de thrombine intra-pariétale et
- (2) les effets du vieillissement sur la paroi artérielle.

Le projet s'appuie sur l'expertise et la renommée de l'équipe dans ces domaines. La capacité de l'équipe à obtenir des financements externes lors du précédent quadriennat garantit la faisabilité du projet de recherche en termes de moyens de laboratoire et de personnel. Cependant, l'originalité du projet pourrait être plus ambitieuse et la prise de risque plus importante.

Conclusion :

Avis global : L'équipe a progressé sur le dernier quadriennat et semble très bien implantée localement. Elle a su instaurer un excellent équilibre entre l'aspect fondamental et la recherche clinique. Elle est très fortement impliquée dans la formation des étudiants.

Points forts et opportunités: l'équipe possède une position de leader dans le domaine de la rigidité artérielle et continue à développer des moyens d'étude, notamment précliniques, performants de la rigidité et du vieillissement vasculaire. L'approche dynamique des télomères est innovante et le projet propose d'y associer une étude phénotype/génotype du vieillissement artériel.

Points à améliorer et risques: la visibilité de l'équipe est encore à parfaire dans son aspect portant sur le rôle de l'hémostase dans les phénomènes étudiés. La relation entre l'étude de génération de thrombine par les cellules musculaires lisses et la rigidité vasculaire devrait être analysée en proposant des hypothèses physiopathologiques plus précises. La notoriété de l'équipe dans le domaine de la rigidité artérielle devrait la conduire à une prise de risque plus importante sur la physiopathologie des propriétés mécaniques de la paroi artérielle.

Recommandations : le programme d'exploration de la rigidité artérielle suit un axe parfaitement logique du fondamental à l'approche diagnostique. En ce qui concerne l'impact du rôle de la thrombine dans ce processus, il serait souhaitable d'introduire une prise de risque en explorant de nouveaux concepts physiopathologiques.



Équipe 2 :

Chocs, Insuffisance cardiaque : mécanismes cardiovasculaires et traitements

Nom du responsable : M. Bruno LEVY

Effectifs

Effectifs	Nombre au 30/06/2011	Nombre au 01/01/2013	2013-2017 Nombre de produisants du projet **
N1 : Enseignants-chercheurs	3	8	8
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC	0	1	
N3 : Autres enseignants-chercheurs et chercheurs	0	4	
N4 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs titulaires*	2 (2 ETP)	2 (2 ETP)	
N5 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs non titulaires*	1		
N6 : Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	0		
N7 : Doctorants	5		
N8 : Thèses soutenues	4		
N9 : Nombre d'HDR soutenues	0		
N10 : Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	8	
TOTAL N1 à N7	11	15	8

* Si différent, indiquer entre parenthèses les ETP correspondants.

** Nombre de producteurs de la période 2008-2011 qui seront présents en 2013-2017.

Définition et téléchargement des critères :

<http://www.aeres-evaluation.fr/Evaluation/Evaluation-des-unites-de-recherche/Principes-d-evaluation>.



• Appréciations détaillées

Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Le contrat Avenir, obtenu en 2007 et renouvelé en 2009, a rejoint dès sa création l'équipe UMR-S 961, du fait d'une complémentarité entre les sujets et d'une mise en commun des moyens nécessaires à son développement. Les travaux de ce groupe ont porté sur "Etat de choc infectieux, approche circulatoire, métabolique et inflammatoire".

Les travaux de l'équipe 2 (excluant le thème insuffisance cardiaque-aldostérone) ont porté sur:

A- les mécanismes de l'hyperoréactivité vasculaire et myocardique au cours de l'inflammation aiguë liée à l'infection grave (sepsis) et les mécanismes de la production de lactate sérique, marqueur de gravité. Les résultats obtenus ont permis de préciser:

- le rôle des canaux potassiques ATP-dépendants dans l'hyperoréactivité vasculaire induite par le sepsis,
- le rôle inducteur du NO sur l'hyper-expression de ces canaux,

- le rôle "ambigu" du lactate au cours de l'état de choc septique. Cette molécule est classiquement reliée à la gravité et au pronostic, l'équipe 2 a cependant démontré son caractère métabolique bénéfique et son origine plutôt liée au stress adrénérgique qu'à l'hypo-perfusion tissulaire. La production de lactate est surtout musculaire ; elle est un bon marqueur pronostic de l'évolution de l'état du patient.

B- l'influence de TREM-1 dans la modulation de la réponse immunitaire innée sur le pronostic du sepsis expérimental et de l'inflammation aiguë clinique.

L'expression de TREM-1 est très augmentée au cours du sepsis grave. L'équipe, après avoir découvert la forme soluble du TREM-1 (NEJM 2004 et brevet) a démontré son caractère protecteur du fait de la relation entre le niveau d'expression de TREM-1 et le taux de survie des patients. La synthèse d'un peptide (LP17) issu du domaine extracellulaire de TREM-1 a été réalisée dans le laboratoire (brevet) et son caractère protecteur démontré dans un modèle murin, que l'inflammation soit septique, ou liée à l'ischémie-reperfusion. Le caractère ambigu de TREM-1 a aussi été démembré: son inhibition au cours d'un sepsis bactérien entraîne une surmortalité liée à l'absence de contrôle de la pullulation microbienne, alors que la même inhibition de TREM-1 est protectrice après injection d'endotoxine. Les travaux de l'équipe ont bien montré que le contrôle de l'infection nécessite l'activation de TREM-1 alors que le contrôle de l'inflammation nécessite son inhibition. L'équipe a également travaillé sur une autre protéine, TLT-1, et montré que la forme soluble de TLT-1 est liée à la présence d'une coagulation intravasculaire disséminée. Cet axe rend naturelle la collaboration avec l'équipe 1 de l'unité. La réalisation par l'équipe 2 d'un peptide de synthèse dérivé de TLT-1 (brevet), a permis de contrôler la signalisation par TREM-1.

L'activité de recherche de l'équipe 2 apparaît étroitement associée à l'activité propre des 3 Centres de Recherche Clinique (CIC) de Nancy. Ce groupe présente l'originalité d'une recherche translationnelle de très bon niveau, associant une partie fondamentale et moléculaire à la recherche clinique, situation rare sur le plan national dans ce domaine. Les thèmes abordés sont d'une actualité forte, et le sujet portant sur l'immunité innée et le rôle de TREM-1 est très original et prometteur.

L'ensemble de la production scientifique de l'équipe est de bonne qualité, si l'on prend en compte la jeunesse de sa constitution, et le nombre restreint de chercheurs statutaires. Cinquante articles ont été publiés depuis 2007, la plupart dans les meilleurs journaux de réanimation ou dans des revues spécialisées d'immunologie. Les facteurs d'impact des journaux sont en moyenne de 5. La thématique TREM, du fait des brevets déposés a du réduire son rythme de publication après la publication de ses premiers résultats dans le NEJM et J Exp Med au cours du contrat quadriennal précédent. Le comité d'experts souligne la convergence d'une stratégie cognitive, d'une recherche thérapeutique et de la valorisation en cours des résultats. La thématique « TREM-1 et ses dérivés » est originale, prometteuse, et complète (du concept à la thérapeutique), associant bien toutes les ressources disponibles sur le campus. Le thème « choc et réactivité cardiovasculaire », bien que d'actualité, devra densifier son caractère fondamental et focaliser ses hypothèses, par rapport aux récents développements internationaux (échec de l'essai sur la protéine C activée dans le choc septique). Le regroupement avec une partie de l'équipe 1 (thème « insuffisance cardiaque-aldostérone ») et les interfaces naturelles avec ce thème devraient renforcer la production de l'équipe 2.

Quoiqu'il en soit, les 2 thèmes de recherche de l'équipe 2 sont en pointe dans la recherche du domaine, et l'équipe y a une position de leader national et international.



Appréciation sur l'intégration de l'équipe dans son environnement :

La valorisation des travaux est surtout développée pour le thème « TREM-1 » ; elle a conduit au dépôt de 3 brevets dont les licences ne semblent pas encore vendues ou développées. Le potentiel thérapeutique des peptides synthétisés dans l'inflammation aigüe est certain, même si la prudence est nécessaire dans ce domaine eu égard aux échecs successifs des essais cliniques antérieurs. L'équipe a su créer des collaborations internationales et nationales dans le domaine du sepsis grave et de l'immunité innée. La reconnaissance internationale dont elle jouit n'est pas discutable.

Les relations avec l'Université de Nancy, le CHU et la Fédération de recherche apparaissent excellentes, avec un soutien sans faille des structures de tutelles régionales, mais aussi nationale (SRLF) et institutionnelles (INSERM). La capacité de financement est bonne avec deux PHRC régionaux (2009-2010), un contrat ANR émergence (2010), 1 contrat FRM (2010), 1 contrat INSERM-DGOS (2011).

Il semble essentiel de pouvoir étoffer cette équipe par le recrutement de chercheurs statutaires pour assurer sa pérennité, son rayonnement et son amalgame harmonieux avec l'équipe 1.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité de l'équipe de recherche :

L'équipe a une bonne renommée européenne et nationale ; ses membres sont régulièrement invités dans tous les congrès majeurs de réanimation.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans :

Le projet proposé concerne 3 thématiques, du fait de l'adjonction du thème "insuffisance cardiaque-aldostérone", appartenant à l'équipe 1 dans le précédent quadriennal.

Les trois projets comportent certes des risques mais ont un rationnel solide et une excellente faisabilité. Un doute est permis sur la recherche basée sur l'utilisation de la protéine C activée, le produit venant d'être retiré du marché. Enfin, l'acquisition de modèles d'inflammation aigüe comme l'ischémie/reperfusion permettra une meilleure intégration des travaux de cette équipe avec ceux de l'équipe 1. Le thème B (TREM-1) est caractérisé par la découverte de la molécule par l'équipe, celle de son fragment soluble et de son effet protecteur sur l'inflammation, et enfin par la synthèse d'un peptide ayant les mêmes propriétés protectrices. Le développement commercial du brevet en relation avec ces découvertes a de bonnes chances de succès. Le développement de la recherche sur le récepteur TLT-1 plaquettaire et de son inhibiteur LR-17 ayant une activité anti-inflammatoire est très prometteur dans le contrôle de l'inflammation liée à l'immunité innée. Son efficacité sur la réduction des défaillances d'organe sera testée dans un modèle septique porcin. Le brevet déposé devrait attirer des convoitises industrielles. La synergie technologique qui existe entre cette équipe et la plateforme d'imagerie sophistiquée du site est une opportunité rare. Dans ce cadre l'équipe prévoit de préciser la nature et la régulation du ligand de TREM-1 par la combinaison de techniques classiques et sophistiquées comme le microTEP. Enfin, les chercheurs de l'équipe 2 font une hypothèse risquée sur le rôle potentiellement important de TREM-1 dans l'infarctus du myocarde; la modulation de ses effets par l'inhibiteur LP17 pourrait alors être bénéfique.

Enfin le thème 3 (insuffisance cardiaque et aldostérone) rejoint le projet de l'équipe 2. Dans ce domaine, la crédibilité et l'activité de l'équipe sont reconnues au plan international. Le projet sera développé selon plusieurs axes: le rôle de la galectine-3 dans le remodelage artériel induit par l'aldostérone est un objectif majeur. Les outils prévus comportent des modèles in vitro de cellules musculaires lisses en culture et des modèles in vivo de rat, centrés sur le couplage cardio-vasculo-rénal. L'éplérenone, inhibiteur de l'aldostérone, sera testé dans des modèles murins d'insuffisance cardiaque avec ou sans syndrome métabolique. Le développement thérapeutique pourrait être envisagé. L'équipe prévoit également l'étude de biomarqueurs spécifiques (galectine-3, cardiotrophine-1 et NGAL) dans 2 programmes européens de validation (FP6 et FP7). L'originalité du projet tient aussi au suivi de cohortes de patients de la région nancéenne permettant de phénotyper le passage de l'hypertension artérielle à l'insuffisance cardiaque. L'équipe est également investigateur principal de deux essais cliniques nationaux. Une partie des moyens en chercheurs (un CR1 muté en 2010) va aider à assurer le programme expérimental. Enfin, les relations et la crédibilité de l'équipe dans le monde industriel assurent les meilleures chances de succès.



Conclusion :

Avis global : Le comité d'experts a noté une recherche transversale de grande qualité, allant du moléculaire à la clinique, qui s'appuie sur une démarche originale de développement de médicaments potentiels en partant des données moléculaires. L'adjonction dans le projet de l'équipe du thème « insuffisance cardiaque et aldostérone », dont les chercheurs sont parmi les leaders internationaux, assure une progression significative de la production, des moyens impliqués, des échanges et un rayonnement international.

Le comité souligne la cohérence des thématiques et de techniques des équipes 1 et 2.

Points à améliorer: Le comité attire l'attention des membres de l'équipe sur la synergie entre ses différentes thématiques qui doit montrer sa réalité effective.

Le nombre de chercheurs statutaires reste faible et son augmentation, en cours, devrait être poursuivie.

Recommandations: Le programme "TREM-1" suit son cours innovant, les étapes expérimentales et cliniques semblent très opportunes, et les innovations thérapeutiques possibles restent à valider. Le projet "mécanismes de l'hypo-réactivité vasculaire et myocardique au cours de l'inflammation aiguë" est moins focalisé et pourrait avoir des hypothèses plus précises. La prise de risque est à cet égard faible. Les experts recommandent un resserrement des thématiques ou plus précisément des voies de recherche: métabolique, génomique; protéomique et clinique.

5 • Notation

À l'issue des visites de la campagne d'évaluation 2011-2012, les présidents des comités d'experts, réunis par groupes disciplinaires, ont procédé à la notation des unités de recherche relevant de leur groupe (et, le cas échéant, des équipes internes de ces unités).

Cette notation (A+, A, B, C) a porté sur chacun des quatre critères définis par l'AERES. Elle a été accompagnée d'une appréciation d'ensemble.

Dans le cadre de cette notation, l'unité de recherche concernée par ce rapport (et, le cas échéant ses équipes internes) a (ont) obtenu l'appréciation d'ensemble et les notes suivantes :

Appréciation d'ensemble de l'unité [Défaillance cardiovasculaire aiguë et chronique] :

Unité dont la production, le rayonnement, l'organisation, l'animation et le projet sont très bons.

Tableau de notation :

C1	C2	C3	C4
Qualité scientifique et production.	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement.	Gouvernance et vie du laboratoire.	Stratégie et projet scientifique.
A	A	A	A

Appréciation d'ensemble de l'équipe [Hypercoagulabilité ; rigidité et vieillissement artériels] :

Équipe dont la production, le rayonnement et le projet sont très bons.

Tableau de notation :

C1	C2	C3	C4
Qualité scientifique et production.	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement.	Gouvernance et vie du laboratoire.	Stratégie et projet scientifique.
A	A	-	A

Appréciation d'ensemble de l'équipe [Chocs, Insuffisance cardiaque : mé canismes cardiovasculaires et traitements] :

Équipe dont la production, le rayonnement et le projet sont très bons.

Tableau de notation :

C1	C2	C3	C4
Qualité scientifique et production.	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement.	Gouvernance et vie du laboratoire.	Stratégie et projet scientifique.
A	A	-	A



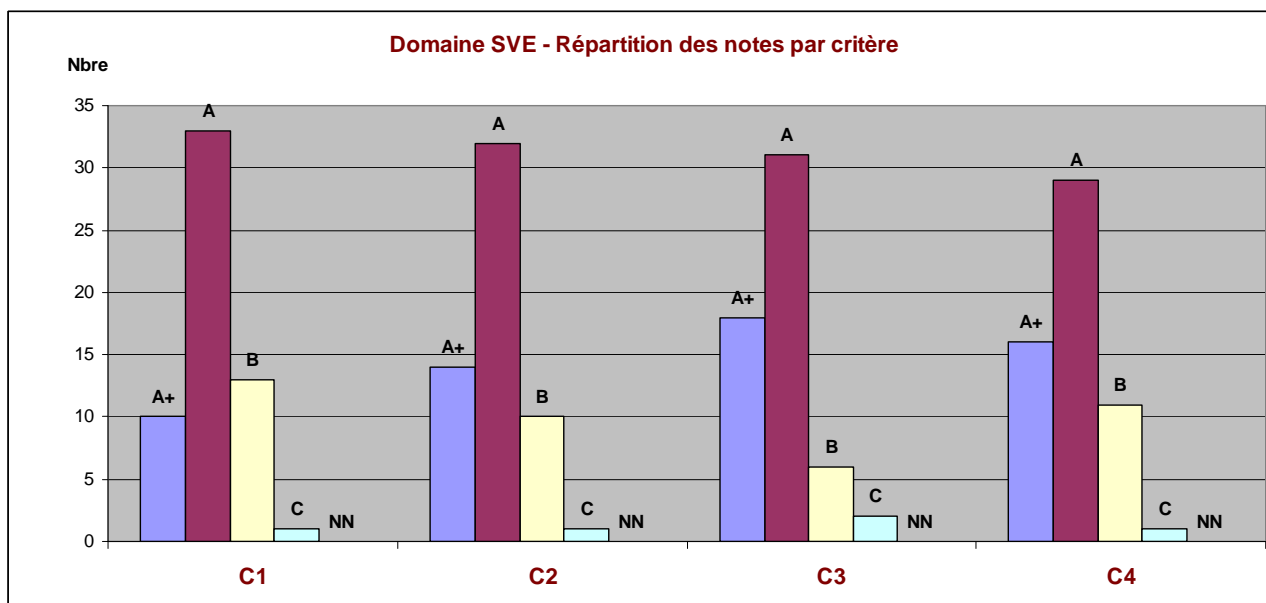
6 • Statistiques par domaine : SVE au 10/05/2012

Notes

Critères	C1	C2	C3	C4
	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Gouvernance et vie du laboratoire	Stratégie et projet scientifique
A+	10	14	18	16
A	33	32	31	29
B	13	10	6	11
C	1	1	2	1
Non noté	-	-	-	-

Pourcentages

Critères	C1	C2	C3	C4
	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Gouvernance et vie du laboratoire	Stratégie et projet scientifique
A+	18%	25%	32%	28%
A	58%	56%	54%	51%
B	23%	18%	11%	19%
C	2%	2%	4%	2%
Non noté	-	-	-	-





7 • Observations générales des tutelles

L'Administrateur Provisoire
Jean-Pierre Finance

à

Monsieur Pierre GLAUDES
Directeur de la section des unités de l'AERES
20 rue Vivienne
75002 PARIS

Objet : rapport d'évaluation de l'UMR RCV
Référence du document : C2013-EV-0542493S-S2PUR130004700-RT

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le 21 février dernier le rapport d'évaluation de l'UMR « Défaillance cardiovasculaire aigüe et chronique (RCV) » et je vous en remercie.

Je vous prie de trouver ci-dessous les éléments de réponse de Monsieur P. Lacolley, directeur de l'unité. Monsieur G. Block, Délégué régional Inserm, établissement cotutelle de cette unité, me fait savoir qu'il n'a pas de commentaire particulier à formuler sur le rapport AERES de l'UMR RCV.

En tant que tutelle du laboratoire nous n'avons pas de remarque particulière à émettre sur le rapport du Comité d'évaluation. Nous prenons bonne note de ses recommandations qui nous semblent tout à fait recevables à ce jour.

Je vous prie d'agréer, cher collègue, l'expression de mes sentiments distingués.

L'Administrateur Provisoire



Jean-Pierre Finance



Unité 961
Faculté de Médecine
9 avenue de la forêt de Haye
54500 Vandoeuvre-lès-Nancy
Tél. +33 (0)3 83 68 36 23
Fax +33 (0)3 83 68 36 39

Nancy, le 12 mars 2012

Les membres de l'unité tiennent à remercier les membres du comité pour l'attention qu'ils ont consacrée à l'analyse constructive de notre unité, les échanges lors de la visite d'évaluation et leurs commentaires positifs.

Dr Patrick Lacolley
Directeur de l'Unité Inserm U961