



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

Section des Unités de recherche

Evaluation de l'AERES sur l'unité :
Pharmacologie de la circulation cérébrale
sous tutelle des
établissements et organismes :
Université Paris Descartes





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



Notation

À l'issue des visites de la campagne d'évaluation 2012-2013, 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 six critères définis par l'AERES.

NN (non noté) associé à un critère indique que celui-ci est sans objet pour le cas particulier de cette unité ou de cette équipe.

- Critère 1 - C1 : Production et qualité scientifiques ;
- Critère 2 - C2 : Rayonnement et attractivité académique ;
- Critère 3 - C3 : Interaction avec l'environnement social, économique et culturel ;
- Critère 4 - C4 : Organisation et vie de l'unité (ou de l'équipe) ;
- Critère 5 - C5 : Implication dans la formation par la recherche ;
- Critère 6 - C6 : Stratégie et projet à cinq ans.

Dans le cadre de cette notation, l'unité de recherche concernée par ce rapport a obtenu les notes suivantes :

- Notation de l'unité : **Pharmacologie de la Circulation Cérébrale**

| C1 | C2 | C3 | C4 | C5 | C6 |
|----|----|----|----|----|----|
| B | B | A | A+ | A+ | A |



Rapport d'évaluation

Nom de l'unité : Pharmacologie de la Circulation Cérébrale

Acronyme de l'unité :

Label demandé : EA

N° actuel : 4475

Nom du directeur
(2012-2013) : M^{me} Catherine MARCHAND-LEROUX

Nom du porteur de projet
(2014-2018) : M^{me} Catherine MARCHAND-LEROUX

Membres du comité d'experts

Président : M^{me} Catherine HEURTEAUX, Université de Nice Sophia Antipolis

Experts :

- M. Lorenz HIRT, Université de Lausanne, Suisse
- M. Jean-Christophe PLUMIER, Université de Liège, Belgique
- M. Luc ROCHETTE, Université de Dijon

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Bernard DASTUGUE

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

M. Stefano MARULLO, Université Paris Descartes



1● Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

Depuis sa création en 1997, l'équipe intitulée "Pharmacologie de la Circulation Cérébrale" (EA 2510) a été dirigée par M. Michel PLOTKINE. En 2010 M^{me} Catherine MARCHAND-LEROUX a repris la direction de l'équipe, alors intitulée EA 4475. Ce laboratoire est situé à l'université Paris Descartes, à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, 4 avenue de l'Observatoire à Paris. Les travaux de cette équipe sont orientés vers l'étude des mécanismes lésionnels induits par les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et traumatisme crânien (TC), afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Equipe de Direction

L'équipe est dirigée par M^{me} Catherine MARCHAND-LEROUX.

Nomenclature AERES

SVE1 biologie, santé

Sve1_LS5 Neurobiologie

Effectifs de l'unité

8 enseignants-chercheurs ; 3 IATOS ; 8 doctorants

| Effectifs de l'unité | Nombre au 30/06/2012 | Nombre au 01/01/2014 | 2014-2018 Nombre de produisants du projet |
|--|----------------------|----------------------|--|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | 7 | 8 | 8 |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | | | |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | | | |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | | | |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | | | |
| TOTAL N1 à N6 | 7 | 8 | 8 |

| | |
|---------------------|--------------|
| Taux de producteurs | 100 % |
|---------------------|--------------|



| Effectifs de l'unité | Nombre au 30/06/2012 | Nombre au 01/01/2014 |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Doctorants | 8 | |
| Thèses soutenues | 8+2 (nov-déc) | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité * | 1 | |
| Nombre d'HDR soutenues | 1 | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 5 | 5 |



2 • Appréciation sur l'unité

Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité EA4475 est un laboratoire possédant une expertise reconnue dans les approches expérimentales *in vivo* de l'ischémie cérébrale et du trauma crânien (modèles expérimentaux validés). C'est un laboratoire pionnier en France dans le domaine de la Physiopathologie cérébrale (AVC et TC), la Pharmacologie de la Circulation cérébrale et la validation de la cible PARP en neuroprotection *in vivo*. PARP (Poly(ADP-Ribose Polymerase) est une enzyme impliquée dans la réparation de l'ADN. Cette unité a le mérite de faire constamment évoluer ses modèles et ses projets en relation avec les recommandations STAIR « Stroke Treatment Academic Industry Roundtable » et les techniques novatrices, telles que l'imagerie cérébrale et les techniques comportementales. Elle est un élément-clé dans le domaine des maladies cérébrovasculaires et de la pharmacologie française. Bien que seulement constituée d'enseignants-chercheurs, c'est une équipe dynamique avec une activité publicitaire régulière dans de bons journaux de spécialité et la soutenance de nombreuses thèses validées par des publications. L'unité a un bon niveau de supports financiers avec l'obtention de contrats industriels et l'intégration à des projets ANR nationaux. Le recrutement de deux MCU, qui vont permettre de développer de nouvelles approches technologiques dans l'équipe représente une nouvelle force pour le développement du projet. Les collaborations amplifiées, en particulier dans le domaine de l'imagerie : UMR R8081 (lésion cérébrale et œdème post-trauma), laboratoire Guerbet (agent de contraste USPIO couplé à des peptides pour la détection de biomarqueurs) et le CEA (Neurospin à Saclay), ainsi que la création du futur Institut de l'unité neurovasculaire permettront de mieux envisager une recherche translationnelle vers la Clinique où ce type d'unité a totalement sa place.

Points à améliorer et risques liés au contexte

Lisibilité et légitimité internationales moyennes en regard du facteur d'impact des journaux.

Absence de réponse à des appels d'offre ou de réseaux en tant que porteur de projet.

Recentrage thématique faible par rapport à la forte compétition internationale.

Recommandations

1/ Poursuivre le recentrage des thématiques, et bien définir les objectifs et les conditions de réalisation des travaux programmés dans le futur quinquennat.

2/ Augmenter la reconnaissance internationale.

3/ Renforcer les liens avec les services hospitaliers (Neurologie, Neurochirurgie), suivi des patients, échantillons de biopsie. La collaboration avec l'unité clinique UMR 894 est cruciale.

4/ L'appartenance à un laboratoire de Pharmacologie devrait inciter à un effort de valorisation.

5/ Préparer doctorant et/ou post doctorant pour une candidature EPST.



3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifique

La responsable d'équipe est actuellement à la tête de l'équipe EA4475, intitulée "Pharmacologie de la Circulation Cérébrale" à l'université Paris Descartes durant le quadriennal 2010-2013. Cette équipe exclusivement formée d'enseignants-chercheurs comprend aujourd'hui 3 PU, 5 MCU, 3 techniciens et ingénieurs et 3 doctorants. Durant la période 2010-2013 il y a eu 8 doctorants dont 2 ERASMUS (Italie) et 1 post-doctorant. Ce laboratoire est pionnier dans les modèles *in vivo* de l'ischémie cérébrale et du trauma crânien et reste un laboratoire de référence et formateur dans les approches expérimentales *in vivo*.

Les objectifs de l'équipe depuis 2010 étaient de:

1/ Poursuivre l'étude du rôle de l'enzyme PARP dans l'AVC et le TC, en analysant l'effet des inhibiteurs de PARP sur les transformations hémorragiques (TH) post-ischémiques et les interactions PARP/sirtuines.

2/ Rechercher des stratégies visant à réduire les lésions axonales diffuses.

3/ Déterminer l'intérêt thérapeutique d'autres stratégies anti-inflammatoires, reposant sur l'administration d'inhibiteurs spécifiques de la COX-2 ou de molécules pléiotropes (fibrate et statine).

4/ Introduire des techniques d'imagerie par IRM pour le suivi des dommages consécutifs induits par les modèles utilisés (lésion, œdème, TH).

Les objectifs ont été atteints avec la publication depuis 2007 de 32 articles dans des journaux de spécialité, d'impact facteur allant de 1.5 à 6.3 (*J Neurotrauma, Crit Care Med, Eur J Neurosci, Exp Neurol, Endocrinology...*). Compte tenu du nombre d'enseignants-chercheurs et d'étudiants, cette production peut apparaître moyenne, mais il reste à noter que les enseignants-chercheurs ont une activité de recherche à mi-temps, et le nombre des publications en 2012 est en nette progression.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

La réputation académique du laboratoire est bonne, en regard du nombre de projets collaboratifs (partenaire de 2 ANR et contrats industriels). Il existe une bonne interface entre l'enseignement et la recherche : accueil de nombreux étudiants pour des stages de recherche, engagement des enseignants dans l'organisation des enseignements et la pédagogie, soutenance de 8 thèses, accueil d'un post-doctorant, 11 étudiants M2, 17 étudiants M1 et 6 étudiants ERASMUS. Durant ce quadriennal, il y a eu le recrutement de 2 MCU d'excellent niveau, dont la spécialité va permettre de développer et renforcer les approches émergentes (techniques *in vitro* et comportementales). Par ailleurs, ce laboratoire est reconnu pour être très ouvert à la formation de personnels d'autres équipes de recherche, afin de leur permettre l'apprentissage de modèles *in vivo*, qui est crucial pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Cette équipe a une bonne participation aux manifestations nationales et internationales. Plusieurs membres de l'unité présentent régulièrement des communications (affiches) à des congrès importants dans le domaine de l'ischémie ou du traumatisme crânien (par ex. EPHAR Manchester; CBFM, Chicago ; Int Symposium of Neurotrauma, Santa Barbara, Californie). La responsable d'équipe a organisé le symposium "Nitric Oxide-oxidative and nitrosative stresses-PARP pathway" dans le cadre de l'EPHAR, à Manchester en 2008 et a été co-organisatrice du symposium "Le trauma crânien candidat à la neuroprotection" au congrès JNLF à Nice en 2012. Par ailleurs, l'équipe a collecté quelques prix nationaux.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

L'équipe est régulièrement impliquée dans des travaux d'expertise nationale (ANR) et internationale (Wellcome Trust). Un des membres de l'équipe est directeur du département "Innovations Diagnostiques et Thérapeutiques" depuis 2010 et est très impliqué dans les comités de direction et conseils de la faculté. Un autre membre de l'équipe a un rôle majeur dans la "Société Cerveau et Maladies Cérébrovasculaires" (SCMC).

L'interaction avec l'environnement économique est bonne, validée par l'obtention de contrats réguliers avec les agences nationales (2 ANR, taxes d'apprentissage, BQR), associatives (Fondation des Gueules Cassées) et firmes pharmaceutiques (obtention d'une bourse CIFRE avec le laboratoire Guerbet, ANIVEX Life Sciences Corp (Genève)) amenant à l'existence de co-productions scientifiques. Un des nouveaux MCU recruté vient du privé. Les collaborations développées au cours du dernier quadriennal ont permis la publication commune d'un certain nombre d'articles en co-auteurs.



Appréciation sur l'organisation et la vie de l'unité

L'unité est constituée par une seule équipe, dont les membres travaillent sur une thématique commune avec des fonds communs. Toutes les ressources sont accessibles par tous les membres de l'équipe. Les membres de l'unité participent à l'encadrement des différentes thématiques et ont des réunions une semaine sur deux, au cours desquelles chaque étudiant expose ses travaux, les problèmes éventuels envisagés et les orientations générales à prendre, le tout discuté en collégialité. Un règlement clair de l'unité est fourni à chaque membre de l'unité. La distribution des responsabilités est bien définie.

Le comité a ressenti une grande cohésion de l'équipe, une harmonie entre les différentes catégories de personnels et entre les personnels et le porteur de projet. L'intégration des nouveaux MCU recrutés s'est extrêmement bien passée, ainsi que celle des nouveaux doctorants.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'implication dans la formation par la recherche est un des points forts de l'équipe. Ceci est validé par la soutenance d'un nombre important de thèses (8) avec publication d'articles dans des bons journaux de la spécialité. Le nombre conséquent d'enseignants-chercheurs de l'équipe permet un encadrement rapproché des doctorants et des stagiaires, encadrement qui est renforcé par les ITARF pour le domaine technique. Il existe un bon suivi des doctorants en liaison avec l'école doctorale 436 « Médicament, Toxicologie, Chimie et Environnement » à mi-parcours. La présence d'étudiants ERASMUS (Italie, Espagne) ou du Master of Pharmacy de Londres est un point important pour l'ouverture vers l'international. Tous les doctorants bénéficient d'une bourse (contrat doctoral, Fondation des Gueules Cassées, contrat CIFRE, bourse de la SFPT-GRRC, bourses de gouvernements étrangers).

Le porteur du projet a de nombreuses responsabilités dans la formation universitaire. Il a la responsabilité du Master 1 Santé, option "Physiologie, Pharmacologie et Toxicologie" et du futur Master 1 de Pharmacologie. Le porteur du projet et un autre membre de l'unité ont aussi la responsabilité du Master 2 Recherche "Pharmacologie intégrée pré-clinique et clinique". De plus, tous les enseignants-chercheurs de l'unité ont des responsabilités d'UE dans le cadre de la Formation commune de base des études pharmaceutiques et des Masters. Les membres du laboratoire participent aussi à la diffusion de la formation et culture scientifique et techniques, notamment dans le module "Maladies du Système Nerveux Central" de l'École Doctorale Médicament. Par ailleurs, le porteur du projet a eu la responsabilité d'organiser le symposium international "Nitric Oxide-oxidative and nitrosative stresses-PARP pathway" dans le cadre de l'EPHAR, à Manchester en 2008 et le symposium français "Le trauma crânien candidat à la neuroprotection" au congrès "Journées de la Neurologie de Langue Française (JNLF)" à Nice en 2012.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Pour le prochain quinquennat, l'équipe développera un projet selon 3 axes complémentaires, qui ont été très clairement expliqués et détaillés lors de la visite :

Objectif 1/ "PARP et lésions vasculaires" dans lequel sera abordé a) le rôle de PARP dans les transformations hémorragiques post-ischémiques induite par le rt-PA, b) le rôle de la PARP dans la reperfusion post-ischémique. Ce projet devrait permettre de valider les inhibiteurs de PARP comme stratégie thérapeutique d'intérêt.

Objectif 2/ "PARP et lésions de la substance blanche" dans lequel l'équipe s'intéressera à l'inhibition de la PARP, avec a) l'étude du contrôle éventuel de la neuroinflammation par l'orientation de phénotypes microgliaux, et b) son effet sur la régénération de la myéline dans le contexte du trauma crânien.

Objectif 3/ "Evaluation comportementale" de façon à évaluer les déficits à long terme dans les différents modèles de lésions cérébrales développés au laboratoire.

Le projet présenté, vaste et ambitieux, permettra d'apporter une avancée certaine sur la compréhension des mécanismes induits par PARP. Le premier objectif "PARP et lésions vasculaires" s'appuie sur des collaborations déjà en cours avec des laboratoires reconnus chacun dans leur domaine (EA 2465 "Physiologie de la Barrière Hémato-Encéphalique" à Lens ; Paris-Centre de Recherche Cardiovasculaire, U790-PARCC, Hôpital européen Georges Pompidou ; INSERM 765 "Thrombose : Epidémiologie, Physiopathologie, Thérapeutiques innovantes" à Paris ; UMR8151 CNRS-U1022 INSERM, Unité de Pharmacologie Chimique et Génétique et d'Imagerie à Paris ; U919, "Sérine protéases et physiopathologie de l'unité neurovasculaire" à Caen). Cette interface avec d'autres équipes spécialisées est un gage de faisabilité et est cohérent dans le déroulement des différentes étapes envisagées du projet. L'étude abordée sur les transformations hémorragiques post-ischémiques induite par le rt-PA est une composante novatrice du projet avec des applications cliniques éventuelles très intéressantes.



Le second objectif "PARP et lésions de la substance blanche" présente des aspects plus complexes, bien que les hypothèses de départ soient confortées par les résultats obtenus précédemment avec la minocycline. Coupler les études *in vitro* et *in vivo*, bien qu'ambitieuse, semble trop vaste, compte du nombre limité de personnel impliqué dans la culture cellulaire (cellules endothéliales, microglie, oligodendrocytes, ...), une expertise jeune dans le domaine de l'*in vitro*, de son coût important et du timing relativement proche d'une future restructuration pour la création d'un nouvel institut (Institut du Médicament). L'approche *in vitro*, telle qu'elle a été décrite avec des stimulants différents loin de ceux impliqués dans le trauma crânien représente certainement un risque d'artéfacts. Il semble important, pour une meilleure faisabilité de cette partie du projet, de restructurer l'approche *in vitro*.

L'approche comportementale envisagée dans la troisième partie du projet représente un volet innovant et nécessaire à l'interface avec les préoccupations cliniques, pour définir de nouveaux outils utiles à l'évaluation de traitements.

La synergie des trois sous-projets avec PARP comme cible est un atout dans la maîtrise du projet global. La stratégie proposée utilise les modèles et les compétences de l'unité. Dans le déroulement de ce projet, les compétences et expertise déjà connues et reconnues de l'équipe seront encore renforcées par le développement de nouveaux protocoles d'analyse comportementale et de techniques *in vitro*. Le recrutement de deux MCU possédant une expérience de recherche dans chacun des domaines nouveaux de l'équipe sont des atouts forts pour la réalisation du projet.

Les résultats potentiels obtenus avec la réalisation "simplifiée" du projet devrait faciliter une intégration plus rapide au sein des futurs Instituts de "l'Unité Neurovasculaire" (court terme) et du "Médicament" (moyen terme), où la qualité et la reconnaissance de leur expertise serait mise en valeur et permettrait une recherche translationnelle plus efficace.



4 ● Déroulement de la visite

Dates de la visite :

Début : 28 Novembre 2012 à 08:15

Fin : 28 Novembre 2012 à 17:00

Lieu de la visite : Université Paris Descartes, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institution : Pharmacologie de la Circulation Cérébrale EA4475

Adresse : 4, avenue de l'Observatoire, 75006 Paris.

Déroulement ou programme de visite :

Réunion huis clos : 8h15- 8h45

Présentation de la démarche et du Comité : 8h45-9h

Exposés scientifiques et discussion : 9h- 10h15

Pause : 10h15-10h45

Rencontre avec la (les)tutelle(s) : 10h45 -11H45

Rencontres avec les enseignants-chercheurs, les étudiants et le personnel technique et administratif : 11h45-12h15 en l'absence du porteur de projet.

Discussion avec le porteur de projet : 12h15-12h45

Lunch : 12h45 -13h30

Réunion à huis clos (Comité et DS) : 13h45-17:00



5 • Statistiques par domaine : SVE au 10/06/2013

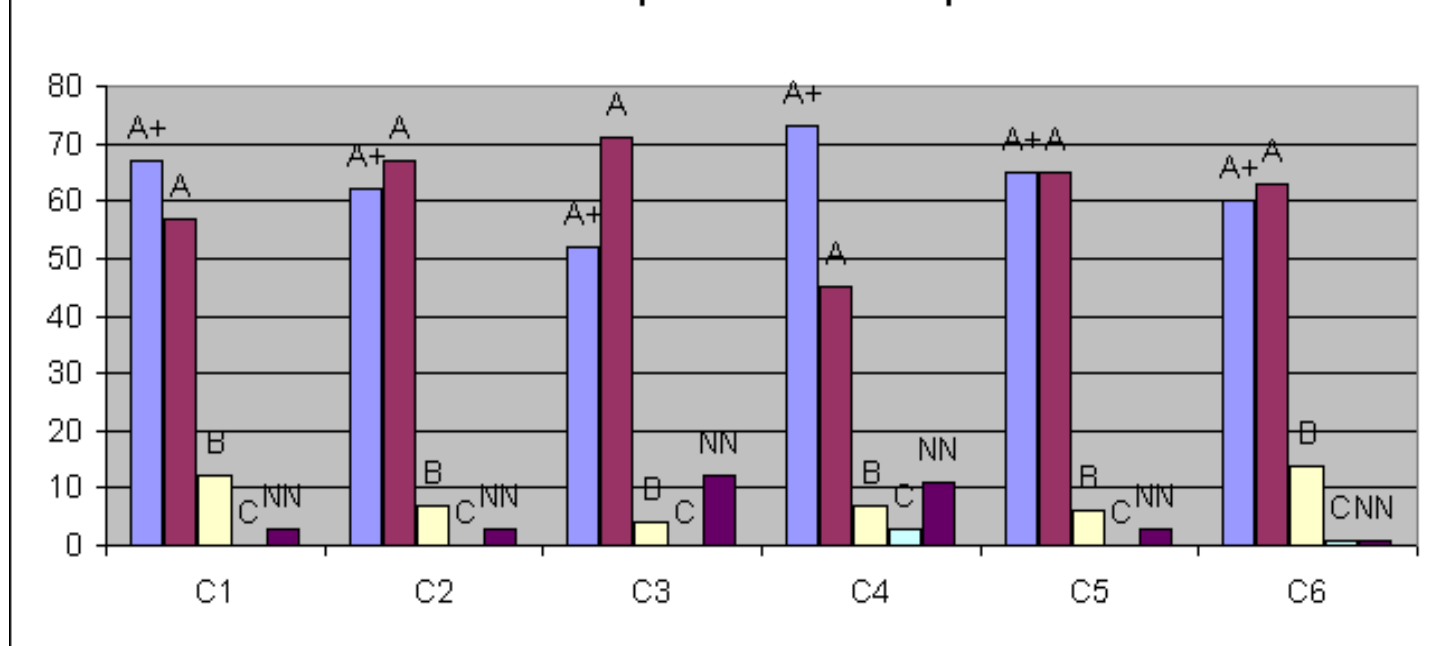
Notes

| Critères | C1 Qualité scientifique et production | C2 Rayonnement et attractivité académiques | C3 Relations avec l'environnement social, économique et culturel | C4 Organisation et vie de l'entité | C5 Implication dans la formation par la recherche | C6 Stratégie et projet à cinq ans |
|----------|---------------------------------------|--|--|------------------------------------|---|-----------------------------------|
| A+ | 67 | 62 | 52 | 73 | 65 | 60 |
| A | 57 | 67 | 71 | 45 | 65 | 63 |
| B | 12 | 7 | 4 | 7 | 6 | 14 |
| C | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 1 |
| Non Noté | 3 | 3 | 12 | 11 | 3 | 1 |

Pourcentages

| Critères | C1 Qualité scientifique et production | C2 Rayonnement et attractivité académiques | C3 Relations avec l'environnement social, économique et culturel | C4 Organisation et vie de l'entité | C5 Implication dans la formation par la recherche | C6 Stratégie et projet à cinq ans |
|----------|---------------------------------------|--|--|------------------------------------|---|-----------------------------------|
| A+ | 48% | 45% | 37% | 53% | 47% | 43% |
| A | 41% | 48% | 51% | 32% | 47% | 45% |
| B | 9% | 5% | 3% | 5% | 4% | 10% |
| C | 0% | 0% | 0% | 2% | 0% | 1% |
| Non Noté | 2% | 2% | 9% | 8% | 2% | 1% |

Domaine SVE - Répartition des notes par critère





6 • Observations générales des tutelles

Vice Président du Conseil Scientifique

Paris le 18.04.2013

Vos ref : S2PUR140006221 –
Pharmacologie de la circulation
cérébrale - 0751721N

Monsieur Pierre GLAUDES
Directeur de la section des unités de recherche
Agence d'Évaluation de la Recherche et de
l'Enseignement Supérieur
20, rue Vivienne
75002 PARIS

Monsieur le Directeur

Je vous adresse mes remerciements pour la qualité du rapport d'évaluation fourni à l'issue de la visite du comité d'expertise concernant l'unité « Pharmacologie de la Circulation Cérébrale »

Vous trouverez ci-joint les réponses du Directeur de l'unité, Catherine MARCHAND-LEROUX, auxquelles le Président et moi-même n'avons aucune remarque particulière à rajouter.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de ma considération distinguée.

Le Vice Président du Conseil Scientifique



Stefano Marullo, DM, DesSci

PR C. MARCHAND-LEROUX
LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE DE LA CIRCULATION CÉRÉBRALE
UPRES EA4475
4, AVENUE DE L'OBSERVATOIRE 75006 PARIS
TEL (33) (01) 53 73 97 82
FAX (33) (01) 53 73 97 89
E-mail: catherine.marchand@parisdescartes.fr

Paris, le 17 avril 2013

Objet : Réponse au rapport du comité de l'AERES concernant l'évaluation quinquennale de l'EA 4475

Madame, Monsieur, Cher Collègue,

Nous avons pris connaissance du rapport du comité d'experts concernant notre EA 4475. Nous tenons à remercier les membres du comité de leur évaluation et de leurs remarques constructives, que nous allons prendre en considération dès ce quinquennal.

En ce qui concerne les remarques faites, nous souhaitons répondre à différents points et recommandations soulevés par le comité d'évaluation :

1) Notre moyenne d'impact factor, bien qu'en nette progression depuis 2012 comme cela a été cité par les évaluateurs, doit bien évidemment être améliorée. L'introduction de notre abord mécanistique *in vitro* combiné à nos approches *in vivo*, en particulier comportementales, devraient nous permettre d'accéder à des journaux d'impact factor plus élevé.

2) Absence de réponse à des appels d'offre ou des réseaux en tant que porteur du projet.
Si ce point est vrai pour le dernier quadriennal, nous tenons à préciser que nous venons de déposer un projet ANR (dans le cadre de l'ANR Samenta ; BDNFPsyTrauma) dont le laboratoire est porteur (demande déposée par M. Raymond Mongeau) ainsi qu'une demande d'intention pour un projet international impliquant des collaborateurs canadiens, allemands et français (programme ERANET-NEURON ; BDNF-EpiPsyTrauma).

3) Ainsi que recommandé par les évaluateurs, nous continuerons notre recentrage sachant que nous avons déjà bien réorienté nos différentes thématiques en deux projets tournés vers une cible commune qui est la PARP, enzyme majeure de la réponse neuro-inflammatoire.

4) Le renforcement de nos liens avec les services hospitaliers est évidemment un élément crucial dont nous ressentons le besoin. Les premières réunions ont déjà eu lieu avec l'Unité UMR 894 en ce sens. De plus, un des partenaires des projets ANR/ERANET déposés est un clinicien.

5) Page 8, premier paragraphe.

L'introduction de la culture, à la fois de cellules endothéliales, microgliales et d'oligodendrocytes est, comme le rapport le souligne, un projet ambitieux, mais nous avons les moyens de le mener à bien. Nous souhaitons associer à nos approches *in vivo* un aspect mécanistique grâce à un abord *in vitro* comme cela nous a été fortement recommandé au cours de notre dernière évaluation, et dont nous ressentons le besoin depuis quelques années. L'objectif est d'aller plus loin dans les mécanismes moléculaires mis en jeu par l'inhibition de la PARP et d'accéder à des journaux de plus fort impact factor.

En effet, ce projet a été préparé depuis plus de 2 ans, au cours desquels nous avons mené une étude bibliographique approfondie, et il intéresse à la fois nos deux thématiques « PARP et lésions vasculaires » et « PARP et lésions de la substance blanche ». Toutefois, un tel projet ne peut se faire que si l'on associe à la maîtrise de la bibliographie, les moyens matériels, tant budgétaires qu'humains, indispensables. Or, nous avons su obtenir les financements via la Fondation des Gueules Cassées et par le biais d'une ANR pour une hauteur de 70 000 euros. Cette somme a permis l'installation de 2 salles de culture disposant de la totalité des équipements nécessaires (hottes à flux horizontal et vertical, incubateurs, microscope inversé avec contraste de phase, agitateur orbital/incubateur, centrifugeuse réfrigérée, ainsi que du matériel de fonctionnement). Côté « humain », le départ en retraite d'une MCU, nous a donné l'opportunité de recruter Mme Claire Leconte formée dans un laboratoire leader de premier plan international dans le domaine de la physiopathologie cérébrale, l'UMR6301 dirigée par le Dr. Myriam Bernaudin. Mme Leconte a dès son arrivée pris en main l'achat des équipements puis démarré en septembre 2012 les différentes cultures. Grâce à son excellente formation, à son expérience antérieure en culture primaire murine de neurones, elle a mis en place la culture de cellules endothéliales (lignée bEnd.3) ainsi que les cultures primaires murines d'oligodendrocytes et de microglie par le biais notamment d'une collaboration avec l'UMR-S U919 dirigé par le Pr. Denis Vivien. Toutes ces cultures sont donc actuellement fonctionnelles et nous avons déjà mis au point les conditions de stress par le glutamate et le peroxyde d'hydrogène. Ces éléments démontrent que notre projet est d'ores et déjà opérationnel et que nous allons pouvoir aborder sans délai nos deux thématiques.

Par ailleurs, les évaluateurs s'interrogent sur la pertinence des « stimulants » choisis qui leur apparaissent « loin de ceux impliqués dans le trauma crânien ». Si les évaluateurs ont eu l'impression d'un choix trop important de « stimulants », nous tenons à préciser que ceux-ci ont été choisis car ils interviennent dans les différentes étapes de la cascade lésionnelle faisant suite à un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un trauma crânien, et ils permettront ainsi d'étudier en détail les mécanismes *in vitro*.

Les deux premiers sont le glutamate et le peroxyde d'hydrogène deux acteurs majeurs de la cascade physiopathologique de l'AVC et du trauma crânien. Le glutamate est bien connu pour déclencher la cascade excitotoxique observée dans ces deux pathologies. Le peroxyde d'hydrogène est le stimulant le plus utilisé dans la littérature pour induire un stress oxydant et s'avère être le principal activateur de la PARP, d'où notre choix. Par la suite, nous avons décidé d'utiliser les débris de myéline pour induire une activation microgliale et la mort des oligodendrocytes, deux phénomènes très largement impliqués dans la réponse neuro-inflammatoire. Ce choix est basé sur nos lectures bibliographiques.

Nous avons donc la ferme conviction que notre projet de culture, bien qu'ambitieux, ne nous pose aucun problème de faisabilité. Par ailleurs, nous souhaitons souligner que l'introduction de ces techniques a déclenché, chez nos plus jeunes chercheurs, le plus grand attrait et nombreux sont ceux qui souhaitent s'y investir. Certains d'entre eux ont d'ailleurs déjà commencé l'apprentissage de la culture cellulaire avec Mme Leconte.

Recevez, Madame, Monsieur, Cher Collègue, l'assurance de nos meilleures salutations.

UNIVERSITÉ RENE-DESCARTES
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE
4, avenue de l'Observatoire - 75006 PARIS
PR. C. MARCHAND-LEROUX

Pr C Marchand-Leroux