



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

Section des Unités de recherche

Évaluation de l'AERES sur l'unité :

Hypertension artérielle pulmonaire : Physiopathologie
et innovation thérapeutique

UMR-S 999

Sous tutelle des
établissements et organismes :

Université Paris-Sud

Institut National de la Santé et de la Recherche

Médicale - INSERM



Janvier 2014



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

Section des Unités de recherche

Pour l'AERES, en vertu du décret du 3 novembre 2006¹,

- M. Didier HOUSSIN, président
- M. Pierre GLAUDES, directeur de la section des unités de recherche

Au nom du comité d'experts,

- M. Laurent NICOD, président du comité

¹ Le président de l'AERES « signe [...], les rapports d'évaluation, [...] contresignés pour chaque section par le directeur concerné » (Article 9, alinea 3 du décret n°2006-1334 du 3 novembre 2006, modifié).

Rapport d'évaluation

Ce rapport est le résultat de l'évaluation du comité d'experts dont la composition est précisée ci-dessous. Les appréciations qu'il contient sont l'expression de la délibération indépendante et collégiale de ce comité.

| | |
|--|---|
| Nom de l'unité : | Hypertension artérielle pulmonaire : Physiopathologie et innovation thérapeutique |
| Acronyme de l'unité : | UMR-S 999 |
| Label demandé : | Université, Inserm |
| N° actuel : | UMR-S 999 |
| Nom du directeur (2013-2014) : | M. Marc HUMBERT |
| Nom du porteur de projet (2015-2019) : | M. Marc HUMBERT |

Membres du comité d'experts

| | |
|-------------|--|
| Président : | M. Laurent NICOD, Université de Lausanne, Suisse |
| Experts : | M. Pascal CHANEZ, Hôpital Nord (représentant des CSS INSERM) M. Bruno CRESTANI, Hôpital Bichat-Claude Bernard M. Patrice DIOT, CHU Bretonneau (représentant du CNU) M. Jean-Luc VACHIERY, CUB Hôpital Erasme, Bruxelles |

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Bernard DASTUGUE

Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Jacques BITTOUN, Université Paris-Sud
M. Marc PALLARDY (directeur de l'École Doctorale n° 425 "Innovations thérapeutiques")
M^{me} Stéphanie POMMIER, INSERM

1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

L'unité UMR-S999 est soutenue par l'Université Paris-Sud, l'Inserm et deux hôpitaux majeurs : le centre chirurgical Marie Lanelongue, le Plessis Robinson et l'Hôpital Bicêtre, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), le Kremlin Bicêtre.

Le groupe a été pionnier dans la recherche sur l'hypertension pulmonaire depuis les années 1980. Il est un centre de référence Nationale, reconnu par le ministère de la santé depuis 2004. En 2006 une équipe de recherche a été créée par Paris Sud et l'Inserm (Inserm UMR 764, équipe 3). Une unité de recherche a été mise en place en 2010, consacrée à la physiopathologie des hypertensions pulmonaires et à l'approche par des nouvelles thérapies.

Équipe de direction

L'unité a un comité directeur de 9 membres : le directeur de l'unité (M. Marc HUMBERT) et les chefs de groupes/équipes. Cette direction se réunit régulièrement avec l'assistance du directeur et la responsable du rapport financier et de la révision des comptes. Un conseil se réunit 2 fois par an pour examiner les finances, les promotions académiques et les recrutements.

Nomenclature AERES:

SVE1-LS4

Effectifs de l'unité

| Effectifs de l'unité | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | 10 | 13 |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 5 | 5 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 19 | 20 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 4 | 3 |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 5 | 5 |
| TOTAL N1 à N6 | 43 | 46 |

| Effectifs de l'unité | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 8 | |
| Thèses soutenues | 12 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité * | 3 | |
| Nombre d'HDR soutenues | 3 | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 15 | 19 |

2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité

L'unité 999 est une des trois équipes leader mondiales dans le domaine de l'Hypertension Pulmonaire. Cette unité est à l'origine :

- 1) de nouveaux concepts physiopathologiques (inflammation et HTAP),
- 2) de l'identification de nouveaux gènes impliqués dans l'hypertension pulmonaire (KCNK3, EIF2AK4 dans la MVO), et
- 3) d'avancées majeures dans l'épidémiologie et le phénotypage de l'HTAP grâce à la mise en place d'un registre national de l'HTAP (dont ils ont été les précurseurs au niveau international).

Cette unité a également joué un rôle essentiel dans le développement de nouvelles voies thérapeutiques, par la participation aux comités de pilotage des essais thérapeutiques. Plusieurs membres de l'unité jouent le rôle de leaders dans les instances internationales consacrées à l'Hypertension pulmonaire. L'unité a également contribué de façon très significative aux progrès dans les sciences chirurgicales en chirurgie thoracique et vasculaire pulmonaire. L'unité a mis au point et développé des modèles animaux d'Hypertension Pulmonaire post-embolique qui font référence au plan international.

Depuis sa création en 2010, l'unité a poursuivi son développement avec dynamisme, avec le recrutement de deux chercheurs Inserm, 2PUPH, 2 MCUPH, 2 ingénieurs, l'obtention du label Jeune équipe FRM, la création du DHU TORINO, l'intégration au labex LERMIT, et la création du laboratoire international associé Inserm-Technion.

Cette unité constitue un modèle d'intégration entre l'excellence médicale, une recherche translationnelle très productive, et une recherche préclinique de niveau international.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité est un leader mondial dans le domaine de l'hypertension pulmonaire. Les membres de l'unité participent ou coordonnent les comités scientifiques de toutes les grandes études cliniques, et les comités d'établissement des recommandations dans l'hypertension pulmonaire.

La production scientifique est exceptionnelle tant au plan qualitatif que quantitatif, avec 481 publications depuis 2009 avec des publications dans les meilleures revues généralistes (N Engl J Med, Nat Genetics, Nat Med, J Clin Invest, J Exp Med) et les meilleures revues de la spécialité (Circulation, AJRCCM, ERJ). L'unité a également déposé 4 brevets.

L'intégration entre recherche clinique, soins et recherche préclinique est remarquable, tant pour ce qui concerne l'hypertension pulmonaire que pour la recherche en chirurgie expérimentale.

L'unité a développé des outils de recherche de qualité exceptionnelle : biobanque provenant de patients atteints d'hypertension pulmonaire (tissus, cellules, plasma et sérum, ADN) ; modèles expérimentaux variés d'hypertension pulmonaire ; coordination du réseau national HTAP et participation au réseau international HTAP post-embolique.

Le dynamisme des recrutements dans les 3 dernières années a permis de structurer les groupes de recherche au sein des deux équipes autour de jeunes chercheurs et enseignants-chercheurs. Il faut noter la transmission harmonieuse de direction de l'équipe 2 avec une nouvelle génération d'enseignants chercheurs prenant la direction de l'équipe.

Le soutien de la structure hospitalière et universitaire est très fort, comme en témoignent les personnels de recherche mis à disposition par le centre chirurgical Marie Lannelongue et les recrutements hospitalo-universitaires.



Points faibles et risques liés au contexte

La localisation des équipes sur deux sites (Centre Chirurgical Marie Lannelongue, Hôpital de Bicêtre) pourrait entraîner des difficultés de fonctionnement. Les succès remarquables obtenus depuis la création de l'unité montrent que ce n'est pas le cas.

L'intégration des membres de l'UPRES 4533 doit encore se faire, les projets apparaissant encore peu structurés et partiellement intégrés au projet global de l'unité.

Recommandations

Le comité d'experts encourage la poursuite de la dynamique de l'unité au plan scientifique et humain et suggère de porter un soin particulier à la réussite de l'intégration de l'UPRES 4533.

3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'unité 999 développe une recherche d'excellente qualité avec une triple composante clinique, translationnelle et d'amont. Cette activité a donné lieu à une activité de publication exceptionnelle tant par la qualité que par la quantité, avec 481 articles originaux publiés dans les meilleures revues généralistes (N Engl J Med, Nat Med, Nat Genetics, J Clin Invest, J Exp Med) ou les meilleures revues internationales de la spécialité (Circulation, AJRCCM, Eur Respir J, etc...).

En recherche clinique, l'unité a été pionnière dans le développement de la cohorte nationale HTAP qui a permis notamment de montrer que le pronostic de l'HTAP demeurerait très mauvais malgré le développement des médicaments, et a permis d'identifier des causes médicamenteuses nouvelles d'HTAP. L'unité a également mis en place des programmes de dépistage de l'HTAP dans différentes conditions pathologiques : sclérodémie, drépanocytose, apparentés de sujets porteurs de mutations associées à l'HTAP, et a développé de nouveaux critères diagnostiques de l'HTAP d'exercice. L'unité a contribué à l'identification de nouveaux agents thérapeutiques (riociguat, macitentan, inhibition du PDGF) et de nouvelles stratégies thérapeutiques (associations de plusieurs molécules) dans l'HTAP.

L'unité a contribué à l'identification de nouveaux gènes associés à l'HTAP et a identifié le premier gène associé à la maladie veino-occlusive, une forme rare d'Hypertension pulmonaire.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'unité 999 a un rayonnement national et international exceptionnel.

Au plan national, le centre national de référence de l'HTAP est coordonné par le responsable de l'équipe 2 et le réseau français de l'HTAP est coordonné par le directeur de l'unité.

Au plan international, les membres de l'unité participent ou coordonnent la plupart des essais thérapeutiques internationaux dans l'HTAP, ont organisé le 5^e symposium mondial sur l'HTAP à Nice en 2013, et ont contribué à la rédaction des compte rendus des 4^e et 5^e symposiums mondial sur l'HTAP. Les membres de l'unité ont participé à la création de l'association internationale sur l'HTAP post-embolique chronique, et ont contribué à la création d'un consortium international sur la génétique de l'HTAP. Le directeur de l'unité a été désigné pour coordonner la rédaction des prochaines recommandations internationales sur l'Hypertension Pulmonaire.

Le directeur de l'unité est rédacteur en chef de la revue européenne des maladies respiratoires (Eur respir J), coordonnateur du département hospitalo-universitaire Thorax innovation (DHU TORINO), vice-président recherche du directoire et président du comité de la recherche de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Le directeur a reçu en 2009 le Prix Descartes-Huygens délivré par l'Académie des Sciences.

L'unité a recruté dans les 3 dernières années deux chargés de recherche Inserm, 2 PUPH, 1 MCUPH, un ingénieur. Les chercheurs recrutés ont bénéficié de contrats de recherche ANR « Jeunes chercheurs » pour soutenir leur activité de recherche. L'unité accueille des post-doctorants étrangers provenant de différents groupes européens ou nord-américains. Les membres de l'unité organisent deux fois par an des sessions de formation internationales sur le l'HTAP et participent à un réseau européen de jeunes chercheurs travaillant sur l'HTAP.

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

L'unité est très bien intégrée dans son environnement social. Les membres de l'unité participent aux conseils scientifiques des associations françaises, européennes, et américaines de patients atteints d'HTAP. L'unité a déposé quatre brevets, portant notamment sur le modèle animal d'HTAP post-embolique chronique, et sur de nouvelles cibles thérapeutiques. Les membres de l'unité collaborent avec des biothèques (MIFcare) et ont contribué à la création d'un laboratoire international associé Inserm-Technion dont l'objectif est de développer des outils non invasifs pour le diagnostic de l'HTAP basés sur l'analyse de l'air exhalé.

Du fait de leur expertise, des membres de l'unité ont été auditionnés par la commission de l'Assemblée Nationale chargée du rapport sur le benzofluorex.

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

L'unité est organisée autour de deux équipes aux thèmes de recherche complémentaires. L'équipe 1 a une activité de recherche d'amont, avec une volonté translationnelle, tandis que l'équipe 2 a une activité plus clinique, tournée vers l'innovation thérapeutique. Les leaders des équipes, et des groupes au sein des équipes, sont clairement identifiés. Les deux équipes interagissent autour de projets communs portant notamment sur la génétique de l'HTP, sur les causes médicamenteuses de l'HTP, et sur l'identification de nouvelles voies thérapeutiques. Les outils de la recherche sont communs (notamment la biobanque). Les réunions plénières d'unité sont régulièrement organisées, 3 à 4 fois par an.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'unité a fait soutenir 9 thèses de science et deux habilitations à diriger les recherches dans les 3 dernières années. Les membres de l'unité participent à l'enseignement de l'École Doctorale ED 425-Innovation Thérapeutique. L'encadrement des étudiants apparaît excellent.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

L'unité 999 développe un projet très cohérent, centré sur la physiopathologie, le diagnostic précoce et le traitement de l'Hypertension Pulmonaire. Les deux équipes sont en synergie étroite, avec des aller-retour permanents entre observations cliniques (équipe 2), identification de nouvelles voies et évaluation de nouvelles hypothèses dans les modèles expérimentaux in vitro et in vivo (équipe 1), puis retour vers la recherche clinique (équipe 2). La synergie apparaît nettement dans l'évaluation expérimentale des conséquences des mutations génétiques identifiées à partir des cohortes cliniques, ou dans l'évaluation in vitro et in vivo des effets des médicaments potentiellement inducteurs d'HTAP identifiés par les cliniciens.

Les voies physiopathologiques évaluées par l'équipe 1 sont apparues très originales et prometteuses au comité d'experts, notamment pour ce qui concerne les projets de neuroimmunologie appliquée à l'HTAP, l'étude du rôle des péricytes, et l'étude des conséquences de l'inflammation (notamment le rôle de l'axe MIF/CD74). Le rôle des modifications épigénétiques dans la physiopathologie de l'HTAP est également prometteur mais demande une hiérarchisation des cibles. Ces différentes voies ouvrent des perspectives thérapeutiques importantes qui seront développées dans le cadre du LabEx LERMIT.

L'ensemble du projet est relativement vaste, mais l'équipe a recruté les personnels nécessaires et dispose de contrats de financement pour mener à bien ces projets dans les 5 années.

4 • Analyse équipe par équipe

Équipe 1 : Physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire : bases cellulaires et moléculaires

Nom du responsable : M. Marc HUMBERT et M^{me} Sylvia COHEN-KAMINSKY

Effectifs

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | 4 | 3 |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 5 | 4 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 8 | 7 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 4 | 3 |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 3 | 2 |
| TOTAL N1 à N6 | 24 | 19 |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 6 | |
| Thèses soutenues | 10 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 3 | |
| Nombre d'HDR soutenues | 2 | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 7 | 6 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe développe une recherche de qualité exceptionnelle, centrée sur la physiopathologie de l'HTAP, en lien étroit avec l'équipe clinique, ce qui la place parmi les leaders mondiaux de la thématique, avec des publications dans les meilleures revues scientifiques générales et de la spécialité : Nat Med (1), Nat Genetics (2), J Clin Invest (2), J Exp Med (1), New England J Med (1), Development (1), Circulation (2), AJRCCM (14). L'équipe a déposé 3 brevets.

L'équipe a notamment identifié le gène de la maladie veino-occlusive (Nat Genetics 2014), un locus de susceptibilité pour l'HTAP (Nat Genetics 2013), a démontré le rôle de l'auto-immunité et de l'inflammation dans l'HTAP introduisant un nouveau paradigme dans la physiopathologie de la maladie (2 AJRCCM), a été pionnier pour l'identification des perturbations de la communication intercellulaire dans la paroi des vaisseaux (en particulier le rôle des cellules endothéliales comme sources de nombreux facteurs de croissance-1 J Clin Invest, 2 AJRCCM). Récemment, l'équipe a mis en évidence pour la première fois la signature olfactive de l'HTAP, qui est à la base d'un projet majeur du prochain quinquennal en collaboration avec l'équipe 2 et le Technion. L'équipe a développé des collaborations régionales, nationales et internationales cohérentes et productives.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'équipe 1 a un rayonnement national et international exceptionnel dont témoignent notamment le Prix Descartes-Huygens accordé en 2009 au directeur de l'équipe, le label Jeune équipe FRM, et la création du Laboratoire International Associé Inserm-Technion. L'équipe est membre fondateur du DHU TORINO (coordonné par le directeur de l'équipe) et du Labex LERMIT. L'équipe a également obtenu 4 contrats ANR. Enfin, l'équipe a recruté 2 chercheurs Inserm, 1 ingénieur de recherche de l'Université Paris Sud, un ingénieur de recherche du CCML, 4 post-docs dont 2 nord-américains.

En outre les membres de l'équipe participent au comité scientifique de la plupart des événements scientifiques internationaux sur le thème (ainsi le directeur de l'équipe est co-organisateur du congrès mondial de l'Hypertension pulmonaire, et co-chair de la « Task Force for guidelines on pulmonary hypertension »). Par ailleurs, l'autre responsable de l'équipe est secrétaire de la société française d'immunologie.

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

L'équipe bénéficie de contrats industriels (Bayer, MIFcare, ImmuniD technologies) et a déposé 3 brevets. Le directeur de l'équipe a participé à une émission de radio (France Culture) portant sur l'hypertension pulmonaire.

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

NA (décrit au niveau de l'unité)

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'excellence de l'encadrement est appréciée tant par les étudiants que par le responsable de l'École Doctorale. Les membres de l'équipe participent à l'enseignement de l'École Doctorale. L'équipe anime un réseau international de jeunes chercheurs dans le domaine de l'HTAP, rassemblant des équipes belges et néerlandaises.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet est centré sur la physiopathologie, le diagnostic précoce et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques dans l'HTAP. Trois grands axes sont développés :

- 1) connexion Neuro-immunologie et HTAP : récepteurs NMDA et récepteurs olfactifs sont des axes physiopathologiques prioritaires avec des perspectives diagnostiques et thérapeutiques prometteuses ;
- 2) signature épigénétique de l'HTAP, avec perspective d'identification de biomarqueurs et de nouvelles pistes physiopathologiques ;
- 3) bases cellulaires et moléculaires de la dysfonction endothéliale de l'HTAP, avec en particulier le rôle de l'axe MIF/CD74, les mécanismes des HTAP induites par les médicaments comme modèle physiopathologique, et l'exploration du rôle des péricytes.

Les trois groupes de l'équipe interagissent étroitement entre eux et avec l'équipe 2 pour ces projets.

Ces projets sont rendus possibles par l'entretien et le développement d'une biobanque de matériel humain normal et pathologique exceptionnelle et l'utilisation de modèles expérimentaux cellulaires et animaux multiples et parfaitement maîtrisés.

L'équipe a développé un projet très prometteur autour du nez électronique concrétisé par un LIA avec le Technion (Israël) avec des perspectives importantes pour le dépistage précoce et le diagnostic non invasif de l'HTAP. L'interaction avec la Biotech MIFCARE pour trouver de nouvelles molécules permettant d'inhiber le CD74 offre des perspectives thérapeutiques intéressantes.

Ce projet est très cohérent, parfaitement intégré avec les questionnements générés par les cliniciens (médecins et chirurgiens) de l'unité, et à la pointe du progrès dans la thématique. L'association cliniciens-chercheurs est exemplaire par son efficacité et son dynamisme. L'équipe a parfaitement identifié ses forces et ses faiblesses. Pour chaque groupe, il existe un bon équilibre entre des projets très innovants mais comportant une part de risque et des projets dont l'aboutissement est plus prévisible.

Conclusion

Le comité d'experts considère cette équipe comme exceptionnelle au niveau international par la qualité des investigateurs, la production scientifique, le caractère innovant des projets, la plateforme expérimentale et les outils de recherche à disposition de l'unité.

▪ Points forts et possibilités liées au contexte :

- qualité scientifique des investigateurs ;
- dynamisme de l'équipe sur les 5 dernières années en matière d'innovation scientifique, de recrutement de chercheurs, ingénieurs et post-doctorants, et d'obtention de financements ;
- projets scientifiques de grande qualité pour les 5 années à venir ;
- biobanque tout à fait exceptionnelle connectée avec les activités cliniques menées par l'équipe 2 ;
- excellente structuration clinico-biologique

▪ Points faibles et risques liés au contexte :

Le comité d'experts n'identifie pas de faiblesse.

▪ Recommandations :

La multiplicité des cibles et des pistes explorées nécessitera, soit de renforcer certains groupes, soit de définir des priorités en fonction de l'avancée des projets.

Équipe 2 :

Innovation thérapeutique médico-chirurgicale de l'hypertension artérielle pulmonaire

Nom du responsable : M. Olivier SITBON et M. Elie FADEL

Effectifs

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | 6 | 10 |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | | 1 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 11 | 13 |
| 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) | 2 | 3 |
| TOTAL N1 à N6 | 19 | 27 |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 2 | |
| Thèses soutenues | 2 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | | |
| Nombre d'HDR soutenues | 1 | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 8 | 13 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Il s'agit incontestablement d'une production de qualité excellente, linéaire au cours du précédent quadriennal. Les publications sont présentes dans les meilleures revues généralistes cliniques et biologiques et les journaux les plus remarquables des spécialités respiratoires, cardiovasculaires et de chirurgie thoracique y compris dans le domaine de la transplantation clinique et expérimentale. On note ainsi : New England J Med (4), Ann Intern Med (1), Lancet (1), Circulation (12), AJRCCM (12). La reconnaissance internationale de l'équipe est affirmée par 97 articles de revue et 47 éditoriaux. La plupart de ces publications sont directement issues de l'équipe dont les signataires sont en position soit de premier soit d'auteurs seniors. Les collaborations sont souvent avec des groupes prestigieux du domaine. Les avancées majeures sont dans les domaines du suivi longitudinal d'une cohorte unique au monde de patients HTAP, des études cliniques rigoureuses de médicaments de l'HTAP, de l'apport d'une meilleure connaissance de la maladie veino-occlusive et du rôle des médicaments dans l'apparition d'HTAP. Cette équipe est à l'origine de la mise au point d'un modèle animal d'Hypertension pulmonaire et le développement de techniques chirurgicales de suppléance de la fonction ventriculaire droite à partir de ce modèle.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Il s'agit incontestablement d'une équipe leader mondial dans le domaine des maladies vasculaires pulmonaires alliant des expertises médicales, physiologiques, de réanimation et de chirurgie thoracique. Ils ont continué à augmenter le nombre d'investigateurs seniors en recrutant deux PUPH et un MCUPH et assurer le transfert harmonieux de direction entre les générations. Les groupes médicaux et chirurgicaux sont des pionniers dans le domaine vasculaire pulmonaire. Le groupe chirurgical a une expertise unique dans la chirurgie de la maladie thromboembolique pulmonaire et une activité d'enseignement largement reconnue sur les deux rives de l'atlantique. L'équipe est à l'origine du réseau français de pathologie vasculaire pulmonaire qu'elle coordonne avec un suivi d'une cohorte unique et parfaitement caractérisée ; ils sont membres fondateurs de l'association internationale : CTEPH association. Tous les membres sont impliqués dans les organisations nationales, européennes et internationales du domaine des maladies vasculaires pulmonaires et de la chirurgie vasculaire pulmonaire y compris la transplantation. Ils ont ainsi participé de façon majeure au dernier congrès mondial sur l'HTAP et aux nouvelles recommandations internationales pour le diagnostic et le suivi. Le passage de témoin entre les générations s'effectue sans baisse du rayonnement et de l'attractivité académique des structures, dans lesquelles, la formation à la recherche clinique médicale et chirurgicale sont des réalités quotidiennes dans l'excellence.

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

L'équipe est parfaitement insérée dans le domaine des relations avec les institutions sociales avec un partenariat très fort avec les associations de patients atteints d'HTAP au niveau national et au niveau du conseil scientifique de l'association internationale et un effort continu pour améliorer la prise en charge globale de ces patients.

L'expertise nationale est largement reconnue en particulier par une audition à l'assemblée nationale sur le problème des HP induites par les médicaments et la prévention des risques futurs. Les médecins et chirurgiens sont très impliqués au niveau de leurs institutions hospitalières (le directeur de l'équipe est vice-président du conseil scientifique de l'APHP), universitaires (le directeur de l'équipe est vice doyen de l'université Paris Sud) ; l'équipe est reconnue au niveau de l'INSERM et dans les relations de transfert technologique (présentation au forum Inserm-Entreprises de 2013). Le suivi de la cohorte HTAP nationale a reçu une labellisation ISO 9001 pour ses activités dans le domaine de la santé, de la recherche et de l'éducation. Le directeur de l'équipe est l'éditeur en chef de l'European Respiratory Journal (2013-2017), un des trois meilleurs journaux du domaine respiratoire au monde et il a été nommé président du comité de rédaction des nouvelles recommandations internationales de PH à apparaître en 2015 par les sociétés européennes de pneumologie et de cardiologie.

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

NA (décrit au niveau de l'unité)

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Tous les enseignants-chercheurs participent à des formations dans l'École Doctorale et participent à d'autres formations spécifiques nationales et internationales. Il faut souligner l'aura de l'école de chirurgie thoracique qui a un programme de formations incluant des chirurgiens nord-américains. Un séminaire de recherche de l'ERS a été retenu sur l'effort dans les maladies vasculaires pulmonaires pour l'année 2014. Un programme de e-learning sur l'HTAP est en cours de réalisation. Le directeur de l'École Doctorale souligne l'excellence du terrain de stage et l'absence de problèmes particuliers au niveau des masters et des doctorats. Les étudiants scientifiques et médecins soulignent la bonne ambiance, l'encadrement constant et les aides à l'épanouissement personnel et à la promotion des travaux (clarté des positions dans les publications), aide pour présentation des travaux au niveau des congrès nationaux et internationaux, discussion du futur des chercheurs et des médecins en amont de la complétion des travaux. Il existe un réel sentiment d'appartenance à l'équipe et une compréhension des problématiques de chacun entre cliniciens et scientifiques.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet s'inscrit dans la continuité des thématiques fortes de l'équipe avec intégration des chirurgiens thoraciques et d'un groupe de physiologistes réanimateurs spécialistes de la défaillance cardiaque droite aiguë. Les projets sont intégrés et ils s'appuient en grande partie sur des financements et une masse critique d'investigateurs.

Il est remarquable de noter la pérennité des projets sur le suivi clinique et épidémiologique des patients atteints de PH en relation avec des nouvelles options thérapeutiques. Les projets chirurgicaux et en réanimation envisagent des prises en charge innovantes des défaillances aiguës d'HP et de nouvelles interventions pour correction des HP souvent dans la perspective d'une transplantation.

Il faut mettre en exergue la bonne collaboration avec l'équipe physiopathologie (1) dans une démarche translationnelle à partir de besoins non remplis et de focalisation sur des mécanismes originaux. Le modèle d'HTAP induite par les médicaments représente un modèle remarquable intégrant une démarche de modélisation qui peut permettre une accélération des découvertes dans ce domaine. Les projets chirurgicaux sont adossés aux modèles animaux avec une réelle volonté de réaliser des innovations technologiques rapidement applicables en pathologie humaine.

Conclusion

▪ **Points forts et possibilités liées au contexte :**

- cette équipe est incontournable dans son domaine au niveau international et sa cohésion et son dynamisme doivent représenter un exemple pour la recherche pneumologique ;
- qualité et dynamisme des investigateurs ;
- cohérence de la direction de l'équipe et des projets ;
- aura internationale de la clinique à la recherche clinique et technologique y compris en réanimation et en chirurgie ;
- interaction forte avec l'équipe de physiopathologie et intégration naturelle entre chercheurs et cliniciens.

▪ **Points faibles et risques liés au contexte :**

Le comité d'experts n'identifie pas de point faible à cette équipe.

▪ **Recommandations :**

Il conviendra d'être attentif à la bonne intégration du groupe de réanimation dans cette équipe.

5 • Déroulement de la visite

Date de la visite

Début : Mardi 14 janvier 2014 à 08H00

Fin : Mardi 14 janvier 2014 à 16H00

Lieu de la visite

Institution : Centre Chirurgical Marie Lannelongue

Adresse : 133 Avenue de la Résistance, 92350 Le Plessis-Robinson

Locaux spécifiques visités :

La visite s'est passée essentiellement dans l'auditorium principal de Marie Lannelongue. Deux des experts (M. Bruno CRESTANI et M. Laurent NICOD) avaient visité les laboratoires lors de la fondation de l'unité Inserm. Ceux-ci s'étaient avérés bien agencés et offrir un site propice à la recherche en cours.

Déroulement ou programme de visite

| | |
|---------------|---|
| 08H00 | Accueil du comité d'experts par le directeur et les membres du projet |
| 08H15 à 08H30 | Réunion à huis clos des membres du comité d'experts et du Délégué Scientifique (DS) de l'AERES (Salle 1) |
| 08H30 à 08H45 | Introduction par le DS et présentation du comité d'experts (Salle René Sauvage) |
| 08H45 à 10H30 | Exposés scientifiques et discussion (Salle René Sauvage) |
| 08H45 à 09H00 | Présentation par le porteur de projet (M. Marc HUMBERT, PUPH1) |
| 09H00 à 09H45 | Présentation par les membres de l'équipe 1 (M ^{me} Sylvia COHEN-KAMINSKY, DR2) |
| 09H45 à 10H30 | Présentation par les membres de l'équipe 2 (M. Olivier SITBON, PUPH2) |
| 10H30 à 11H00 | Pause-café |
| 11H00 à 12H00 | Réunions des membres du comité d'experts et du DS Avec consécutivement : - les chercheurs et enseignants-chercheurs (Salle 1) - les doctorants et post-doctorants (Salle 1) - les ingénieurs, techniciens et administratifs (Salle 1) - les tutelles (Salle 1) (Rencontres en l'absence du porteur de projet) |
| 12H00 à 12H30 | Rencontre avec le porteur de projet (Salle 1) |
| 12H30 à 12H45 | Rencontre avec la direction de l'École Doctorale (Salle 1) |
| 12H45 | Déjeuner |
| 13H00 à 16H00 | Réunion du comité d'experts et du DS. Rédaction du rapport (Salle 1) |
| 16H00 | Fin de la réunion et départ |

Points particuliers à mentionner

La visite était parfaitement organisée avec des présentations claires, circonstanciées et logiquement agencées assurant une bonne compréhension des acquis des groupes de chacun de ceux-ci.

Les interviews ont été très plaisantes avec une expression de la plupart des personnes rencontrées de façon spontanée et montrant un très bon esprit à tous les niveaux.



6 • Observations générales des tutelles

Le Président de l'Université Paris-Sud

à

Monsieur Pierre GLAUDES
Directeur de la section des unités de recherche
AERES
20, rue Vivienne
75002 Paris

Orsay, le 20 mars 2014

N/Réf. : 64/14/JB/LM/AL

Objet : Rapport d'évaluation d'unité de recherche
N° S2PUR150007525

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le 27 février dernier, le rapport d'évaluation de l'unité de recherche Hypertension artérielle pulmonaire : physiopathologie et innovation thérapeutique– n° S2PUR150007525 et je vous en remercie.

L'université se réjouit de l'appréciation portée par le Comité sur cette unité et prend bonne note de ses suggestions.

Vous trouverez en annexe les éléments de réponse de Monsieur Marc HUMBERT, Directeur de l'unité de recherche.

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


UNIVERSITÉ
PARIS
SUD
Jacques BITTOUN
Président
Téléphone 300
91405 ORSAY cedex

DÉPARTEMENT DE
RECHERCHE MÉDICALE
UMR – S 999

*Hypertension Artérielle
Pulmonaire
Physiopathologie et
Innovation Thérapeutique*

PROFESSEUR MARC HUMBERT
DIRECTEUR



Centre Chirurgical
Marie Lannelongue
133 Avenue de la Résistance
92350 Le Plessis-Robinson
France
Tél : +33 (0)1 40 94 25 12
Fax : +33 (0)1 40 94 25 22
marc.humbert@abc.aphp.fr

Le Plessis Robinson, le 12 Mars 2014,

Madame, Monsieur,

Nous avons bien pris connaissance du rapport du Comité d'Experts AERES concernant l'Unité de Recherche mixte INSERM/Université Paris-Sud (UMR_S 999 : Hypertension artérielle pulmonaire: physiopathologie et innovation thérapeutique)

Nous tenons tout d'abord à remercier les membres du Comité pour leurs commentaires constructifs très encourageants qui sont pour nous une source de motivation supplémentaire. Nous avons été très heureux de lire que les experts n'ont identifié aucun point faible ou risque lié au contexte. Ce message très fort est une source supplémentaire de satisfaction.

Vous trouverez ci-dessous une brève réponse aux deux recommandations du Comité.

- Le comité d'experts encourage la poursuite de la dynamique de l'unité au plan scientifique et humain et suggère de porter un soin particulier à la réussite de l'intégration de l'UPRES 4533. Il conviendra d'être attentif à la bonne intégration du groupe réanimation dans l'équipe 2.

Nous sommes très sensibles à vos encouragements et souhaitons effectivement poursuivre sur notre lancée tant sur le plan scientifique, en conservant un leadership international dans nos domaines d'expertise, mais aussi au plan humain, en portant une attention toute particulière à l'enrichissement personnel et à la promotion professionnelle des personnels IATOS, étudiants, post-doctorants, chercheurs et enseignants chercheurs de notre unité mixte de recherche. Dans ce contexte nous ne doutons pas de l'importance de l'intégration harmonieuse des membres de l'UPRES EA 4533 qui rejoignent notre groupe après des années de collaboration et de projets communs. Nous serons très attentifs à cette bonne intégration à l'équipe 2.

Les points positifs suivants doivent être notés:

- 1- Le directeur de l'EA4533 de 2006 à 2014 collabore avec les équipes constitutives de l'UMR_S 999 depuis 15 ans. Cette collaboration a donné lieu à de nombreuses publications dans des revues de fort facteur d'impact. De plus, des travaux de recherche communs sont actuellement en cours de réalisation concernant la physiopathologie hémodynamique de l'HTAP, enrichissant de fait la diversité des approches translationnelles de l'Unité.
- 2- Les interactions cœur-poumons sont la principale thématique de l'équipe de réanimation médicale qui souhaite rejoindre l'Unité. De plus, les travaux de recherche menés par les étudiants en Master 2 affectés dans le cadre strict de l'EA4533 ont porté sur les interactions entre le ventricule droit et la circulation pulmonaire. Ces éléments soulignent la proximité des recherches des deux groupes et la logique de leur rapprochement.
- 3- Dans le cadre des projets de recherche clinique, les services de réanimation médicale et de soins intensifs pneumologiques sont au même étage du même site hospitalier et collaborent déjà étroitement sur

le plan clinique. Ils ont déjà des projets de recherche clinique en cours sur l'HTAP et son retentissement hémodynamique.

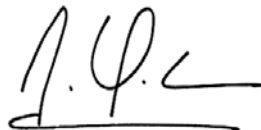
- 4- Le service de réanimation médicale appartient déjà au DHU TORINO dirigé par le directeur de l'UMR_S 999.
- 5- Dans une démarche commune, les services de réanimation médicale et de pneumologie ont décidé de se regrouper au sein du même Pôle Hospitalo-Universitaire à partir du mois de juin 2014, ce qui témoigne de la volonté bilatérale de travailler ensemble et d'avoir des projets communs.

- Le comité d'experts a indiqué aux membres de l'équipe 1 que la multiplicité des cibles et des pistes explorées nécessitera, soit de renforcer certains groupes, soit de définir des priorités en fonction de l'avancée des projets.

Ce point est effectivement important et nécessite une attention particulière de la direction de l'unité et des différents membres de l'équipe. Comme souligné dans le rapport du comité d'experts, les voies physiopathologiques évaluées par l'équipe 1 sont originales et prometteuses. Nous avons la chance de bénéficier d'un fort soutien de nos tutelles ce qui a permis le recrutement des personnels nécessaires au développement de nos axes de recherche. Par ailleurs, nous disposons de contrats de financement et du fort soutien du LabEx LERMIT et du DHU TORINO pour mener à bien ces projets dans les 5 années. Enfin, notre politique de formation et de promotion devrait permettre le recrutement de plusieurs chercheurs et enseignants-chercheurs au cours des prochaines années afin de renforcer l'équipe.

Nous tenons encore une fois à remercier le Comité d'experts pour son évaluation de notre projet et pour ses recommandations qui nous permettront d'améliorer encore la compétitivité internationale de notre groupe.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos sentiments les meilleurs.



Pr Marc Humbert
Directeur UMR_S 999

marc.humbert@bct.aphp.fr

Tel: +33 1 40 94 25 12

Portable: +33 6 20 47 47 33