



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur  
l'unité :

Institut du Thorax (IdT)

sous tutelle des  
établissements et organismes :

Université de Nantes

INSERM

CNRS

Janvier 2011



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

Section des Unités de recherche

## Rapport de l'AERES sur l'unité :

Institut du Thorax (IdT)

sous tutelle des

établissements et organismes :

Université de Nantes

INSERM

CNRS

Le Président de l'AERES

**Didier Houssin**

Section des unités  
de recherche

Le Directeur

**Pierre Glorieux**

Janvier 2011



## Unité

Nom de l'unité : Institut du Thorax

Label demandé : UMR CNRS, UMR\_S INSERM

N° si renouvellement : UMR\_S 915

Nom du directeur : Hervé LE MAREC

## Membres du comité d'experts

### Président :

M. Jean François ARNAL, Université de Toulouse 3

### Experts :

M. François CAMBIEN, Université Paris 6,

M. Xavier COLLET, Université de Toulouse III,

M. Bruno CRESTANI, Université Paris 7

M. Paul FRENSEN, Université d'Anvers,

M. Christophe HEYMES, Université de Toulouse III

M. Marc HUMBERT, Université Paris 11

M. Frédéric JAISSER, Université Paris 6 (CSS Inserm)

M. Thierry PEDRAZZINI, Université de Lausanne

M. Michel VIVAUDOU, Université de Grenoble I

Mme Dominique SIGAUDDO, Université de Lyon (CNRS)

## 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. Jacques GIRARDEAU, Université de Nantes

M. Raymond BAZIN, INSERM

M. Alain DOUCET, CNRS

M. Thierry BIAIS, CHU

M. Francis YGUEL, Directeur Général du PRES

## 1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

L'évaluation s'est déroulée les 20 et 21 janvier 2011 dans les locaux de l'Institut du Thorax. Les exposés ont été organisés de manière à permettre aux experts de poser toutes les questions voulues et obtenir des réponses approfondies. Les experts se sont entretenus avec tous les personnels de l'unité et ont pu obtenir tous les éclaircissements souhaités. L'équipe de direction a parfaitement organisé les deux jours de visite de l'unité et a ainsi facilité, au mieux, le travail des experts.

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

L'UMR S 915 dirigée par M. Pierre Pacaud est issue de l'UMR\_S 533 dirigée par Denis Escande, créée en janvier 2000, et renouvelée en janvier 2004 elle-même issue du CJF 96-01 créé en 1996. Il s'agit d'une structure qui est passée de 9 ETP en 1996 à près de 140 ETP en 2010. L'UMR\_S 915 fait partie d'un ensemble de soins, d'enseignement et de recherche, "l'Institut du Thorax", créé en 2004 par une convention passée entre l'INSERM, l'université et le CHU de Nantes. En 2006 cette structure a été labellisée CTRS. La croissance de la structure a été assurée par un développement interne ainsi que par l'arrivée régulière de nouveaux groupes (les deux derniers - 2008 et 2010- étant actuellement des équipes ATIP/Avenir).

Les grands domaines de recherche de l'institut du thorax concernent la génétique des maladies cardiovasculaires, les facteurs de risques cardiovasculaires et thoracique (métabolisme, hypertension, asthme) et les biothérapies (thérapie cellulaire et nano vecteurs). Les 8 équipes de l'unité de recherche bénéficient de l'appui de 5 plateformes dont 3 sont labellisées Ibisa.

- Equipe de Direction :

La direction est assurée par M. Pierre Pacaud jusqu'à fin 2011 et sera, dans le nouveau projet, assurée par M. Hervé Le Marec qui est, avec Denis Escande (disparu prématurément) un des 2 artisans de la création et de la montée en puissance de l'Unité/ Institut du Thorax (IdT).

- Effectifs de l'unité :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	16	20
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	15	15
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	13	10
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	18,8	21,4
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	26,6	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	34	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées		27



## 2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global sur l'unité:

La demande de recréation de l'UMR-S915 s'inscrit dans la dynamique des projets précédemment menés par l'unité. La politique scientifique a conduit à revoir l'organisation de l'unité qui est maintenant constituée de 8 équipes (dont deux équipes Avenir ou ATIP/Avenir)

- 1- Cardiac diseases and sudden death (Flavien Charpentier),
- 2- Signaling and hypertension (Gervaise Loirand),
- 3- Genetics of hereditary diseases (Jean-Jacques Schott),
- 4- Genetic variability and sudden death (Richard Redon ATIP/Avenir),
- 5- Molecular investigations in dyslipidemia (Philippe Costet),
- 6- Bronchial diseases and allergies (Antoine Magnan),
- 7- Integrative genomics and human diseases (Rémi Houlgatte),
- 8- Innovations in biotherapy (Bruno Pitard).

L'IdT a créé et coordonne cinq plateformes (ouvertes sur l'extérieur), rattachées à l'IFR26: Transcriptome (Remy Houlgatte), Sequencing/genotyping (Richard Redon), Mass spectrometry/lipids (Michel Krempf), Functional exploration (CARDIEX) (Pierre Pacaud) et le CIC Thorax-CRB (Patricia Lemarchand).

Les 8 groupes et les 5 plateformes proposent des programmes de recherche intégrant dans leurs démarches, la recherche clinique, la génomique avec l'identification de gènes responsables de maladies et leurs interactions, la physiologie moléculaire cellulaire et intégrée permettant la compréhension des mécanismes moléculaires, des voies de signalisation et de remodelage, la conception des nouveaux outils thérapeutiques, leurs applications chez l'animal et le transfert vers l'homme. Très souvent, l'articulation recherche/soin ou encore laboratoire/clinique, est basée sur un binôme chercheur/clinicien.

La direction de l'UMR\_S915 et ses structures transversales (secrétariat général et staff administratif, Lab manager, Grant manager, biostatistiques, management de la qualité...) ont pour objectif de faciliter le travail des responsables d'équipes et des chercheurs. La direction, aidée par le comité scientifique, coordonne les équipes pour :

- consolider les structures et les avancées scientifiques de ces dernières années
- coordonner les projets des équipes ainsi que les coopérations.
- favoriser le développement de structures transversales et de projets innovants (centre de ressources biologiques de l'ensemble santé, projet de cohortes GenHi En Santé) et participer à la dynamique de l'ensemble sciences et santé de Nantes.

L'ambition est de contribuer au développement d'une médecine préventive et thérapeutique personnalisée, et l'IdT se positionne nettement dans ce sens.

- Points forts :

Le porteur de projet est l'un des 2 principaux artisans de la création et de la montée en puissance de l'Unité/ Institut du Thorax (IdT) ; sa légitimité et sa grande connaissance des différents acteurs et partenaires ont permis d'assurer une très bonne cohérence au projet. Le projet démontre un souci de l'articulation recherche/soin ou encore laboratoire/clinique ; cette articulation est souvent fondée sur un binôme chercheur/clinicien.

L'unité développe une recherche internationalement reconnue, notamment sur les thèmes suivants :

- Les canaux ioniques cardiaques (principalement sodique et potassiques), génétique des arythmies et des pathologies valvulaires (approche géo-familiale très originale et puissante).
- L'activité de RhoA et hypertension artérielle.
- La PCSK9, protéase codée par un nouveau gène clé dans l'hypercholestérolémie familiale,



Cette notoriété acquise en 15 ans a permis au groupe d'attirer de nouveaux scientifiques de haut niveau dans des domaines nécessitant d'être développés au sein de l'IdT : la génomique avec la venue de R. Redon, l'épidémiologie génétique avec la venue de C. Dina et les maladies respiratoires avec celle de A. Magnan. Leur intégration rapide est apparue comme une réussite très remarquable. Ainsi, la constitution de nouveaux groupes de recherche dans les domaines jugés clefs pour l'avenir font partie des éléments importants de la politique de l'IdT. L'attraction de nouveaux chercheurs de haut niveau en particuliers les responsables de l'équipe 6 en 2008 et celui de l'équipe 4 en 2010. Leur intégration rapide est apparue comme une réussite très remarquable.

La production scientifique est l'un des points forts de l'unité : 402 articles ont été publiés dans la période 2005-2010 dans des journaux ayant un Facteur d'Impact moyen de 7.3 ; 130 de ces 402 publications sont signées en position clé par les membres de l'IdT, 25 publications correspondent au top 1% des citations des sciences de la vie.

L'unité a su mettre en place de très bonnes ressources humaines et financières, du fait d'une excellente participation à des programmes internationaux (1 FP7, 2 réseaux transatlantiques Leducq) ou nationaux (nombreux contrats ANR...), et d'un soutien très fort des tutelles et des partenaires : Université, CHU, INSERM, CNRS, Région . La politique de recherche et d'affectation des moyens est pertinente, en particulier grâce à la présence de « Lab manager » et de « Grant manager », la Fondation GenaVie, proche de l'IdT, permet de financer de nouveaux projets à hauteur de 200 k€ par an.

- **Points à améliorer et recommandations :**

Le projet d'épidémiologie génétique géographique permettra au groupe d'occuper une position unique en France et dans le monde qui devrait garantir des travaux scientifiques de haut niveau pour les années à venir. Le comité insiste sur la nécessité, pour les différents partenaires impliqués dans la recherche génétique et génomique au sein de l'IdT, d'apparaître vis-à-vis de l'extérieur comme un ensemble intégré, ce qui correspondrait à la réalité et permettrait une visibilité accrue.

Le directeur et les chercheurs du groupe sont convaincus à juste titre de la nécessité de mettre en place une structure informatique, bioinformatique et biostatistique en correspondance avec l'ambition des projets de génomique initiés. Cet aspect du projet devra être mené à bien dans le prochain quadriennat.

L'IdT doit poursuivre son effort de recrutement / d'attraction ; en particulier :

- d'un chercheur statutaire dans l'équipe 6.
- de plusieurs bioinformaticiens
- de post-doctorants, si possibles étrangers

Une hiérarchisation des priorités devrait être établie, notamment sur des thèmes où la compétition internationale est très forte : en particulier sur les thématiques portant sur les cellules iPS, cellules mésenchymateuses et l'excrétion transintestinale du cholestérol (TICE).

- **Données de production :**

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	35
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	6
A3 : Taux de producteurs de l'unité [A1/(N1+N2)]	35/35
A4 : Nombre d'HDR soutenues	9
A5 : Nombre de thèses soutenues	36



### 3 • Appréciations détaillées :

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

La pertinence et originalité des recherches, qualité et impact des résultats.

L'équipe « Cardiopathies » de l'exercice précédent, déjà dirigée par Flavien Charpentier s'est subdivisée en Equipe 1 « Maladies Cardiaques et Mort Subite » (Flavien Charpentier) focalisée sur les aspects fonctionnels, tandis que la génétique/bioinformatique est désormais conduite dans les nouvelles équipes 3 (JJ Schott) et 4 (R Redon).

Les thèmes de recherche, présents et passés, sont centrés autour de l'étude des canaux ioniques cardiaques (principalement sodique et potassiques), une thématique pour laquelle l'unité est au premier plan national et international. L'équipe a conduit des travaux originaux sur la génétique des arythmies (syndrome de repolarisation précoce, syndrome de Brugada, syndrome du QT long) et sur les pathologies calcifiantes des valves aortiques et le prolapsus mitral. Il faut noter en particulier, en 2007, la découverte du premier gène impliqué dans une dystrophie valvulaire non syndromique (la filamine A). R. Redon amène son expérience riche de 5 ans au centre Sanger de Cambridge et une notoriété internationale grâce à ses travaux sur la variabilité des variants de structures par approche CGH-array.

L'équipe « Facteurs de risque » (Gervaise Loirand) s'est focalisée sur les mécanismes responsables de la régulation de l'activité de RhoA dans les cellules musculaires lisses et leur altération dans des pathologies comme l'HTA, l'hypertension pulmonaire et le diabète. Ces travaux seront poursuivis dans l'équipe 2 « Signalisation et Hypertension ». La productivité, l'originalité de la recherche ainsi que de la visibilité nationale et internationale de cette équipe sont excellentes. P. Costet, nouveau responsable de l'équipe 5 « Investigations moléculaires des dyslipidémies » dirige ce thème depuis plusieurs années ; il s'est distingué dans les recherches concernant PCSK9, protéase codée par un nouveau gène clé dans l'hypercholestérolémie familiale. Le gène codant pour cette protéase a été découvert en France grâce à un réseau national concernant les dyslipidémies.

L'équipe « Génomique et de Biothérapies » dirigée par R. Houlgatte, se perpétue avec l'équipe 7 « Génomique intégrative des maladies ». Sa compétence est largement reconnue au niveau international ; cette équipe a favorisé le développement rapide de très nombreux projets de recherche dont certains ont été traités par la plateforme de génomique ou de bio-informatique.

Enfin, Bruno Pitard s'autonomise en une nouvelle équipe 8 « Innovations en biothérapies » (12 ETPs et un fort soutien technique).

- **La quantité et qualité des publications, communications, thèses et autres productions.**

Le dynamisme et l'originalité des programmes de recherche de l'unité sont attestés par la quantité et la qualité des publications des membres de l'unité. D'après les données fournies par l'INSERM (réactualisées lors de la visite), 402 publications pour la période 2005-2010 sont parues dans des journaux ayant un Facteur d'Impact moyen de 7.3. Dans 130 de ces 402 publications, l'unité était soit la seule structure impliquée, soit occupait la place de leader du projet.

La production annuelle de l'IdT est ainsi en moyenne de 60 publications dans la période 2005-2010. Cette production représente 10% des publications et 22% des citations du domaine Biomédical des structures implantées à Nantes. Les publications des chercheurs reçoivent en moyenne 23 citations (supérieur à la valeur moyenne des autres chercheurs du domaine biomédical avec une adresse Nantes), 12 de ces publications ont au moins 100 citations. 25 publications (près de 7%) sont dans le corpus des publications au Top 1% de citations mondial attestant d'une grande visibilité des travaux ; 16 sont publiées dans des journaux prestigieux (IF>20) : New England Journal of Medicine, Physiological Reviews, Nature, Nature Genetics, Nature Medicine, Science.

Enfin, très bonne participation aux congrès et à la formation de doctorants (en moyenne 10 thèses soutenues par an, cf. infra).



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

Le niveau de reconnaissance des différents chercheurs va de bonne à excellente ; on relève de nombreuses invitations à des manifestations internationales, et la participation des membres de l'unité à l'organisation de plusieurs réunions. Les équipes 2, 3 et 4 ont, en particulier, un niveau de reconnaissance international remarquable dans leurs domaines respectifs. Enfin, signalons l'attribution du Prix Apollinaire Bouchardat 2009 attribué à Bertrand Cariou et du Prix Jean-Paul Binet 2008 à Hervé Le Marec.

La capacité de recrutement ou de promotion (INSERM : 2 CR1 1 DR1; CNRS : 2 CR2 et 1DR2; université : 1MCU-PH, 3PU-PH, 2MCF) est très bonne. Au cours des quatre dernières années, l'unité s'est enrichie de deux nouvelles équipes :

La première « Respiratory diseases » (Antoine Magnan) est une équipe Avenir (2008-2012). Sa création, très soutenue par l'IdT et par le CHU, correspond à une volonté forte de la direction de l'IdT de développer une recherche expérimentale et clinique dans le domaine de la pneumologie. L'équipe développe des projets de recherche translationnelle sur le rôle de lymphocytes CD8+ dans l'asthme et la transplantation pulmonaire. L'implantation cette équipe jeune et très dynamique dans l'IdT, en synergie avec les immunologistes du site, est une grande réussite.

La seconde, Genetic variations and cardiac sudden death (Richard Redon) est une équipe ATIP/Avenir créée en 2010 dont l'objectif est d'identifier de nouvelles mutations associées à un risque élevé de mort subite cardiaque.

L'engagement de l'unité dans la recherche translationnelle et la mise en place de projets assurant la continuité entre la recherche fondamentale et la recherche clinique a permis à 5 chercheurs et à 4 cliniciens de l'unité de bénéficier de « Contrats d'interface » Inserm/CHU de Nantes. Il faut signaler à cette occasion un soutien tout à fait remarquable (et rare) du CHU, qui octroie au titre de la recherche clinique des « Contrats d'interface » sur les fonds MIGAC/MERRI associés à un poste d'ingénieur contractuel. Le principal point faible à noter en terme d'attractivité est représenté par le fait que les doctorants, post-doctorants et étudiants sont essentiellement français (sur 30, seulement 2 doctorants étrangers, 1 post-doctorant australien).

Excellente capacité à obtenir des financements externes : L'institut du thorax a participé très activement à la création du pôle de compétitivité Atlanpole Biothérapies (dont la mission est d'aider au développement et à la valorisation de nouvelles approches thérapeutiques de biothérapies) et depuis lors à sa gouvernance. Patricia Lemarchand est membre du Conseil d'Administration du pôle depuis 2005 et Bruno Pitard du Comité de labellisation des projets depuis 2009. La participation à des programmes internationaux (1 FP7, 2 réseaux Leducq) ou nationaux (nombreux contrats ANR...) est remarquable, donnant accès à des collaborations lourdes avec des laboratoires européens et américains. Budgets de fonctionnement importants : 2,5 millions d'€/ an (hors salaire), la dotation récurrente ne représentant que 20% du total. La Fondation GenaVie permet de consacrer 200 k€ par an aux nouveaux projets.

La valorisation des recherches est globalement très bonne : 7 brevets et 4 extensions internationales, création de 3 sociétés : Laennec Tek 2002-2007, avec reprise du personnel par la plateforme Cardix, InCellArt (nanovecteurs) en 2005 et Genenext en 2011.

Excellentes conditions de travail : actuellement dans 2300 m<sup>2</sup> d'un bâtiment neuf sur 2 étages (1 étage pour les plateformes, et un étage pour les équipes). Afin d'apporter aux équipes de l'unité un support technique efficace, compétitif et organisé, l'IdT a créé et coordonne cinq plateformes Transcriptome, Sequencing/genotyping, Mass spectrometry/lipids, Functional exploration (CARDIEX) et le CIC Thorax-CRB. Trois d'entre elles sont labellisées "BiogenOuest" et deux appartiennent aux GIS IBISA. Cette organisation en plateforme a été accompagnée par le recrutement d'un assistant ingénieur (Cnrs), d'un ingénieur de recherche (Cnrs), et de trois techniciens en expérimentation animale (2 Inserm, 1 Cnrs).





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

D'une manière générale, l'ensemble du personnel est satisfait de l'organisation de l'unité et de la gouvernance.

L'ensemble du personnel chercheur et enseignants-chercheur s'est montré enthousiaste quant aux conditions générales d'exercice de leur activité dans la structure ainsi que l'aide apporté par leurs tutelles (Université de Nantes) pour favoriser le temps recherche. Les jeunes chercheurs apprécient le fonctionnement et le soutien de la structure en termes de financement de « mises en route » des projets qui permet d'attendre l'autonomie de financement (ANR...).

L'ensemble du personnel Ingénieur, technicien et personnels administratif est heureux de travailler et vivre au sein de l'IdT. Il semble qu'environ 50% soit actuellement rémunéré sur CDD, ce qui amène à la demande habituelle de création supplémentaire de postes statutaires ou CDI. Le personnel est convié aux réunions, a accès aux diverses formations et participent aux tâches d'intérêt collectif. Une évaluation annuelle a été mise en place avec les chefs d'équipe et les primes sont attribuées en fonction de la qualité des résultats, de la surcharge de travail de l'existence de missions exceptionnelles. La politique de titularisation du Centre de Recherche est claire et admise par l'ensemble du personnel : les CDD les plus anciens sont prioritaires. Deux points mériteront une attention particulière :

- Le manque de personnel administratif, puisque ce dernier doit également gérer les contrats de recherche, de recrutement de personnel et la gestion des plateformes.
- L'hétérogénéité de gestion des signatures des publications scientifiques, dont la décision appartient aux chefs d'équipes. Dans certaines équipes, les ingénieurs ou techniciens n'apparaissent que dans les remerciements, tandis qu'ils cosignent les articles dans d'autres équipes, ce qui pourrait avoir un impact en terme de promotion.

Une trentaine d'étudiants (7 post-doctorants et 25 doctorants) ont été rencontrés, tous (sauf un médecin) étaient issus de cursus scientifiques. Le sentiment global est excellent et aucun point négatif n'a été soulevé pendant l'entretien. Les étudiants doctorants sont inscrits à l'Ecole Doctorale Biologie Santé. Tous les étudiants sont financés, environ 40% par des bourses du ministère, les autres par des bourses associatives (VLM, AFM) ou provenant de la Région, et enfin 2 doctorants bénéficient d'un contrat CIFRE. Les étudiants se considèrent comme bien encadrés. L'école doctorale a mis en place des formations spécifiques obligatoires d'anglais. Tous les étudiants signent leurs articles en première position et ont accès à des congrès en France (notamment GRRC, J2R) ou à l'étranger. La règle d'une durée maximale de la thèse de 3 ans est appliquée (d'autant plus facilement qu'un article soumis est suffisant pour soutenir la thèse). Comme souvent, ils envisagent soit une carrière de chercheur en EPST, d'enseignant chercheur dans l'université ou dans le secteur privé.

Le nombre de doctorants est en bonne adéquation avec le nombre de chercheurs encadrant, tandis qu'il existe un déficit relatif de post-doctorants, malgré des ressources financières favorables. Des efforts devraient être entrepris attirer davantage de post-doctorants Français ou étrangers.

L'implication de l'IdT dans l'enseignement et la formation s'est accentuée au cours des quatre dernières années, dans les cursus médicaux et scientifiques. Elle comprend notamment : la direction de deux programmes de Master 2, la coordination et la participation des enseignant-chercheurs et des chercheurs de l'unité à de nombreux parcours de Master 1, l'accueil et la formation « par la recherche » de nombreux stagiaires (3-4 étudiants de L2, 10-12 de Master 1 chaque année) et la formation de doctorants (en moyenne 10 thèses soutenues par an).

Animation scientifique : Les membres de l'unité participent tous les vendredis aux séminaires de l'unité ; une fois par mois le séminaire est en anglais. Organisation d'une « Ecole d'automne de l'Institut », avec un nouveau thème cardiovasculaire chaque année. L'U 915 a mis en place une réunion d'échange avec le centre de recherche cardiologique de Lausanne destinée aux doctorants, qui fonctionne depuis 2 ans, avec réunion annuelle soit à Nantes soit à Lausanne.

- **Appréciation sur la stratégie scientifique et le projet : cf. page 5-6**



## 4 • Analyse de l'équipe 1

- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :  
Maladies Cardiaques et Mort Subite. M. Flavien Charpentier
- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan (ETP)	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	6 (2.6)	3 (1.1)
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	7 (6.7)	6 (5.3)
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	2 (1)	1 (0.5)
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	9 (7.2)	7 (4.6)
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	2 (1.3)	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	9	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	10	6

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

L'équipe 1 « Maladies Cardiaques et Mort Subite » est issue du redécoupage, logique, de l'équipe « Cardiopathies » de l'exercice précédent, également dirigée par Flavien Charpentier. Cette équipe se focalise sur les aspects fonctionnels, alors que la recherche génétique/bioinformatique est désormais conduite au sein des nouvelles équipes de JJ Schott et R Redon. Ses thèmes de recherche, présent et passé, sont centrés autour de l'étude des canaux ioniques cardiaques (principalement sodique et potassiques), une thématique pour laquelle l'unité est au premier plan national et international.

Le bilan de l'ancienne équipe « Cardiopathies » est excellent tant sur la qualité scientifique que la production.

Dans le périmètre actuel, l'équipe affiche 10 chercheurs statutaires correspondant à 7 ETP. Elle dispose de 7 ITA contribuant à moins de 5 ETP. Si l'on restreint le bilan à ces 10 chercheurs, on constate une production scientifique abondante de très bonne qualité. La majeure partie des publications est issue de collaborations. Les publications de recherche primaire (hors revues) issues de travaux conduits entièrement ou majoritairement au sein de l'équipe sont au nombre de 13, un chiffre honorable sans être exceptionnel pour le nombre de statutaires, dans des revues bonnes à très bonnes, fondamentales (J Biol Chem, Biophys J, J Physiol) et plus spécialisées (Circulation Research, J Am Coll Cardiol, Brit J Pharmacol).



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

L'équipe proposée inclut des chercheurs aux compétences reconnues internationalement, reconnaissance attestée par de nombreuses collaborations nationales et internationales dont la pertinence est largement validée par des publications communes, le grand nombre de revues/chapitres invités et les multiples articles en collaboration. Les financements sont nombreux et diversifiés (français et européens) et assurent un fonctionnement confortable et pérenne.

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

L'équipe propose une stratégie scientifique claire, déclinée sous la forme de 5 projets :

Canal Nav1.5 : structure, fonction et implications dans les arythmies et les cardiomyopathies (collaborations internes avec les équipes de génomiques/bioinformatique de l'unité)

Il s'agit de poursuivre et d'étendre les travaux existants sur les canalopathies cardiaques (QT long, syndrome de Brugada, cardiomyopathie dilatée) liées au canal sodique Nav1.5. Deux objectifs principaux sont décrits :

1) Une meilleure compréhension de la régulation de la protéine Nav1.5 par l'étude de son environnement cellulaire ; non seulement son activité canal mais aussi son expression, le trafic de la protéine, les modifications post-traductionnelles induites. L'équipe envisage des recherches de partenaires par des approches classiques et moins classiques comme la protéomique par spectrométrie de masse. Cette partie du projet permettra notamment de répondre à une question originale sur le rôle éventuel de Nav1.5 sur le remodelage cardiaque et en particulier sur le développement de la fibrose.

2) Une étude des changements structurels observés dans les cardiomyopathies dilatées liées à Nav1.5, changements qui pourraient être liés à des phénomènes autres que la simple altération d'activité électrique. Cette étude reposera sur l'étude de souris transgéniques incorporant des mutations pathologiques du gène SCN5A codant pour Nav1.5.

Canaux ioniques : de la biophysique au patient (collaboration interne avec l'équipe de Bruno Pitard pour la vectorisation de peptides)

Ce projet poursuit les travaux sur les mécanismes moléculaires de la dépendance au voltage des canaux K<sup>+</sup> ; les travaux seront étendus aux canaux Na<sup>+</sup>, Nav1.5 et Nav1.4. Des peptides, mimant des boucles cytoplasmiques de ces canaux, potentiellement capables de moduler l'activité des canaux, seront testés sur des modèles animaux en vue d'une utilisation thérapeutique. Les résultats déjà acquis semblent très prometteurs puisqu'ils permettent de moduler et/ou de restaurer l'activité canalaire très fortement modifiée dans les pathologies cardiaques. Reste à améliorer maintenant le mode de vectorisation et/ou d'injection (collaboration avec B. Pitard) afin de pouvoir valider les hypothèses in vivo.

Pacemakers biologiques (collaboration interne avec Bruno Pitard pour la vectorisation non-virale)

L'idée est de créer par expression persistante de protéines hétérogènes, canaux et récepteurs, des îlots de cellules modifiées capables de restaurer un rythme cardiaque approprié surtout dans le cadre de blocs auriculo-ventriculaires. Cette technique originale, validée antérieurement chez la souris avec les canaux HCN1-HCN2, sera améliorée par coexpression d'un canal calcique CaV1.3 et testée sur un modèle canin plus proche de l'homme. En parallèle, une approche alternative de reprogrammation par expression du facteur de transcription Tbx3 sera explorée.

Insuffisance cardiaque :

Il s'agit de continuer le programme commencé il y a plusieurs années sur les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, principalement le sous-type  $\beta_3$ , dans 2 modèles expérimentaux, l'intoxication à la doxorubicine et l'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée. Le principal atout de cette partie du projet a été la création d'un rat transgénique surexprimant le récepteur  $\beta_3$  au niveau de l'endothélium et qui semble présenter les caractéristiques cardiaques de l'insuffisance diastolique à fonction systolique préservée que l'on rencontre chez l'homme. Ce modèle devrait permettre de mieux connaître cette pathologie et de définir les voies de signalisation impliquées.



### Cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites (iPS) comme modèles cellulaires des arythmies cardiaques (collaboration interne avec Bruno Pitard pour les iPS)

Cette partie du projet s'appuie sur une technologie nouvelle dont le développement implique plusieurs équipes du centre: la production de cardiomyocytes à partir d'iPS. A l'aide de cette technologie, le responsable de ce projet prévoit de produire des cardiomyocytes dérivés d'iPS à partir de fibroblastes de patients présentant des arythmies cardiaques afin de pouvoir observer chez l'homme les modifications d'activité des canaux et les gènes impliqués. Cette approche pourrait également permettre de valider les peptides précédemment développés. Malgré une forte concurrence internationale, ce projet s'inscrit dans une politique forte et prioritaire du centre de développement technologique et devrait donner des résultats assez rapides (une technicienne est en cours de formation dans une équipe parisienne maîtrisant la technique des iPS).

- Conclusion :

- Avis global sur l'équipe :

La force de l'équipe repose sur deux atouts: D'une part, l'équipe possède des compétences exceptionnelles en électrophysiologie cardiaque, depuis l'étude structure-fonction de canaux recombinants - une thématique populaire à l'étranger mais relativement délaissée en France - à la régulation et au trafic de canaux dans leur environnement natifs. L'équipe s'appuie et utilise à bon escient l'environnement unique de l'Institut du Thorax qui lui donne accès à des généticiens, bioinformaticiens, cliniciens, et lui permet de proposer des projets ambitieux allant du patient aux mécanismes intimes des protéines membranaires, canaux et récepteurs.

Les projets de l'équipe sont bien équilibrés entre des approches traditionnelles et peu risquées et des stratégies innovantes d'utilisation de techniques émergentes (bioartificial pacemaker, iPS), plus risquées mais à fort potentiel.

- Points forts et opportunités :

L'équipe est formée de personnels compétents dont les domaines d'expertises sont variés et complémentaires. L'équipe joue un rôle leader national et européen dans les relations génotype/phénotype des canaux ioniques cardiaques ; elle entretient des interactions étroites entre le fondamental et la clinique.

L'équipe bénéficie d'une bonne intégration dans l'environnement pluridisciplinaire de l'Institut du Thorax et dans la communauté internationale, démontrée par les multiples collaborations internes et externes. La planification des projets est assez claire, elle inclue une dose d'innovation par utilisation de techniques émergentes (pacemaker bioartificiel, iPS). L'équipe a enfin démontré ses capacités à obtenir des financements à l'échelle nationale, européenne, et extra-européenne.

- Points à améliorer, risques et recommandations :

L'intégration du projet 4 sur les récepteurs dans la stratégie de l'équipe mériterait d'être améliorée. Les compétences en électrophysiologie moléculaire sont un atout majeur de l'équipe et il conviendra de le préserver ; l'objectif affiché de recruter un jeune électrophysiologiste pour renouveler l'équipe est à encourager.

Pour maintenir la visibilité de l'équipe et préserver sa capacité à obtenir des subventions, un effort particulier est souhaitable pour améliorer la qualité et la quantité des publications.



## 5 • Analyse de l'équipe 2

- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :  
Signalisation et Hypertension. Gervaise Loirand
- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan (ETP)	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	11 (5,1)	4 (1,8)
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	5 (4,1)	2 (1,8)
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	2 (0,5)	1 (0,2)
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	5 (3,2)	2 (1,3)
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	1 (1)	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	8 (8)	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	8	4

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Cette équipe est composée de deux chercheurs scientifiques (1 DR2 et 1 CR1 INSERM) et de 5 enseignants-chercheurs (2 PU-PH, 3 MCU-PH). Un nouveau chercheur (CR1 Inserm) et un enseignant-chercheur ont récemment été recrutés au sein du groupe, illustrant l'attractivité et la compétitivité de l'équipe.

Ces 4 dernières années l'équipe s'est focalisée sur les mécanismes responsables de la régulation de l'activité de RhoA dans les cellules musculaires lisses et leur altération dans des pathologies comme l'hypertension artérielle (HTA), l'hypertension pulmonaire et le diabète. Le contrôle de RhoA, via Arghgef1, est essentiel au développement de l'HTA induite par l'angiotensine II (AngII) ; l'équipe a identifié Arghgef1 comme une cible potentielle pour le traitement de l'HTA. De plus l'équipe a montré que les souris KO pour Arghgef1 sont résistantes à l'hypertension induite par l'AngII, par le fructose et que, de plus, elles ne développent pas de résistance à l'insuline ni de dyslipidémies. L'équipe a montré que, sous l'activation par l'AngII, SHP2 déphosphoryle transitoirement et inactive RhoGAP p190A augmentant ainsi l'activité de RhoA. L'équipe a aussi identifié la SLK (Ste20-related kinase), une protéine sous-jacente au récepteur AT2 de l'angiotensine qui phosphoryle et inactive RhoA. Ainsi tous ces éléments de régulation (activation/inactivation) de RhoA ont été mis en évidence et leurs analyses fonctionnelles et moléculaires seront approfondies dans le projet de recherche.



Collectivement, depuis 2006, ce groupe a produit 19 publications de haut niveau et a été associé à 5 autres publications en collaboration. L'équipe a, en particulier, publié en 2010 un article dans la revue Nature Medicine, et déposé un brevet. La production scientifique de l'équipe est bonne avec un impact facteur qui progresse. Les experts soulignent un bon équilibre entre la production originale propre de l'équipe, en position de leader, et la production en collaboration. Plusieurs articles ont fait l'objet de commentaires éditoriaux dans Circulation Research, Amer J Physiol et Nature Medicine. Une production régulière de revue démontre la reconnaissance internationale du chef d'équipe et de ses collaborateurs.

Le groupe a également été en mesure d'augmenter ses financements par la création de plusieurs partenariats industriels et par l'obtention de plusieurs contrats de recherche (ANR, FRM, PHRC, FP7). Ceci démontre la capacité du groupe à attirer, gérer et exploiter les investissements extérieurs.

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

La responsable de l'équipe a été invitée à donner 23 conférences, elle est membre de l'editorial board de ATVB et présidente du GRRC.

La visibilité à long terme de l'équipe et de son projet de recherche est renforcée par l'intégration de nouveaux chercheurs (1 CR1 Inserm bénéficiant d'un contrat ANR « jeune chercheur ») et 1 MCU, auquel il faut ajouter un chercheur post-doctorant Australien. Par ailleurs, un ancien doctorant de l'équipe est en stage post-doctoral en Grande Bretagne ; il travaille sur la relation entre la mécanosensibilité et RhoA. Ce post-doctorant devrait revenir dans l'équipe et concourir aux concours des EPST.

L'équipe a une excellente capacité à financer ses études. Depuis 4 ans, elle bénéficie de 13 contrats : 2 avec la FRM, 4 contrats ANR dont un contrat « jeune chercheur », 1 contrat PNR Inserm, 1 avec la région, 3 contrats industriels, 1 contrat européen FP7 et 1 contrat clinique soutenu par le PHRC. De 2006 à 2010, ces contrats représentent un total de 1397 K€ ; les contrats en cours jusqu'en 2013 représentent une somme de 1000 K€.

Le programme soutenu par la fondation Leducq, le PHRC et le FP7 concernent la recherche sur la metformine et son application dans l'hypertension pulmonaire.

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

Le projet de recherche est ambitieux et reste très focalisé sur l'implication de la voie de régulation de RhoA comme déterminant de l'hypertension artérielle.

L'équipe bénéficie de son expertise, et de sa renommée pour mener à bien ce projet. Cardiex est une plateforme technique qui est à la disposition de l'équipe qui bénéficie de son savoir-faire. La conduite de nouveaux projets à par de jeunes chercheurs montre le dynamisme et le développement de l'équipe.

Le risque potentiel repose sur le développement de nouveaux antihypertenseurs, une classe thérapeutique « saturée » ; cependant, l'industrie pharmaceutique semble intéressée par ce projet ; ce qui est de bon augure.

- **Conclusion :**

Le comité note une excellence en termes de la productivité scientifique, de l'originalité de la recherche ainsi que de visibilité nationale et internationale de l'équipe. Ce groupe semble jouer un rôle croissant au sein de l'unité de recherche tant en raison de sa contribution de haute qualité scientifique que de son activité de recherche étroitement liée aux besoins médicaux.

Les experts soulignent l'originalité de la thématique de cette équipe, et de sa position de leader international dans le domaine. L'attractivité de l'équipe pour de nouveaux jeunes chercheurs participe à la constitution de cette équipe jeune en harmonie thématique.

L'équipe est leader dans sa thématique de recherche, démontre une forte capacité de financement de ses recherches fondamentales et appliquées et une excellente capacité de valorisation des travaux de recherche par des publications et un brevet européen.

Le projet de recherche ambitieux et maîtrisé s'intègre parfaitement dans la thématique de l'unité et apparaît être moteur.



## 6 • Analyse de l'équipe 3

- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :  
Génétique des maladies héréditaires. **Jean Jacques Schott**
- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan (ETP)	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	4 (1.7)	4 (1.1)
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1 (0.9)	2 (1.3)
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	1 (0.5)	1 (0.5)
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	3 (1.7)	4 (2.6)
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	2 (2)	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	4	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées		6

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

Le groupe de J.J. Schott faisait précédemment partie de l'équipe 1 « Cardiopathies », dirigée par F. Carpentier. Il a conduit au cours des dernières années des travaux originaux portant sur la génétique des arythmies (syndrome de repolarisation précoce, syndrome de Brugada, syndrome du QT long) et sur les pathologies calcifiantes des valves aortiques et le prolapsus mitral. Il faut signaler, en particulier, la découverte en 2007 du premier gène impliqué dans une dystrophie valvulaire non syndromique (la Filamine A FLNA). Ces travaux qui placent le groupe de J.J. Schott sur le front de la recherche dans ces domaines d'importance majeure pour la santé (mort subite, insuffisance cardiaque, cardiopathies congénitales) ont été publiés dans d'excellents journaux.

Collectivement, depuis 2006, ce groupe a produit 120 publications, dont une moitié en position principale, souvent dans les meilleurs journaux de la spécialité (6 Circulation, 3 JACC, 1 Eur Heart J, 1 Circ Res, beaucoup de journaux d'électrophysiologie..) et a été associé (collaboration) à un nombre impressionnant publications de génétique de facteur d'impact majeur (8 Nat Genetics, 2 PloS Gen, 3 Nature, 1 Nat Med, 1 JCI,...). Cette production régulière et soutenue démontre la reconnaissance internationale du chef d'équipe et de ses collaborateurs.

En outre, comme on le verra dans la partie « projet », ces recherches ont permis de mettre en place une infrastructure très originale pour le recrutement des familles et des patients.



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

Le groupe bénéficie d'une grande notoriété internationale dans le domaine de la génétique des arythmies et des pathologies valvulaires, qui lui a permis d'obtenir des contrats importants en particulier deux réseaux transatlantiques Leducq portant sur la mort subite et sur la pathologie mitrale, qui formalisent des collaborations lourdes avec des équipes Nord-américaines de haut niveau. En outre plusieurs contrats ANR (2), PHRC (4) et FRM (2) ont été obtenus.

Cette notoriété a permis au groupe d'attirer de nouveaux scientifiques dans des domaines nécessitant d'être développés au sein de l'IdT, un travaillant dans le domaine de la génomique et un autre dans celui de l'épidémiologie génétique.

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

L'équipe 3 est divisée en 3 sous-thèmes portant respectivement sur la génétique des pathologies valvulaires cardiaques, la génétique des cardiopathies congénitales et l'utilisation/développement de nouveaux outils en épidémiologie génétique.

Les travaux de l'équipe ont permis la caractérisation génétique de familles affectées de pathologies valvulaires et rythmiques, à partir de l'identification de multiples cas géographiquement « co-localisés ». La stratégie de l'IdT dans les prochaines années, en termes de recrutement de familles et de cas sporadiques, repose sur une systématisation de l'exploitation de cette agrégation locale de pathologies, très commune dans les régions de l'ouest de la France et qui, dans de nombreux cas, est d'origine génétique. Une stratégie a été élaborée qui a conduit au dépôt d'un projet très intéressant dans le cadre de l'appel d'offre « Cohorte » et d'une composante du projet de laboratoire d'excellence proposé par l'IdT. Il faut signaler que ce type de stratégie en génétique humaine est très opportun, étant donnée la possibilité d'utiliser les puces de génotypage à haute densité pour caractériser le degré de proximité génétique des individus en absence de données généalogiques.

Une telle approche géo-familiale au sein de l'IdT constitue une stratégie très originale et puissante dont la faisabilité et la capacité de découverte reposent sur l'expérience déjà acquise par le groupe, l'implication forte des cliniciens et des médecins généralistes des régions concernées, et le renforcement en méthodologie biostatistique, bioinformatique et génomique apporté par l'arrivée récente de deux nouveaux chercheurs.

Le couplage envisagé d'une approche familiale et populationnelle justifie également pleinement les extensions envisagées vers les études d'association pan-génomiques (GWAS). De vastes cohortes de patients déjà constituées (valvulopathies) vont permettre, dès 2011, la réalisation de telles études ; une plateforme de génotypage Affymetrix de dernière génération a été mise en place au sein de l'IdT à cet effet. Les financements de ces GWAS sont en partie obtenus au travers de réseaux Leducq ; cependant, des fonds complémentaires devront être trouvés. Une plateforme informatique a également été mise en place et les compétences requises en biostatistiques sont apportées par l'un des deux nouveaux arrivants. Ce dernier, qui vient de rejoindre l'IdT, était précédemment dans une unité de Lille au sein duquel il réalisait l'analyse des données de GWAS. Au sein de l'équipe 3, il jouera un rôle important pour l'application et le développement des outils statistiques requis par les analyses génomiques de populations présentant des agrégations locales de pathologies.

Le 3ème thème de l'équipe est un projet collaboratif portant sur les cardiopathies congénitales qui va bénéficier des infrastructures en place et des compétences rassemblées au sein de l'IdT. La constitution des cohortes de patients porteurs de tétralogie de Fallot, de coarctation de l'aorte et de transposition des grosses artères est en cours dans le cadre de collaboration nationales. L'absence de grandes familles et l'application des approches pangénomiques imposent de poursuivre le recrutement et de l'étendre pour obtenir des effectifs suffisants.

- **Conclusion :**

- **Points forts :**

Le comité d'experts a apprécié très positivement les travaux antérieurs de ce groupe, son programme pour les prochaines années et sa stratégie raisonnée d'extension par le recrutement en particulier de deux nouveaux chercheurs. Le projet d'épidémiologie génétique géographique permettra au groupe d'occuper une position unique en France et dans le monde qui devrait garantir des travaux scientifiques de haut niveau pour les années à venir.





- Points faibles et recommandations :

Le comité insiste sur la nécessité pour les différents partenaires impliqués dans la recherche génétique et génomique au sein de l'IdT d'apparaître vis-à-vis de l'extérieur comme un ensemble intégré, ce qui correspondrait à la réalité et permettrait une visibilité accrue. Les chercheurs du groupe sont d'autre part convaincus à juste titre de la nécessité de mettre en place une structure informatique, bioinformatique et biostatistique en correspondance avec l'ambition des projets de génomique initiés. Une telle structure a été proposée dans la demande de laboratoire d'excellence de l'IdT et les responsables de l'Université, du PRES et de l'hôpital que nous avons entendus sont également convaincus de la nécessité de répondre à ce besoin.

## 7 • Analyse de l'équipe 3

- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :  
Equipe ATIP Avenir, Variations génétiques et mort subite. **Richard Redon**
- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	Nouvelle équipe	1 (0.2)
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)		1 (1)
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)		1 (1)
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)		
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)		
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)		
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées		2

Equipe récemment créée dans le cadre d'ATIP - Avenir, ce qui impose une personnalisation du rapport surtout dans sa partie qualité scientifique.



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

R. Redon est un excellent chercheur qui a effectué sa formation post-doctorale de 2005 à 2009 au centre Sanger de Cambridge après avoir réalisé sa thèse à Strasbourg. Il a acquis une notoriété internationale grâce à ses travaux sur la variabilité des variants de structure par une approche « CGH-array ». Ses qualités sont attestées par une série d'excellents articles dans les meilleurs journaux de génétique : signataire en position clé (1er auteur Nature 2006, dernier auteur Genome Res 2008 mais aussi d'un JACC en 2010) et souvent associé dans des journaux prestigieux (2 Nature, 1 Science, 3 Nat Genet, Am J Hum Genet,...).

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

Il s'agit d'une équipe ATIP-Avenir récemment créée pour développer un programme sur la génétique de la mort subite, cette création justifie son autonomisation dans l'IdT. Cette jeune équipe présente une potentialité d'extension importante ; elle est très liée aux autres équipes de l'IdT en particulier celle dirigée par J.J. Schott avec laquelle elle partage de nombreuses problématiques et besoins. La thématique développée sur la génétique de la mort subite constitue également un sujet de santé publique majeur.

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

Une grande partie des commentaires concernant l'équipe de J.J Schott est également pertinente pour cette équipe ; R. Redon a, en particulier, contribué de façon importante au montage de la proposition de constitution de cohorte. La génétique/génomique de la mort subite est un domaine d'étude difficile qui peut être approché par l'étude de patients présentant une pathologie rythmique cardiaque les exposant à un risque élevé de mortalité. L'approche proposée s'appuie sur des travaux antérieurs réalisés au sein de l'IdT, en particulier au travers des bio-collections réalisées pour le syndrome de Brugada, le syndrome de repolarisation précoce et la mort subite extra-hospitalière sans déterminants connus. Les collections réalisées dans ces domaines sont parmi les plus importantes au monde. Des collaborations sont maintenues avec le Centre Sanger et les techniques récentes de génomique à haut débit sont sollicitées, en particulier les analyses par CGH-arrays et le séquençage exomique par des approches NGS.

- **Conclusion :**

- **Points forts :**

Il s'agit d'une jeune équipe à fort potentiel, parfaitement intégrée dans son nouvel environnement qui va valoriser les bio-ressources déjà mises en place par l'IdT dans le domaine de la mort subite et contribuer à la mise en place de nouvelles ressources. Cette équipe va être un élément essentiel dans l'introduction des technologies génomiques et informatiques de dernière génération au sein de l'IdT.

- **Points faibles et recommandations :**

Cette équipe a souhaité s'individualiser et y a même été structurellement contrainte du fait de son statut ATIP Avenir. Elle devra s'étoffer rapidement pour pouvoir faire face à la concurrence internationale, et devra s'articuler étroitement en particulier avec l'équipe 7 (R. Houlgatte).



## 8 • Analyse de l'équipe 5

- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :  
Investigations moléculaires des dyslipidémies. **M. Philippe Costet**
- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	Nouvelle équipe	1 (0,5 ETP)
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)		3 (3)
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)		2 (0.6)
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)		2 (1,7)
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)		
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)		
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées		4

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Cette équipe est issue de la scission de l'équipe 2 (Risque vasculaire) dirigée par G. Loirand ; son activité scientifique au cours des 4 dernières années a été tout à fait performante. Au cours de ces années, P. Costet a dirigé un thème déjà bien identifié sur les dyslipidémies, lipoprotéines et métabolisme du cholestérol dans lequel il a su montrer ses compétences. Malgré une très rude compétition dans ce domaine, il s'est distingué dans les recherches concernant PCSK9, protéase codée par un nouveau gène clé dans l'hypercholestérolémie familiale. Le gène codant pour cette protéase a été découvert en France grâce à un réseau national concernant les dyslipidémies. Un membre hospitalo universitaire de l'équipe est co-signataire de cette découverte, publiée en 2003 dans Nature Genetique. L'étude de cette protéine a été immédiatement poursuivie dans des équipes internationales de très haut niveau. Son porteur a su sans aucun doute se positionner très rapidement en étudiant la fonction et la régulation de cette protéine dans différents tissus. IC a parfaitement réussi dans ce projet comme le traduisent ses publications et ses interventions dans des congrès internationaux malgré la compétition dans cette thématique de recherche.

La production scientifique de l'équipe est bonne à très bonne et a donné lieu à plusieurs articles de revue d'excellent niveau international (Physio Rev IF=37, Pharmacol Ther IF=9, Trends Endocrinol Metab IF=7, Trends Biochem Sci IF=14,1) et à 30 articles originaux, soit signés en position clé par l'équipe (18, dont 16 ayant un IF>4,5 incluant 2 ATVB, PNAS, Diabetes) ou seulement cosignés (12). Sur le plan de la valorisation, On note un brevet. Le porteur a aussi su développer un projet de physiologie intégrée, portant sur le rôle de PCSK9, au travers d'un contrat d'interface avec le CHU de Nantes.



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

Trois axes de recherche sont prévus :

- L'axe PCSK9 s'inscrit dans la continuité des travaux initiés par P. Costet avec une orientation sur les effets du stress oxydatif sur les régulations de cette protéase.

- Un deuxième axe porte sur la recherche des acteurs permettant l'excrétion transintestinale du cholestérol (TICE). C'est un sujet très compétitif dont l'enjeu est essentiel puisqu'il pourrait permettre de développer de nouvelles cibles pharmacologiques contre les hypercholestérolémies. L'équipe a su trouver les compétences technologiques indispensables à la réalisation de ce programme de recherche en la personne d'un CR1 INSERM récemment recruté. Il s'agit d'un projet émergent qui nécessitera un fort soutien de l'équipe comme le montrent déjà les financements demandés et ceux obtenus.

- Un troisième axe se rapporte à la génétique du cholestérol LDL (hypo et hyper) et sur la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques. La recherche de nouveaux gènes impliqués dans l'hypercholestérolémie s'appuie sur une recherche clinique de très bon niveau développée par deux chercheurs hospitalo-universitaires

Ces trois axes thématiques de recherche ont été présentés comme trop indépendants les uns des autres et devraient démontrer plus d'interaction dans leur réalisation.

Enfin des travaux collaboratifs entrepris avec l'équipe de G. Loirand sont tout à fait originaux et novateurs puisqu'ils ont permis de montrer que des souris invalidées pour Arhgef1 et soumises à un régime riche en fructose sont alors résistantes à l'HTA, mais aussi résistantes à l'hypercholestérolémie. Il est important de poursuivre cette collaboration afin d'en approcher les mécanismes.

Ces différents projets de recherche ont pour la plupart obtenus des financements (ANR, FRM, ALFEDIAM, NSFA, PHRC) ou sont en cours de demande (initial Training Network Grant dans le programme Marie Curie ; CARDIOGATE, ANR « jeune chercheur », Fondation Leducq).

- **Conclusion**

- **Avis global sur l'équipe :**

Il s'agit d'une jeune équipe équilibrée et complémentaire en terme de compétences de chercheurs et de cliniciens ; cette équipe a un fort potentiel de recherche translationnelle.

- **Points forts et opportunités :**

Les experts relèvent de très bons projets à partir de concepts originaux ayant un fort potentiel de développement et de valorisation.

- **Points à améliorer, risques et Recommandations :**

Compte tenu du nombre de thématiques abordées, les effectifs ne seront pas suffisants et le nombre de étudiants et post-doctorants devra être accru.



## 9 • Analyse de l'équipe 6

- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :  
Equipe AVENIR Maladies bronchiques et allergies. **Antoine Magnan**
- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet (ETP)
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	Nouvelle équipe	2 (0.7)
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)		0
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)		3 (0.45)
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)		4 (3.5)
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)		
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)		
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées		1

Equipe Avenir, ce qui impose une personnalisation du rapport focalisé sur le porteur du projet.

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

L'équipe a été créée en 2008, à l'arrivée d'Antoine Magnan (mutation de Marseille à Nantes). Celui-ci bénéficie d'un contrat AVENIR 2007, récemment reconduit (Novembre 2010) pour 2 ans supplémentaires. Il n'y avait pas auparavant de recherche respiratoire expérimentale dans l'IdT. Cette création ex nihilo explique un nombre de publications encore relativement faible. Cependant, l'équipe a développé et su valoriser très rapidement un modèle pertinent d'asthme allergique chez la souris, avec sensibilisation percutanée et provocation par voie respiratoire par *Dermatophagoides farinae* (un allergène majeur chez l'asthmatique) par des collaborations fructueuses avec une équipe de Nice (Nature Medicine 2010) et avec une de Toulouse (Am J Respir Crit Care Med 2010).

En outre, l'équipe a créé plusieurs cohortes de patients atteints de pathologies respiratoires chroniques :

- 1) Asthme sévère pour l'étude du rôle des lymphocytes CD8,
- 2) Cohorte nationale de transplantés pulmonaires (COLT),



Elle développe deux nouvelles cohortes régionales :

- 1) Allergies alimentaires et respiratoires (REAL), et
- 2) Aspergillose broncho-pulmonaire allergique.

Ces cohortes constituent un outil de recherche exceptionnel pour l'avenir.

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

L'équipe s'est nettement étoffée par rapport à sa création avec notamment le recrutement d'un chercheur post-doctorant, de deux étudiants en thèse, de deux techniciens et d'un ingénieur d'étude, ainsi que par la participation de personnels hospitaliers et hospitalo-universitaires. Cette croissance a été possible du fait d'un soutien local très fort à la fois en moyens financiers et en personnel, soutien qui se prolonge par le recrutement annoncé d'un second PU-PH de pneumologie en 2013. Au total, l'équipe a réussi son intégration dans l'IdT, mais persiste le besoin de recruter au moins un chercheur statutaire.

Dans les 3 dernières années, l'équipe a bénéficié de financements publics et privés considérables atteignant 2,5 Ms€, dont 1,5 Ms € pour la cohorte nationale de transplantation pulmonaire. Le responsable de l'équipe a démontré sa capacité à fédérer autour de lui et sur ses projets des équipes régionales et nationales pour des projets ambitieux. C'est un expert national reconnu en pathologie allergique, notamment respiratoire. Au niveau européen, il participe aux instances de la Société Européenne de Pneumologie (ERS) et de l'Académie Européenne d'Allergie (EAACI).

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

L'équipe développe un projet de recherche translationnelle portant sur l'asthme et les maladies bronchiques, utilisant à la fois des modèles animaux pertinents et des cohortes régionales ou nationales de patients (asthme, ABPA, transplantés pulmonaires, allergie alimentaire). Le travail porte actuellement sur l'effet des déplétions lymphocytaires ciblées dans le modèle d'asthme murin; on peut espérer des résultats significatifs dans ce modèle dans les 12 mois à venir. L'équipe dispose également des souris mutantes LATY136F, obtenues grâce à une collaboration avec l'équipe de Marseille Luminy, qui semblent constituer un modèle potentiel d'asthme non allergique. L'équipe développe un projet de vaccin ADN dirigé contre Der f en collaboration avec l'équipe 8.

L'équipe a développé des collaborations avec les autres équipes de l'IdT pour des projets en interface (traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire avec l'équipe 2 ; cellules souches mésenchymateuses, vaccination anti-allergène avec l'équipe 8 ; génomique intégrative des maladies respiratoires chroniques avec l'équipe 7) et bénéficie des outils d'immunologie et d'interactions scientifiques avec les immunologistes du site Nantais.

Au total, il s'agit d'un projet ambitieux, scientifiquement solide et très bien financé. Le recrutement d'un chercheur statutaire dans les prochaines années est nécessaire à la pérennité de l'équipe.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

Il s'agit d'une équipe jeune et très dynamique qui a réussi son implantation dans l'IdT. Le projet est ambitieux mais les priorités ont bien été mises en exergue lors de la visite.

- **Points forts et opportunités :**

L'équipe dispose de modèles de recherche pertinents, de cohortes de patients originales et d'excellentes collaborations locales et nationales.

- **Points à améliorer, risques et Recommandations :**

Les experts soulignent la nécessité de recruter un chercheur statutaire plein temps. Le niveau de publication devrait s'améliorer dans les années qui viennent avec la stabilisation du groupe et la concrétisation des efforts entrepris.



## 10 • Analyse de l'équipe 7

- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :  
Integrative genomics of human diseases. Remi HOULGATTE
- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan (ETP)	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	1 (0.5)	0
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	2 (2)	2 (2)
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	2 (0.2)	5 (0.6)
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	3 (2.6)	3 (2.6)
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	4 (4)	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	4 (4)	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	2

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Cette équipe, de par son expertise indéniable dans le domaine de la génomique intégrative et de la bioinformatique, a pu offrir à la communauté scientifique un support indispensable à l'analyse de données de plus en plus nombreuses et difficiles à interpréter dans ce nouveau monde des « omics ». De très nombreux projets nécessitent actuellement ce support scientifique qui permettant de traiter et interpréter des masses considérables de données d'expression. Cette stratégie a ainsi permis de développer de nouveaux outils informatiques que l'équipe a mis à la disposition des chercheurs.

Au cours du dernier quadriennal, R. Houlgatte a dirigé l'équipe de Génomique et de Biothérapies. Sa compétence largement reconnue au niveau international a favorisé le développement très rapide de très nombreux projets de recherche dont certains ont été traités par la plateforme de génomique ou de bio-informatique.

Les 34 publications en collaboration de bon niveau, 10 signées en position majeure et 24 réalisées dans le cadre de collaborations, et traduisent la grande diversité thématiques (allant de la thérapie cellulaire à l'analyse et à la classification des lymphomes). Les facteurs d'impact des publications vont de 1 à 10, avec 4 publiés entre 7 et 10 (Circ Res, Neurology, 2 Oncogene) et une majorité entre 3 et 5 (Plos One, Jcmm, BMC Genomics,...).



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

Cette équipe a formé de très nombreux doctorants (13) et encadré 15 étudiants en master. Le nombre de contrats obtenus depuis 2006 est impressionnant et représente plusieurs millions d'euros. Cependant, les contrats propres à l'équipe de recherche et ceux obtenus par la plate-forme ne sont pas clairement identifiés. La multitude de contrats reflète l'attractivité de cette équipe au niveau européen (implication dans un projet STREP FP6, 2006-2009) mais surtout au niveau national avec 10 programmes identifiés depuis 2006.

Le succès de cette équipe s'est vite traduit par la nécessité de créer des start-up (In Cell Art, CIMNA, Genenext).

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

Cette équipe est issue de la scission de l'ex équipe 3 que R. Houlgatte dirigeait et dont les activités scientifiques au cours des 4 dernières années ont été très satisfaisantes.

L'évaluation de la stratégie est compliquée par la nécessité de tenir compte de l'intrication étroite entre activités de plateforme et de recherche. En effet la labellisation IBISA de la plateforme implique une ouverture sur l'extérieur aboutissant à une multiplicité de projets. L'équipe a contribué de manière importante à la mise en place des 2 plateformes, génomique et bioinformatique, et devra poursuivre dans ce sens en collaborant étroitement avec les autres équipes de génétique et génomique de l'IdT (JJ Schott, R. Redon).

L'analyse scientifique détaillée des différents projets est difficile à réaliser du fait de leur spécificité et de leur diversité. La pertinence et la faisabilité de la stratégie sont néanmoins validées puisque les différents projets sont financés et qu'ils s'inscrivent dans la continuité d'une recherche qui a démontré sa productivité en termes de publications scientifiques et de valorisation. Compte tenu des activités de cette équipe, indispensable à l'IdT, le recrutement de bio-informaticiens sera indispensable.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

Les experts reconnaissent à cette équipe un excellent savoir-faire à l'interface de la bio-informatique et de la génomique.

- **Points forts et opportunités :**

Des activités scientifiques de très haut niveau avec un très fort potentiel de valorisation et un rôle essentiel pour les équipes de recherche du centre mais aussi extérieures sont des points forts incontestables.

- **Points à améliorer, risques et Recommandations:**

Les activités très transversales de l'équipe sont la source d'une difficulté de délimitation de son activité scientifique et de celle des plateformes de génomique intégrative et de bio-informatique. Les orientations thématiques dans le cadre de l'IdT gagneraient à être redéfinies. Le recrutement de bio-informaticiens sera rapidement indispensable.





## 11 • Analyse de l'équipe 8

- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :  
Innovations en biothérapies, **Bruno PITARD**
- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	2 (1)	2 (1)
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1 (1)	1 (1)
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	0	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	1 (1)	1 (1)
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	2 (1)	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	4	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	2

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

Le chef d'équipe est un jeune DR2 dont le parcours professionnel original comprend un passage dans l'industrie. Il est notamment créateur d'une start-up. Par ailleurs, il participe comme coordonnateur de plusieurs réseaux de collaboration de haut niveau. Ses financements sont variés et significatifs (FP7, ANR, Biotech, diverses fondations, région). Précédemment impliqué dans l'équipe dirigée par Rémi Houlgatte, il s'autonomise dans la nouvelle organisation avec une équipe comprenant 3,5 ETPs permanents (dont 1 ingénieur) et 7 non statutaires (2 IE, 1 Post Doc et 4 Doctorants).

La recherche du chef d'équipe est réunie sur l'appellation « Génomique et Biothérapies » et s'oriente selon deux axes principaux :

1) le développement de vecteurs non viraux permettant le transfert de matériel génétiques (DNA, RNA, siRNA) et de protéines et,

2) les thérapies cellulaires des maladies cardiaques. Ces deux axes abordent des thématiques d'actualité.

Le groupe développe, plus particulièrement dans le cadre du premier axe de recherche, des techniques innovantes faisant appel à une expérience relativement unique en physicochimie des acides nucléiques et des vecteurs synthétiques (lipides cationique, nanosphères). Cet axe représente la partie plus fondamentale de la recherche de Bruno Pitard. La production est régulière avec plusieurs faits marquants, notamment le développement de nouvelles classes de vecteurs (lipidic aminoglycoside nanocarriers ; PNAS 2007, NAR 2010). Les résultats ont été publiés dans très bons journaux de spécialité (PNAS 2007, NAR 2010, 2007, Hum. Gene Ther. 2009, Int. J. Pharm. 2009, Mol. Ther. 2009, J. Gene Med. 2008, Hum. Gene Ther. 2008, Nano Lett. 2006).



Par ailleurs, l'équipe a développé une recherche translationnelle qui a pour ambition d'évaluer le bénéfice thérapeutique d'un transfert de cellules souches chez des patients ayant subi un infarctus du myocarde. Une première étude (étude BONAMI), récemment publiée dans Eur. Heart J. 2010, a permis de démontrer la faisabilité de l'approche par l'utilisation de cellules issues de la moelle osseuse transférées par injection intra-coronarienne. Une deuxième étude en cours (étude MESAMI) teste le potentiel des cellules souches mésenchymateuses dans l'insuffisance cardiaque. Par ailleurs, ces premières approches devraient constituer la base de développement d'un axe de recherche comprenant dans le futur une composante de recherche plus fondamentale.

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

Le futur responsable d'équipe a démontré une grande capacité à obtenir des financements variés (ANR, FP7, Fondation France, ouest génopole). De plus, ses liens avec la société IN-cellArt, dont il est cofondateur, lui permettent de valoriser plusieurs de ses brevets (2 brevets licenciés à In-cell-ART). Il a encadré cinq doctorants dans le précédent quadriennat ; actuellement 3 étudiants préparent une thèse dans l'équipe. Il conviendra sans doute d'augmenter les possibilités d'encadrement, en particulier en recrutant au moins un autre chercheur statutaire. Actuellement un chercheur post-doctorant travaille dans l'équipe. La visibilité nationale est très bonne et le chef d'équipe a été invité dans des congrès internationaux. Il est membre éditorial du Journal of Current therapy.

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

Le projet développé comporte 4 volets :

- vectorisation pour vaccins ADN : à l'aide de nanosphères
- vectorisation siRNA : synthétiser de nouveaux vecteurs non viraux, en administration orale (en augmentant la perméabilité intestinale),
- production d' « induced Pluripotent Stem Cells » appelé iPS-SAFE, l'objectif étant de sécuriser cette approche thérapeutique.
- greffe de cellules souches mésenchymateuses allogéniques dans l'infarctus aigu du myocarde (protocole MESAMI) après avoir conduit, dans ma même pathologie, un essai collaboratif avec de thérapie cellulaire intracoronaire avec des cellules de moelle osseuse autologue.

Toutes ces thématiques se situent dans des domaines où la compétition internationale est rude. Quel que soit la capacité à mener à bien une entreprise dans ces domaines (cf publications), il apparaît un déséquilibre entre le nombre de permanents (seulement 3,5 ETP) et ces 4 volets qui pourraient chacun occuper la totalité de l'équipe.

- **Conclusion :**

- Avis global sur l'équipe
- Points forts et opportunités :

L'équipe travaille sur des sujets porteurs, à fortes retombées médicales et dont la valorisation potentielle pourrait être très importantes. Le chef d'équipe a fait la preuve de son dynamisme et de sa productivité dans le passé. Les interactions avec son environnement (applications des développements au sein même de l'IdT) et au delà au travers de nombreuses collaborations sont claires et productives ; il existe de bonnes capacités de financement démontrées dans le passé.

- Points à améliorer et risques :

La compétition internationale est très forte sur les sujets de recherche (vecteurs non viraux, iPS, thérapie cellulaire) ; la visibilité internationale du groupe, encore jeune, doit donc encore être développée. La capacité d'encadrement du personnel de l'équipe est limitée au chef d'équipe lui-même ; l'équipe bénéficierait d'un renforcement par un chercheur statutaire.



L'activité de recherche fondamentale s'effectue principalement dans le domaine des vecteurs synthétiques alors que la recherche translationnelle utilise principalement des techniques de thérapies cellulaires. La recherche fondamentale dans le domaine des cellules souches semble assez réduite et ce projet demandera d'acquérir et de développer de nombreuses techniques complémentaires.

▪ **Recommandations :**

Etant donné la compétition internationale dans ce domaine, le déséquilibre entre le nombre de permanents (seulement 3,5 ETP) et le nombre de thématiques apparaît comme le principal risque.

Le projet développé selon deux axes de recherche est très ambitieux. Le projet « vecteurs non viraux » dans son application pour la production de cellules iPS compatibles avec une utilisation en clinique semble particulièrement prometteur. Il serait souhaitable que chacun des axes puisse s'appuyer sur les compétences développées dans l'autre axe de recherche. Ces développements devraient constituer la base d'une composante de recherche plus fondamentale pour la partie « thérapie cellulaire ».

Il est en particulier crucial pour la réussite du projet que le laboratoire acquière l'expertise nécessaire pour maîtriser l'ensemble des étapes permettant, non seulement de générer des iPS, mais également d'induire ces cellules à produire des cellules cardiaques (contrôle de la différenciation).

Dans ce contexte, l'étude des cellules mésenchymateuses semble moins attractive et devrait s'appuyer sur des travaux plus fondamentaux, par exemple sur l'étude de leur potentiel de sécrétion paracrine et sur son intérêt dans la thérapie cellulaire cardiaque. Le projet « thérapie cellulaire » bénéficierait donc probablement d'un recentrage sur les iPS, leur production et leur différenciation en types cellulaires pertinent pour la clinique.

Une hiérarchisation et une concentration nous paraissent nécessaires pour pouvoir envisager d'être réellement compétitif dans un de ces domaines.

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
<b>INSTITUT DU THORAX</b>	<b>A+</b>	<b>A</b>	<b>A+</b>	<b>A+</b>	<b>A+</b>
MALADIES CARDIAQUES ET MORT SUBITE [LE MAREC-CHARPENTIER]	A	A	Non noté	A	A
EXPLORATION MOLÉCULAIRE DES DYSLIPIDÉMIES [LE MAREC-COSTET]	A	A	Non noté	A	A
GÉNOMIQUE INTEGRATIVE ET MALADIES HUMAINES [LE MAREC-HOULGATTE]	B	B	Non noté	B	B
SIGNALISATION ET HYPERTENSION [LE MAREC-LOIRAND]	A+	A+	Non noté	A+	A+
MALADIES BRONCHIQUES ET ALLERGIES [LE MAREC-MAGNAN]	A	A	Non noté	A+	A
INNOVATIONS EN BIOTHERAPIE [LE MAREC-PITARD]	A	B	Non noté	A	A
VARIABILITÉ GÉNÉTIQUE ET MORT SUBITE [LE MAREC-REDON]	A+	B	Non noté	A	A
GENETIQUE DES MALADIES HÉRÉDITAIRES [LE MAREC-SCHOTT]	A+	A+	Non noté	A+	A+

**C1** Qualité scientifique et production

**C2** Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement

**C3** Gouvernance et vie du laboratoire

**C4** Stratégie et projet scientifique



## Statistiques de notes globales par domaines scientifiques (État au 06/05/2011)

### Sciences du Vivant et Environnement

Note globale	SVE1_LS1_LS2	SVE1_LS3	SVE1_LS4	SVE1_LS5	SVE1_LS6	SVE1_LS7	SVE2_LS3 *	SVE2_LS8 *	SVE2_LS9 *	Total
A+	7	3	1	4	7	6		2		30
A	27	1	13	20	21	26	2	12	23	145
B	6	1	6	2	8	23	3	3	6	58
C	1					4				5
Non noté	1									1
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>5</b>	<b>20</b>	<b>26</b>	<b>36</b>	<b>59</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	<b>29</b>	<b>239</b>
A+	16,7%	60,0%	5,0%	15,4%	19,4%	10,2%		11,8%		12,6%
A	64,3%	20,0%	65,0%	76,9%	58,3%	44,1%	40,0%	70,6%	79,3%	60,7%
B	14,3%	20,0%	30,0%	7,7%	22,2%	39,0%	60,0%	17,6%	20,7%	24,3%
C	2,4%					6,8%				2,1%
Non noté	2,4%									0,4%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

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

### Intitulés des domaines scientifiques

#### Sciences du Vivant et Environnement

- SVE1 Biologie, santé
  - SVE1\_LS1 Biologie moléculaire, Biologie structurale, Biochimie
  - SVE1\_LS2 Génétique, Génomique, Bioinformatique, Biologie des systèmes
  - SVE1\_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement animal
  - SVE1\_LS4 Physiologie, Physiopathologie, Endocrinologie
  - SVE1\_LS5 Neurosciences
  - SVE1\_LS6 Immunologie, Infectiologie
  - SVE1\_LS7 Recherche clinique, Santé publique
- SVE2 Ecologie, environnement
  - SVE2\_LS8 Evolution, Ecologie, Biologie de l'environnement
  - SVE2\_LS9 Sciences et technologies du vivant, Biotechnologie
  - SVE2\_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement végétal

Nantes, le mercredi 6 avril 2011

REF : JG/PTi - 2011 RECH N° 351  
SUIVI PAR : Jacques GIRARDEAU  
Objet : Rapport d'évaluation - S2UR120001441  
- INSTITUT DU THORAX - 0440984F

LE PRÉSIDENT

À

Monsieur Pierre GLORIEUX  
Directeur de la section des unités de  
recherche  
AERES

Monsieur le directeur,

Je vous prie de trouver ci-joint les observations de portée générale de Monsieur Hervé Le Marec concernant le rapport d'évaluation de son unité « Institut du Thorax », UMR 915, observations que j'approuve bien évidemment.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le directeur, l'expression de mes sentiments les plus cordiaux.

Pour le Président de l'Université de Nantes  
et par délégation  
Le Secrétaire Général, Directeur Général des Services  
  
Philippe DIAZ



## L'unité de recherche de l'institut du thorax

IRT – UN  
8 quai Moncoussu  
BP 70721  
44007 NANTES Cedex 1  
[www.umr915.univ-nantes.fr](http://www.umr915.univ-nantes.fr)

### UNITÉ INSERM UMR 915

#### DIRECTEUR

Pr Pierre Pacaud

#### ADMINISTRATION

Raïssa Halna du Fretay  
Corinne Mandin  
Anne Mychak  
T. 02 28 08 01 10 / F. 02 28 08 01 30  
[u915@nantes.inserm.fr](mailto:u915@nantes.inserm.fr)



Nantes, 4 avril 2011

### Réponse du Professeur Hervé Le Marec, directeur de l'Unité de recherche de l'institut du thorax à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2012 au rapport de l'AERES sur l'unité UMR\_S915 de l'institut du thorax (Ref/ Pacaud\_B2012-EV-0440984F-S2UR 120001441-R.T)

Nous avons pris connaissance du rapport du comité d'experts AERES concernant la demande de récréation de l'UMR\_S915 de l'institut du thorax.

Nous souhaitons remercier les membres du comité pour le temps qu'ils nous ont consacré en analysant de façon détaillée notre projet, et pour leurs commentaires ainsi que leurs suggestions.

Nos réponses porteront successivement sur l'unité puis sur les équipes 1, 5, 7 et 8. Les équipes 2, 3 et 4 n'ont pas de commentaire particulier, les recommandations concernant les équipes 3 et 4 et se rapportant à l'intégration de la génomique et de la génétique en un groupe à visibilité accrue ont été traitées dans la partie concernant l'unité.

#### Unité UMR\_S 915 de l'institut du thorax

*En ce qui concerne l'unité, le rapport souligne l'enjeu que représente le projet d'épidémiologie génétique, garant de travaux scientifiques de haut niveau pour les années à venir et insiste sur la nécessité d'un ensemble intégré de génétique et génomique.*

L'unité a bien identifié cet enjeu. Pour conforter ce domaine qui bénéficie déjà d'une excellente notoriété internationale, la première étape de sa stratégie a été d'attirer et d'intégrer des chercheurs de haut niveau dans ce domaine (Richard Redon qui a créé l'équipe 4, et Christian Dina qui renforce l'équipe 3). La création très récente d'une équipe ATIP/Avenir (équipe 4) a aidé à l'intégration des nouveaux chercheurs. Celle-ci s'est faite de façon remarquable. La volonté de partager les ressources et les compétences ainsi que de développer la bioinformatique et l'épidémiologie génétique doit aboutir au cours du mandat à un ensemble de recherche de génomique lisible, performant et cohérent.

L'équipe 6 a été créée ex nihilo et bénéficie d'un contrat Avenir. Le recrutement d'un chercheur statutaire est une priorité pour l'année qui vient.

Le comité de visite a souligné l'attractivité de l'unité et ses capacités à attirer des chercheurs de haut niveau. Il a aussi souligné l'engagement du CHU de Nantes dans le soutien à l'accueil de nouveaux chercheurs et la contractualisation sur la recherche translationnelle via les MERRI générées par l'institut du thorax.

En concertation avec le CHU la direction de l'unité soutiendra les actions visant à renforcer les équipes via l'accueil de nouveaux chercheurs et post-doctorants.

- Hiérarchisation des priorités :

Certains aspects comme la problématique des cellules mésenchymateuses (équipe 8) et le TICE (équipe 5) sont traités dans la réponse des équipes.

Le projet iPSC est un projet de l'unité, partagé par plusieurs équipes (équipe 1, équipe 5, équipe 8), il sera piloté par un membre de l'équipe 8, Patricia Lemarchand. Patricia Lemarchand a fédéré les équipes de recherche des sites nantais et angevins et met en place le développement de cette plateforme qui produira des iPS humaines et de rats, au service des projets scientifiques des différentes équipes nantaises et angevines. Cette plateforme sera soutenue par la région des Pays de la Loire ainsi que par le pôle de compétitivité "Atlantpole Biothérapies".

Pour l'unité, un des axes majeurs de ce projet est d'apporter de nouveaux outils cellulaires pertinents et performants pour la recherche translationnelle, du malade au gène, pour aboutir à la compréhension des mécanismes physiopathologiques et revenir aux malades. Le développement de ce projet nécessite la coordination d'une structure de recherche clinique ainsi que de la plateforme de production d'iPS. Pour la réalisation de ce projet l'unité s'appuie sur les compétences des membres de l'équipe 8 (Patricia Lemarchand). L'équipe 8 développera un projet spécifique (iPSSafe) grâce à son expertise dans l'utilisation de nano-vecteurs chimiques.

- Rayonnement scientifique et attractivité :

L'attractivité et le rayonnement scientifique sont attestés par la capacité de l'institut du thorax à recruter et accueillir de nouveaux chercheurs et de nouvelles équipes. Ils sont aussi attestés par le leadership que l'institut du thorax a assuré dans des réseaux transatlantiques d'excellence (3 réseaux Leducq).

Le rayonnement scientifique est aussi caractérisé par l'organisation de conférences internationales et de cycles de formation supérieure. Tous les deux ans l'institut du thorax organise avec le soutien très actif des équipes 1, 3 et 4, le « Denis Escande Symposium, Cardiac arrhythmias » qui réunit à Nantes pendant deux jours les experts mondiaux de la recherche dans le domaine des arythmies cardiaques. Dans le même esprit à l'initiative de l'équipe 5, l'institut du thorax a organisé la première conférence internationale "PCSK9" qui a réuni à Nantes une centaine d'experts académiques et industriels du domaine.

Dans le cadre des formations de haut niveau, nous organisons tous les ans l'école d'automne de l'institut du thorax. Chaque année un thème différent est traité par les experts du domaine. Cette formation, destinée aux jeunes cliniciens et chercheurs, se fait dans le cadre de "master classes" et dans une approche translationnelle, du fondamental aux applications cliniques.

### **Equipe 1**

*Il apparaît dans les commentaires du comité de visite que nous n'avons pas fait apparaître clairement l'intégration des différents projets de l'équipe 1, en particulier ceux portés par Chantal Gauthier.*

Plusieurs projets de l'équipe, l'un porté par Isabelle Baró, les autres par Chantal Gauthier, portent sur l'identification de cibles moléculaires impliquées dans les cardiomyopathies dilatées et l'insuffisance cardiaque. Dans le cadre du réseau EU-FP7 *EuTrigTreat*, le projet porté par Isabelle Baró est focalisé sur le rôle des dysfonctionnements du canal sodique cardiaque Nav1.5 dans la survenue de

cardiomyopathies dilatées : la réussite de ce projet impliquera nécessairement la double compétence de l'équipe, sur les canaux ioniques et les arythmies (Isabelle Baró et Flavien Charpentier), d'une part, et la fonction contractile (Chantal Gauthier), d'autre part. De la même façon, les projets portés par Chantal Gauthier feront appel aux compétences des électrophysiologistes de l'équipe.

Ainsi, l'identification des altérations des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques dans le développement de la cardiomyopathie dilatée secondaire à la chimiothérapie nous conduira à étudier leurs conséquences sur leurs effecteurs comme les canaux ioniques. Le projet sur l'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée (modèle de rat transgénique surexprimant le récepteur  $\beta_3$ -adrénergique dans l'endothélium) s'intéressera non seulement au dysfonctionnement contractile du cœur, mais aussi aux altérations de l'activité électrique. En effet, des études menées chez l'homme rapportent une altération du courant sodique retardé dans l'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée. Le rôle de ce courant dans le développement de l'insuffisance cardiaque dans notre modèle de rat sera caractérisé, en parallèle de sa contribution au développement d'une cardiomyopathie dilatée sur le modèle de souris mutée *Scn5a* <sup>$\Delta$ QKPI+</sup> développé dans le cadre du projet EU-FP7.

Concernant les publications de l'équipe, si l'on considère celles des 10 enseignants-chercheurs et chercheurs statutaires qui composeront la future l'équipe, nous constatons un bon équilibre entre les publications émanant de l'équipe (48%) et les publications résultant de collaborations.

## **Equipe 5**

*Le comité d'experts note que les thématiques de recherche ont été présentées comme trop indépendantes.*

En réalité, ces projets sont bien des axes de recherche et non des thématiques, le mot clef étant "excrétion du cholestérol". Le projet PCSK9 est à l'origine des autres axes de recherche. Ainsi, si le projet TICE a nécessité une phase de mise au point technique, nous avons développé en priorité une étude sur le rôle de PCSK9 et du LDLR dans le TICE à l'aide de nos modèles déjà disponibles. Par ailleurs, la génétique des LDL portera entre autre sur l'identification de nouvelles mutations perte de fonction du gène PCSK9, responsables d'hypobétalipoprotéinémies. Enfin, le développement de protocoles cliniques communs conforte une activité de recherche transversale. Par exemple, le PHRC interrégional 2006 (PI : B Cariou) permet de collecter des biopsies de foie chez des patients obèses bénéficiant d'une chirurgie bariatrique pour étudier PCSK9 mais il permet également, grâce à un amendement du protocole, d'obtenir des explants intestinaux humains utilisés pour l'analyse ex-vivo du TICE dans des chambres de Ussing. L'interpénétration des axes est réelle.

Compte tenu de cette impression de thématiques indépendantes il est fait mention de la nécessité de recruter des étudiants et post-doctorants. L'équipe 5 qui comporte 3 ETP chercheurs et 2 ETP enseignant-chercheurs va effectivement augmenter sensiblement. Nous avons recruté un étudiant en thèse (JM. Berger) et 2 post-doctorants dont un français soutenu par l'Institut Danone (Prix 2010) et un italien qui arrive en juin 2011 (financement FRM). Nous procédons actuellement au recrutement d'un autre post-doctorant canadien (Casimir Akpovi). Enfin, dans le cadre du projet de l'Initial Training Network CARDIOGATE, nous avons requis 1 thésard.



Concernant le TICE, les modèles que nous avons développés nous placent parmi les équipes qui seront incontournables. Ce domaine est compétitif. Bert Groen, spécialiste mondial du TICE nous a rendu visite en Mars 2011 pour une journée de travail. Nous avons identifié les complémentarités existant entre nos 2 équipes. Ceci nous permet d'engager une coopération.

### **Equipe 7**

*Il est sembler que du fait de sa spécificité, l'activité de recherche de l'équipe 7 ait été confondu sur certains aspects avec l'activité de plateforme inhérente aux approches technologiques développées par l'équipe.*

L'activité de plateforme est typiquement une activité de service de complexité variable selon les besoins des équipes demandeuses. A coté de ces activités de plateforme l'équipe 7 développe sa propre recherche et seule sa recherche a été présentée au comité d'experts. Il n'y a pas de confusion entre l'équipe de recherches et les deux plateformes. L'ensemble des thématiques qui ont été présentées sont celles de l'équipe de recherches et sont dirigées chacune par un chercheur de l'équipe. Les contrats présentés sur ces projets sont ceux de l'équipe ; les plateformes ont un budget annuel propre (subventions, facturations, contrats) d'environ 400 k€.

### **Equipe 8**

*le comité de visite souligne "la nécessité d'une hiérarchisation et d'une concentration pour pouvoir envisager d'être réellement compétitif dans un de ces domaines.*

Nous sommes conscients que l'environnement dans lequel l'équipe 8 développe ses projets est très compétitif. Néanmoins, depuis une dizaine d'années, elle a été pionnière dans la découverte de nouvelles classes de vecteurs synthétiques et est reconnue internationalement par son approche originale d'études des relations entre les propriétés physicochimique et l'efficacité de transfection. Certains de ces vecteurs viennent d'obtenir un financement par le Fonds Unique Interministériel (11<sup>ème</sup> appel d'offre) pour le développement préclinique réglementaire en vue de leur administration à l'Homme en phase I/II, ce qui souligne leur intérêt.

*Le comité d'évaluation souligne que Le projet « vecteurs non viraux » dans son application pour la production de cellules iPS compatible avec une utilisation en clinique, semble particulièrement prometteur. Il conclut que le projet «thérapie cellulaire» bénéficierait d'un recentrage sur les iPS, leur production et leur différenciation en types cellulaires pertinents pour la clinique"*

Le projet "iPSsafe", projet prioritaire pour l'équipe 8, devrait lui permettre de conforter sa position de leader dans le domaine des vecteurs synthétiques. Ainsi, l'équipe porte un projet de plateforme de production d'iPS fédérant les équipes de recherche biomédicale régionales. La lettre d'intention vient d'être retenue pour un financement régional.

Un ingénieur de l'institut du thorax, Aude Derevier est actuellement en formation chez M. Peschanski à i-STEM. Elle a déjà généré des clones d'iPS à partir de fibroblastes de patients nantais. Avec ces clones elle va compléter sa formation dans le laboratoire de Michel Pucéat pour maîtriser la différenciation des iPS en cardiomyocytes. Après cette formation elle mettra en place la plateforme pour laquelle le recrutement de 3 ETP est prévu (+ un ingénieur de valorisation en temps partiel). Cette plateforme permettra de débiter rapidement et dans de bonnes conditions le projet iPSsafe.

*Malgré un haut niveau de publications et une production régulière le comité fait apparaître un déséquilibre entre le nombre de permanents (seulement 3,5 ETP) et la présence de 4 volets qui pourraient chacun occuper la totalité de l'équipe".*

Trois des quatre projets sont centrés sur la vectorisation qui représente une problématique commune partagée par les chercheurs de l'équipe. Ces projets seront réalisés grâce au développement de collaborations avec les autres équipes de l'unité (équipe 1, F Charpentier ; équipe 5, Ph Costet ; équipe 6, A Magnan) qui assurent une partie de l'approche expérimentale.

La problématique du renforcement des équipes a été traitée dans la réponse concernant l'unité qui veillera au soutien des équipes. Le recrutement d'un chercheur statutaire en chimie doit faire partie des priorités de l'équipe et de l'unité. Mathieu Mevel, post-doctorant dans l'équipe, se présente dès cette année aux concours de recrutement CR, du CNRS (section 30) et de l'INSERM (CSS7).

*En ce qui concerne la thérapie cellulaire, les membres du comité d'experts ont apprécié l'importance et la qualité des travaux concernant les essais cliniques et suggèrent que, pour les cellules souches mésenchymateuses, l'équipe s'appuie sur des travaux plus fondamentaux et sur le potentiel paracrine de ces cellules et leur intérêt thérapeutique.*

Le projet de l'équipe repose sur une démarche de recherche translationnelle allant du patient à la recherche fondamentale, Il s'appuie sur des travaux de recherche plus fondamentaux chez l'animal et repose sur deux approches:

- La première est centrée sur les remaniements infracytogénétiques des cellules souches mésenchymateuses en culture qui l'objet d'un fort intérêt actuellement. Ce projet est réalisé en collaboration avec l'équipe 4 (R Redon) et l'équipe 7 (R Houlgatte).

- La deuxième utilise le modèle d'infarctus du myocarde chez le rat pour comparer l'effet de l'injection de cellules autologues ou allogéniques. Les résultats serviront de pré-requis à de futurs essais cliniques.

L'équipe s'investit dans l'analyse du potentiel de sécrétion paracrine des cellules souches. et participe activement à une demande de financement FP7 sur ce sujet : « Regeneration of infarcted myocardium with secretome of mononuclear cells ». Ce projet qui associe les équipes leader en Europe a pour but d'évaluer dans des modèles pré-cliniques et au cours d'essais cliniques l'administration intra-veineuse des facteurs paracrines dérivés de cellules mononucléées.

## **Conclusion**

Les membres de l'unité souhaitent remercier les membres du comité d'experts pour la qualité des échanges qui ont eu lieu lors de la visite d'évaluation, pour l'ensemble des remarques jugées très positives et pour les suggestions constructives, que nous allons prendre en compte.