

RAPPORT D'ÉVALUATION DE L'UNITÉ

MP3CV - Mécanismes physiopathologiques et
conséquences des calcifications
cardiovasculaires : rôle des remodelages
cardiovasculaire et osseux

SOUS TUTELLE DES ÉTABLISSEMENTS ET ORGANISMES :

Université de Picardie Jules Verne - UPJV

CAMPAGNE D'ÉVALUATION 2024-2025
VAGUE E



Au nom du comité d'experts :

Yesim Dargaud, présidente du comité

Pour le Hcéres :

Stéphane Le Boulter, président par intérim

En application des articles R. 114-15 et R. 114-10 du code de la recherche, les rapports d'évaluation établis par les comités d'experts sont signés par les présidents de ces comités et contresignés par le président du Hcéres.

Pour faciliter la lecture du document, les noms employés dans ce rapport pour désigner des fonctions, des métiers ou des responsabilités (expert, chercheur, enseignant-chercheur, professeur, maître de conférences, ingénieur, technicien, directeur, doctorant, etc.) le sont au sens générique et ont une valeur neutre.

Ce rapport est le résultat de l'évaluation du comité d'experts dont la composition est précisée ci-dessous. Les appréciations qu'il contient sont l'expression de la délibération indépendante et collégiale de ce comité. Les données chiffrées de ce rapport sont les données certifiées exactes extraites des fichiers déposés par la tutelle au nom de l'unité.

MEMBRES DU COMITÉ D'EXPERTS

Présidente : Mme Yesim Dargaud, Hospices Civils de Lyon - CHU Lyon

Expert(e)s : Mme Christine Fernandez, Université Paris-Sud
M. David Magne, Université Claude Bernard Lyon 1
M. Niclas Setterblad, Sorbonne Paris Cité, IRSL (PAR)

REPRÉSENTANT DU HCÉRES

M. Kamel Benlagha

REPRÉSENTANTS DES ÉTABLISSEMENTS ET ORGANISMES TUTELLES DE L'UNITÉ DE RECHERCHE

Mme Anne Langellier, CHU Amiens-Picardie
M. Denis Postel, Université de Picardie Jules Verne

CARACTÉRISATION DE L'UNITÉ

- Nom : Mécanismes Physiopathologiques et conséquences des calcifications cardio-vasculaires
- Acronyme : MP3CV
- Label et numéro : UR UPJV 7517
- Composition de l'équipe de direction : Pr Saïd Kamel

PANEL SCIENTIFIQUE DE L'UNITÉ

SVE6

THÉMATIQUES DE L'UNITÉ

La thématique principale de l'unité repose sur les calcifications cardiovasculaires, la physiopathologie, les conséquences cliniques et les thérapeutiques avec un focus sur l'insuffisance rénale chronique (IRC) et le rétrécissement aortique calcifié. L'unité travaille également sur les complications de l'IRC et l'iatrogénie associée aux traitements médicamenteux de l'IRC.

HISTORIQUE ET LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE DE L'UNITÉ

L'unité a initialement été créée par la fusion de deux EA ayant des expertises complémentaires (physiopathologie cardiovasculaire et physiopathologie osseuse). En 2012, le laboratoire a évolué en une unité Inserm mixte (UMRS 1088). La labellisation Inserm n'a ensuite pas été renouvelée suite au départ de l'ancien directeur, le Pr Ziad Massy. L'unité est située au Centre de Recherche Universitaire en Santé du CHU d'Amiens.

ENVIRONNEMENT DE RECHERCHE DE L'UNITÉ

L'UR 7517 MP3CV appartient au secteur santé de l'UPJV, son laboratoire de recherche expérimentale est implanté au sein du centre de recherche en santé (Curs) situé en toute proximité du CHU Amiens-Picardie. Les activités de recherche s'inscrivent dans un axe défini conjointement par l'université et le CHU : l'axe Innovation chirurgicale et remodelage tissulaire qui regroupe également les activités des unités de l'UPJV Chimère - Chirurgie et extrémité céphalique - Caractérisation morphologique et fonctionnelle et SSPC - Simplification des soins chez les patients complexes. Ces axes s'appuient également sur les activités de recherche clinique de plusieurs services de soins. Pour le MP3CV, l'articulation est évidente et naturelle avec les services de cardiologie, de néphrologie, de chirurgie cardiovasculaire et thoracique, de réanimation cardiovasculaire et de médecine intensive et réanimation. Les activités de recherche bénéficient de trois plateformes, la plateforme d'Ingénierie Cellulaire et Analyses des Protéines (Icap), et deux plateformes pour des études pré-cliniques.

A partir de 2019, une association (A2U) a été créée entre l'UPJV et l'université du Littoral Côte d'Opale (Ulco) et l'université d'Artois (UA). Des stratégies scientifiques communes ont été développées afin d'unir les forces de recherche des 3 établissements et d'améliorer leur visibilité. Pour le secteur santé de l'association A2U, une signature commune a été définie pour mieux positionner cette recherche dans la région des Hauts de France. Les activités de recherche de MP3CV s'inscrivent parfaitement dans cette signature. Cette dynamique a amené l'unité à déposer, auprès des services de l'état et de la région Haut de France, un projet commun A2U santé dans le cadre du CPER 2021-2027. L'unité a bénéficié dans le cadre de ce CPER, de l'acquisition d'un échographe petit animal et de deux financements de projets en réponse à l'appel à projet CPER Mosops.

L'unité a participé à la FHU Carnaval, avant la période d'évaluation, et au RHU Stop-AS (*Search Treatment and improve Outcome of Patients with Aortic Stenosis*). Le projet RHU Stop-AS est un projet focalisé sur le rétrécissement aortique valvulaire et l'unité était impliquée dans le WP2 et 3 visant à étudier les mécanismes cellulaires impliqués dans la calcification valvulaire et à identifier de nouveaux biomarqueurs de la sténose aortique et de nouvelles stratégies thérapeutiques du rétrécissement aortique calcifié. Ce projet (2018-2023) a permis à l'unité de bénéficier de la dynamique de recherche créée par le réseau RHU mais également d'une dotation financière (430 k€ pour le MP3CV et 660 k€ pour le service de cardiologie).

En matière de recherche clinique, l'unité et les services cliniques qui lui sont associés bénéficient du soutien de la Direction de la recherche clinique et de l'innovation (DRCI) du CHU d'Amiens. Les activités de l'unité s'inscrivent également dans un réseau regroupant les CHU d'Amiens, Rouen, Lille et Caen (groupement G4) visant à conforter le positionnement national et international de la recherche des 4 CHU.

EFFECTIFS DE L'UNITÉ : en personnes physiques au 31/12/2023

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	15
Maîtres de conférences et assimilés	12
Directeurs de recherche et assimilés	0
Chargés de recherche et assimilés	0
Personnels d'appui à la recherche	7
Sous-total personnels permanents en activité	34
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	3
Personnels d'appui non permanents	2
Post-doctorants	0
Doctorants	11
Sous-total personnels non permanents en activité	16
Total personnels	50

RÉPARTITION DES PERMANENTS DE L'UNITÉ PAR EMPLOYEUR : en personnes physiques au 31/12/2023. Les employeurs non tutelles sont regroupés sous l'intitulé « autres ».

Nom de l'employeur	EC	C	PAR
UPJV	25	0	6
Autres	2	0	1
Total personnels	27	0	7

AVIS GLOBAL

L'unité MP3CV travaille sur les mécanismes physiopathologies, les causes et les conséquences des calcifications cardiovasculaires et développe un programme de recherche fondamentale, clinique et translationnelle qui s'appuie sur les services hospitaliers regroupant des expertises complémentaires. Un nombre important (n=27) d'enseignants chercheurs hospitalo-universitaires explique cette activité de recherche clinique prédominante. En appui à cette recherche clinique, l'équipe développe une recherche translationnelle et fondamentale de très bon niveau (sur les mécanismes moléculaires et cellulaire des calcifications) avec un personnel d'appui à la recherche et des équipements adaptés (modèles animaux, ingénierie cellulaire, imagerie de petit animal). L'absence de post-doctorants (autres que les ingénieurs de recherche recrutés sur contrats) ne semble pas être liée au niveau scientifique de l'unité mais aux ressources financières limitées qui ne peuvent garantir des postes pérennes. L'unité a deux ingénieurs de recherche qui participent activement à l'encadrement des étudiants et à la conception des projets de recherche.

Malgré les difficultés rencontrées suite à la perte du label nserm en 2017, on note une forte cohésion de l'équipe et une volonté importante de poursuivre la dynamique de recherche développée au cours de ces dernières années. Les ressources financières de l'unité proviennent en bonne partie des études cliniques, avec 1508 k€ obtenus sur la période, principalement via des PHRC, et mènent à une activité de publication de recherche clinique et fondamentale d'excellence (613 articles dont 249 en premier ou dernier auteur, dans des journaux tels que *Circulation*, *Cardiovasc Res* ou *Kidney Int*). L'excellence des études cliniques, translationnelles et fondamentales ont également permis des financements nationaux compétitifs de type RHU et des relations étroites avec d'autres équipes de recherche des Universités de Caen, Rouen et Lille. Le laboratoire a contribué à améliorer significativement notre compréhension des calcifications cardiovasculaires, avec notamment la découverte d'un possible rôle décalcifiant des macrophages (*Kidney Int* 2021) ou l'implication de

l'interleukine- 8 dans les processus inflammatoires menant à la calcification (Cardiovasc res 2023). L'unité est attractive : elle a vu plusieurs recrutements (2HU) et promotions (3MCU, 2PU-PH) et 16 thèses ont été soutenues. L'unité a créé de forts liens avec les industriels (Baxter, Frésenius,...) pour développer de nouveaux anti-inflammatoires et évaluer leurs effets. En regard des thématiques de santé développées par l'unité, leur diffusion grand public devrait être renforcée. Lors du prochain contrat, une nouvelle équipe de direction poursuivra ses axes de recherche actuels.

ÉVALUATION DÉTAILLÉE DE L'UNITÉ

A - PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Il avait été recommandé lors de la précédente évaluation de mieux identifier les responsables de projets et de réduire leur nombre en les recentrant sur les thématiques principales de l'unité. Cette recommandation a été suivie au niveau des projets pré-cliniques avec trois axes de recherche principaux (les mécanismes moléculaires et cellulaires des calcifications, les stratégies thérapeutiques et les conséquences des calcifications). Concernant la recherche clinique, on identifie facilement deux axes, l'un sur l'IRC avec un focus sur les toxines urémiques, et l'autre sur le rétrécissement aortique. Il reste toutefois d'autres projets regroupés dans la rubrique « autres activités de recherche » qui sont en dehors des axes annoncés. Concernant l'absence de chercheurs temps-plein, il n'y a pas eu de recrutement de chercheur pendant la période évaluée. L'unité a cependant deux ingénieurs temps-plein qui participent à l'encadrement des étudiants.

Il avait été également recommandé de développer de nouveaux modèles d'IRC (un modèle de maladie rénale chronique chez le rat avec désordres phosphocalciques importants par consommation d'adénine et de phosphates). Suite à ces recommandations, un nouveau modèle animal d'IRC a été récemment développé et ajouté aux deux modèles existants. Le niveau des journaux où publient les membres de l'unité a été amélioré comme recommandé, avec plusieurs publications dans des journaux avec une meilleure visibilité (par exemple *Kidney Int*, *Circ Res* ou *Circulation*).

Concernant la recommandation de développer davantage d'interactions avec l'industrie, plusieurs initiatives ont été entreprises durant le quinquennat : une collaboration a été établie avec un laboratoire industriel italien pour étudier l'intérêt de la ladarixine dans le traitement des calcifications. Le projet sur l'impact du magnésium dans le risque cardiovasculaire du patient IRC a bénéficié d'un partenariat avec la société Nova Biomedical. Sur le plan clinique, le projet Oxicard a été réalisé grâce à un contrat avec la société Baxter. Les membres de l'unité sont motivés et restent actifs pour répondre aux différents appels d'offre de leur thématique.

Enfin, un site web a été développé comme demandé lors de la précédente évaluation.

B - DOMAINES D'ÉVALUATION

Consigne de rédaction pour tous les domaines d'évaluation (1, 2, 3 et 4) : En considérant les références définies dans le référentiel d'évaluation des UR, le comité veille à distinguer les éléments remarquables, qui se rapportent à des points forts ou à des points faibles. Chacun des points est étayé par des faits observables notamment à partir des éléments déposés dans le portfolio. Le comité apprécie si le bilan de l'unité est en cohérence avec son profil d'activités.

DOMAINE 1 : PROFIL, RESSOURCES ET ORGANISATION DE L'UNITÉ

Appréciation sur les objectifs scientifiques de l'unité

L'évaluation est excellente. Les thématiques de l'équipe sont importantes en termes de santé publique dans une recherche translationnelle allant des modèles expérimentaux aux essais cliniques.

Appréciation sur les ressources de l'unité

Les ressources de l'unité sont jugées excellente au regard des recrutements obtenus, et de la diversification de leur financements.

Appréciation sur le fonctionnement de l'unité

Le fonctionnement de l'unité est jugé remarquable avec une dynamique participative.

1/ L'unité s'est assigné des objectifs scientifiques pertinents.

Points forts et possibilités liées au contexte

La thématique de l'équipe est centrée sur un problème important de santé publique, le risque cardiovasculaire (lié aux calcifications cardiovasculaires) des patients insuffisants rénaux ou atteints d'un rétrécissement aortique. L'insuffisance rénale touche 10% de la population et le rétrécissement aortique est la pathologie valvulaire la plus fréquente dans les pays occidentaux. L'unité développe une recherche translationnelle, permettant de transposer les résultats obtenus sur modèles expérimentaux à l'application en clinique (essais cliniques) avec pour objectif final l'amélioration de la prise en charge des patients (exemple des études de l'effet procalcifiant de l'indoxyl sulfate dans le développement du rétrécissement aortique calcifié chez l'insuffisant rénal chronique).

Points faibles et risques liés au contexte

Pas de point faible significatif identifié.

2/ L'unité dispose de ressources adaptées à son profil d'activités et à son environnement de recherche et les mobilise.

Points forts et possibilités liées au contexte

Le personnel de l'unité est constitué de 29 enseignants-chercheurs, deux praticiens hospitaliers et sept personnels d'appui à la recherche (dont 2 IGR et 3 IGE). La recherche de l'unité MP3CV bénéficie de la complémentarité des profils des chercheurs (néphrologues, cardiologues, rhumatologues, réanimateurs, pharmacologues), et ingénieurs experts des modèles expérimentaux, notamment. Parmi les 29 personnels enseignants chercheurs, 26 ont un statut hospitalo-universitaire, expliquant la forte représentation des études cliniques dans le panel de recherche de l'unité. Malgré le départ de plusieurs membres de l'équipe (6), la structure a su garder son équilibre par l'intégration de nouveaux arrivants (7) démontrant ainsi son attractivité et sa capacité à se renouveler.

Concernant les ressources financières de l'unité, leur origine est très diversifiée : projets européens 18%, ANR 20%, FHU 7% dotation régionale 12%, AAP thèses 13%, fondations et associations 4%. Une part des financements obtenus au travers des collaborations et des réponses aux appels à projets (environ 1.5 M€) est exclusivement sur la recherche clinique et ne bénéficie pas à la recherche plus fondamentale. L'unité dispose d'un budget annuel qui lui permet d'assurer son fonctionnement, les investissements et le financement de doctorants. Dix pour cent seulement de ce budget provient des tutelles, en baisse en raison, notamment, de la perte du label Inserm et de la réduction de la dotation de l'Université en rapport avec la forte proportion de personnels hospitalo-universitaires. L'unité a néanmoins démontré sa capacité à trouver des financements complémentaires indispensables au développement de son activité, au travers de réponses à appels à projets, de fonds européens, de financements ANR, etc..

L'unité a financé huit doctorats et deux IR.

Cette diversité est à la fois un point faible imposant le recours récurrent à de nombreuses sources financières et un avantage, ne faisant pas dépendre l'unité d'une source unique de financement.

Points faibles et risques liés au contexte

L'équipe de recherche compte peu de chercheurs temps-plein, en appui des 29 enseignants-chercheurs (dont 11 sont plus particulièrement impliqués dans la recherche fondamentale). A cet effectif s'ajoutent sept personnels d'appui à la recherche dont cinq assurent des tâches transversales et seulement deux (IGR) se consacrent exclusivement à des projets de recherche. Le nombre de projets reste en revanche disproportionné à la taille de l'unité.

S'agissant du budget de fonctionnement, seulement 10% proviennent des tutelles. Le budget global est en baisse (perte du label Inserm et réduction de la dotation de l'Université en rapport avec les personnels hospitalo-universitaires). Sur la période examinée, l'unité n'a obtenu en tant que porteur, que deux financements de type PHRC (1 national et 1 interrégional).

3/ Les pratiques de l'unité sont conformes aux règles et aux directives définies par ses tutelles en matière de gestion des ressources humaines, de sécurité,

d'environnement, de protocoles éthiques et de protection des données ainsi que du patrimoine scientifique.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'enjeu du contrat 2018-2023 a été de mettre en place des mesures visant à redynamiser/coordonner les thématiques de recherche et renforcer la cohésion de l'équipe. Le management de l'unité par le nouveau directeur semble très apprécié par l'ensemble du personnel de l'unité (chercheurs, ITA, étudiants) avec une très bonne cohésion des chercheurs sur l'organisation de l'unité. Les nouvelles orientations thématiques et les collaborations inter-équipes sont discutées semestriellement en présence de l'ensemble des membres de l'équipe.

Au cours du contrat, 6 personnels enseignants-chercheurs ont quitté le laboratoire du fait de mutation, de retraite ou de changement de laboratoire. Dans le même temps, 7 nouvelles personnes ont rejoint l'unité. L'unité veille aussi à favoriser l'évolution des carrières des enseignants chercheurs et des personnels d'appui à la recherche. Ceci est démontré par la promotion récente de deux enseignants chercheurs MCU-PH qui ont accédé à des fonctions de PUPH. Pour les personnels d'appui à la recherche, l'unité met tout en œuvre pour les aider à préparer leur dossier d'avancement et leur permet d'accéder à des sessions de formation pour améliorer la qualité de leur dossier. Plusieurs ont ainsi bénéficié d'une promotion en cours de contrat (une a accédé au grade de technicienne, une autre a accédé au grade d'ingénieure d'étude). Le personnel permanent de l'unité compte 15 femmes soit environ 42% de l'effectif total, donc très proche de la parité. L'unité est très soucieuse de faire participer ses membres aux congrès nationaux et internationaux. Une part du budget récurrent est dédiée à cette action. La formation des personnels est activement encouragée au sein de l'unité. Régulièrement, les personnels d'appui à la recherche participent aux sessions de formation organisées par l'université sur la gestion des déchets chimiques dangereux, expérimentation animale, évaluation des risques professionnels, gestion d'easylab, utilisation de nextcloud, anglais (pour l'accueil des étrangers...) ou à des formations organisées à l'extérieur pour renforcer une expertise technique (formation à la chirurgie animale, formation système CRISPR/Cas9...).

Points faibles et risques liés au contexte

Pas de point faible significatif identifié.

DOMAINE 2 : ATTRACTIVITÉ

Appréciation sur l'attractivité de l'unité

L'unité a une très bonne attractivité pour son recrutement d'étudiants et ses plateformes. Cependant, elle n'a pas accueilli de post-doctorant.

- 1/ *L'unité est attractive par son rayonnement scientifique et s'insère dans l'espace européen de la recherche.*
- 2/ *L'unité est attractive par la qualité de sa politique d'accompagnement des personnels.*
- 3/ *L'unité est attractive par la reconnaissance de ses succès à des appels à projets compétitifs.*
- 4/ *L'unité est attractive par la qualité de ses équipements et de ses compétences techniques.*

Points forts et possibilités liées au contexte pour les quatre références ci-dessus

Les membres de l'unité participent régulièrement (n=42) à des congrès internationaux (Macrophages as key regulators in chronic kidney disease-induced cardiovascular calcifications. 4th BBC Meeting, Nantes, 2022) et nationaux (n=30) (Neurotoxicité dans la maladie rénale chronique : Conséquences sur la sévérité de l'AVC journées 2021 du Groupement Associé des Enseignants de Toxicologie (Gatox)) avec des communications (congrès de la Société Européenne de Néphrologie (ERA-EDTA), de la Société Américaine de Néphrologie

(ASN), de l'American Heart Association (AHA) et de la Société Européenne de Cardiologie (ESC)). Ils reçoivent des prix pour leur communication orale ou poster (European Society of Cardiology, 20èmes Journées Françaises de Biologie des tissus minéralisés).

Quatre membres de l'unité sont impliqués dans des réseaux Européens de recherche (Réseau CaSR in Biomedicine, Réseau Mileage, Réseau EUTox, Réseau Connect). Certains membres de l'unité ont été sollicités pour des expertises Hcéres, ANR, PHRC. Un membre de l'unité a participé à la rédaction de recommandations européennes sur une thématique de l'unité (*guidelines* européennes sur la prise en charge des valvulopathies publiées 2021). Le laboratoire mène une politique active de promotion de carrière de chercheurs vers une HDR et/ou une position pérenne. L'unité a une forte implication pour la formation de doctorants. 23 membres de l'unité ont l'HDR et 16 thèses d'Université ont été soutenues durant le quinquennat. L'unité encourage les doctorants à communiquer dans des congrès (10 prix de communications ont été obtenus par les étudiants de l'unité). Un appel à financement (CPER Mosops, 250 k€ HT) a été obtenu ainsi qu'un financement pour équipement structurant qui a permis l'acquisition d'un échographe pour petit animal. L'organisation en fédération hospitalo-universitaire (FHU) avec les CHU de Caen, Lille et Rouen a permis d'obtenir des financements conséquents (plus de 250 k€), de type RHU, qui contribuent à l'attractivité de l'unité. Trois financements de thèse ont été obtenus par cofinancement région-FHU. Les projets qui avaient obtenu des financements nationaux ou Européens lors du quinquennat précédent (2013-2017) ont été terminés durant ce quinquennat. Neuf financements ont été obtenus pour la recherche clinique durant le présent contrat comme le projet VITAKI, visant à prévenir les complications rénales au cours du choc septique et le projet Hyper-Betashock visant à tester les effets d'un bêta-bloquant sur l'hyper contractilité cardiaque au cours du choc septique

Points faibles et risques liés au contexte pour les quatre références ci-dessus

Les chercheurs de l'équipe ont été peu impliqués dans l'organisation de congrès/réunions européens ou internationaux. Ils ont également peu de responsabilités éditoriales dans des journaux internationaux, et pas d'implication forte dans des sociétés savantes européennes ou internationales.

Aucun post-doctorant n'a été reçu au laboratoire durant la période d'évaluation.

DOMAINE 3 : PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Appréciation sur la production scientifique de l'unité

La production scientifique du laboratoire est excellente, avec 613 articles dont 248 en premier ou dernier auteur, et qualitativement très bonne, avec des articles publiés notamment dans des journaux de spécialité (*Circulation* ou *Kidney Int*).

1/ La production scientifique de l'unité satisfait à des critères de qualité.

2/ La production scientifique de l'unité est proportionnée à son potentiel de recherche et correctement répartie entre ses personnels.

3/ La production scientifique de l'unité respecte les principes de l'intégrité scientifique, de l'éthique et de la science ouverte. Elle est conforme aux directives applicables dans ce domaine.

Points forts et possibilités liées au contexte pour les trois références ci-dessus

Le nombre total d'articles publiés par le laboratoire est de 613 sur la période 2018-2023, ce qui correspond à environ 100 articles publiés chaque année par 25 à 30 chercheurs. Cette production scientifique, qui reste stable par rapport à la période précédente (2012-2017), est quantitativement excellente. Parmi ces 613 articles, 272 étaient directement liés aux trois domaines de recherche scientifique du laboratoire (le domaine cardiovasculaire, le domaine néphrologique et le domaine des soins intensifs). De plus, les articles publiés étaient également remarquables sur le plan qualitatif, avec 121 articles publiés dans des revues de spécialité à très haute visibilité (*Eur Heart J*, *Circulation*, *JACC*, ou *Cardiovasc Res* pour le domaine cardiovasculaire, *Kidney Int* ou *JASN* pour le domaine néphrologique, et *Intensive Care Med* pour le domaine des soins intensifs). Si la majorité de ces articles concernent des études cliniques, plusieurs ont également rapporté des expériences moléculaires et précliniques.

Depuis sa création en 2006, le laboratoire MP3CV a acquis une grande visibilité grâce à des contributions originales et très spécifiques publiées dans des revues de spécialité à fort impact. Un bon exemple de ces

publications est celui de l'activité potentielle de décalcification des monocytes, publié dans *Kidney Int* en 2021 et mis en avant sur la couverture du journal. Les chercheurs du laboratoire MP3CV ont également contribué à l'émergence du consensus général selon lequel l'inflammation est un facteur clé dans la calcification cardiovasculaire avec notamment une contribution spécifique et potentiellement importante à ce paradigme, démontrant que l'IL-8 est un facteur pro-calcifiant puissant, et que l'antagonisme de son récepteur réduit efficacement la calcification dans un modèle préclinique de calcification valvulaire (*Cardiovasc Res* 2023). Une autre contribution originale du laboratoire MP3CV est la caractérisation et les effets cardiovasculaires des toxines urémiques, et plus spécifiquement celles issues du microbiote intestinal, telles que le sulfate d'indoxyle (IS) (*J Mol Cell Cardiol* 2023). De plus, une autre contribution récente importante démontre le travail multidisciplinaire du laboratoire. Les chercheurs du MP3CV, à travers des travaux collaboratifs, ont rapporté des effets secondaires significatifs et parfois mortels de médicaments administrés à des patients atteints d'insuffisance rénale chronique (*Am J Kidney Dis* 2024).

Le MP3CV respecte les principes d'intégrité et d'éthique en matière de recherche. Toutes les expériences animales et les investigations cliniques nécessitant des échantillons de patients ont été initiées après approbation par les comités d'éthique. Pour les expériences animales, toutes les procédures ont été menées en respectant les règles des 3R et les directives Arrive. Le fait que les membres du MP3CV soient sensibilisés au bien-être animal est bien illustré par la participation de certains d'entre eux au comité d'éthique régional. La recherche a été réalisée en utilisant des procédures validées et reproductibles, consignées dans des cahiers de laboratoire et contrôlées par les encadrants. Les étudiants ont été sensibilisés aux questions d'éthique et d'intégrité, avec en particulier la possibilité de suivre des formations dispensées par l'université. Les chercheurs ont discuté des risques liés aux revues prédatrices, et les revues dans lesquelles les articles étaient soumis ont été discutées entre chercheurs. Tous les membres contributeurs (chercheurs, étudiants et personnel technique) ont été considérés comme co-auteurs, leur position dans l'article dépendant de leur contribution.

Points faibles et risques liés au contexte pour les trois références ci-dessus

La plupart des articles ont été publiés dans de très bon journaux de leur spécialité et peu dans des journaux plus généralistes.

DOMAINE 4 : INSCRIPTION DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE DANS LA SOCIÉTÉ

Appréciation sur l'inscription des activités de recherche de l'unité dans la société

Les activités de recherche avec le monde non-académique sont excellentes concernant les collaborations industrielles et les aspects cliniques mais pourraient être améliorées concernant la communication avec les associations de malades.

- 1/ L'unité se distingue par la qualité et la quantité de ses interactions avec le monde non-académique.
- 2/ L'unité développe des produits à destination du monde culturel, économique et social.
- 3/ L'unité partage ses connaissances avec le grand public et intervient dans des débats de société.

Points forts et possibilités liées au contexte pour les trois références ci-dessus

La thématique portée par l'unité intéresse des industriels et donne lieu à des collaborations (Baxter notamment pour évaluer les effets de nouveaux anti-inflammatoires sur le risque cardiovasculaire des patients en chirurgie cardiaque). Des négociations sont en cours avec la société Frésenius pour la réalisation d'études sur la traversée des membranes biologiques par les toxines urémiques. Par ailleurs, l'unité a bénéficié de la mise à disposition d'un automate de laboratoire (Nova Biomedical) pour l'étude de l'impact du magnésium dans le risque cardiovasculaire. Un brevet a été déposé (utilisation des inhibiteurs de la sEH).

Les membres de l'équipe participent à la rédaction de recommandations professionnelles, guides de bonnes pratiques (*guidelines* européennes sur la prise en charge des valvulopathies, recommandations échocardiographiques en réanimation, référentiel de bonnes pratiques sur la maladie de Fabry, optimisation du traitement par bêta-lactamines chez le patient de soins critiques, etc). Ces éléments traduisent de la reconnaissance de ces chercheurs au rang national et européen.

Les membres de l'équipe contribuent à la diffusion du savoir auprès du grand public. Les doctorants sont encouragés à partager leurs travaux, dans le cadre d'un concours de vulgarisation scientifique (ma thèse en 180 secondes). En lien avec leur formation médicale, plusieurs membres de l'équipe prennent part à des actions tournées vers le grand public et les malades (mardis de la santé organisés par la mairie d'Amiens, journée du cœur). Par ailleurs, l'unité dispose d'un site internet et diffuse des informations sur les réseaux sociaux (LinkedIn, Facebook...), faisant ainsi connaître et partageant ses activités.

Points faibles et risques liés au contexte pour les trois références ci-dessus

Les interventions de l'équipe auprès du grand public sur les aspects fondamentaux de la recherche mériteraient d'être développées à hauteur des interventions plus cliniques.

ANALYSE DE LA TRAJECTOIRE DE L'UNITÉ

Au cours de la dernière période évaluée, MP3CV était un laboratoire monoéquipe, concentrant ses activités de recherche autour de trois axes : l'exploration des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les complications cardiovasculaires associées à l'insuffisance rénale chronique, la sténose aortique calcifiée chez les patients en soins intensifs, le développement d'outils thérapeutiques pour mieux prédire le risque cardiovasculaire chez ces patients, et l'identification de traitements innovants.

Une première évolution du laboratoire sera le transfert de la direction à un duo composé du Pr Mentaverri en tant que directeur et du Pr Bennis, assistés par un comité de direction stratégique composé des responsables des principaux axes scientifiques. À l'avenir, le laboratoire MP3CV sera renommé CESAR, pour « Conséquences systémiques et thérapeutiques du vieillissement cardiovasculaire et de l'insuffisance rénale ». Cette évolution vise principalement à inclure l'insuffisance rénale chronique dans le nom du laboratoire.

Le laboratoire poursuivra ses activités de recherche, organisé autour de trois axes :

- Axe 1 : Remodelage tissulaire et calcifications cardiovasculaires (Pr Mentaverri, Dr Bohbot, Dr Henaut)

Les calcifications cardiovasculaires sont des événements contre lesquels il n'existe actuellement aucune thérapie préventive ou curative. Ces calcifications sont particulièrement préoccupantes chez les patients atteints de maladies rénales car elles sont associées à un risque élevé de mortalité. Le laboratoire continuera ses recherches visant à mieux comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires qui conduisent à leur développement, à mieux identifier les patients à risque grâce à des études épidémiologiques ou d'imagerie, et plus précisément à explorer la fonction anti-calcifiante suspectée des monocytes exprimant le récepteur sensible au calcium.

- Axe 2 : Complications cardiovasculaires aiguës (Pr Bennis, Pr Maizel, Dr Savreux-Lenglet)

Cet axe regroupera des projets visant à explorer les mécanismes impliqués dans les complications cardiovasculaires aiguës, mais pas nécessairement liées aux calcifications cardiovasculaires. La plupart de ces projets consisteront logiquement à poursuivre des études déjà initiées. Par exemple, les chercheurs étudieront la fonction de la vasorine, une protéine étudiée pendant la période évaluée dans le cadre d'une collaboration financée par l'ANR. Parallèlement, les travaux sur les effets cardiovasculaires des toxines urémiques, et en particulier de l'indoxyl sulfate, seront poursuivis. Enfin, dans ce deuxième axe, des recherches seront consacrées à évaluer l'impact de la circulation extracorporelle lors de complications opératoires, en partie par la mesure de facteurs biologiques, y compris la vasorine.

- Axe 3 : Complications pharmacologiques et post-hospitalisation (Pr Liabeuf, Dr Bodeau)

Un premier projet dans cet axe sera l'exploration de l'impact clinique des toxines urémiques et de leur interaction avec les médicaments thérapeutiques. Un deuxième objectif, plus général, sera de mieux caractériser les effets secondaires des médicaments administrés aux patients atteints d'insuffisance rénale chronique afin d'éviter les traitements inappropriés ou non requis. Cela sera réalisé notamment dans une cohorte de patients coordonnée à Amiens. En outre, des projets seront poursuivis ou initiés pour optimiser la prise en charge thérapeutique des patients vieillissants, avec ou sans insuffisance rénale. Ces projets consisteront à déterminer l'impact de l'adhésion au traitement sur son efficacité, ainsi que les bienfaits des interactions sociales sur la santé post-traitement.

La trajectoire proposée est claire et semble pertinente au regard des activités des différents chercheurs du laboratoire et en termes de visibilité nationale et internationale. Les trois axes seront animés par des duos ou trios associant des chercheurs ayant des expertises complémentaires et effectuant leurs recherches sur des aspects fondamentaux et cliniques.

RECOMMANDATIONS À L'UNITÉ

Recommandations concernant le domaine 1 : Profil, ressources et organisation de l'unité

L'unité devra veiller à maintenir l'équilibre entre les axes et s'efforcer d'établir et renforcer les liens inter-axes. L'allocation des ressources est équilibrée tant en ressources humaines (encadrement des étudiants, par exemple) que financières. La réponse à des appels à projets demeurant la source quasi-exclusive de revenus, les efforts devront être poursuivis, notamment dans des appels à projets nationaux de type ANR, ou européens.

Recommandations concernant le domaine 2 : Attractivité

Une réflexion avec les instances de l'université de Picardie Jules Verne sur l'évolution de l'unité devrait être menée afin de lui permettre de développer sereinement sa stratégie, ses projets de recherche et augmenter ses capacités d'accueil de post-doctorants et autres chercheurs à temps plein. La dynamique de recrutement des étudiants en thèse est à maintenir. L'unité doit continuer à développer et renforcer ses interactions avec d'autres unités de recherche ayant des thématiques complémentaires. L'organisation des thématiques sous forme de trois axes envisagés pour l'avenir devrait permettre de mieux répondre à des appels d'offres nationaux et internationaux compétitifs.

Recommandations concernant le domaine 3 : Production scientifique

Les chercheurs du laboratoire publient dans de très bons journaux de leur discipline ; tout en poursuivant leurs publications spécialisées ils sont encouragés dans le futur à publier dans des journaux plus généralistes, avec un plus large public, pour une meilleure visibilité de l'unité.

Recommandations concernant le domaine 4 : Inscription des activités de recherche dans la société

L'unité doit prendre part à l'organisation de réunions ou journées scientifiques régionales ou nationales et se renforcer dans l'intégration dans des groupes de travail ou sociétés savantes internationales. La mise à jour plus régulière du site internet pourrait améliorer la visibilité de l'unité.

DÉROULEMENT DES ENTRETIENS

DATE

Début : 9 octobre 2024 à 09h00

Fin : 9 octobre 2024 à 17h00

Entretiens réalisés : en distanciel

PROGRAMME DES ENTRETIENS

08h45	Présentation du comité
09h00-09h45	Présentation par Said Kamel
	Présentation de l'Unité/organisation (Entre 5 à 10 mn de présentation)
	Présentation des faits scientifique marquants : (Entre 5 à 10min présentation)
	Trajectoire : présentation par Romuald Mentaverri (Entre 5 à 10 mn présentation)
	15 à 20 mn de questions
Pause - café :	15min
10h00-10h25	Rencontre du comité avec les PAR (huis clos) Représentant PAR : Gaëlle Lenglet
10h25-10h50	Rencontre du comité avec les étudiants (huis clos) Représentant étudiants/post-docs : Représentant doctorants : Isabelle Lafosse
10h50-11h15	Rencontre du comité avec les chercheurs + post-docs (huis clos) Représentant chercheurs : Romuald Mentaverri
Pause - café :	15min
11h30-12h30.	Réunion du comité en huis clos
14h00-14h15	Rencontre du comité avec les tutelles (huis clos) Représentant Université de Picardie Jules Verne : Postel Denis, Vice-président Commission recherche UPJV Anne Langellier, Directrice adjointe du CHU d'Amiens
14h15-14h30	Réunion du comité à huis clos
14h30-14h45	Rencontre avec le directeur (ancien et futur directeur)
14h45-16h30	Réunion du comité (huis clos)

OBSERVATIONS GÉNÉRALES DES TUTELLES



Amiens, le 9 décembre 2024

Direction de la Recherche

1, Chemin du Thil

80025 AMIENS Cedex 1

☎ 03-22-82-74-55

e-mail : drv@u-picardie.fr

Monsieur le Président

HCERES

2 Rue Albert Einstein

75013 PARIS

Objet : Réponse officielle évaluation MP3CV

Vos Réf : **DER-PUR260025017 - MP3CV - Mécanismes physiopathologiques et conséquences des calcifications cardiovasculaires : rôle des remodelages cardiovasculaire et osseux**

Monsieur le Président,

Je tiens tout d'abord au nom de l'Université de Picardie Jules Verne et en particulier au nom du Directeur et des membres de l'unité de recherche **MP3CV - Mécanismes physiopathologiques et conséquences des calcifications cardiovasculaires : rôle des remodelage cardiovasculaire et osseux** à vous remercier pour la qualité du rapport d'évaluation ainsi que pour les échanges constructifs que nous avons pu avoir avec le comité lors de la visite du 9 octobre 2024.

En réponse aux points d'amélioration soulignés par le comité, le Directeur et les membres de l'unité souhaitent apporter les informations complémentaires suivantes :

Concernant le manque d'attractivité de l'unité vis-à-vis des post-doctorants, durant la période 2018-2023, trois ingénieurs de recherche, pour un total de 90 mois, ont été accueillis dans l'unité grâce à des financements obtenus dans le cadre du RHU STOP-AS et de l'ANR VASORINE.

Le choix a été fait de recruter ces personnels sur des contrats d'ingénieurs mais ce sont en fait de véritables contrats post-doctoraux. Les candidats recrutés étaient tous titulaires d'un doctorat, ont déjà eu une expérience post-doctorale dans d'autres laboratoires et ont eu un salaire équivalent. Ils réalisent le même travail qu'en post-doctorat mais sur un statut différent. L'avantage de l'appellation ingénieur est qu'elle leur procure au niveau du CV une expérience supplémentaire.

Par ailleurs, la gouvernance de l'UPJV tient à préciser que la dotation récurrente au bénéfice de MP3CV n'a pas été « réduite » mais prend en compte les ressources humaines « bi-appartenants » avec le CHU en rapport avec les missions de ces personnels (Enseignement/Recherche/soin-coef. 0.33) alors que les mono-appartenants bénéficient d'un coefficient de 0.5 (Enseignement/Recherche).

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de mes sincères salutations.



**Le Président de l'Université de
Picardie Jules Verne**

Mohammed BENLAHSEN

Les rapports d'évaluation du Hcéres
sont consultables en ligne : www.hceres.fr

Évaluation des universités et des écoles

Évaluation des unités de recherche

Évaluation des formations

Évaluation des organismes nationaux de recherche

Évaluation et accréditation internationales



19 rue Poissonnière
75002 Paris, France
+33 1 89 97 44 00

