



HAL
open science

Endothélium, pathologies vasculaires et cibles

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Endothélium, pathologies vasculaires et cibles. 2011, Université Aix-Marseille 2, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02035162

HAL Id: hceres-02035162

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02035162v1>

Submitted on 20 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur
l'unité :

Endothélium, pathologies vasculaires et cibles
thérapeutiques

sous tutelle des
établissements et organismes :

Université Aix Marseille 2

INSERM

Mars 2011



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Endothélium, pathologies vasculaires et cibles
thérapeutiques

sous tutelle des
établissements et organismes :

Université Aix Marseille 2

INSERM

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mars 2011



Unité

Nom de l'unité : Endothélium, pathologies vasculaires et cibles thérapeutiques

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement : UMR_S 608, EA 4263

Nom du directeur : Mme. Françoise DIGNAT GEORGE

Membres du comité d'experts

Président :

M. Jean Sébastien SILVESTRE, Université Paris 5, Paris

Experts :

M. Jean Claude DUSSAULE, Université Paris 6, Paris

M. Eric RONDEAU, Université Paris 6, Paris

M. Daniel HAYOZ, Hôpital Fribourg, Fribourg, Suisse

M. Marc BENHAMOU, Université Paris 6, Paris

M. Moncef GUENOUNOU, Université de Reims, Reims, représentant du CNU

Mme. Fawzia LOUACHE, représentant des CSS de l'INSERM

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. Yvon BERLAND, Université Aix Marseille 2, Marseille

M. Jean Louis MEGE, Université Aix Marseille 2, Marseille

Mme. Christine TUFFEREAU, INSERM



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La visite a eu lieu le 11 Mars 2011 dans les locaux de la Faculté de Pharmacie de Marseille. Une visite de l'unité a été organisée ; les différents exposés et discussions avec le directeur et les membres des équipes ont été approfondis et ont permis au comité d'obtenir tous les renseignements nécessaires. Un entretien avec les instances de tutelle a précisé l'implantation de l'unité dans le contexte loco-régional et dans le projet de fusion des universités d'Aix Marseille.

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

Les locaux de l'unité sont localisés au 9ème étage de la faculté de Pharmacie, sur une surface de 1360 m² qui a été récemment rénovée. L'inclusion de l'équipe 2 dans le projet s'accompagne de l'attribution de locaux supplémentaires (400 m²) au 4ème étage du même bâtiment. Une animalerie commune est disponible sur le site ; l'unité dispose d'une animalerie dédiée à ses activités propres. Le projet actuel continue et étend les deux mandats précédents. L'unité est, depuis 10 ans, organisée en équipe monothématique centrée sur la biologie de l'endothélium vasculaire. Le projet fait émerger une nouvelle équipe qui étudie la dysfonction endothéliale dans l'insuffisance rénale chronique.

- Equipe de Direction :

Mme. Françoise DIGNAT GEORGE est la directrice de l'unité.

- Effectifs de l'unité :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	14 (5 ETP)	15 (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)	0	1
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	7 (6,8 ETP)	7 (6,8 ETP)
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	4	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	21	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	11	14



2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global sur l'unité

La demande concerne une unité créée en 2004 et renouvelée en 2008 dont les thématiques évoluent vers des axes de recherche innovants comme les interrelations entre l'endothélium et l'homéostasie rénale. Cette évolution se traduit d'ailleurs par la mise en place de deux équipes une dont la thématique est axée sur la physiopathologie vasculaire, l'autre orientée vers l'analyse de la dysfonction endothéliale dans l'insuffisance rénale chronique. Il existe un potentiel d'interaction certain et un historique de collaboration entre les différents membres des deux équipes. Le nombre et la qualité des publications, les brevets déposés et la renommée internationale, notamment du porteur du projet, servent incontestablement la qualité de la demande.

- Points forts et opportunités

Certains membres de l'unité possèdent une reconnaissance internationale forte et un domaine d'expertise reconnu, notamment sur les microparticules comme biomarqueurs de l'homéostasie endothéliale mais également comme médiateurs de phénomènes physiologiques et/ou pathologiques. Une partie du projet repose sur cette expertise et confère à la demande une prise de risque limitée.

L'unité est très fortement intégrée au sein des UFR de Pharmacie et de Médecine en prise directe avec le CHU. La forte implication du CHU se traduit, en particulier, par la mise à disposition de moyens et l'intégration de la recherche clinique dans le projet.

L'unité dispose de locaux vastes et fonctionnels, bénéficiant d'un soutien conséquent de l'université et l'INSERM ainsi que des institutions caritatives privées. Les membres de l'unité bénéficient, en outre, de la disponibilité de plateformes communes bien équipées et soutenues par les tutelles. Enfin, depuis 2008, l'unité s'est fortement dotée en équipements (imageur petit animal par bioluminescence/fluorescence, appareils de chirurgie et d'anesthésie) permettant notamment le développement de modèles expérimentaux murins comme le modèle d'ischémie du membre inférieur ou d'ischémie cérébrale.

Il existe une forte activité de valorisation se traduisant par le dépôt de 4 brevets dont deux avec des contrats de licence et un partenariat avec des sociétés commerciales (Biocytex, Stago). Cette valorisation est prise en compte et conçue dans la continuité des travaux de recherche fondamentale ; elle a permis l'obtention du trophée de l'institut national de la propriété industrielle en 2010.

Un effort particulier est mis sur l'animation scientifique favorisant ainsi l'intégration des différentes catégories de personnels et surtout sur la formation des étudiants tant au niveau des personnels de santé que des scientifiques. Les différents membres de l'unité encadrent 20 doctorants, dont une majorité de médecins ou pharmaciens avec des financements récurrents (ministère, région, INSERM, industrie, CHU).

- Points à améliorer et risques

Un effort particulier doit porter sur le recrutement de chercheurs statutaires pour renforcer et/ou autonomiser certains thèmes de l'unité.

Etant donné la qualité des publications antérieures, l'expérience acquise dans des domaines de recherche définis, certains axes de recherche (CD146, microparticules, toxines urémiques) auraient mérité d'être identifiés comme prioritaires et auraient pu faire l'objet de projets plus ambitieux.

Il existe un faible nombre de post doctorants puisque seulement 3 post doctorants dont 1 étranger sont décomptés.



- **Recommandations au directeur de l'unité :**

- Augmenter le nombre de stagiaires postdoctoraux en privilégiant les post docs étrangers ;
- Faciliter l'autonomie de l'équipe 2 naissante pour mieux assurer sa visibilité ;
- Favoriser le recrutement et /ou l'accueil de nouveaux chercheurs statutaires.
- Augmenter le nombre de techniciens et ingénieurs pour les fonctions classiques de laboratoire (autres que les plateformes)
- Intégrer progressivement dans des fonctions d'encadrement de groupes ou de sous-groupes certains chercheurs ou enseignants-chercheurs et ainsi d'assurer une répartition plus large de l'arbre décisionnel.

- **Données de production :**

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	18/18
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	6/8
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	18/18
A4 : Nombre d'HDR soutenues	3
A5 : Nombre de thèses soutenues	11

3 • **Appréciations détaillées :**

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

Les membres de l'équipe 1 sont des experts dans le domaine des microparticules et ont été désignés par l'ISTH pour établir la méthodologie de référence des dosages des microparticules pour le monde scientifique.

Les membres de l'équipe 2 ont une renommée internationale reconnue dans le domaine des toxines urémiques. Il participent activement au réseau européen EUTOX sur cette question (un des membres de l'équipe siège au Conseil de ce réseau).

Les différents membres de l'unité (3 CR et 14 hospitalo/universitaire) ont participé à 134 publications entre 2006 et 2010 dont 84 en lien direct avec les thématiques du laboratoire et 50 en lien indirect ou en collaboration. 43% des publications ont un impact facteur compris entre 5 et 10, 25% entre 10 et 25. Trois publications (1 NEJM et 2 Lancet) ont un impact facteur supérieur à 25 mais 2 sont des commentaires d'articles.

Les différents membres de l'unité ont participé à la soutenance de 11 thèses de Sciences, se traduisant notamment par l'obtention de deux habilitations à diriger les recherches.



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

Les différents membres de l'unité ont participé à 60 communications invitées dans des congrès nationaux et internationaux et à l'organisation de colloques et congrès nationaux (congrès P2T, colloque sur les déterminants périnataux, colloque ITMO Hémostase/cancer) et internationaux (5th vascular biology meeting). Ils participent également au comité éditorial de différents journaux (J Thromb Haemost, Arterioscler Thomb Vasc Biol, Nephrol Dial Transplantation, Eur J Clin Invest).

La capacité à recruter des chercheurs ou post-doctorants, en particulier étrangers est très faible et en deçà du niveau de l'unité.

En revanche, la capacité à obtenir des financements est bonne, notamment : 4 contrats ANR, 1 contrat INCa, 3 AOT, 8 PHRC (montant annuel de 439 Keuros), auprès de fondations caritatives 1 FRM, 1FDF (131 Keuros) et des industriels (Stago, Organon, Beckman Coulter, Danone pour un montant de 175 Keuros).

La valorisation de la recherche est sans aucun doute un point fort de l'unité avec le dépôt de 4 brevets dont deux ont obtenu des licences ; point fort également souligné par l'obtention du trophée de l'institut national de la propriété industrielle en 2010.

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

L'unité est organisée en deux équipes réparties en fonction des axes de recherche portant sur la physiopathologie de l'endothélium et la dysfonction endothéliale dans l'insuffisance rénale chronique. Chaque équipe présente trois thèmes de recherche principaux, l'identification de responsables scientifiques et/ou de groupes pour chacun de ces thèmes pourrait permettre de responsabiliser certains membres de l'équipe et de mieux définir la politique scientifique de l'unité, notamment de dessiner les priorités de recherche en fonction des axes fort de l'unité.

14 maîtres de conférences/professeurs (MD et PhD) participent fortement à des enseignements en immunologie, hématologie, pharmacologie et biochimie et partagent les responsabilités de modules de Master physiopathologie humaine.

L'unité a une vie interne très active avec la tenue de « journal clubs » et de réunions internes régulières de présentations de données. Une politique d'encouragement à la formation permet aux ITA de maintenir et d'étendre leur niveau de compétence.

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

A court terme, les perspectives sont de favoriser l'émergence de l'équipe de néphrologie. Il apparaît cependant que le développement et l'émergence d'un groupe et ou d'une deuxième équipe impliquée dans l'analyse de la physiopathologie de l'endothélium qui constitue une axe fort de l'unité devrait également être envisagé.

Le projet est intéressant et original avec une faisabilité raisonnable et financé. Néanmoins il manque de hiérarchisation et les prises de risques ne sont pas apparues clairement au comité.



4 • Analyse équipe par équipe

Equipe 1

- Intitulé de l'équipe: Physiopathologie de l'endothélium
- Nom du responsable : Mme. Françoise DIGNAT-GEORGE
- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	14	10 (3,25 ETP)
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	3	2
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	3	
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	7	2 (+ 5 en service commun) + 1 IE en recrutement
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)	21	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	10	12

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

L'équipe est constituée d'un nombre important de chercheurs dont la renommée est bien établie dans au moins deux domaines originaux. Elle a effectué des travaux séminaux sur l'identification et l'étude fonctionnelle du CD146 membranaire et soluble. Le deuxième axe fort de l'équipe a été orienté sur les microparticules. Dans cette dernière thématique l'équipe est sans aucun doute la plus innovatrice et a été désignée par l'ISTH pour établir la méthodologie de référence des dosages des microparticules pour le monde scientifique. Cette mission atteste de la performance qualitative du groupe.

Les publications issues de ces deux thématiques sont de très grande qualité et reconnues comme telles par le monde scientifique. Par contre, les chercheurs ou enseignants-chercheurs sont responsables en moyenne de 1.5 thésards qui étudient chacun une thématique propre ce qui peut induire une dispersion des thèmes, un manque potentiel de masse critique et affecter l'activité de publication.

Les relations contractuelles semblent assurées pour la période de renouvellement.



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

Le rayonnement de l'équipe 1 est excellent et la responsable de l'unité est fréquemment invitée aussi bien sur le plan national qu'international. L'organisation faïtière des maladies thrombotiques et d'hémostase ne s'est pas trompée en nommant le laboratoire centre de référence pour établir la méthodologie du dosage des microparticules.

Le recrutement est plutôt bien mené d'une part en attirant des compétences complémentaires focalisées sur les thématiques développées et d'autre part en panachant les chercheurs selon une pyramide des âges qui devrait permettre de renforcer la pérenité des thématiques de recherche. Un point faible à relever est le petit nombre de post-doc étranger et le faible recrutement de ces derniers dans l'immédiat. Un effort de relation publique pour attirer des chercheurs étrangers devrait être renforcé pour dynamiser l'équipe et éviter les effets négatifs de l'« inbreeding ». Un tel recrutement ne devrait pas poser de problèmes insolubles vu l'excellence et l'intérêt évident des axes de recherche.

La structure de financement semble bien établie. Plusieurs contrats de recherche avec le monde extérieur ainsi qu'un nombre important de licences et/ou brevets sont à mettre à l'actif de l'équipe. Cet esprit entrepreneurial doit être mis en exergue.

Les collaborations nationales et internationales sont très bien développées au sein de cette équipe et la présence de la responsable de l'équipe dans les comités scientifiques de premier ordre est un atout et une garantie de qualité.

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

Le projet de recherche à venir est réaliste et réalisable. Cependant, il serait souhaitable de ne pas s'engouffrer dans une débauche de projets résultant d'une déclinaison peu risquée en raison de la maîtrise des outils des 2 thématiques principales. Il paraîtrait plus approprié d'approfondir certains aspects liés au CD 146 et aux microparticules.

L'impact du CD146 sur le potentiel angiogénique dans les maladies ischémiques devrait être étudié avec plus de précision en choisissant des modèles qui évitent toute équivoque (éviter les angioplasties qui intègrent plusieurs schémas thérapeutiques différents).

Un trop grand nombre de projets différents, bien que légitimes, risque d'affaiblir l'équipe en détournant des moyens et des forces de travail qui pourraient permettre d'avancer plus rapidement sur des thèmes porteurs et attendus. Le manque de techniciens peut ralentir le flux des travaux ce qui implique une gestion rigoureuse des ressources humaines et une concentration des efforts sur les projets les plus porteurs. Les différents projets proposés pour la période à venir sont intéressants mais manquent quelque peu d'audace. Un plan stratégique ciblant les priorités devrait permettre de concentrer les énergies sur les projets les plus importants et améliorer le rendement de toute l'équipe.

Une large réflexion sur l'avenir des microparticules dans des pathologies prévalentes mais cependant moins analysée que le domaine cardiovasculaire pourrait être menée pour sécuriser le périmètre des recherches futures.



- Conclusion :

- Avis global sur l'équipe :

L'équipe 1 est performante, cohérente avec une très bonne liste de publications dans d'excellents journaux. Un des points forts de cette équipe est la mise en perspective des données issues de la recherche au laboratoire avec des applications cliniques potentielles. La transversalité est très bien gérée.

- Points forts et opportunités :

- Couverture large de l'ensemble des techniques d'investigation qui permet d'étudier les thèmes sans limitations logistiques et une excellente continuité entre l'activité scientifique cognitive et la recherche clinique ;
- Maîtrise d'un domaine très intéressant avec un gros potentiel de développement ;
- Valorisation effective de la recherche fondamentale menée ;
- Excellente intégration locale par l'implication des différents membres de l'équipe aux activités d'enseignement et de formation des étudiants.

- Points à améliorer et risques :

- Concentrer les forces et l'énergie dans les deux ou trois axes les plus porteurs ;
- Améliorer la productivité en limitant la dispersion des thèmes abordés.

- Recommandations :

Il s'agit d'une équipe de grande qualité dont le bilan et le projet sont de grande qualité ; il convient d'encourager le directeur et les membres de l'équipe à faire leur promotion internationale pour recruter des forces vives porteurs de processus de réflexions nouveaux.



Equipe 2

- Intitulé de l'équipe: Dysfonction endothéliale dans l'insuffisance rénale chronique
- Nom du responsable : M. Stéphane BURTEY
- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet :

	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	5 (2 ETP)
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	1 (0,5 ETP)
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	1 (5 en service commun)
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	5

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

Cette équipe est une équipe émergente qui n'existait pas dans le précédent contrat quadriennal. Ses membres viennent d'un regroupement de membres de l'Unité 608 et d'hospitalo-universitaires du CHU dans le but d'étudier l'impact des atteintes de l'endothélium 1- par les toxines urémiques et 2- par les cellules immunitaires dans les pathologies rénales chroniques.

Les acteurs de cette structuration souhaitent regrouper les compétences nécessaires au développement de cette thématique, de permettre l'optimisation d'une synergie entre scientifiques et cliniciens, d'assurer une meilleure visibilité de l'équipe pour favoriser l'obtention de contrats et renforcer leur attractivité, et enfin d'atteindre une masse critique.

Les thématiques développées précédemment par les membres de l'équipe sont originales et pertinentes, très liées aux travaux de l'unité et de l'équipe 1: lésions endothéliales et risque cardio-vasculaire chez les insuffisants rénaux, les transplantés rénaux et au cours de l'HTA gravidique ; plus spécifiquement, cette équipe a étudié les effets de certaines «toxines» urémiques sur l'endothélium et montré des effets délétères sur la formation de microparticules et les progéniteurs endothéliaux circulants. Des travaux in vitro et des études cliniques ont été menées en parallèle, y compris dans le cadre d'un consortium européen. Une autre thématique a été développée par le futur coordonnateur de l'équipe 2, portant sur la polykystose autosomique dominante, sans rapport avec la thématique principale de l'équipe. Des résultats originaux ont été obtenus, mais dont les mécanismes et la signification restent à déterminer : régulation du nombre de centrosomes, épissage alternatif du transcrite du gène PKD1.



Les publications 2006-2010 sont au nombre de 70, dans des bons journaux de spécialité (hématologie, néphrologie, transplantation) avec des IF de 3,6 à 6,6 pour la thématique endothéliale ; elles sont moins nombreuses et moins performantes pour la thématique PKD1, en dehors d'un article en collaboration dans Nat Genet en 2007. Un point faible de l'équipe est l'absence de publications dans des revues généralistes.

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

Les membres de l'équipe ont une renommée internationale reconnue dans le domaine des toxines urémiques. Il participent activement au réseau européen EUTOX sur cette question (un des membres de l'équipe siège au Conseil de ce réseau).

Les membres de l'équipe ont obtenu deux financements PHRC, deux contrats INSERM DGOS et des contrats régionaux PACA. Le chercheur Inserm de l'équipe a obtenu un contrat d'interface clinique. Il existe de nombreuses interactions avec les différents services hospitaliers du CHU Conception. Les membres de l'équipe participent activement à de très nombreux enseignements. L'intégration locale est donc excellente.

Sur le plan de la valorisation un membre de l'équipe a déposé deux brevets sur les marqueurs endothéliaux du stress vasculaire (qui est maintenant sous licence) et sur un test d'activation endothéliale par les anticorps circulants. Les membres de l'équipe doivent donc être en partie associés au Trophée INPI de l'Innovation 2010 obtenu par l'Unité 608. On note également la participation de plusieurs membres à divers conseils scientifiques (Fondation du rein, réseau REIN), à l'AFSSAPS, à diverses instances universitaires, et au comité éditorial de Nephrol Dial Transp.

Il n'y a par contre aucun prix ou distinction mentionnée, très peu de conférences invitées et aucune organisation de conférence internationale.

Il n'y a qu'un seul post-doctorant rattaché à l'équipe actuellement.

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

Le projet de l'équipe est dans la continuité des travaux de ses membres. Il vise à appliquer dans le cadre d'une pathologie humaine (celui de l'insuffisance rénale chronique - IRC) les connaissances acquises sur la fonction endothéliale. Ce sujet est important et pertinent, mais très compétitif. L'objectif est de regrouper l'expertise « endothélium : effets des toxines urémiques et de la réponse allo-immune » de la précédente unité et l'expertise « analyse génomique » du responsable de l'équipe autour d'un thème « rein » permettant de tester les hypothèses relatives à l'implication de la dysfonction endothéliale sur des pathologies humaines. Les liens avec le projet de l'équipe 1 sont donc clairs. Le comité relève positivement une maturation significative du projet tel que présenté lors de la visite par rapport au projet originalement déposé dans le dossier écrit.

Cinq volets de recherche sont proposés, ce qui est ambitieux du fait du faible nombre de personnes affectées à plein temps à la recherche (1 seul CR1 et 1 technicien). Il faut néanmoins noter que chaque volet est financé, que ce soit par des contrats PHRC obtenus par l'équipe ou auxquels elle participe, ou par des contrats de la Région. Le premier volet abordera l'étude des atteintes de l'endothélium dans les microangiopathies thrombotiques. Il s'intéressera plus particulièrement au syndrome hémolytique et urémique et au purpura thrombotique thrombocytopenique et testera l'hypothèse « two hits » dans le PTT.

Le deuxième volet abordera l'analyse de la dysfonction endothéliale chez le transplanté rénal, sujet cohérent avec les travaux antérieurs qui ont montré que l'expression de la fractalkine par les cellules progénitrices endothéliales induit leur destruction par les cellules NK. Il vise à évaluer l'impact de cette lyse dans les transplants à l'aide de modèles animaux et par le suivi de cohortes de patients transplantés. Il vise également à identifier les facteurs (génétiques, traitements...) qui modulent le couple fractalkine/CX3CR1.

Le troisième volet analysera comment les toxines urémiques affectent l'expression de gènes endothéliaux. L'hypothèse suivie, basée sur des données acquises, est que ces toxines induisent des épissages alternatifs. Une analyse sera menée à l'aide de puces exoniques dans un premier temps sur des fibroblastes. Les gènes sélectionnés seront ensuite suivis dans une étude plus approfondie sur les cellules endothéliales. Un quatrième volet s'intéressera aux relations entre toxines urémiques et stress oxydatif dans la dysfonction endothéliale.



Le dernier volet vise à comprendre l'impact de l'activation d'un facteur de transcription (arylhydrocarbon receptor - AhR) par les toxines urémiques, ce qui est une donnée acquise par l'équipe. L'équipe a montré in vitro que cette activation par les indoles était responsable de l'expression du Facteur Tissulaire par les cellules endothéliales. Les relations entre IRC et FT circulants et endothéliaux seront confirmées, les toxines responsables de la production de FT circulants et endothéliaux seront recherchées, les voies de signalisation menant à l'activation d'AhR et les gènes contrôlés par AhR dans les cellules endothéliales seront recherchés in vitro et dans des modèles animaux d'IRC (notamment sur des souris AhR-KO).

Le projet est intéressant et original avec une faisabilité raisonnable et financé. Néanmoins il manque de hiérarchisation et les prises de risques ne sont pas apparues clairement au comité.

- Conclusion :

- Avis global sur l'équipe :

Il s'agit d'une bonne équipe ; le comité d'experts est conscient que le regroupement est encore émergent et que sa structuration doit être l'occasion de corriger les points faibles.

- Points forts et opportunités :

- Excellente interface avec la clinique ;
- Projet pertinent qui aborde un problème important en santé publique ;
- Reconnaissance dans le domaine abordé, que ce soit celui des toxines urémiques ou celui de la biologie de l'endothélium ;
- Valorisation effective des données obtenues par les membres de l'équipe ;
- Capacité à trouver les crédits nécessaires pour financer le projet ;
- Interaction effective avec l'équipe 1 et une bonne intégration locale ;
- Participation à la formation de médecins et de chercheurs par la forte implication dans des activités d'enseignement.

- Points à améliorer et risques :

- Très grand déséquilibre entre le nombre de médecins hospitaliers et de chercheurs temps plein qui risque de fragiliser le plein développement du projet ;
- Absence de hiérarchisation entre les différents volets ;
- Productivité encore insuffisante pour atteindre une visibilité optimale, notamment dans des revues généralistes ;
- Faible nombre de post-doctorants et, de manière générale, de chercheurs étrangers ;

- Recommandations :

- Hiérarchiser ses projets pour optimiser sa « force de frappe » ;
- Avoir une politique de recrutement de chercheurs temps-plein (dans le cadre de la mobilité par exemple) et de post-doctorants plus active. Cette démarche devrait permettre à cette équipe de publier dans des journaux à plus fort impact, de lier plus fortement les volets du projet et de lui assurer une pérennité. Il serait ainsi bon de renforcer l'équipe par un chercheur titulaire supplémentaire et d'encourager la promotion DR du chercheur CR1 de l'équipe afin de renforcer son rôle d'encadrement.



Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
ENDOTHÉLIUM, PATHOLOGIES VASCULAIRES ET CIBLES	A	A	A	A	A
DYSFONCTION ENDOTHÉLIALE DANS L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE [DIGNAT GEORGE-BURTEY]	B	B	Non noté	A	B
PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ENDOTHÉLIUM [DIGNAT GEORGE-DIGNAT GEORGE]	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
Total	42	5	20	26	36	59	5	17	29	239
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

Objet : Réponse au rapport d'évaluation - S2UR120001631 - Endothélium, Pathologies Vasculaires et cibles - 0131843H - de l'unité Endothélium, Pathologies Vasculaires et cibles

Observations d'Aix-Marseille Université

I. AVIS GLOBAL SUR L'UNITE

La demande concerne une unité créée en 2004 et renouvelée en 2008 dont les thématiques évoluent vers des axes de recherche innovants comme les interrelations entre l'endothélium et l'homéostasie rénale. Cette évolution se traduit d'ailleurs par la mise en place de deux équipes une dont la thématique est axée sur la physiopathologie vasculaire, l'autre orientée vers l'analyse de la dysfonction endothéliale dans l'insuffisance rénale chronique. Il existe un potentiel d'interaction certain et un historique de collaboration entre les différents membres des deux équipes. Le nombre et la qualité des publications, les brevets déposés et la renommée internationale, notamment du porteur du projet, servent incontestablement la qualité de la demande.

- POINTS FORTS ET OPPORTUNITES

- Certains membres de l'unité possèdent une reconnaissance internationale forte et un domaine d'expertise reconnu, notamment sur les microparticules comme biomarqueurs de l'homéostasie endothéliale mais également comme médiateurs de phénomènes physiologiques et/ou pathologiques. Une partie du projet repose sur cette expertise et confère à la demande une prise de risque limitée.
- L'unité est très fortement intégrée au sein des UFR de Pharmacie et de Médecine en prise directe avec le CHU. La forte implication du CHU se traduit, en particulier, par la mise à disposition de moyens et l'intégration de la recherche clinique dans le projet.
- L'unité dispose de locaux vastes et fonctionnels, bénéficiant d'un soutien conséquent de l'université et de l'Inserm ainsi que des institutions caritatives privées. Les membres de l'unité bénéficient, en outre, de la disponibilité de plateformes communes bien équipées et soutenues par les tutelles. Enfin, depuis 2008, l'unité s'est fortement dotée en équipements (imageur petit animal par bioluminescence/fluorescence, appareils de chirurgie et d'anesthésie) permettant notamment le développement de modèles expérimentaux murins comme le modèle d'ischémie du membre inférieur ou d'ischémie cérébrale.

- Il existe une forte activité de valorisation se traduisant par le dépôt de 4 brevets dont deux avec des contrats de licence et un partenariat avec des sociétés commerciales (Biocytex, Stago). Cette valorisation est prise en compte et conçue dans la continuité des travaux de recherche fondamentale ; elle a permis l'obtention du trophée de l'institut national de la propriété industrielle en 2010.
- Un effort particulier est mis sur l'animation scientifique favorisant ainsi l'intégration des différentes catégories de personnels et surtout sur la formation des étudiants tant au niveau des personnels de santé que des scientifiques. Les différents membres de l'unité encadrent 20 doctorants, dont une majorité de médecins ou pharmaciens avec des financements récurrents (ministère, région, Inserm, industrie, CHU).

- POINTS A AMELIORER et RECOMMANDATIONS

1/ « Un effort particulier doit porter sur le recrutement de chercheurs statutaires pour renforcer et/ou autonomiser certains thèmes de l'unité. »

Au bout de 7 années d'existence, l'unité, jusqu'alors mono-équipe, a acquis une cohésion et une visibilité scientifique autour de trois thèmes qui ont vocation à d'évoluer comme des équipes autonomes

- Le thème « **Dysfonction endothéliale dans l'insuffisance rénale chronique** » , que nous proposons de créer en tant qu'**équipe émergente** pour ce quinquennal.
- Le thème **CD146**, sur lequel nous souhaitons recruter Ugo Cavallaro, Chercheur senior Italien de Milan (IFOM – FIRC Institute of Molecular Oncology) sur un poste de DR ouvert au concours Inserm, en juin 2011 . Ce chercheur, qui développe un programme de recherche sur le rôle de deux molécules d'adhésion dans l'angiogenèse physiologique et pathologique (L1 et MCAM) , souhaite rejoindre notre unité. Ugo Cavallaro apportera une dimension nouvelle sur l'angiogenèse tumorale, qui viendra renforcer la thématique CD146, dans l'optique de l'autonomiser comme une nouvelle équipe de l'unité.
- Le thème **Microparticules et progéniteurs** sur lesquels nous menons une politique de recrutement de chercheurs statutaires porteurs de nouvelles pistes de réflexion

2/ « Etant donné la qualité des publications antérieures, l'expérience acquise dans des domaines de recherche définis, certains axes de recherche (CD146, microparticules, toxines urémiques) auraient mérité d'être identifiés comme prioritaires et auraient pu faire l'objet de projets plus ambitieux. »

Equipe 1 :

-les axes **CD146** et **Microparticules** ont été identifiés comme les axes prioritaires de l'équipe, comme en témoignent 1/ les recrutements de chercheurs et ingénieurs effectués lors de ce quadriennal (**CD146** : A Leroyer (MCU), R Bachelier(IR) , **Microparticules** R Lacroix (MCU) S Robert (IE) 2/ la stratégie de recrutement de nouveaux chercheurs dont ces axes vont bénéficier directement (**cf. réponse au point 1**) mais aussi l'augmentation de la quantité et de la qualité de nos publications.

Le développement de souris KO pour CD146 et l'étude de son rôle en cancérologie constituent des développements ambitieux. Concernant les MP, partant de l'expérience acquise sur les mécanismes de leur formation et leur rôle pathogène in vivo, le projet a comme ambition de démontrer qu'elles constitueront de nouvelles cibles thérapeutiques.

Au total, nos forces et nos projets seront focalisés sur le CD146 et les microparticules, avec comme objectif prioritaire de démontrer leur rôle comme cibles thérapeutiques dans les maladies vasculaires, comme en atteste la nouvelle dénomination de notre unité « **Endothelium, maladies vasculaire et cibles thérapeutiques** »

Equipe 2 : L'émergence d'une équipe sur les interrelations entre **l'endothélium et les maladies rénales chroniques** a comme ambition de créer un nouveau groupe de recherche qui a pour objectif de faire émerger un concept **d'endothelio-toxicité** associée à l'altération de la fonction rénale. Nous faisons l'hypothèse que la dysfonction endothéliale dans les maladies rénales chroniques résulte d'une double agression par les toxines urémiques et par les cellules de l'immunité innée. Notre objectif est de nous focaliser sur la description et la compréhension in vitro et in vivo de ce concept novateur.

3/ « Augmenter le nombre de stagiaires postdoctoraux en privilégiant les post docs étrangers. »

Par rapport au précédent quadriennal, où notre équipe recensait un seul post doctorant, nous sommes dans une dynamique d'augmentation avec trois post doctorants dont un étranger, dans un contexte de mono-équipe. Il est à noter que ces trois post doctorants ont été recrutés dans le cadre d'appel d'offres compétitifs (ANR / FRM). Néanmoins, nous sommes conscients de l'importance d'augmenter encore ce nombre. Dans ce but, de nouvelles demandes ont été faites dans le cadre de projets déposés début 2011 actuellement en cours d'évaluation (ANR blanc SendoJAM, et trois programmes européens : Biomarkers in AF, Longlife, Lifespan)

4/ « Faciliter l'autonomie de l'équipe 2 naissante pour mieux assurer sa visibilité : »

La volonté de faciliter cette autonomie a été (et continuera à être) accompagnée des moyens nécessaires, en terme de ressources humaines, financières et de cadastre :

- parmi les personnels de l'UMR 608, un chercheur CR1 Inserm (P Paul), un MCF (C Cerini) et un IE (L Dou), font parti de l'organigramme de l'équipe 2
- 400 m2 de locaux et un budget d'aménagement de 250 000 euros ont été alloués par la faculté de pharmacie et l'université de la Méditerranée
- une politique de recrutement de nouveaux chercheurs est soutenue pour l'équipe 2

5/ « Augmenter le nombre de techniciens et ingénieurs pour les fonctions classiques de laboratoire (autres que les plateformes): »

Par rapport au précédent quadriennal, où notre équipe recensait un seul ingénieur, nous sommes dans une dynamique d'augmentation avec trois nouveaux ingénieurs (deux Inserm et un Université) et un technicien recrutés lors de ce quadriennal. Cependant, nous sommes conscients que le ratio Ingénieur/techniciens/chercheurs est largement insuffisant.

6/ « Intégrer progressivement sur des fonctions d'encadrement de groupes ou de sous groupes certains chercheurs ou enseignants chercheurs »

Sur les axes principaux, les fonctions d'encadrement scientifique sont réparties sur des chercheurs et enseignant chercheurs seniors (comme en témoignent les positions de derniers signataires des publications), de façon à assurer une répartition plus large de la direction des projets scientifiques au sein de l'unité. Cette stratification est une anticipation de l'autonomisation de certains thèmes annoncée dans le point 1 .

II. BILAN EQUIPE 1

▪ Points à améliorer et risques

**« Concentrer les forces et l'énergie dans les deux ou trois axes les plus porteurs
Améliorer la productivité en limitant la dispersion des thèmes abordés »**

- L'ensemble des projets de l'équipe 1 sont focalisés sur trois axes qui sont le CD146, les Microparticules et les Progéniteurs endothéliaux.
- Sur ces trois axes, les **thèmes CD146 et microparticules** sont identifiés comme les axes les plus porteurs comme en témoignent la politique de recrutement (passée et à venir) ,la qualité de la production scientifique et notre ambition, qui est de pouvoir démontrer leur rôle comme nouvelles cibles thérapeutiques des maladies vasculaires inflammatoires et angiogéniques. Seuls les projets supportés par des réponses à appel d'offres compétitifs seront maintenus afin d'assurer cette concentration de forces et d'énergie
- Les **Progéniteurs endothéliaux** constituent un thème avec prise de risque plus important,. Néanmoins, cette orientation plus récente vers la thérapie cellulaire s'inscrit dans une suite logique de nos travaux physiopathologiques et justifie d'être soutenue au regard 1/ des réponses positives à deux appels d'offres compétitifs (ANR physio et FRM vieillissement) 2/ en raison du potentiel de recherche translationnel apporté par les progéniteurs en biothérapie.
- **AERES Recommandations :**

« Il s'agit d'une équipe de grande qualité dont le bilan et le projet sont de grande qualité ; il convient d'encourager le directeur et les membres de l'équipe à faire leur promotion internationale pour recruter des forces vives porteurs de processus de réflexions nouveaux. »

Cette recommandation a été anticipée en proposant de recruter Ugo Cavallaro, Chercheur senior Italien de Milan (IFOM – FIRC Institute of Molecular Oncology sur un poste de DR ouvert au concours Inserm, en juin 2011. A travers ce recrutement, notre objectif est d'enrichir la thématique CD146 d'une dimension nouvelle sur l'angiogenèse tumorale.

BILAN EQUIPE 2

Ce projet a pour but d'unifier les forces vives de la recherche en néphrologie à Marseille, dans le prolongement logique de l'unification des services cliniques en 2000. Sur un sujet structurant et historique tel que « la dysfonction endothéliale au cours de l'insuffisance rénale chronique », il nous est apparu important de bâtir une équipe réunissant l'ensemble des compétences en néphrologie impliquées dans une recherche sur les relations entre l'endothélium et la pathologie rénale

➤ Points à améliorer et risques :

1. Très grand déséquilibre entre le nombre de médecins hospitaliers et de chercheurs temps plein qui risque de fragiliser le plein développement du projet
2. Absence de hiérarchisation entre les différents volets
3. Productivité encore insuffisante pour atteindre une visibilité optimale, notamment dans des revues généralistes
4. Faible nombre de post-doctorants et, de manière générale, de chercheurs étrangers

Point 1 : Nous sommes conscients de ce déséquilibre. Ceci peut être vu comme une faiblesse, c'est aussi une force. Puisque « **Excellente interface avec la clinique** » constitue un point fort retenu par le comité de visite, ceci n'est possible qu'avec une forte implication des hospitalo-universitaires dans le projet. Nous sommes conscients de la nécessité d'augmenter la masse critique de chercheurs plein temps. Nous développerons notre stratégie concernant ce point ultérieurement.

Point 2 : La hiérarchisation des projets se fait progressivement car l'équipe est en émergence. Par rapport au projet initial, est abandonné tout projet sur la polykystose rénale autosomique dominante pour se concentrer uniquement sur les mécanismes de l'endothélio-toxicité dans l'insuffisance rénale chronique à tous ses stades (incluant la transplantation rénale). Nous nous focaliserons sur les toxines urémiques ou l'agression médiée par les NK comme médiateurs de cette « l'endothélio-toxicité ». Ces deux mécanismes doivent être étudiés parallèlement ce qui fait l'originalité et la force du projet. Notre hypothèse est que les toxines urémiques sont responsables de l'agression initiale activant l'endothélium qui va stimuler la réponse NK et favoriser la lésion endothéliale au détriment de la régénération. Notre ambition est de confirmer cette hypothèse physiopathologique par des approches intégrées, in vitro, in vivo chez l'animal et in fine chez l'homme.

Point 3 : C'est le but de notre regroupement : fusionner un ensemble de compétence au sein d'un même groupe pour augmenter la qualité de nos publications.

Point 4 : Le recrutement de post doctorants est un objectif de l'équipe. A court terme, il nous semble prioritaire à celui d'un chercheur statutaire. Au-delà, il est essentiel de recruter une technicienne et un ingénieur pour stabiliser les expertises technologiques du groupe. Au terme de ces deux premières années, nécessaires pour assoir la cohésion du groupe et la visibilité du concept d'endothélio-toxicité, nous mettrons en place une stratégie de recrutement d'un chercheur statutaire.

➤ **Recommandations :**

1. Cette démarche devrait permettre à cette équipe de publier dans des journaux à plus fort impact, de lier plus fortement les volets du projet et de lui assurer une pérennité.
2. Il serait ainsi bon de renforcer l'équipe par un chercheur titulaire supplémentaire et d'encourager la promotion DR du chercheur CR1 de l'équipe afin de renforcer son rôle d'encadrement.

Recommandation 1 : Pour mener à bien cette stratégie de recrutement, notre meilleure valorisation sera la visibilité de notre recherche et la qualité de nos publications.

Recommandation 2 : La promotion des membres de l'équipe 2 est un objectif qui permettra de pérenniser l'équipe et son projet.

En accord avec les deux autres établissements d'Aix-Marseille

Le Président
de l'Université de la Méditerranée


Yvon BERLAND



Le Vice-président du Conseil Scientifique
de l'Université de la Méditerranée


Pierre CHIAPPETTA