



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur
l'unité :

Nutrition, obésité et risque thrombotique

Sous tutelle des établissements et
organismes :

Université d'Aix-Marseille 2

INSERM

INRA

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 :

Nutrition, obésité et risque thrombotique

Sous tutelle des établissements et
organismes :

Université d'Aix-Marseille 2

INSERM

INRA

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mars 2011



Unité

Nom de l'unité : Nutrition, obésité et risque thrombotique

Label demandé : UMR_S INSERM, UMR_A INRA

N° si renouvellement : UMR_S626, UMR_INRA 1260

Nom du directeur : Mme. Marie Chritine ALESSI

Membres du comité d'experts

Président :

M. Philippe VALET, Université de Toulouse 3, Toulouse

Experts :

Mme. Alexandrine DURING, Université de Lille 2, Lille

M. Pascal FERRE, Université Paris 6, Paris

M. Roger LIJNEN, Université Catholique de Louvain, Louvain Belgique

M. Patrick MISMETTI, Université de St Etienne, St Etienne

Mme. Anne Marie ROUSSEL, Université Joseph Fourier, Grenoble, au titre des CSS de l'INRA

Mme. Chantal BOULANGER, Université Paris 5, Paris, au titre des CSS de l'INSERM

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Bernard LÉVY

Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Raymond BAZIN, INSERM

M. Jean FIORAMONTI, INRA

M. Jean Louis MEGE, Université d'Aix-Marseille 2

M. Pierre CHIAPETTA, Université Aix-Marseille 2



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La visite sur site a eu lieu le 10 Mars 2011. Les exposés du directeur et des responsables d'équipe ont été très informatifs. Les experts ont obtenu toutes les informations demandées. Des discussions approfondies ont eu lieu, aussi bien avec l'équipe de direction qu'avec les représentants des organismes de tutelle, pour expliciter la politique scientifique du regroupement de deux unités en une seule. Le comité a pu s'entretenir avec tous les personnels de l'unité.

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

L'unité UMR_S 626 est localisée dans les locaux de la faculté de Médecine, au 3ème étage sur une surface de 933 m². L'UMR_INRA 1260 est localisée dans les locaux de la faculté de Médecine, au 4ème étage sur une surface de 1100 m² auxquels s'ajoutent 300 m² au 1er étage du même bâtiment. L'unité INRA 1260 comprend une équipe labellisée par l'INSERM en 2010 (ERL Inserm 1025). Les deux structures ont décidé de faire une demande de création d'une unité commune, organisée en 3 équipes.

- Equipe de Direction :

Mme. Marie Chritine ALESSI est la directrice de l'Unité.

- Effectifs de l'unité :

	Dans le bilan U626-U1260		Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	9	15	15
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	4	8	11
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	7	5	8
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	7	13	18 (17 ETP)
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	2 (1,5)	0	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	8	12	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	9	15	15



2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global sur l'unité:

L'objectif principal visant à regrouper les équipes dans le domaine de la nutrition, de l'obésité et de la thrombose présentes sur un même site de la faculté de médecine de Marseille apparaît judicieux, une telle association devrait permettre à l'ensemble des acteurs une progression favorable. Cette nouvelle structuration en trois équipes met en avant à la fois des questions communes et des approches complémentaires basées sur l'étude des micronutriments lipidiques, leur rôle dans la biologie de l'adipocyte et les répercussions en terme de facteur de risque thrombotique. Un tel effort de structuration à partir d'unités de recherche rattachées à l'Inserm d'une part et à l'Inra d'autre part a réussi à prendre en compte les spécificités des organismes tutelles dans la construction de projets communs. De plus l'ancrage au sein du CHU ainsi que la présence d'enseignants-chercheurs hospitaliers assure une bonne continuité entre les approches fondamentales et les protocoles cliniques. Les trois équipes sont présentes sur un même site géographique et bénéficient toujours de l'accessibilité aux plate-formes de l'ex IFR. La production scientifique est globalement bonne puisque sur la période précédente les différentes composantes du nouveau projet ont publié 124 articles (dont 59 dans des journaux à IF>5) pour l'UMR 626, 158 (dont 30 dans des journaux à IF>5) pour l'U1260 et 19 (6 à IF>5) pour les nouveaux arrivant dans l'équipe. Au total, 95 articles publiés en 4 ans dans des revues ayant un facteur d'impact supérieur à 5 ce qui contribue à assurer un rayonnement international significatif. Enfin, on soulignera la très forte capacité des acteurs à participer à différents programmes de recherche académiques (nationaux & européens) ainsi qu'aux applications « nutritionnelles » développées avec des partenaires privés.

- Points forts et opportunités :

- Pertinence du regroupement des équipes et une excellente entente entre les acteurs ;
- Existence de recherches translationnelles originales et de recherches appliquées soutenues par des partenaires industriels ;
- Possibilité d'utiliser des cohortes ciblées et de développer de véritables projets cliniques ;
- Dynamisme, rayonnement et expérience du porteur du projet de l'unité ;
- Capacité de certains responsables d'équipes à obtenir des financements de recherche en répondant aux divers appels d'offre (sur la période évaluée, 5 PHRC/AORC, 5 contrats PNR/ANR dont 3 au titre de coordinateur, 8 contrats ANR/PNRA dont 1 au titre de coordinateur, et 5 contrats associatifs) ; auxquels s'ajoutent 3 contrats européens (dont 1 Network of Excellence)
- Importance des efforts de transfert et de valorisation 6 brevets ont été déposés sur la période 2006-2010).

- Points à améliorer et risques :

Le comité d'évaluation considère que la réorganisation des équipes a entraîné une part d'hétérogénéité dans la construction de certains projets. L'absence de choix stratégiques et d'ordre de priorité pour les nombreux projets développés apparaît comme un risque non négligeable. De même, la productivité scientifique de certaines équipes pourrait, compte tenu de l'originalité des sujets, être augmentée sur un plan qualitatif. La réalité physique du regroupement aussi bien en termes de logistique que de gouvernance a semblé très embryonnaire au comité d'évaluation. Enfin, la concrétisation « au quotidien » des interactions entre les équipes voire même au sein de certaines équipes est encore à venir.



- **Recommandations:**

Le comité d'évaluation recommande au futur directeur de l'unité, de faire un effort pour mettre en place une hiérarchisation des projets présentés par les équipes, de réfléchir avec les chefs d'équipes à des choix stratégiques amenant à favoriser certains sujets phares et structurants pour les équipes afin d'éviter une dispersion délétère. Compte tenu de l'originalité des recherches ainsi que du rayonnement international des acteurs une véritable politique de publication dans des journaux de très haut niveau devrait permettre de mieux valoriser les données obtenues.

Enfin, l'organisation administrative de la future unité devra être rapidement finalisée en concertation avec l'ensemble des personnels. Au cours de cette phase, le directeur devra veiller à la mise en place d'animations/rerelations scientifiques fortes et durables entre les 3 équipes de l'unité.

- **Données de production :**

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	26/26
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	16/29
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	26/26
A4 : Nombre d'HDR soutenues	2
A5 : Nombre de thèses soutenues	29

3 • **Appréciations détaillées :**

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

Le comité d'évaluation a souligné la pertinence, l'originalité et la qualité des recherches des équipes de l'unité. Il a également apprécié l'importance accordée aux interactions thématiques ainsi qu'aux projets cliniques proposés par ces équipes.

La production scientifique globale de l'unité est satisfaisante, allant d'excellente à convenable en fonction des équipes considérées, tant en nombre de publications (282 pour l'ensemble des participants au projet dont 62 avec un $IF > 4$ dans la période 2006-2010) qu'en niveau de facteurs d'impact. Un certain nombre de publications majeures constituent d'ores et déjà des références princeps dans leur spécialité, parmi lesquelles : Br J Nutr 2009 ; J Biol Chem 2006 ; J Nutr Biochem 2011 ; Endocrinology 2009.

Au cours de la période 2006-2010, 29 thèses de doctorat ont été soutenues dans les équipes constituant la nouvelle unité.



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

La visibilité internationale de la plupart des différentes équipes est attestée par l'organisation de deux congrès internationaux et d'une réunion nationale et de nombreuses invitations dans des congrès nationaux (68) ou internationaux (47).

Le potentiel de formation de l'unité ainsi que la simplification du cursus master/école doctorale qui a eu lieu devrait lui permettre de recruter doctorants et post-doctorants. Globalement, la capacité des différentes équipes à répondre à des appels d'offre 5 contrats PNR/ANR et 8 contrats 1NR/PNRA dont 4 coordinations, et participation à 4 contrats européens, dont un réseau d'excellence et à obtenir des financements externes (notamment industriels) est excellente et devrait permettre à la future unité d'assurer une grande partie de son budget par ce biais.

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

L'organisation prévue, même si elle reste encore à finaliser, témoigne d'une bonne expérience de la gouvernance de la part du futur directeur et devrait permettre d'aboutir à développer, de façon rationnelle, les interactions scientifiques entre la plupart des équipes.

La liberté laissée aux initiatives de jeunes chercheurs (dont certains récemment rattachés à l'unité) sur des projets « à risque » devrait permettre l'émergence de thématiques prometteuses.

La restructuration de la formation de master/école doctorale permet désormais une meilleure lisibilité pour les étudiants. Par ailleurs, l'implication des enseignants chercheurs de l'unité est forte (plusieurs d'entre eux participent à l'enseignement dans divers parcours de M2R) et les équipes sont rattachées à l'école doctorale. Un soutien de l'Université en terme de contrats doctoraux pour les axes scientifiques développés par l'unité saura « motiver » les étudiants à poursuivre leur thèse dans les équipes concernées.

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

Les efforts de restructuration qui ont abouti au projet présenté sont importants ainsi que le besoin important de transversalité exprimé par les trois équipes. Les spécificités des tutelles représentées dans ce projet devront pouvoir être autant d'atouts qui renforcent l'originalité du projet scientifique présenté. Le comité a regretté la faiblesse de la cohérence de certains projets au sein des équipes 1 et 2. De véritables choix scientifiques et stratégiques sont à mettre en place rapidement afin de concentrer les forces sur les projets les plus prometteurs. Une fois les choix effectués, la prise de risque réelle, à travers les associations présentées dans les équipes mais aussi au sein de l'unité, devrait aboutir à une évolution positive du projet. Un effort particulier devra être envisagé pour favoriser le développement d'échanges et de liens scientifiques réels entre les 3 équipes de l'unité.

L'élaboration d'un projet de création d'une unité de recherche dédiée à l'étude de la nutrition, de l'obésité et de la thrombose à Marseille est tout à fait pertinente. Elle permettra de faire converger l'ensemble des moyens, fondamentaux et cliniques déjà existants qui sont indispensables à ce type de recherche et qui sont, pour la plupart, performants et reconnus aux niveaux national et international.



4 • Analyse équipe par équipe

Equipe 1

- Intitulé de l'équipe : Facteurs nutritionnels et génétiques qui affectent l'absorption intestinale, le métabolisme post-prandial et le statut des lipides et des micronutriments lipidiques.
- Nom du responsable : M. P. Borel.
- 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 (2)	5 (2,2)
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	3	4
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	2	4
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	2 (1,3)	2 (1,5) + 1 poste ouvert au recrutement
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	6	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	4	5

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

L'équipe 1 fonctionne avec 7 chercheurs et enseignants-chercheurs producteurs. L'originalité des travaux de l'équipe réside dans l'étude des mécanismes gouvernant la biodisponibilité des micronutriments lipidiques et leur variabilité individuelle, en particulier le rôle des transporteurs intestinaux SR-B1, CD36 et NPC1L1. Cette originalité tient également du fait de la variété des modèles utilisés par l'équipe pour aborder leur travail (procédure de digestion in vitro, culture cellulaire, animaux, études cliniques). L'équipe se positionne en position de leader au niveau national et européen dans leur domaine et a été labélisée par l'Inserm en 2010 (ERL 1025).



La production de l'équipe lors du dernier quadriennat est tout à fait honorabe avec 57 articles publiés dans des journaux internationaux avec Comité de lecture, en particulier dans les 3 meilleurs journaux de la spécialité (Am J Clin Nutr ; J Nutr, Br J Nutr) ainsi que dans des journaux plus fondamentaux (J Biol Chem, BBA, Biochem J), et avec un facteur d'impact moyen proche de 4. La publication ayant le meilleur impact (J Biol Chem 2006) a été citée 36 fois. Toutefois, la qualité des publications apparaît légèrement en deçà de ce qui est attendu compte tenu de l'originalité des travaux.

Durant le dernier plan quadriennal, l'équipe a accueilli 7 étudiants et 5 thèses on été soutenues.

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

Les 2 membres seniors de l'équipe ont été invités de façon régulière à des congrès nationaux et internationaux (au total 41 invitations entre 2006-2010) ; ces mêmes chercheurs seniors ont des activités d'expertise ou de consultance (AFSSA). L'équipe a recruté un jeune CR2 à l'INRA en 2008.

L'équipe a participé à 3 projets intégrés européens (Lipgen FP6, Lycocard FP6 et Colospore FP7) et fait partie du réseau d'excellence européen de nutrino génomique NUGO. L'équipe a également été impliquée dans 4 projets ANR (ABSINTE, COMPALIMAGE, PASTALEG et AGILAIT).

Les relations socio-économiques de l'équipe sont très développées : elle effectue de nombreuses prestations de service pour des sociétés agroalimentaires internationales (Bonduelle, Adisséo, Nestlé, Danone et Unilever) et a obtenu des contrats de recherche (Bonduelle et Adisséo) pour le financement de deux post-doctorants travaillant actuellement dans l'équipe. L'équipe a été invitée à communiquer plusieurs fois dans les médias et les manifestations grand public. Un brevet a été déposé en 2011 sur une forme galénique de resveratrol optimisant son absorption intestinale.

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

Le projet présenté par l'équipe 1 porte sur 3 axes principaux, à savoir :

- Epidémiologie de la nutrition et recommandations alimentaires personnalisées,
- Mécanismes moléculaires gouvernant la biodisponibilité des micronutriments lipidiques (transporteurs, lipides alimentaires),
- Génétique et métabolisme postprandial.

Le thème qui faisait l'originalité antérieure de l'équipe (mécanismes moléculaires régulant l'absorption intestinale des micronutriments lipidiques) apparaît quelque peu dilué dans le nouveau projet. Il en résulte une dichotomie entre l'axe thématique portant sur les recommandations personnalisées et les 2 autres axes du projet. Ces deux parties apparaissent de ce fait quelque peu éloignées l'une de l'autre et il faut espérer qu'elles se rejoindront dans le futur.



- Conclusion :

- Avis global sur l'équipe :

Il s'agit d'une équipe animée par un porteur de projet dynamique et ayant une bonne visibilité au plan international avec une production plus qu'honorable dans sa discipline.

- Points forts et opportunités :

Un certain nombre de points forts méritent d'être soulignés :

La thématique de cette équipe est originale, en particulier pour ce qui concerne l'étude des facteurs nutritionnels et génétiques gouvernant la biodisponibilité des micronutriments lipidiques

Il s'agit également d'une thématique pertinente pour la santé publique, car elle permettra de mieux apprécier l'apport, via l'alimentation, de substances lipidiques (vitamines liposolubles, caroténoïdes, resvératrol) reconnues pour avoir un impact positif sur la santé, en diminuant le risque associé à certaines maladies, telles que le syndrome métabolique et le diabète de type II, maladies dont la prise en charge est coûteuses pour la société.

Les travaux antérieurs de l'équipe constituent une base solide pour le projet et présagent de réelles possibilités de réaliser des avancées significatives dans le domaine des mécanismes moléculaires régulant l'absorption des micronutriments

Cette équipe a une très bonne capacité à générer des fonds grâce à ses nombreuses collaborations avec des partenaires industriels et sa participation à divers projets de recherche nationaux et européens

L'accès à des plateformes technologiques communes est un atout supplémentaire dans la faisabilité du projet de cette équipe.

- Points à améliorer et risques :

Parmi les points à améliorer, on peut noter le manque de cohérence évidente entre l'axe thématique portant sur l'épidémiologie et les recommandations personnalisées et les 2 autres axes du projet à composantes plus fondamentales.

- Recommandations :

La rédaction et la présentation du projet auraient été mises en valeur par des choix stratégiques plus pertinents. Le comité recommande de développer davantage de modèles mécanistiques concernant l'absorption intestinale des lipides. Les experts recommandent également aux membres de cette équipe d'être plus ambitieux dans leur politique de publication, en publiant dans les journaux à facteur d'impact plus élevé ; ce qui est tout à fait faisable, compte tenu de l'intérêt de leurs travaux et des aspects mécanistiques étudiés

Des efforts pour recruter des post-doctorants étrangers sont également suggérés par le comité d'experts.



Equipe 2

- Intitulé de l'équipe : Micronutriments, tissu adipeux et résistance à l'insuline
- Nom du responsable : Madame M.J. Amiot-Carlin.
- 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)	Nouveau projet	2 (1.5 ETP)
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)		4
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)		3 (2.5 ETP)
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)		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		5

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Au sein de l'Unité Inra 1260, l'équipe « micronutriments et stress métabolique » s'est focalisée sur l'étude des effets des micronutriments sur le stress métabolique. Les relations entre micronutriments et inflammation intestinale ainsi que les effets de ces micronutriments sur la biologie du tissu adipeux et la résistance à l'insuline ont été étudiés. Les travaux de cette équipe se sont également attachés à l'étude du rôle des micronutriments (resveratrol, vitamine E, lycopen, phloretin..), dans la signalisation cellulaire à travers une approche métabolomique. L'équipe, en complément de ses recherches cliniques et fondamentales, a déployé une activité soutenue de recherche appliquée en partenariat avec de nombreux groupes de l'industrie agro-alimentaire. Le dynamisme de l'équipe lui a permis de développer une activité intense de consultance et de se positionner en leader national pour l'expertise agro-alimentaire.



L'équipe est également impliquée dans deux programmes ANR et dans un programme européen (lycocard). L'activité de publication lors du dernier quadriennal est honorable avec une soixantaine de publications depuis 2006 dans des journaux internationaux avec comité de lecture, souvent en collaboration avec l'équipe 1. L'impact factor moyen peut être estimé autour de 3, ce qui est assez satisfaisant compte tenu de la discipline pour laquelle le facteur d'impact dépasse rarement 5. Cependant, beaucoup de ces publications sont des collaborations et il est souvent difficile de savoir si les membres de l'Unité étaient les « moteurs » de ces travaux. On peut également regretter l'hétérogénéité de la production scientifique, certes très fournie, mais abondant de multiples thèmes sans aborder les aspects mécanistiques en profondeur et allant de revues à facteur d'impact très bas aux meilleurs journaux de la spécialité. Depuis 2006, 3 thèses ont été soutenues

En résumé, l'activité de recherche est focalisée sur deux organes cibles, intestin et adipocyte et l'impact des micronutriments sur leur métabolisme avec une bonne activité de publication. Un effort a été récemment initié pour développer l'approche de biologie moléculaire et les technologies à haut débit. En adéquation avec la mission des laboratoires INRA, l'Unité 1260 a établi de très nombreux partenariats avec l'industrie agroalimentaire, activité dans laquelle cette équipe excelle.

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

Le porteur de projet est invité de façon régulière à des congrès nationaux et internationaux (au total 17 invitations entre 2006-2010). Son expertise est reconnue internationalement (Vegetable plant Nutrition Scientific Advisory Panel, USA). Il a présidé, en 2009, le congrès mondial « fruits, légumes et santé ». Un membre de l'équipe est coordonnateur d'un réseau national de métabolomique en Nutrition-Toxicologie. L'équipe fait partie du réseau d'excellence européen de nutrino génomique NUGO, du réseau européen « caroténoïdes », du réseau « Health effects of fruits and vegetables ». L'équipe a obtenu de nombreux contrats de Recherche et effectué des prestations de service avec de grands groupes (Unilever, Andros, Innovalait..). Le comité a reconnu sa capacité à obtenir des financements externes et à répondre à des appels d'offres ; ceci est un point singulier à mettre à l'actif de l'équipe 2. Le porteur de projet est très souvent invité à communiquer dans les médias et les manifestations grand public. De 2006 à 2010, l'équipe a accueilli un CR2 INRA et un clinicien.

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

L'équipe 2, en projet, sera constituée de chercheurs issus de l'UMR Inra 1260 et de l'Inserm U626, auxquels viendront se joindre un enseignant chercheur de l'équipe d'accueil Universitaire EA 4263 et un chercheur issu de l'unité InsermC3M-Nice.

Le projet présenté par l'équipe 2 tente un rassemblement difficile des thématiques antérieures de l'équipe avec les nouveaux axes de recherche liés à l'arrivée de nouveaux membres dans l'équipe. Ainsi, dans l'objectif 1, intitulé « relations entre micronutriments lipidiques, biologie du tissu adipeux et signalisation cellulaire », l'étude de l'impact des micronutriments lipidiques comme modulateurs de l'expression des gènes impliqués dans l'obésité et l'inflammation dans le tissu adipeux, s'appuyant sur l'expertise antérieure de l'unité 1260, sera associée au projet visant à valider un mode d'action de la vitamine C sur la régulation du pool d'AMPc sur la différenciation cellulaire. L'association de ces deux axes de recherche semble assez artificielle et peu justifiée, sinon par un contexte local ; elle risque d'affaiblir l'objectif princeps du projet et par conséquent, l'équipe. Il faut également souligner que le nombre de projets est très important sans que des objectifs précis soient clairement définis pour chacun d'entre eux en particulier en termes mécanistiques. L'objectif 2 qui porte principalement sur la signalisation insulinoïque et le transport de glucose au sein de l'adipocyte semble plus cohérent et mieux défini avec des thématiques originales comme le rôle potentiel de PAI-1 dans la sensibilité de l'adipocyte à l'insuline ou l'effet d'activateurs du transporteur GLUT4.



- Conclusion :

- Avis global sur l'équipe :

Il s'agit d'une équipe très dynamique ayant une bonne visibilité au plan international et une production honorable dans sa discipline. L'expertise de l'équipe et le partenariat développé avec les industries agro alimentaires sont exceptionnels et, associés à une recherche plus fondamentale, ont pleinement répondu aux objectifs de l'Inra. Toutefois on peut regretter que ces partenariats se fassent sans doute au détriment d'une recherche plus mécanistique qui permettrait d'atteindre un niveau de publications supérieur.

- Points forts et opportunités :

Le comité s'accorde à souligner :

- La capacité à générer des fonds grâce à ses nombreuses collaborations avec des partenaires industriels et sa participation à divers projets de recherche nationaux et européens.
- L'atout représenté par l'accès à des plateformes technologiques communes.
- La thématique en évolution et l'effort qui vise à étudier les mécanismes d'action de substances lipidiques (vitamines liposolubles, caroténoïdes, resvératrol) dans la prévention du syndrome métabolique et de l'insulinorésistance par des approches plus cellulaires incluant génomique et métabolomique.
- L'association avec les équipes 1 et 3 qui constitue une bonne opportunité d'élever la qualité de la recherche et le niveau des publications vers l'excellence grâce à des collaborations fructueuses entre des compétences complémentaires.

- Points à améliorer et risques :

Le rapport écrit et la présentation orale auraient gagné à être plus structurés et dans certains cas plus détaillés.

On peut regretter le manque de cohérence évident entre l'axe thématique portant sur les micronutriments lipidiques, le tissu adipeux et l'insulinorésistance (objectifs 1 et 3), et la thématique « vitamine C ». Le projet perd beaucoup de sa crédibilité et se trouve affaibli par cette incohérence. Il faudra également veiller à hausser le niveau de publications et peut-être à limiter les sujets liés aux contrats industriels afin de développer une recherche plus verticale.

- Recommandations :

Le comité conseille de mieux définir les objectifs précis et en rapport avec les forces de l'équipe en ce qui concerne les micronutriments. Les experts suggèrent d'améliorer la cohérence du projet en terme de thématiques dans l'axe portant sur les micronutriments.

Les membres de cette équipe devraient être plus ambitieux dans la politique de publication, cet objectif est réaliste compte tenu des résultats acquis mais nécessitent le développement d'aspects moléculaires et mécanistiques.

Bien que l'on comprenne les contraintes liées aux missions demandées par les tutelles, il faudrait peut-être limiter les partenariats industriels.

Les experts recommandent enfin d'augmenter les efforts pour recruter des post-doctorants étrangers.



Equipe 3

- Intitulé de l'équipe : BIOMARQUEURS VASCULAIRES, HEMOSTASE ET SYNDROME METABOLIQUE
- Nom du responsable : Mme MC ALESSI
- Effectifs de l'équipe :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	9	8 (3.7 ETP)
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	4	3
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	1	3
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	6	4 (3 ETP)
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	2	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	8	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	5	6

- **Qualité scientifique et la production :**

L'équipe est composée de 14 chercheurs publiants. L'originalité des thèmes de recherche de l'équipe, fibrinolyse et syndrome métabolique, pharmaco-génomique des antiplaquettaires et mise en évidence de facteurs de risque de thrombose par étude du génome entier (GWAS) sont à l'origine d'une production scientifique de l'équipe de haut niveau avec 157 publications référencées avec un impact factor moyen égal à 5,44 avec respectivement 12 % et 76 % de ces publications entrant dans le top 10% et le top 30 % de la spécialité.

Durant le dernier plan quadriennal, 12 thèses et 2 HDR ont été soutenues dans l'équipe 3.

- **Rayonnement, attractivité et intégration de l'unité de recherche dans son environnement :**

Le rayonnement scientifique de l'équipe est indiscutable et de niveau mondial ; on relève 20 conférences internationales sur invitation impliquant 3 chercheurs de l'équipe.

L'équipe a intégré 4 chercheurs post-doctorants au cours du précédent mandat.

Le budget de l'équipe repose à 65 % sur des financements externes, 53 % venant de contrats institutionnels dont certains sont en cours de réalisation avec notamment 2 PHRC, 2 projets soutenus par l'ANR, 2 projets par la fondation de France, 1 projet Européen et 1 financement Labex (projet GATEC). Les 12 % restant proviennent de contrats avec l'industrie (Sanofi, Lilly, Stago, Lactalis).

Deux brevets ont été déposés par l'équipe durant le dernier plan quadriennal.

- **stratégie scientifique et projet :**

Le projet scientifique présenté par l'équipe repose sur 4 axes principaux :

- rôle du tissu adipeux ectopique sur la physiologie cardiovasculaire
- hémostase et syndrome métabolique avec notamment l'étude de marqueurs plaquettaires (GPIb, CD40L) et de la fibrinolyse (PAI1)
- métabonomique et marqueurs de risque d'athérosclérose
- étude de facteurs de risque génétiques de maladies vasculaires.



Ces 4 axes sont originaux et reposent

- sur l'utilisation de modèles animaux maîtrisés par l'équipe (modèle de syndrome métabolique chez le rat, modèle d'athérosclérose chez le lapin),
- sur l'étude des fonctions plaquettaires et de la fibrinolyse pour lesquels l'équipe a une reconnaissance nationale et internationale (centre de référence pour la plaquette, et thématique historique de l'unité pour la fibrinolyse)
- sur l'étude du génome entier avec là encore une reconnaissance internationale de l'équipe (une conférence sur invitation pour un « state of the art » sur le sujet au prochain congrès de l'International Society of Thrombosis and Haemostasis, Kyoto juillet 2011 avec environ 8000 participants).

Associés à l'expertise de l'équipe, les moyens humains et techniques alloués pour chacun de ses 4 axes sont pertinents et rendent ce projet faisable.

- **conclusion :**

- Avis global sur l'équipe :

Il s'agit d'une équipe de renommée internationale avec une production scientifique de haut niveau.

- Points forts et opportunités :

Les thématiques abordées sont originales et l'expertise de l'équipe dans les techniques d'évaluation nécessaires à son développement scientifique sont d'ores et déjà maîtrisées. L'intégration de l'équipe au sein de l'AP-HM lui offre la possibilité d'une recherche translationnelle de haut niveau.

- Points à améliorer et risque :

L'intégration de cette équipe dans une unité à orientation plus nutritionnelle ne présente pas a priori de risque particulier mais la cohérence du projet de l'ensemble notamment avec l'équipe n°2 de l'unité, mérite d'être plus approfondie que ne l'est la présentation fournie pour cette évaluation.

- Recommandations :

Dans sa composition actuelle et compte tenu des expertises disponibles, le projet présenté est ambitieux, original et faisable et devrait faire avancer de manière significative le domaine. Le rapprochement avec des équipes cliniques, cardiovasculaires notamment devrait être un atout pour l'avenir.

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
SYNDROME MÉTABOLIQUE, HÉMOSTASE ET RISQUE VASCULAIRE	A	A	B	A	A
BIOMARQUEURS VASCULAIRES ET MÉCANISMES DE DYSFONCTION VASCULAIRE DANS LE SYNDROME MÉTABOLIQUE [ALESSI-ALESSI]	A+	A	Non noté	A+	A+
IDENTIFICATION DE NOUVELLES STRATÉGIES POUR MODULER LA BIOLOGIE DES ADIPOCYTES [ALESSI-AMIOT CARLIN]	B	B	Non noté	B	B
BIODISPONIBILITÉ ET MÉTABOLISME POSTPRANDIAL DES LIPIDES [ALESSI-BOREL]	A	B	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 - S2UR120001635 - Syndrome Métabolique, Hémostase et Risque Vasculaire - 0131843H - de l'unité Syndrome Métabolique, Hémostase et Risque Vasculaire

Observations d'Aix-Marseille Université

Nous sommes conscients des efforts fournis par le comité de visite pour appréhender l'activité antérieure des trois équipes projetées car le bilan était présenté par unité et non calqué sur la structuration envisagée.

Sur le point fondamental de la production scientifique nous nous devons de signaler certaines omissions ou erreurs et de préciser certains indicateurs qui n'ont pas été pris en compte.

Les articles cités dans le paragraphe 3 «appréciation détaillée sur la qualité scientifique et la production» n'intègrent pas totalement la production Inserm qui constitue pourtant 50 % des ressources de la future unité. Certes, l'impact factor est un garant de qualité mais l'indice de citation en est un autre qui permet aussi de qualifier l'intérêt de la production scientifique d'une équipe pour la communauté scientifique internationale. Au regard de l'indicateur « highly cited paper » (isi web-top \leq 1%) l'unité projetée recense 10 « highly cited papers » si on se restreint aux articles publiés à partir de 2006 (Diabetes, J Thromb Haemost, J Am Coll Cardiol x2, Thromb Haemost, Arterioscl Vasc Biol, Am J Cardiol, J Agr Food Chem, Am J Clin Nutr, Br J Nutr). Plusieurs autres articles sont très proches du top 1% dont un Blood de 2009, un Diabetologia de 2007, un Am J Physiol – gastrointestinal and liver pathology de 2006.....

Pour l'UMR 626 11% de sa production est dans ou proche du top 1% et 30% de sa production est dans le top 10%. Pour l'ERL Inserm 1025 et l'unité Inra 1260, sur les 131 articles produits dans la période 2006-2010 par les membres de la future unité, 50% se situent dans le top 20% et 29 % dans le top 10% dont 5 articles particulièrement bien cités et dont l'indice de citation est supérieur ou proche du top 1% (Am J Clin Nutr 2008 (75 cit.), Am J Physiol – Gastrointestinal and liver physiology 2006 (56 cit), J Agric Food Chem 2006 (54 cit), J Biol

Chem 2006 (59 cit et non 36 comme mentionné dans le chapitre appréciation de la qualité scientifique de l'équipe 1))

Sur le point important de la stratégie scientifique

Notre ambition a été de resserrer les thèmes de recherche. La construction s'est faite autour de trois acteurs thématiques, les micronutriments, le tissu adipeux et la thrombose à l'origine de trois équipes qui mettent en commun des méthodologies et sont en forte interaction. Chaque équipe composée de 3 à 4 chercheurs EPST et de plusieurs universitaires poursuit entre 2 à 4 objectifs très intriqués ce qui ne paraît pas démesuré aux regards du nombre de chercheurs impliqués. L'ambition de cette restructuration a été d'agréger au sein de chaque équipe des jeunes chercheurs dans l'objectif de structurer leur projet et de permettre de dégager pour l'avenir des axes potentiellement susceptibles de s'autonomiser. L'autonomie n'a pas été possible dans l'immédiat mais est un des objectifs de cette restructuration.

L'équipe 1 correspond en tous points à l'ERL1025. Un aspect fort de cette équipe porte sur l'étude de la biodisponibilité des micronutriments. Cette équipe composée de 18.5 ETP dont 4 chercheurs EPST publie dans les meilleurs journaux de la spécialité nutrition, développe 3 objectifs de recherche complémentaires (mécanismes de l'absorption des micronutriments, contrôle génétique de la biodisponibilité des micronutriments et épidémiologie de la nutrition ciblée sur les micronutriments). Les projets dans ce domaine sont très convergents et ne seront en aucun cas dilués par l'approche d'épidémiologie nutritionnelle. En effet, l'optimisation des choix alimentaires ne peut se concevoir sans connaissance des éléments qui régissent la variabilité interindividuelle de la biodisponibilité des micronutriments. Ces approches vont, de plus, se voir renforcer par l'expertise de l'équipe 2 sur le versant moléculaire et par l'expertise de l'équipe 3 dans le domaine de l'épidémiologie génétique. Ce dernier lien est particulièrement stratégique et mérite d'être souligné.

L'équipe 2 est une équipe totalement nouvelle et dont l'analyse de l'activité antérieure a certainement été complexe. Le rapport a privilégié l'historique de l'unité 1260, bilan qui est difficilement transposable à cette future équipe qui se compose à la fois de nouveaux arrivants, de ressources de l'unité Inserm 626 et de l'Inra 1260. Cette équipe se recentre sur le tissu adipeux ce qui exclut de l'analyse tous les travaux précédents de l'unité Inra 1260 relatifs à l'absorption intestinale des micronutriments (future équipe 1) ou à la métabolomique (future équipe 3).

Nous comprenons tout à fait que l'analyse des forces de cette équipe ait conduit à des questionnements et nous souhaitons souligner et rectifier les points suivants.

La production des membres qui composeront l'équipe 2 est de 72 publications. Pour répondre à une des questions de l'AERES, 83% de cette production est « home made ». Trois des quatre chercheurs qui composeront cette équipe ont moins ou tout juste 40 ans et ont

pour objectifs de construire ensemble. Tous ont de solides compétences en biologie moléculaire ce qui ne laisse aucun doute sur leurs compétences dans le développement d'aspects mécanistiques. Cette compétence transparaît déjà au travers de plusieurs publications touchant à la fois à l'objectif 1 (micronutriments lipidiques comme modulateurs de l'expression des gènes impliqués dans l'obésité et l'inflammation du tissu adipeux) : Am J physiol – gastrointestinal and liver pathology (cit = 56) et l'objectif 2 (Identification de nouvelles stratégies pour réduire la résistance à l'insuline). En effet toutes les publications des deux chercheurs Inserm qui vont poursuivre l'objectif 2 sont à connotation mécanistique (J Cell Sci, J Cell Physiol, J Biol Chem, Plos One, Plos biology, Febs Lett..). Le regroupement de ces chercheurs qui n'ont pour l'instant rien produit en commun peut apparaître à développer mais il n'est en aucun cas artificiel. Il nous paraît important de souligner les points d'interaction entre les différents chercheurs de cette équipe. Outre leur intérêt pour les mêmes mécanismes, touchant le même tissu, ils partageront le même intérêt ciblé sur l'étude du rôle de molécules bioactives dans la biologie du tissu adipeux et sur l'étude des grandes voies de signalisation cellulaires impliquées dans la sensibilité à l'insuline et l'inflammation. Enfin, l'équipe 2 intègre un chercheur dont l'activité porte sur la vitamine C et la différenciation cellulaire. Certes le passé de ce chercheur n'est pas en accord avec les objectifs de la future unité par contre son projet rejoint l'ambition de l'équipe 2 à savoir l'étude de l'effet de nouveaux composés chimiques, analogues de la vitamine C, sur la différenciation de l'adipocyte.

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