

## RAPPORT D'ÉVALUATION DE L'UNITÉ

LI2P - Physiopathologie, cibles et thérapies de la polyarthrite rhumatoïde

### SOUS TUTELLE DES ÉTABLISSEMENTS ET ORGANISMES :

Université Sorbonne Paris Nord,

Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM,

---

**CAMPAGNE D'ÉVALUATION 2023-2024**  
VAGUE D

Rapport publié le 01/03/2024



Au nom du comité d'experts<sup>1</sup> :

Frédéric Mallein-Gerin, Président du comité

Pour le Hcéres<sup>2</sup> :

Stéphane Le Bouler, 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

<b>Président :</b>	M. Frédéric Mallein-Gerin Centre national de la recherche scientifique - CNRS
	Mme Catherine Bauge Université de Caen Normandie - UNICAEN (INSERM CSS3)
<b>Expert(e)s :</b>	M. Emmanuel Clave Université Paris Diderot - Paris 7 (PAR)
	M. Divi Cornec Université de Bretagne Occidentale - UBO
	M. Olivier Vittecoq CHU de Rouen Hôpitaux de Rouen (CNU section 50.01)

## REPRÉSENTANT DU HCÉRES

M. Jacques Dutrieux

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

<b>INSERM IT Physiopathologie Métabolisme Nutrition</b>	M. Raymond Bazin
<b>Délégation régionale INSERM Paris Centre Nord</b>	Mme Sabrina Sahnoun
<b>Université Sorbonne Paris Nord</b>	M. Christophe Fouqueré, Président de l'Université Mme Pascale Molinier, Vice-présidente de la commission recherche Mme Anne Meddahi-Pellé, Vice-présidente du conseil académique Mme Nathalie Charnaux, Directrice de l'UFR SMBH
<b>Groupe Hospitalier Paris Seine Saint Denis</b>	M. Pascal de Wilde

## CARACTÉRISATION DE L'UNITÉ

- Nom : Physiopathologie, Cibles et Thérapies de la Polyarthrite Rhumatoïde
- Acronyme : LI2P
- Label et numéro : UMR U1125 (INSERM-Université Sorbonne Paris Nord)
- Composition de l'équipe de direction : M. Marie-Christophe Boissier, directeur d'unité

## PANELS SCIENTIFIQUES DE L'UNITÉ

SVE Sciences du vivant et environnement  
SVE6 Physiologie et physiopathologie humaine, vieillissement

## THÉMATIQUES DE L'UNITÉ

L'UMR U1125 (INSERM-Université Sorbonne Paris Nord) est une unité monoéquipe dont les intérêts de recherche convergent vers la polyarthrite rhumatoïde (PR). Les axes d'étude qui sous-tendent cette thématique principale sont l'inflammation aigüe et chronique, l'immunopathologie et les biothérapies des articulations. L'unité conduit, à l'interface de domaines scientifiques et médicaux, une forte recherche translationnelle, depuis l'utilisation de modèles d'arthrite chez la souris jusqu'à des essais cliniques.

## HISTORIQUE ET LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE DE L'UNITÉ

La recherche en rhumatologie de l'unité a été à l'origine initiée et développée en 1991 par l'actuel DU dans le cadre d'une Unité de recherche universitaire de Paris 13 (UP13 puis UPRES). Cette Unité a ensuite évolué avec la création par le DU du Groupe de Recherche en immunopathologie et immuno-intervention (UPRES 2361 puis 3408), avec la Polyarthrite Rhumatoïde (PR) parmi les axes de recherche. Le groupe a ensuite obtenu le label «Formation Associée» de l'association Claude Bernard (1999-2004) et a été reconnu unité INSERM à l'essai (CRE puis ER118) avec le thème «Physiopathologie et Biothérapies de la Polyarthrite Rhumatoïde» (2006-2008) amenant l'unité à se concentrer sur la PR. Des structures locales (UFR, Université) ont accompagné son développement et une chaire d'excellence en 2010 a été attribuée par l'INSERM au futur DU de l'unité, ce qui a contribué à stimuler l'activité du Laboratoire qui est devenu l'UMR INSERM U1125 depuis 2014, renouvelée en 2019, avec l'intitulé «Physiopathologie, cibles et thérapies de la polyarthrite rhumatoïde». L'acronyme LI2P (Laboratoire d'Immunologie et d'Immunopathologie) a été conservé pour illustrer les domaines d'enseignement dans lesquels sont impliqués plusieurs membres de l'Unité. Un nouveau DU est proposé pour le mandat 2025-29.

## ENVIRONNEMENT DE RECHERCHE DE L'UNITÉ

Le Laboratoire est à proximité de l'Établissement Français du Sang de Bobigny et du département de rhumatologie de l'hôpital Avicenne. Il est l'une des douze Unités d'un Institut Fédératif de Recherche Biomédicale (IFRB) qu'il a créé et qu'il dirige, regroupées autour de la thématique de l'exposome et des maladies chroniques (ex. : inflammation/infection, cancer, poumons, vaisseaux, sociologie...). Outre l'accès aux plateformes de l'IFRB (cytométrie, animalerie, histologie), l'unité partage et a accès à d'autres équipements ou plateformes (imagerie, génomique...) des laboratoires périphériques du site ou de Paris. Ce réseau permet à l'Unité de disposer de l'ensemble des technologies nécessaires à ses recherches.

L'Unité peut bénéficier de INSERM-transfert et de la SATT Erganeo au besoin.

## EFFECTIFS DE L'UNITÉ : en personnes physiques au 31/12/2022

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	8
Maîtres de conférences et assimilés	2
Directeurs de recherche et assimilés	0
Chargés de recherche et assimilés	0
Personnels d'appui à la recherche	6
<b>Sous-total personnels permanents en activité</b>	<b>16</b>
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	2
Personnels d'appui non permanents	0
Postdoctorants	0
Doctorants	13
<b>Sous-total personnels non permanents en activité</b>	<b>15</b>
<b>Total personnels</b>	<b>31</b>

RÉPARTITION DES PERMANENTS DE L'UNITÉ PAR EMPLOYEUR : en personnes physiques au 31/12/2022. Les employeurs non-tutelles sont regroupés sous l'intitulé « autres ».

Nom de l'employeur	EC	C	PAR
UNIVERSITÉ SORBONNE PARIS NORD	10	0	3
Autres	0	0	1
INSERM	0	0	2
Total personnels	10	0	6

## AVIS GLOBAL

Pendant la période évaluée, l'unité LI2P a centré sa recherche sur la polyarthrite rhumatoïde (PR), avec une application clinique importante, rendue possible par l'activité d'une majorité de membres qui sont cliniciens. La production scientifique de LI2P est très bonne avec plus de 160 publications dont 71 en premier, dernier ou auteur correspondant. Des contributions significatives illustrent cette production, par exemple sur le rôle des neutrophiles dans la physiologie de la PR (Journal of Autoimmunity), sur le rôle et la stabilité des Treg dans la PR (Arthritis & Rheumatology). D'autres résultats générés plus récemment sur l'implication d'une nouvelle sous population de LT helpers exprimant SLAMF4 constituent un nouvel axe de recherche prometteur.

L'unité est parfaitement reconnue au niveau national et international dans son domaine d'expertise sur la Polyarthrite Rhumatoïde (PR), avec une expertise plus récente dans l'évaluation de la douleur. L'accès à de nombreuses plateformes technologiques dans son environnement lui permet d'assurer une recherche de qualité, en dépit de l'absence de contrats publics de grande envergure. Dans ce contexte, l'unité est très dynamique pour chercher des financements complémentaires à sa dotation récurrente et qui représentent 2/3 du budget total, ceci de façon relativement constante pendant la période du contrat. Ces financements extérieurs proviennent d'organisations caritatives (ex. : Arthritis Foundation), de sociétés savantes (ex. : Société Française de Rhumatologie) ou de collaborations avec de grands groupes industriels internationaux (Pfizer, Novartis, Servier). Sans aucun doute, la recherche clinique est le point fort de l'Unité. Celle-ci est excellente, avec une vingtaine d'essais cliniques.

L'unité est attractive comme en témoigne le fort recrutement de personnels universitaires et hospitalo-universitaires ces dernières années. Il règne une excellente ambiance de travail et de vie collective unanimement reconnue par les personnels. Il y a eu un impact temporaire en 2020 dans le fonctionnement de l'unité provoqué par la pandémie, le personnel médical ou non médical de l'Unité s'étant dédié aux soins des patients Covid-19.

L'unité a aussi une très bonne activité d'information auprès du personnel hospitalier et des patients, ainsi qu'auprès du grand public, sur la pathologie PR. La qualité de la gouvernance actuelle est reconnue par tous les membres de l'unité et la proposition du futur DU, actif dans l'Unité depuis plusieurs années, est approuvée par tous pour la prochaine mandature.

Au total, l'unité a mené d'excellents projets, avec une expertise reconnue dans le monde académique, scientifique ou médical, et sollicitée par plusieurs partenaires industriels.

# ÉVALUATION DÉTAILLÉE DE L'UNITÉ

## A — PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

L'Unité a travaillé sur les recommandations de la précédente évaluation HCERES dans les trois domaines identifiés :

**1) Production et activités scientifiques** : La quasi-totalité des manuscrits en voie de publication a été publiée, cinq projets ANR ont été soumis, mais sans succès, d'autres financements ont été obtenus d'associations ou de fondations françaises ou à travers une collaboration avec le 10<sup>e</sup> groupe pharmaceutique mondial (Eli Lilly), l'ensemble assurant 2/3 du budget. Six étudiants internationaux ont été recrutés. Tous les projets ont été financés. Plusieurs collaborations internationales ont été développées avec les USA, l'Asie (Singapour, Japon), l'Allemagne et la Belgique.

**2) Ressources humaines (postdocs ou permanents)** : Il n'y a pas eu de recrutements de chercheurs malgré plusieurs tentatives, mais l'unité a recruté quatre MCU-PU/PH de par son attractivité hospitalo-universitaire. L'université Sorbonne Paris Nord permet au futur directeur proposé d'assurer sa recherche sans obligation d'enseignement permettant ainsi une présence permanente de celui-ci à l'unité. L'unité a aussi étendu son expertise par des stages de formation (cytométrie de flux, analyses de données, expérimentation animale). Les ingénieurs participent régulièrement aux publications.

**3) Stratégie scientifique et nouvelles technologies** : L'unité utilise régulièrement le RNA-seq, a recentré ses projets dans ses domaines translationnels d'expertise sur l'arthrite rhumatoïde et la spondylarthropathie avec des études de la nétose qui touche les cellules polynucléaires neutrophiles et des interactions cellulaires avec les lymphocytes T. Les projets métabolomiques sont poursuivis, mais à l'extérieur de l'unité.

## 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

Les objectifs scientifiques de l'Unité sont considérés excellents, avec une visée clinique importante. La recherche translationnelle bénéficie d'une forte valeur ajoutée par les membres constituants de l'Unité qui sont pour la plupart cliniciens. Le recentrage sur la Polyarthrite Rhumatoïde (PR) et des thèmes d'étude spécifiques comme la nétose et les interactions cellules/cytokines ont été bien entrepris.

#### Appréciation sur les ressources de l'unité

Les ressources financières de l'Unité sont très bonnes et ont été relativement constantes pendant le mandat (244 k€/an). Le fonctionnement des plateformes technologiques s'avère également excellent. En ce qui concerne les ressources humaines, les enseignants-chercheurs cliniciens et les doctorants sont en nombre important, mais le nombre de chercheurs, postdoctorants et de personnels administratifs est très limité.

#### Appréciation sur le fonctionnement de l'unité

L'unité montre un fonctionnement global excellent, avec un management de haute qualité. L'organisation collective qui se traduit en monoéquipe est bien acceptée. Il y a eu un impact temporaire en 2020 dans le fonctionnement de l'unité provoqué par la pandémie, avec le personnel médical ou non médical de l'unité s'étant dédié aux soins des patients Covid-19.

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

### Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité est fondatrice d'un axe de recherche sur l'inflammation et l'auto-immunité dans les maladies articulaires, cutanées et systémiques (IAMACS), regroupant des services cliniques de rhumatologie, dermatologie et de médecine interne du site. IAMACS est considéré comme un axe de recherche majeur par le groupe hospitalo-universitaire Paris Seine-Saint Denis. La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le thème de recherche translationnelle principal. L'unité est consciente des enjeux médicaux et économiques liés à cette pathologie, en répertoriant les marchés mondiaux des médicaments qui n'apportent pas de rémission totale. Elle a identifié que la France est en retard dans l'espace européen et se positionne comme une Unité forte pour cette recherche à l'INSERM, avec des approches qui lui sont propres (nétose, interactions cellulaires). L'Unité a l'ambition de découvrir des mécanismes de fonctionnement de la PR qui mèneront éventuellement à proposer de nouveaux traitements. L'unité a également une forte activité en enseignement qui répond à l'exigence de l'université Sorbonne Paris Nord.

### Points faibles et risques liés au contexte

La recherche expérimentale pour découvrir des mécanismes non encore révélés de la PR risque de souffrir du manque de chercheurs statutaires INSERM, et donc d'affecter la compétitivité de l'unité dans ce domaine.

## *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

L'unité est composée de dix-sept membres permanents avec huit professeurs (dont 6 PU-PH), deux maîtres de conférences, six personnels techniques et de douze membres non permanents avec deux enseignants-chercheurs et treize doctorants sur la période. Très clairement, la recherche translationnelle est l'âme de l'Unité, qui bénéficie de la proximité de l'hôpital Avicenne et d'autres unités de recherche de l'IFR biomédicale pour des expertises technologiques (ex.: Cytométrie) ou thématiques (ex.: tissus épithéliaux, poumon, épidémiologie). Les maladies rhumatismales inflammatoires sont l'axe principal de l'U1125 avec une activité sur les dermatoses bulleuses, un service étant un centre de référence pour ces pathologies. La forte présence des cliniciens dans l'unité et l'accès aux patients est clairement un atout pour la recherche translationnelle. La présence d'un ARC de l'hôpital permet le recrutement des patients en accord avec les protocoles et dans le respect des règles en vigueur.

Toutes les ressources sont mises en commun, ce qui correspond au caractère monoéquipe de l'unité. Le budget annuel total pendant le contrat a été d'environ 244 k€/an, avec une participation constante de l'hôpital de 15 k€/an, en reconnaissance de la recherche translationnelle développée par l'unité.

### Points faibles et risques liés au contexte

Les membres permanents ayant une activité de recherche sont tous enseignants-chercheurs ou hospitalo-universitaires, ce qui entame le temps de recherche pure. Un seul membre, le futur directeur, est déchargé de son enseignement, mais son temps de recherche va malgré tout être impacté par ses nouvelles responsabilités administratives.

## *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

La parité est quasi respectée avec neuf femmes et onze hommes pour les membres de l'unité. L'unité a adopté les règles de prévention des risques pour les nouveaux entrants qui doivent valider leur formation sur la plateforme pédagogique néo de l'INSERM. Un registre de déclaration d'accidents est mis à disposition et un recueil d'évaluation des risques est actualisé chaque année. Des badges sont nécessaires pour entrer dans des laboratoires spécifiques (ex.: L2, matériel informatique, banques histologiques). Des équipements de protection individuelle sont fournis aux personnels avec des boîtiers alarmes pour les travailleurs isolés, fournis par l'université qui a aussi un centre de sécurité permanente. Les équipements sont révisés régulièrement avec des

maintenances assurées sur les appareils les plus dangereux (ex. : centrifugeuse). C'est le directeur qui assure les entretiens individuels des personnels. Pour l'évolution de carrière, le personnel technique peut suivre des stages de formation et préparer sa promotion avec le directeur. Les enseignants-chercheurs et cliniciens voient leur promotion assurée par l'université Sorbonne Paris Nord (1 promotion PUPH, 1 promotion PUEX).

Les résultats sont consignés dans les cahiers de laboratoire électroniques (Labguru), sauvegardés sur un serveur de l'INSERM, disponibles par tous. Une copie papier des protocoles actualisés est aussi générée. Chaque membre de l'unité a son propre disque dur externe pour sauvegarder ses données. Des données informatiques lourdes sont aussi sauvegardées sur des disques appartenant aux plateformes (ex. : cytométrie, microscopie). L'unité projette d'acquérir des alarmes pour ses congélateurs et d'utiliser un cloud de l'université Sorbonne Paris Nord pour le traitement de ses données. D'un point de vue éthique, l'unité a l'expérience des demandes de consentement éclairé vis-à-vis de ses patients et de l'anonymisation des données.

La prévention des risques environnementaux a été bien prise en compte par le laboratoire, par l'utilisation de hottes chimiques et d'un laboratoire de confinement L2. Les déchets sont pris en charge par un prestataire externe. Un référent développement durable et énergie participe à un groupe de travail, divers matériels sont recyclés et les neufs sont achetés si possible A+. Certaines activités (ex. : nettoyage des blouses) sont faites en association avec des Établissements de Service d'Aide par le Travail qui soutient les travailleurs handicapés. Le Télétravail a été mis en place, les déplacements privilégiés par le train. Un plan de continuité d'activité (PCA) a été adopté avec un réseau de communication entre les personnels en cas d'urgence.

### Points faibles et risques liés au contexte

La lisibilité des chercheurs dans leur domaine d'activité n'est pas évidente dans une unité monoéquipe, il n'y a pas de group leader identifié, ce qui peut être un frein pour leur promotion.

## DOMAINE 2 : ATTRACTIVITÉ

### Appréciation sur l'attractivité de l'unité

L'attractivité de l'unité est très bonne du fait de son rayonnement scientifique national et international, de la qualité de sa politique d'accueil des nouveaux membres, de la structuration de son espace de recherche offrant l'accès à de nombreuses plateformes et à des outils technologiques particulièrement innovants. Il y a toutefois quelques facteurs limitants, notamment en termes de capacité à obtenir des contrats d'envergure.

- 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

L'unité est parfaitement reconnue dans son domaine d'expertise (PR), et connaît très bien ses spécificités par rapport à la concurrence nationale, notamment avec une expertise récente dans l'évaluation de la douleur dans des modèles précliniques. Le périmètre de ses activités de recherche est bien défini et lisible. Les thématiques phares sont bien mises en exergue et s'inscrivent dans une approche translationnelle particulièrement bien mise en avant au travers d'une interconnexion entre le secteur clinique et l'unité à différents niveaux (ressources humaines, sensibilisation du personnel clinique à la recherche, pont entre les recherches clinique et fondamentale assuré entre autres par un ARC, moyens financiers...).

L'unité bénéficie de l'ensemble des équipements nécessaires à la réalisation de ces projets, soit directement au sein du laboratoire, soit par un accès à des plateformes autour de l'unité (Paris et sa région). À noter que l'unité participe au fonctionnement et au maintien de ces équipements mutualisés. L'environnement local est propice à la recherche, notamment via l'IFRB qui facilite l'accès à différentes plateformes.

La reconnaissance nationale et internationale de ses membres est démontrée par leur forte implication dans des activités éditoriales importantes dans des revues d'envergure (notamment avec une fonction d'éditeur en chef des revues Joint Bone Spine et La Revue du Rhumatisme). Elle bénéficie de nombreuses collaborations. Elle est attestée également par de nombreuses invitations pour des conférences en France et à l'étranger (Allemagne, Suède, Espagne, Colombie, Japon), ainsi que par les sollicitations comme experts à de nombreux appels d'offres nationaux et européens.

L'unité est très dynamique pour chercher des financements complémentaires à sa dotation récurrente et qui représentent 2/3 du budget total, ceci de façon relativement constante de 2017 à 2022, et provenant d'organisations caritatives (ex. : Arthritis Foundation, pour un montant de 25 k€), de sociétés savantes (ex. : Société Française de Rhumatologie, 20 k€ puis 30 k€, Société Française de Dermatologie, 50 k€) ou de contrats nationaux ou internationaux de valorisation (environ 95 k€/an).

La politique d'accueil des nouveaux membres de l'unité est bien structurée. L'intégration des arrivants est bien organisée et optimisée avec une forte sensibilisation à l'éthique et à l'intégrité scientifiques. Des entretiens individuels avec le directeur de l'unité sont organisés l'unité est attractive comme en témoigne le fort recrutement de personnel hospitalo-universitaire au cours de ces dernières années. En outre, l'unité bénéficie d'un soutien fort de l'université, avec notamment la décharge complète en enseignements d'un des EC de l'unité, et l'attribution de deux postes ATER, ainsi que la promotion de plusieurs membres de l'unité.

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

Malgré la renommée de l'unité, celle-ci ne parvient pas à attirer de jeunes chercheurs talentueux (pas de recrutement de postdoctorants qu'ils soient nationaux ou internationaux), ce qui est probablement un frein au recrutement de chargés de recherche.

De plus, le rayonnement international de l'unité est principalement associé à quelques membres, dont le directeur et le futur directeur de l'unité.

Enfin, ses succès à des appels à projets compétitifs sont limités malgré de nombreuses tentatives (ANR par exemple)

## DOMAINE 3 : PRODUCTION SCIENTIFIQUE

### Appréciation sur la production scientifique de l'unité

La production de l'équipe est très bonne avec plus de 160 publications dont 71 en premier, dernier ou auteur correspondant. Certaines de ces publications sont dans des journaux de spécialité importants (Arthritis Rheumatol, J Autoimmun, J Am Acad Dermatol, Clin Cancer Res). Le nombre d'articles originaux publiés est plutôt stable au cours des années (entre 8 et 15 articles par an entre 2017 et 2022). Cependant, une partie de ces articles originaux, notamment publiés par les membres dermatologues ou internistes de l'UMR ou relevant du domaine de l'immuno-oncologie, ne se rapportent pas directement au programme de recherche de l'unité. Le nombre important de revues publiées montre aussi une reconnaissance internationale de cette équipe.

- 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

La production scientifique de l'unité repose sur une politique d'intégrité scientifique clairement décrite. Les chercheurs et étudiants de l'unité utilisent notamment le cahier de laboratoire LabGuru fourni par l'INSERM, garantissant une transparence et une traçabilité des résultats, et utilisent couramment d'autres outils comme des logiciels de détection du plagiat.

L'unité a produit plus de 160 publications dont 71 en premier, dernier ou auteur correspondant. Certaines de ces publications sont dans des journaux de spécialité importants (Arthritis Rheumatol, J Autoimmun, J Am Acad Dermatol, Clin Cancer Res). Le nombre d'articles originaux publiés est plutôt stable au cours des années (entre 8 et 15 articles par an entre 2017 et 2022).

La production scientifique est présentée sous la forme de cinq axes, dont quatre sont bien distincts, mais tout à fait complémentaires autour de la physiopathologie de la PR. L'axe de recherche sur le **rôle des neutrophiles dans la physiopathologie de la PR** est un axe bien ancré dans l'unité, et a abouti à plusieurs publications notables, notamment un article publié en 2019 dans le « Journal of Autoimmunity ». Le second axe de recherche sur le rôle et la stabilité des Treg dans la PR est également bien établi, avec une publication principale dans la revue majeure de rhumatologie « Arthritis & Rheumatology » en 2020. Suite à cette publication, quelques résultats préliminaires ont été générés (présentés succinctement, mais non encore publiés), ouvrant la voie à la poursuite de cette thématique lors du prochain plan. L'axe de recherche sur l'implication dans la physiopathologie de la PR d'une nouvelle sous-population de LT helpers exprimant SLAMF4 est un nouvel axe prometteur de l'unité, qui repose sur le travail d'une étudiante en thèse de sciences, qui a été présenté en congrès, mais pas encore publié. Ce travail constitue une base solide pour continuer à développer cette thématique. Enfin, le dernier axe présenté autour de l'étude de l'exposome de la PR est davantage clinique pour le moment, avec une bonne productivité et plusieurs publications dans des revues internationales de rhumatologie. Ces résultats observationnels ouvrent la voie sur de nouveaux projets translationnels, notamment autour des signatures métabolomiques observées.

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

Le nombre de publications par chercheur est très variable (3 à 27). Il manque des publications portées par l'équipe dans de grands journaux généralistes ou dans des revues de première importance de rhumatologie ou d'immunologie.

Le 4e axe de recherche (études des LB autoréactifs spécifiques de la desmogléine 3 dans le pemphigus) ne semble pas connecté aux autres axes de recherche, reflétant probablement l'intégration récente de médecins chercheurs dermatologues dans l'unité de recherche. Cette thématique n'a a priori pas encore débouché sur des publications visibles. La stratégie pour intégrer cette thématique dans le programme de recherche global de l'unité, par exemple comment les méthodes et les résultats générés sur ce modèle de maladie auto-immune cutanée pourraient inspirer des projets sur la PR, n'est pas abordée. Dans une moindre mesure, la stratégie pour connecter l'axe « exposome » aux projets de recherche plus translationnels (silice ou ergothioneine x neutrophiles ou T reg ou T-SLAMF4) mériterait également d'être davantage explicitée.

## DOMAINE 4 : INSCRIPTION DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE DANS LA SOCIÉTÉ

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

Dans l'ensemble, l'unité montre une excellente contribution de ses activités de recherche dans la société, via des contrats de collaborations industrielles nationales et internationales, avec trois brevets internationaux. L'activité de recherche clinique est excellente avec une vingtaine d'essais cliniques. L'unité contribue à la découverte de pistes innovantes pour traiter la PR qui affecte 50 millions de personnes dans le monde. L'unité a aussi une très bonne activité d'information auprès du personnel hospitalier et des patients, ainsi qu'auprès du grand public, sur la pathologie PR.

- 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

L'unité a une longue expérience de valorisation qui perdure, au niveau national et international, puisqu'elle a plusieurs contrats de collaboration avec des entreprises de biotechnologie françaises ou étrangères (ex : PK-

Med : 150 k€, Arthritis R & D : 104 k€, Diacurrate/Institut Pasteur : 41 k€, les collectivités territoriales (1 Fonds Unique Interministériel avec Vaxinov : 147 k€). Il y a eu deux brevets internationaux publiés pendant la période évaluée et un troisième est en cours de dépôt. Le DU a une activité de consulting en biotechnologie et dans la normalisation des soins pour la pathologie Ehlers Danlhos.

Le laboratoire a une excellente activité d'essais cliniques, une vingtaine dont la moitié encore en cours, grâce à ses interactions hospitalières et industrielles.

Le laboratoire a développé une collaboration avec un grand groupe pharmaceutique (Lilly) sur le traitement de la douleur de la PR en modèle murin dans le cadre d'un gros contrat (147 k\$), également une recherche originale sur les aspects sociologiques de la PR avec l'impact de l'exposition aux poussières industrielles, à travers une collaboration avec une chaire d'histoire de sciences politiques de Paris supportée par une ERC. L'unité, à travers son DU, participe activement au niveau international à la diffusion des dernières avancées de la recherche sur les maladies rhumatismales, étant éditeur en chef du journal Joint Bone Spine qui a un taux d'acceptation de 10 à 15 %.

L'unité a une très forte activité d'information de sa recherche clinique envers le personnel hospitalier et les patients. On peut saluer, en période de pandémie, une journée de rencontre organisée entre le personnel infirmier et les chercheurs sur les rhumatismes inflammatoires. L'unité a aussi publié un bulletin d'information destiné aux patients atteints de PR ou de spondylarthrite ankylosante pour expliquer la nature de sa recherche et ses besoins en prélèvements. Dans la même veine, l'unité a publié sur le site de l'INSERM une brochure grand public sur l'arthrite et l'arthrose. Récemment, l'unité organise avec les étudiants un congrès pour promouvoir la recherche. Le DU est fréquemment invité à des débats publics dans les médias.

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

Malgré les collaborations industrielles, il n'y a pas eu de bourse CIFRE. Certains contenus de collaboration industriels sont tenus par la confidentialité, on peut le comprendre, mais l'unité a l'ambition d'une recherche originale et il n'y a pas de projet de start-up pour un développement plus autonome. La question va être de connaître le degré de liberté de l'unité pour développer une recherche qui va se démarquer de la concurrence, qu'elle soit académique ou industrielle. Par exemple, des dons de grands groupes industriels (ex. : Pfizer, Novartis, Servier...) entrent dans les 2/3 du budget extérieur de l'unité, mais semblent dédiés aux essais cliniques. Il serait intéressant de connaître le projet de l'unité pour mettre en place un budget dédié à des projets nouveaux.

La participation importante et constante du DU dans les médias est à saluer, mais il est dommage que d'autres membres de l'unité n'interviennent pas plus dans les débats de société pour assurer la transition de la reconnaissance de l'unité.

## ANALYSE DE LA TRAJECTOIRE DE L'UNITÉ

La trajectoire de l'unité apparaît claire, cohérente et bien définie à différents niveaux.

Sur le plan scientifique, le projet reste avant tout monothématique, ciblé sur une seule pathologie (PR) et un champ d'investigation bien précis, portant sur la physiopathologie de la PR avec un focus sur les interactions cellulaires selon une approche multiparamétrique incluant analyses transcriptomiques, phénotypiques et fonctionnelles à la fois in vitro et in vivo. Dans le cadre, l'unité reste attachée à une démarche translationnelle bidirectionnelle. Alors que celle-ci était basée initialement sur une potentielle application clinique (nouvelles cibles thérapeutiques...) de données issues des approches expérimentales, elle tend de plus en plus à s'adosser à des problématiques cliniques (caractérisation des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la réponse aux biomédicaments utilisés en pratique clinique afin de mieux phénotyper les patients et proposer une approche personnalisée ; impact de l'exposition à certains facteurs environnementaux sur la genèse de la maladie en mettant en place un modèle animal ; utilisation de matériel humain (synoviale rhumatoïde) pour mieux comprendre les interactions cellulaires étudiées jusqu'à présent dans les modèles animaux et in vitro, directement au niveau du site pathologique). La structuration de la recherche mise en place par l'unité en termes d'accès à des plateaux technologiques, de collaboration avec d'autres unités de recherche locales, nationales ou internationales, de liens forts avec les services cliniques, de formation aux nouvelles techniques... est un atout pour garantir la réussite des projets envisagés. Ces orientations scientifiques, qui s'inscrivent complètement dans la continuité des travaux menés jusqu'à présent, devrait aboutir à une production scientifique, liée directement aux projets de l'unité, plus conséquente à une valorisation plus importante, à des succès dans les appels à projets compétitifs au niveau national et européen et à une reconnaissance scientifique plus marquée, source d'attractivité pour de futurs postdoctorants français ou étrangers qui font actuellement défaut dans la structure. Dans ce contexte, l'équipe devra sans doute éviter une dispersion de ses activités vers d'autres pathologies comme les spondylarthrites dont les mécanismes physiopathologiques sont différents.

Sur le plan managérial, le fait que le futur directeur de la structure soit un membre de l'unité depuis plusieurs années, qui a acquis une forte expertise dans les domaines évoqués précédemment, une aura internationale, notamment européenne, au travers de sa formation antérieure (7 ans en Allemagne) et de ses travaux dans l'unité, une expérience dans la gestion des tâches administratives et collectives en tant qu'adjoint au directeur actuel, est de bon augure pour la réussite des projets de l'unité, mais aussi le maintien d'une politique d'accueil des arrivants de qualité, de collaborations locales, nationales et internationales de haut niveau, y compris avec le service de rhumatologie d'Avicenne qui sera dirigé par un membre actif de l'unité, permettant de garantir la pérennisation de cette recherche translationnelle, et d'un excellent niveau de formation du personnel de l'unité.

## RECOMMANDATIONS À L'UNITÉ

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

Le comité recommande à la future direction de l'unité de présenter une candidature d'un chercheur ou d'une chercheuse à une chaire INSERM afin d'augmenter les forces en chercheurs statutaires à temps plein.

### *Recommandations concernant le domaine 2 : Attractivité*

Le comité félicite l'Unité pour l'excellente ambiance de travail et de vie collective reconnue par tous ses membres et encourage la future direction et les personnels à maintenir cet esprit très positif. Afin de mieux assurer la publicité de l'unité, le comité recommande l'utilisation des réseaux sociaux, ainsi qu'un fil d'actualités sur le site web.

### *Recommandations concernant le domaine 3 : Production scientifique*

Le comité recommande à l'unité d'essayer de publier leurs articles les plus importants dans des revues scientifiques généralistes, et d'augmenter le nombre d'articles publiés dans des revues de première importance de spécialité (rhumatologie ou immunologie).

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

Il serait intéressant d'explorer le potentiel français des biotechnologies prêtes à investir dans le traitement de la PR, ce qui permettrait d'obtenir des bourses doctorales de type CIFRE. La création de start-up pourrait être aussi envisagée.

Le comité recommande de faire contribuer plus de personnels de l'unité dans les actions de médiatisation.

## DÉROULEMENT DES ENTRETIENS

### DATE

**Début :** 21 novembre 2023 à 9 h

**Fin :** 21 novembre 2023 à 18 h 30

**Entretiens réalisés : en présentiel**

### PROGRAMME DES ENTRETIENS

**8 h 30 – 9 h 10 Accueil du comité HCERES**

*Salles : 1 154 et 1 156, bâtiment « Illustration »*

**9 h 10 – 9 h 30 Réunion du comité**

*Salle : 1 156*

*Réunion à huis clos*

**9 h 35 – 9 h 40 Règles et procédure de l'évaluation par le HCERES par J. Dutrieux**

*Salle : 1 156*

*Session publique (tous les membres de l'unité)*

**9 h 40 – 10 h 40 Présentation scientifique et administrative du bilan de l'unité et de sa trajectoire par M-C. Boissier and P. Decker**

40 min présentation

20 min discussion

*Salle : 1 156*

*Session publique (Tous les membres de l'unité)*

**10 h 40 – 11 h 30 Session Poster et pause-café**

*Salle : 1 154*

*Session publique (Tous les membres de l'unité)*

Rencontre avec le personnel #1 (En l'absence de personnel hiérarchique)		
Horaire	Salle	Corps
11 h 30 – 12 h 10	1 156	Rencontre avec les ITA
12 h 10 – 12 h 50	1 156	Rencontre avec les chercheurs

**12 h 50 – 13 h 40 Pause déjeuner et débriefing du comité**

*Salle : 1 156*

*Réunion à huis clos*

Rencontre avec le personnel #2 (En l'absence de personnel hiérarchique)		
Horaire	Salle	Corps
13 h 40 – 14 h 20	1 156	Rencontre avec les doctorants et les postdoctorants

**14 h 20 – 14 h 55 Pause-café et débriefing du comité**

*Salle : 1 156*

*Réunion à huis clos*

**15 h – 15 h 40      Rencontre avec les représentants des tutelles et des institutions**

*Salle : 1 156*

*Réunion à huis clos*

**15 h 40 – 15 h 55      Débriefing du comité**

*Salle : 1 156*

*Réunion à huis clos*

**16 h – 16 h 50      Rencontre avec la direction de l'unité**

*Salle : 1 156*

*Réunion à huis clos*

**16 h 55 – 18 h 30      Rédaction du rapport final**

*Salle : 1 156*

*Réunion à huis clos*

**18 h 30                Fin de l'entretien**

POINTS PARTICULIERS À MENTIONNER

# OBSERVATIONS GÉNÉRALES DES TUTELLES

Monsieur Eric Saint-Aman  
Directeur du département d'évaluation de la  
recherche  
Hcéres  
2, rue Albert Einstein  
75013 PARIS

Villetaneuse, le 29 janvier 2024

*Objet : Rapport d'évaluation DER-PUR250024495 - LI2P - Physiopathologie, cibles et thérapies de la polyarthrite rhumatoïde*

Cher Monsieur,

Nous faisons suite à votre courriel du 17 janvier 2024 par lequel vous nous avez transmis le rapport d'évaluation de l'unité de recherche DER-PUR250024495 - LI2P - Physiopathologie, cibles et thérapies de la polyarthrite rhumatoïde.

L'université Paris XIII – Sorbonne Paris Nord souhaite remercier au nom de l'ensemble des personnels de l'unité de recherche Monsieur Frédéric Mallein-Gerin, Président du Comité, ainsi que les membres du Comité pour la qualité des échanges lors de la visite d'évaluation, ainsi que pour la qualité du rapport provisoire d'évaluation de l'Unité.

Nous nous réjouissons, en tant que direction de l'établissement, de la reconnaissance que le rapport HCERES confère à la grande qualité scientifique du LI2P. Les résultats obtenus sont d'autant plus méritants que l'unité n'a pas, comme le rapport le stipule, de chercheur INSERM. Tous les efforts seront faits pour maintenir une politique de postes adaptée à la situation et nous soutiendrons les initiatives de l'unité qui iront dans le sens d'un recrutement de jeune CR. Nous tenons à préciser que des recrutements de jeunes talents ont été possibles en 2023 (arrivée de Léa Paolini comme MCU-PH), et 2024 (2 postes avec une candidate ferme pour chacune : Johanna Sigaux come PU-PH et Elodie Rivière comme MCU-PH). Notons que deux praticiens hospitaliers titulaires font également partie de l'organigramme de l'unité (outre les PH qui sont seulement associés). Ils font partie intégrante de l'équipe de recherche et ne sont pas comptabilisés, contrairement aux préconisations de l'HCERES.

Contrairement à ce qui est dit en page 8, l'unité comporte des « group leaders » clairement identifiés qui sont notamment (en 2022) : Patrice Decker (Polynucléaires et netose), Natacha Bessis (T régulateurs), Jérôme Biton (T conventionnels), Luca Semerano et Johanna Sigaux (Environnement). L'unité publie dans *Arthritis Rheumatology* et *J. Autoimmunity* qui sont de grands journaux de spécialité) (cf. page 9 du rapport). Enfin, il est important de dire qu'aucun don des grands groupes industriels n'a été dédié à un essai clinique, ils sont tous dédiés à la recherche translationnelle du laboratoire.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur, en mes sincères salutations.

Le Président de l'Université Sorbonne Paris Nord



UNIVERSITÉ SORBONNE PARIS NORD MEMBRE :



@univ\_spn / Université Sorbonne Paris Nord



Les rapports d'évaluation du Hcéres  
sont consultables en ligne : [www.hceres.fr](http://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



2 rue Albert Einstein  
75013 Paris, France  
T.33 (0)1 55 55 60 10

[hceres.fr](http://hceres.fr)

[@Hceres\\_](https://twitter.com/Hceres_)

[Hcéres](https://www.youtube.com/Hceres)

