



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :
Nutrition-Génétique et exposition aux risques
environnementaux
sous tutelle des
établissements et organismes :
Université de Lorraine



Janvier 2012



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

Section des Unités de recherche

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des Unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glaudes



Unité

Nom de l'unité :	Nutrition-Génétique et exposition aux risques environnementaux
Acronyme de l'unité :	n-GERE
Label demandé :	INSERM
N° actuel :	UMR 954
Nom du directeur (2009-2012) :	M. Jean-Louis GUEANT
Nom du porteur de projet (2013-2017) :	M. Jean-Louis GUEANT

Membres du comité d'experts

Président :	M. Eric FONTAINE, Grenoble
Experts :	Mme Myriam BERNAUDIN, Caen
	Mme Pascale de LONLAY, Paris (représentante des CSS INSERM)
	M. Julian PANES, Barcelone, Espagne
	M. Louis PERUSSE, Québec, Canada
	M. Bernard SABLONNIERE, Lille

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Paul HOFMAN

Représentant(s) des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Raymon BAZIN, INSERM

M. Henry COUDANE, Faculté de Médecine, Nancy

M. Pierre MUTZENHARDT, Université de Lorraine



Rapport

1 • Introduction

Date et déroulement de la visite : 12 janvier 2012

La visite s'est parfaitement déroulée et a été réalisée au sein de la Faculté de Médecine de Nancy. Après la présentation des principaux résultats obtenus sur le quadriennal précédent, le projet de l'équipe a été exposé le matin. Suite à cette présentation, un entretien a été réalisé avec les étudiants, les chercheurs et les ITA, en groupes séparés et à huis clos.

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

Il s'agit d'une demande de renouvellement. L'unité 954 a été créée en 2009. Antérieurement, cette équipe a été labellisée EMI INSERM en 1999 (E-0014), puis Unité INSERM 724 de 2002 à 2008.

L'unité est localisée au sein du Bâtiment C de la Faculté de Médecine de Nancy.

Son domaine d'activité est l'étude des conséquences d'un défaut d'apport en vitamine B12 et B9 ou d'un défaut de leur métabolisme.

Equipe de Direction : M. Jean-Louis GUEANT



Effectifs de l'unité :

Effectifs	Nombre au 30/06/2011 *	Nombre au 01/01/2013 *	2013-2017 Nombre de produisants du projet **
N1 : Enseignants-chercheurs	20	22	15
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC	3	3	2 + 1
N3 : Autres enseignants-chercheurs et chercheurs	4	5	5
N4 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs titulaires*	13	11.5	
N5 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs non titulaires*	0		
N6 : Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	3		
N7 : Doctorants	15		
N8 : Thèses soutenues	14		
N9 : Nombre d'HDR soutenues	4		
N10 : Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	17	17	
TOTAL N1 à N7	58	41.5	23

* Si différent, indiquer entre parenthèses les ETP correspondants.

** Nombre de producteurs de la période [1^{er} janvier 2007-30 juin 2011] et qui seront présents en 2013-2017.

Définition et téléchargement des critères :

<http://www.aeres-evaluation.fr/Evaluation/Evaluation-des-unites-de-recherche/Principes-d-evaluation>.



2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité:

Il s'agit d'une unité mono-équipe étudiant les conséquences d'un défaut d'apport en vitamine B12 et B9 ou d'un défaut de leur métabolisme. Le projet proposé se décline en 4 axes dont certains sont étroitement interconnectés : 1- Le rôle de ces vitamines dans la prolifération, la différenciation et la plasticité cérébrale. 2- Le rôle épigénétique et épigénomique de ces vitamines durant la vie fœtale avec leurs conséquences sur les maladies métaboliques à l'âge adulte. 3- Le rôle de ces vitamines dans l'inflammation et le stress cellulaire avec une implication particulière dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. 4- Le rôle des anomalies du transport et du métabolisme de ces vitamines dans la déficience intellectuelle.

L'avis est globalement très positif avec une très bonne production scientifique au regard du nombre de chercheurs.

Points forts et opportunités :

Une équipe de recherche translationnelle pluridisciplinaire est une construction parfois difficile à animer. Il faut souligner la très bonne coopération des différents acteurs de cette unité. Les outils utilisés sont totalement maîtrisés et particulièrement adaptés aux questions posées. Le dialogue entre l'approche mécanistique et l'approche épidémiologique est réel et respectivement enrichissant.

Les témoignages font « écho » d'une bonne gouvernance de l'unité, d'une bonne animation scientifique et d'un bon encadrement des doctorants.

Le porteur du projet est internationalement reconnu dans son domaine et est doué d'une personnalité charismatique et réellement fédérative. Il est aidé par des collaborateurs enthousiastes qui pour certains sont déjà eux-mêmes reconnus au niveau international.

Localement, l'équipe est clairement perçue comme une pièce importante dans la stratégie de recherche de la Faculté de Médecine et du CHU.

Points à améliorer et risques :

Suivant les recommandations de la précédente évaluation, un effort de restructuration a été fait. Malgré ce recentrage, l'accueil de nouveaux chercheurs avec une thématique sensiblement différente de la thématique générale (les déficiences intellectuelles non en rapport avec le métabolisme des vitamines B12 et B9) est de nature dispersive.

Recommandations :

Poursuivre le recrutement actif de chercheurs titulaires.

Veiller à ce que l'intégration d'une équipe de généticiens sur un projet non directement en rapport avec la thématique de l'équipe ne soit pas un facteur dispersif.



3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Il s'agit d'un des rares groupes mondiaux (et le seul en France) travaillant sur le métabolisme des vitamines B9 et B12. La recherche est donc très originale. Les résultats sont pertinents en termes de santé publique avec des implications dans des pathologies fréquentes (syndrome métabolique) ou d'étiopathogénie complexe (maladie chronique inflammatoire de l'intestin). Ces travaux apportent une contribution scientifique forte pour l'élaboration des futurs Apports Nutritionnels Conseillés.

Sur les 4 dernières années (2008-2011), si l'on ne retient que les articles originaux ou revues d'IF > à 1, l'équipe a publié 176 articles. L'analyse bibliométrique de ces 176 publications indique 123 publications pour lesquelles le laboratoire a une contribution majeure dont 34 sont dans des journaux de facteur d'impact supérieur ou égal à 6 et 15 supérieur à 10.

On constate que :

- Le laboratoire est à l'origine directe de 70% des publications ;
- 15% des publications ont un IF > 10 ;
- L'IF moyen est de 6,12.

La production scientifique est donc de très bonne qualité avec des publications dans les meilleurs journaux de la spécialité ainsi que des journaux « généraux » de très bonne qualité. La quantité est très bonne et constante dans le temps avec une moyenne de 2,1 articles par an par chercheur statutaire. Cette moyenne est remarquable pour un laboratoire essentiellement composé d'enseignants chercheurs. Cette moyenne passe à 3,7 ou 4,4 articles par an par ETP de chercheur statutaire, selon (i) que l'on admet qu'un enseignant chercheur est à mi-temps en recherche (3,7) ou (ii) que l'on utilise les ETP déclarés (4,4).

Durant la période considérée, 14 thèses et 6 HDR ont été soutenues. Chaque doctorant a été co-auteur d'articles, avec au moins un article en premier auteur.

15 thèses sont actuellement en cours, dont 6 avec une bourse ministérielle.

La production scientifique en termes de participations invitées aux congrès est elle aussi très bonne, soulignant la renommée de l'équipe.

Appréciation sur l'intégration de l'unité dans son environnement :

L'équipe est à l'origine de 3 brevets et en cours de dépôt d'un 4^{ème}. 2 brevets ont obtenu leur extension à l'international. 1 brevet a obtenu une licence.

Le laboratoire participe à une Fédération de Recherche (CNRS/INSERM 3209) qui devrait être pérennisée dans le cadre d'une SFR en cours d'évaluation.

Le laboratoire a bénéficié de travaux conséquents et d'achat d'équipement lourd, témoignant d'un soutien clair des instances locales.

La capacité d'obtenir des financements externes est très bonne assurant environ 50% du budget du laboratoire. Les contrats nationaux sont sous forme de PHRC, d'ANR, de financement de la région et de financements associatifs.

Le laboratoire a participé au dépôt de projets IDEX et LABEX qui sont en cours d'évaluation.

Le laboratoire est l'une des composantes d'un consortium public/privé (Bioprolor) associant 5 unités et 5 industriels.

Une start up est en incubation au sein du laboratoire.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité de l'unité de recherche :

Le porteur du projet ainsi que plusieurs chercheurs de l'équipe sont régulièrement invités dans des manifestations internationales et sont clairement des leaders d'opinion dans leur domaine.



Le recrutement des post-doctorants est relativement faible, mais le recrutement de doctorants étrangers est conséquent.

La capacité de recruter des chercheurs d'instituts est faible mais il faut noter l'arrivée prochaine d'un DR INSERM.

Il existe des collaborations internationales suivies, notamment dans le cadre de pilotage de cohortes Italienne et Africaine.

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

La gouvernance de l'unité n'appelle aucune critique. L'ambiance semble très bonne tant pour ce qui concerne les doctorants que le personnel statutaire. Les crédits sont gérés de manière collégiale. L'ensemble des entretiens des personnels n'a montré aucun dysfonctionnement notable au sein de l'équipe.

L'animation scientifique se fait sous forme de réunion mensuelle de présentation de résultats et de journal club mensuel.

L'activité d'enseignement est très bonne en relation avec le statut d'enseignant-chercheur d'un grand nombre de chercheurs. L'enseignement est fait en médecine et en science à tous les niveaux des cursus. Le laboratoire participe aussi à l'enseignement en IUT.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans :

La politique d'affectation des moyens consiste en un soutien par les fonds propres du laboratoire à hauteur d'environ 50% des projets bénéficiant de contrat externes.

Le projet scientifique à moyen terme est le prolongement des résultats en cours. La pertinence est bonne et la faisabilité assurée. L'outil bientôt disponible (souris KMTR-cKO) est particulièrement pertinent pour le projet.

L'aspect potentiellement correctif d'une hypoxie post-natale sur les conséquences à l'âge adulte d'une carence *in utero* en vitamine B9 et B12 devrait être plus développé car c'est un projet très prometteur.

Le projet étudiant les liens entre les maladies inflammatoires chroniques intestinales et le déficit en vitamine B12 et B9 paraît une prise de risque dans la mesure où le lien de causalité semble reposer sur des données encore préliminaires.

L'intégration d'une équipe de généticiens sur un projet non directement en rapport avec la thématique de l'équipe (syndrome de Rett et Aicardi) peut apparaître comme un facteur dispersif.

Appréciation sur l'implication de l'unité dans la formation :

De par leur statut d'enseignant chercheur, les membres de l'unité participent activement à l'enseignement. Certains enseignants chercheurs sont impliqués dans la formation en master, niveau M1 et M2 dans trois mentions : Sciences de la Vie et Santé, Sciences du Médicament, Nutrition Humaine.

L'équipe a formé 14 doctorants durant le dernier contrat quadriennal et 15 doctorants sont en cours de formation.

Les doctorants sont impliqués dans l'animation scientifique notamment au travers du « journal club » et de discussions collégiales à propos des projets et des résultats scientifiques.

Tous les doctorants sont financés (en grande partie par des bourses ministérielles). La réunion à huis clos avec les doctorants a permis de confirmer que leur accueil et leur encadrement sont bons. Généralement les doctorants poursuivent leur formation par un stage post-doctoral. Le devenir à long terme des doctorants n'a pas été abordé.



4 • Notation

À l'issue des visites de la campagne d'évaluation 2011-2012, les présidents des comités d'experts, réunis par groupes disciplinaires, ont procédé à la notation des unités de recherche relevant de leur groupe (et, le cas échéant, des équipes internes de ces unités).

Cette notation (A+, A, B, C) a porté sur chacun des quatre critères définis par l'AERES. Elle a été accompagnée d'une appréciation d'ensemble.

Dans le cadre de cette notation, l'unité de recherche concernée par ce rapport (et, le cas échéant ses équipes internes) a (ont) obtenu l'appréciation d'ensemble et les notes suivantes :

Appréciation d'ensemble de l'unité « Nutrition-Génétique et Risques Environnementaux (NGERE) » :

Unité dont la production, l'organisation, l'animation et le projet sont très bons. Le rayonnement est excellent.

Tableau de notation :

C1	C2	C3	C4
Qualité scientifique et production.	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement.	Gouvernance et vie du laboratoire.	Stratégie et projet scientifique.
A	A+	A	A



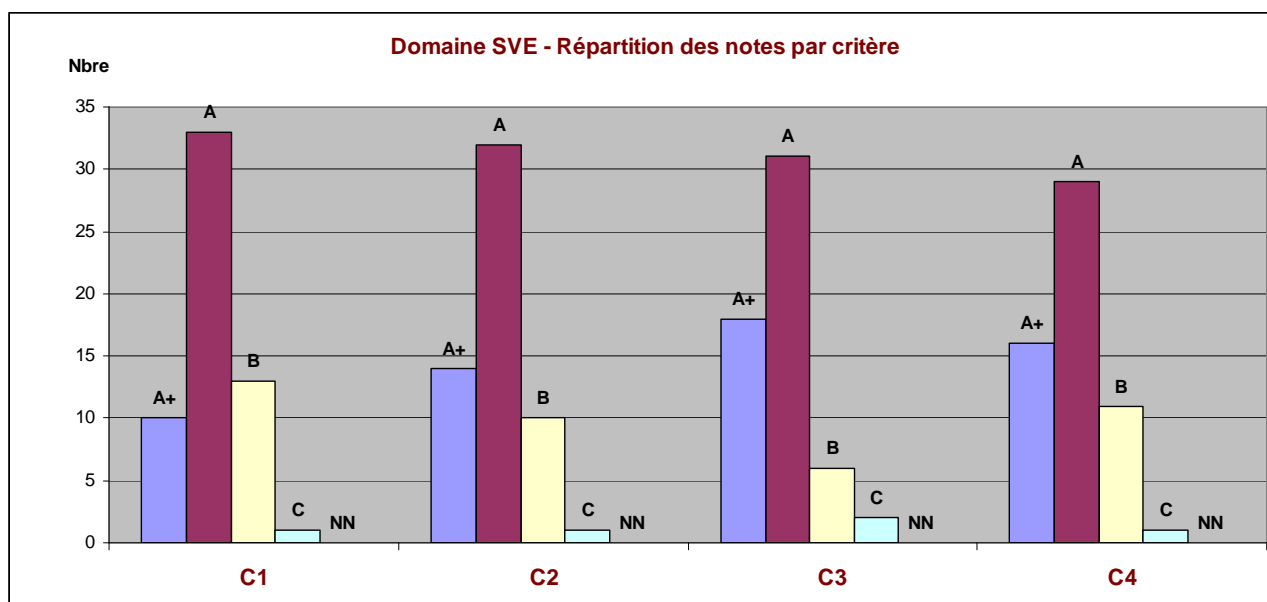
5 • Statistiques par domaines : SVE au 10/05/2012

Notes

Critères	C1	C2	C3	C4
	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Gouvernance et vie du laboratoire	Stratégie et projet scientifique
A+	10	14	18	16
A	33	32	31	29
B	13	10	6	11
C	1	1	2	1
Non noté	-	-	-	-

Pourcentages

Critères	C1	C2	C3	C4
	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Gouvernance et vie du laboratoire	Stratégie et projet scientifique
A+	18%	25%	32%	28%
A	58%	56%	54%	51%
B	23%	18%	11%	19%
C	2%	2%	4%	2%
Non noté	-	-	-	-





6 • Observations générales des tutelles

L'Administrateur Provisoire
Jean-Pierre Finance

à

Monsieur Pierre GLAUDES
Directeur de la section des unités de l'AERES
20 rue Vivienne
75002 PARIS

Objet : rapport d'évaluation de l'UMR NGERE
Référence du document : C2013-EV-0542493S-S2PUR130004698-RT

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le 16 mars dernier le rapport d'évaluation de l'UMR « Nutrition-Génétique et Risques Environnementaux (NGERE) » et je vous en remercie.

Je vous prie de trouver ci-dessous les éléments de réponse de Monsieur J.L. Guéant, directeur de l'unité. Monsieur G. Block, Délégué régional Inserm, établissement cotutelle de cette unité, me fait savoir qu'il n'a pas de commentaire particulier à formuler sur le rapport AERES de l'UMR NGERE.

En tant que tutelle du laboratoire nous n'avons pas de remarque particulière à émettre sur le rapport du Comité d'évaluation. Nous prenons bonne note de ses recommandations qui nous semblent tout à fait recevables à ce jour.

Je vous prie d'agréer, cher collègue, l'expression de mes sentiments distingués.

L'Administrateur Provisoire



Jean-Pierre Finance

**NUTRITION-GENETIQUE ET EXPOSITION
AUX RISQUES ENVIRONNEMENTAUX**

UMRS Inserm 954

Directeur : Jean-Louis Guéant

Le directeur et tous les membres de l'unité remercient le comité pour son avis globalement très positif, et notamment ses appréciations sur notre production scientifique, la transversalité et le dialogue entre approches mécanistiques et épidémiologiques du projet de recherche, notre positionnement dans le paysage international et l'animation de l'unité. Nous avons pris acte des deux points à améliorer et nous pensons que les éléments complémentaires suivants seront en mesure d'apporter des réponses au comité:

1- Nous souhaitons rassurer la commission sur le caractère potentiellement dispersif de l'intégration de nos collègues enseignants-chercheurs généticiens dans l'unité. Comme nous l'avons mentionné dans le document écrit, notre projet n'est pas limité aux seules conséquences de la carence en donneurs de méthyles, il est également fortement orienté vers les mécanismes épigénétiques et épigénomiques en lien avec le métabolisme des monocarbones, en prenant tout particulièrement en compte l'interaction entre la reméthylation et la transméthylation de l'ADN et des protéines, mécanismes sur lesquels nous avons des résultats originaux et très prometteurs (dont PNAS 2008, J Pathol 2011, J Hepatol 2012 in press). Nos collègues généticiens ont une très bonne reconnaissance internationale sur le syndrome de Rett, qui constitue un excellent modèle de neuropathologie pour l'étude des mécanismes épigénétiques et épigénomiques du développement cérébral (de León-Guerrero et al, 2011). De plus, le déficit cérébral en folates (cerebral folate deficiency syndrome) a été observé dans le syndrome d'Aicardi et dans près de la moitié des syndromes de Rett en Europe par le groupe de Ramaekers et Quadros (avec qui nous collaborons et publions) (Blau et Ramaekers, 2003 et Ramaekers et Quadros, 2008). Le traitement par acide folinique, contrairement à l'acide folique, a un effet favorable. L'un des gènes impliqués dans le syndrome de Rett, FoxG1, a une expression influencée par le métabolisme des monocarbones et le statut en donneurs de méthyles, dans les travaux de génomique que nous avons menés au cours des deux dernières années sur nos modèles animaux et nos modèles cellulaires. Les mécanismes qui sous-tendent la dérégulation de l'expression de FoxG1 et ses conséquences fonctionnelles seront étudiés dans l'axe 1 de notre projet en utilisant les différents modèles expérimentaux disponibles dans l'unité, modèles cellulaires, modèle animal carencé et modèle de souris transgénique conditionnel pour le gène mtr. Réciproquement, le gène majeur impliqué dans le syndrome de Rett, MECP2, code une protéine qui joue un rôle central dans le recrutement de transrégulateurs par l'ADN et les histones, lié aux transméthylations produites par le métabolisme des monocarbones. L'axe 4 du projet, qui s'appuie sur un centre de référence national, porte sur l'étude génotype/phénotype des maladies rares en lien avec le métabolisme des monocarbones, qui concerne non seulement des déficits de reméthylation et transsulfuration mais aussi les dérégulations liées aux transméthylations. Il abordera donc

Faculté de Médecine – Avenue de la Forêt de Haye – B.P. 184
54505 - Vandoeuvre les Nancy

Téléphone : 03.83.68.32.92 - 03.83.15.44.83

Fax : 03.83.68.32.79 - 03.83.15.35.91 - E. mail : Jean-Louis.Gueant@medecine.uhp-nancy.fr

logiquement les relations génomiques et phénotypiques liées au méthylome dans le syndrome de Rett et le syndrome d'Aicardi (focalisé dans ce cas sur le chromosome X), en s'appuyant à la fois sur l'une des plus grandes séries de patients disponible en Europe, l'expertise en génomique d'un DR Inserm qui nous rejoint et sur les ressources de la plate-forme Illumina de l'unité. Ainsi, la participation des enseignants-chercheurs de génétique dans ces deux axes du projet de l'unité souligne donc leur implication non seulement dans des travaux purement génétiques, mais également dans les aspects mécanistiques épigénétiques, épigénomiques et phénotypiques sur le développement cérébral, problématique qui est au cœur de notre projet.

2- La deuxième recommandation porte sur la poursuite du recrutement de chercheurs titulaires. Nous avons parfaitement conscience de l'importance à recruter des chercheurs. La participation d'un plus grand nombre de chercheurs au projet d'unité nous aurait amenés à présenter une unité pluri-équipes, plutôt que mono-équipe. La venue d'un DR Inserm, à partir du 1er mai 2012, constituera un renforcement important de l'unité. Dans ce contexte, notre unité comportera 3 chercheurs titulaires dont 2 DR Inserm et 1 CR Inserm, ce qui nous semble conforme aux effectifs habituels en chercheurs statutaires d'une unité mono-équipe de l'Inserm. Comme souligné dans notre projet, plusieurs de nos doctorants sont actuellement en stage post-doctoral dans des équipes prestigieuses (dont université de Mac Gill et université de Lausanne) et ont exprimé le souhait de candidater sur un poste de chercheur dans notre unité dans un avenir proche. Le financement pendant deux ans d'un post-doctorant placé sous la direction du DR inserm qui nous rejoint sera également une opportunité pour recruter un candidat chercheur.

Jean-Louis Guéant

