



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Nutrition et régulation lipidique des fonctions
cérébrales
de l'INRA



mars 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche

Nutrition et régulation lipidique des fonctions
cérébrales

de l'INRA



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

mars 2009



Rapport d'évaluation)

L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Nutrition et Régulation Lipidique des Fonctions Cérébrales

Label demandé : Unité propre INRA

N° si renouvellement : 909

Nom du directeur : Mme Monique LAVIALLE

Organisme de rattachement :

INRA

Date de la visite :

17 février 2009



Membres du comité d'évaluation

Président :

M. Jacques DELARUE, Université de Brest

Experts :

M. Michel LAGARDE, Université de Lyon 1

Mme Corinne LELOUP, Université de Toulouse 3

Mme Nicole DEGLON, CEA, Saclay

Expert(s) représentant des comités d'évaluation des personnels (CNU, CoNRS, CSS INSERM, représentant INRA, INRIA, IRD.....) :

Mme Pascale BARBERGER-GATEAU (absente)

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Pascal FERRE

Représentant des organismes tutelles de l'unité :

M. Patrick ETIEVANT, INRA



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

L'unité comprend un total de 31 membres dont:

- 7 chercheurs, tous publiants,
- 6 ingénieurs,
- 14 techniciens et administratifs,
- 4 doctorants, tous financés : 2 allocations de recherche, 1 bourse Cifre, 1 bourse de l'industrie

4 chercheurs sont titulaires d'une HDR.

4 thèses et 2 HDR ont été soutenues au cours des 4 dernières années.

Tous les chercheurs de l'unité sont publiants : 7 sur 7

2 • Déroulement de l'évaluation

Le comité a bénéficié avant la visite des documents fournis par le directeur de l'unité. Pendant la visite, les présentations et les discussions ont permis au comité d'obtenir toutes les précisions nécessaires à une évaluation objective du bilan et du projet présenté par le directeur.

Déroulement de la visite :

08h30-09h00	Réunion à huis-clos du comité d'experts
09h00-09h15	Présentation de l'unité par le directeur
09h15-09h45	Métabolisme lipidique et transfert au cerveau
09h45-10h05	AGPI et neurogénèse
10h05-10h35	AGPI et contrôle de l'activité neuronale
10h35-10h55	AGPI, voie de signalisation et régulation de l'horloge circadienne
10h55-11h15	Discussion générale
11h15-12h15	Réunion à huis-clos du comité d'experts avec les tutelles
12h15-12h35	Rencontre avec les ITA
12h35-12h55	Rencontre avec les étudiants, doctorants, post-doctorants
12h55h-14h00	Délibération du comité d'experts



3 • Analyse globale de l'unité, de son évolution et de son positionnement local, régional et européen

L'unité a été créée en Janvier 2006 au sein du département Alimentation Humaine de l'INRA, sur la base de l'équipe « Neurobiologie des Lipides » du LNSA dissout en Janvier 2005. L'équipe comporte 28 permanents dont 7 chercheurs et a été constituée par l'équipe « Neurobiologie des Lipides » et par le rattachement de nouveaux chercheurs et d'ITA.

L'équipe a fait un gros effort de reconversion pour une grande partie des membres qui la composent aujourd'hui en choisissant une thématique originale à l'interface entre la nutrition lipidique et les neurosciences. Cette thématique lui donne un positionnement intéressant à la fois au sein du tissu des équipes françaises et eu égard à certains aspects très actuels des fonctions cérébrales chez l'Homme.

Cette équipe est bien structurée avec un important potentiel humain tant en nombre de chercheurs qu'en nombre d'ITA (21). Elle est très engagée dans des relations avec l'industrie agro-alimentaire des lipides, ce dont témoignent trois thèses en partenariat avec cette industrie et des contrats industriels de recherche. Lors de la visite, les différentes activités ont été clairement présentées. Cependant, le projet global de l'unité manque d'une hypothèse structurante notamment en regard d'une problématique de neurosciences chez l'Homme qui permettrait une déclinaison plus lisible du choix des projets.

Le modèle de carence en acides gras n-3 est un peu trop présent dans les projets et il s'ensuit de ce fait, un manque de compétitivité dans le domaine des neurosciences que vient souligner la sous-utilisation de techniques pointues de neurosciences (imagerie fonctionnelle, électrophysiologie, « pet scan » ...). De même, toujours dans le domaine de l'absence d'une hypothèse structurante physiopathologique chez l'Homme, il manque un modèle animal de déficit fonctionnel cérébral qui reproduise une situation humaine, ce qui permettrait d'asseoir une véritable recherche translationnelle. Ces éléments permettraient de renforcer d'une part le facteur d'impact des nombreuses publications qui reste moyen eu égard au nombre de permanents (n=28) et de thésards (n=4), et d'autre part la lisibilité internationale qui est elle aussi de niveau assez faible. L'établissement de collaborations avec des équipes de neurosciences d'Ile de France (très nombreuses), disposant des méthodologies citées ci-dessus et d'une problématique chez l'Homme aiderait aussi à rompre un certain isolement de l'équipe au sein du Centre de Jouy-en-Josas. Ceci favoriserait le portage de demandes d'ANR par l'équipe ainsi que sa participation à des projets européens. Eu égard au nombre de chercheurs, trop de projets sont développés ce qui entraîne une dispersion préjudiciable à une recherche fouillée plus verticale et mécanistique garante d'un meilleur niveau de publications. Ceci contribuerait à une meilleure reconnaissance au niveau national et international dans le domaine des neurosciences et de l'interface avec la nutrition lipidique.

L'analyse est globale dans la mesure où l'unité constitue une seule équipe mutualisée. D'une manière générale, les travaux effectués sont un peu trop superficiels rapportés au nombre de chercheurs, ce qui se traduit par un niveau moyen des publications (facteur d'impact majoritairement inférieur à 3-4). Les travaux restent trop descriptifs et les aspects mécanistiques restent insuffisamment présents faute de collaboration suffisante avec des équipes géographiquement proches (Ile de France) disposant de techniques de neurophysiologie, de neuro-imagerie et de biologie moléculaire sophistiquées, même si un effort récent a été fait mais qui ne concerne qu'une partie des projets.

4 • Analyse de la vie de l'unité

— En termes de management :

Le management de cette équipe peut être considéré comme de bonne qualité. Les entretiens avec les thésards et les ITA témoignent d'une bonne gouvernance avec une attention portée par le directeur à l'ensemble du personnel et une grande disponibilité ainsi qu'une animation scientifique de qualité.



— En termes de ressources humaines :

Les ressources humaines sont nombreuses avec 7 chercheurs temps plein et surtout 21 ITA ce qui représente un nombre très élevé par rapport à la plupart des unités hors INRA. Cependant le chercheur le plus jeune a plus de 40 ans et l'on peut noter l'absence d'une relève à moyen terme.

— En termes de communication :

La contribution à la formation dans le cadre master-doctorat est bon, les doctorants communiquent en France et à l'étranger.

6 • Conclusions

— Points forts :

La thématique est intéressante avec une interface originale entre 2 domaines : Nutrition lipidique et Neurosciences.

Il faut souligner qu'un gros effort de restructuration a été réalisé lors de ce quadriennal.

Il existe une bonne implication dans la formation Master-Doctorat.

La recherche partenariale avec l'industrie est excellente.

Le directeur est très attentif aux personnels et il existe une bonne animation scientifique au sein de l'unité.

Le potentiel humain est très important.

— Points à améliorer :

Il manque une hypothèse structurante rattachée à une problématique de neurosciences chez l'Homme en relation avec le déficit en acides gras n-3.

La production scientifique est qualitativement moyenne eu égard au nombre de chercheurs et au thème dont la finalité est « porteuse ».

Il existe une dispersion thématique au regard de l'expertise de l'équipe.

Les études sont trop descriptives et manquent d'aspects mécanistiques approfondis.

L'attractivité et la lisibilité de l'équipe restent limitées.

On ne voit pas dans le bilan et a fortiori dans le projet la volonté d'utiliser des outils moléculaires, d'imagerie et de physiologie permettant une approche mécanistique intégrée et une véritable recherche translationnelle.

— Recommandations :

Le comité recommande d'établir une hypothèse centrale structurante dans une problématique chez l'Homme en relation avec le déficit en acides gras polyinsaturés n-3 et un recentrage des projets sur 2 thèmes seulement : « Métabolisme-Barrière hémato-encéphalique » d'une part et « Comportement » d'autre part. L'approche doit être plus mécanistique et si possible translationnelle permettant de publier dans des journaux à facteur d'impact plus élevé, condition d'un accroissement de la lisibilité, notamment au niveau international. Il conviendrait de mieux tirer parti des ressources en neurosciences de l'Île de France au delà de l'IFR Paris-Sud, par l'établissement de collaborations dans le domaine de l'imagerie fonctionnelle, de la neurophysiologie et de la biologie moléculaire ; ceci favoriserait un moindre isolement au sein du Centre de Jouy-en Josas et permettrait d'envisager pour le futur des rapprochements structurants dans la thématique.



Il conviendrait de prévoir au cours du contrat quadriennal la suite des prises de responsabilités au sein de l'équipe et d'engager une réflexion forte sur des recrutements de chercheurs afin de préserver la pyramide des âges et d'assurer des complémentarités de compétence, notamment pour développer et affirmer l'expertise en neurophysiologie.

Note de l'unité	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
B	B	B	A	B

Unité : Nutrition et régulation Lipidique des fonctions Cérébrales UR909

14 avril 2009

REPONSE DE L'UNITE AU RAPPORT D'EVALUATION DU COMITE DE L'AERES

Nous avons pris connaissance du rapport rédigé par le comité d'experts. Le programme de visite sur ½ journée, pour évaluer 4 années d'activités et le projet de l'unité, n'a pas laissé la place aux échanges nécessaires pour aborder les points soulevés dans ce rapport. Nous répondons ici à certains d'entre eux qui nous interpellent plus particulièrement.

Nous avons bien noté les points jugés forts notamment « l'interaction entre nutrition lipidique et neurosciences » qui est une originalité que nous comptons renforcer et qui par ailleurs favorise nos rapports contractuels avec les partenaires industriels de l'agro-alimentaire.

D'un autre côté le rapport insiste sur « le manque de compétitivité de l'unité dans le domaine des neurosciences ». Dans la mesure où notre unité s'est construite et s'appuie avant tout sur ses compétences en nutrition lipidique pour identifier au niveau cérébral l'action possible des acides gras dans des mécanismes préalablement décrits, notre notoriété dans le domaine n'est pas encore bien établie au regard d'unités de neurosciences internationalement reconnues.

En effet notre expérience s'est illustrée jusqu'à présent par la mise en évidence d'incidences neurofonctionnelles (neurotransmission monoaminergique et cholinergique, métabolisme énergétique, plasticité astrocytaire...) chez le rongeur, en lien avec une gamme d'apports alimentaires en acides gras polyinsaturés (AGPI), qui inclut bien évidemment la déficience spécifique en AGPI n-3 en tant que modèle d'apport minimum. Comme le comité d'experts l'a relevé, nos modèles animaux intéressent plusieurs partenaires industriels et académiques. Nous avons en parallèle mis au point des modèles cellulaires (neurones, astrocytes, cellules endothéliales, cellules souches) mimant les déséquilibres observés en nutrition humaine et qui constituent des outils originaux pour développer les études mécanistiques. Nos collaborations sur la base de ces modèles avec des équipes de neurobiologistes devraient nous permettre de mieux valoriser nos résultats dans le domaine des neurosciences.

Le recentrage

Le comité souligne l'effort de restructuration et la conversion entreprise par plusieurs des membres de l'unité. Si le recentrage thématique est effectivement souhaitable, il ne peut se faire sans tenir compte des projets engagés.

Le métabolisme des AGPI fait l'objet d'études pour lesquelles des chercheurs de l'unité ont déjà une forte expérience; le transfert au cerveau et les régulations impliquées (nutritionnelle et

hormonale) constituent le développement proposé qui entre dans le cadre « Métabolisme-Barrière hémato-encéphalique ». Cette avancée dans les connaissances permettra de définir les formes d'apports nutritionnels et de renseigner sur les capacités de transfert à travers la BHE telle qu'elle est établie à l'âge adulte. Ces recherches servent de point d'appui aux autres travaux de l'unité qui s'intéressent à l'enrichissement possible des membranes cérébrales en AGPI n-3 notamment dans les âges avancés de la vie.

Le rôle des AGPI n-3 1) autour de la synapse glutamatergique (en considérant les différents partenaires neurone, astrocyte, cellule endothéliale) et 2) dans la neurogénèse adulte est maintenant abordé dans le projet « *AGPI n-3 et prévention des dommages cérébraux* » qui se situe dans un contexte de stress et de vieillissement suivi au niveau de l'hippocampe en lien avec le déclin cognitif.

La réorganisation des thèmes de l'unité en relation avec l'apport alimentaire en AGPI n-3 devra s'articuler autour des deux axes complémentaires: « Métabolisme-Barrière hémato-encéphalique » et « Prévention des dommages cérébraux ». Cette réflexion fait écho aux recommandations du comité, mais ne prend pas en compte la composante « comportement ». En ce qui nous concerne, la sortie comportementale est un outil qui nous permet de caractériser les animaux. Les études comportementales proprement dites sont faites en collaboration avec une équipe experte.

Développement des études neurophysiologiques et collaborations

Le développement des études neurophysiologiques nécessite, outre l'acquisition de compétences supplémentaires notamment par le biais de recrutements de chercheurs dans le domaine, des collaborations telles que nous les développons dans le projet « *AGPI n-3 et prévention des dommages cérébraux liés au stress et au vieillissement* ». Ce projet présenté dans le dossier d'évaluation (écrit et oral), illustre bien notre volonté de coordonner une part de nos activités tournées vers les neurosciences et de nous renforcer en nous associant à des équipes compétentes (émanant notamment de l'IFR144 NeuroSud). En effet,

- Il fédère 3 des chercheurs de l'unité qui s'intéressent aux effets neuroprotecteurs des n-3 dans l'hippocampe en situation pathologique de stress.
- Il implique la collaboration de 3 équipes de neurobiologistes (spécialistes de la neuroinflammation, de la plasticité synaptique au cours du vieillissement, et du comportement et stress) (dossier « projet » page 10), dont 2 en Ile de France
- Il repose sur une approche multidisciplinaire et mécanistique (comportement, électrophysiologie, interactions cellulaires)
- Les objectifs du projet sont à visée humaine. C'est en ce sens que le partenaire industriel finance une thèse et ses coûts associés. Les résultats du projet serviront à définir le protocole d'une étude nutritionnelle conduite chez l'Homme et ciblée sur le vieillissement cognitif.
- Ces collaborations effectives depuis 2008 apparaissent dans un projet ANR ALIA, initialement proposé en 2008, redéposé en 2009 et dont nous sommes les coordinateurs.

Les outils techniques

L'accès à des techniques performantes n'a vraisemblablement pas pu être apprécié dans la mesure où il n'a pas été possible dans le temps qui nous était accordé de valoriser les outils que nous utilisons, ou que nous avons la "volonté d'utiliser", et de présenter les plateformes du centre de recherche de Jouy en Josas. Aucune discussion n'a porté sur ce point.

Institut National de la Recherche Agronomique
Centre de Recherche de Jouy en Josas

- Pour ce qui est de la biologie moléculaire nous pratiquons la technique innovante des TaqMan Low Density Array que nous avons initiée sur le centre de Jouy en Josas (un article soumis en 2008 et publié en 2009).
- Nous sommes utilisateurs de plateforme imagerie du centre équipée en microscopie confocale, microscopie électronique et apotome (plusieurs communications récentes sous forme de posters).
- En ce qui concerne l'imagerie fonctionnelle (notamment le microTEP) (page 12 du projet) elle fait partie d'un projet en collaboration avec le Centre d'imagerie métabolique et fonctionnelle du CHUS et le laboratoire de Stephen Cunnane (Sherbrooke, Québec), spécialiste de la nutrition lipidique et du métabolisme cérébral, avec lequel nous travaillons depuis plusieurs années.
- Depuis la rédaction du rapport, un projet déposé auprès du synchrotron « Soleil » a été retenu. Les premiers essais nous ont permis d'établir des cartographies chimiques (lipides) à l'échelle cellulaire sur coupes de cerveaux d'embryons provenant de mères ayant reçu des régimes à teneurs variables en AGPI α -3.

Notre positionnement géographique, particulièrement riche en ressources en neurosciences est effectivement un avantage dont nous tirons déjà profit au travers des collaborations citées.

Publications et lisibilité

Le niveau des publications a été jugé qualitativement moyen (facteur d'impact majoritairement inférieur à 3-4). Une autre lecture peut être apportée à la production scientifique de l'unité, sachant que les facteurs d'impact dans des disciplines différentes sont difficilement comparables puisqu'ils sont dépendants du nombre de publications dans le domaine.

Les articles publiés entre 2005 et 2008 dans le domaine scientifique de l'Unité s'inscrivent à 57% à dans le champ scientifique de la « Nutrition et Diététique » dont 50% ont été publiés dans des revues internationales positionnées dans le tiers supérieur de la catégorie. 25 % des publications se retrouvent dans le champ « Biochimie, Biologie Moléculaire » dont 50% dans le premier quart. 18% sont dans le champ « Neurosciences » et sont situées dans le tiers supérieur.

Notre objectif est bien de valoriser au mieux nos travaux et notamment dans le domaine des neurosciences, ce qui nous apportera, nous en sommes bien d'accord, une meilleure lisibilité.

Pour ce qui est du domaine de la nutrition lipidique, nous tenons à préciser que nous avons une bonne lisibilité et une reconnaissance nationale et internationale (expertises, invitations..., collaborations, contrats).

Remarque

D'une façon générale, nous regrettons l'absence de commentaires précis sur les différents sujets présentés. Par ailleurs, nous aurions souhaité que les critiques figurant dans le rapport du comité d'experts soient l'objet de discussions au moment des présentations scientifiques ce qui nous aurait donné la possibilité de confronter nos points de vue de façon plus constructive.

Monique Lavialle et Philippe Guesnet, Directrice et Directeur adjoint de l'unité.

Institut National de la Recherche Agronomique
Centre de Recherche de Jouy en Josas