



Intéractions de l'épithélium intestinal et du système immunitaire

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Intéractions de l'épithélium intestinal et du système immunitaire. 2009, Université Paris Descartes, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02032230

HAL Id: hceres-02032230

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032230>

Submitted on 20 Feb 2019

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

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



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Interactions de l'épithélium intestinal

et du système immunitaire

de l'Université Paris 5



Février 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Interactions de l'épithélium intestinal
et du système immunitaire
de l'Université Paris 5



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 : Interactions de l'épithélium intestinal et du système immunitaire

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement : U793

Nom du directeur : Mme Nadine CERF-BENSUSSAN

Université ou école principale :

Université Paris 5

Autres établissements et organismes de rattachement

INSERM

Date de la visite :

3 Février 2009



Membres du comité d'experts

Président :

M. Gérard EBERL, Institut Pasteur, Paris

Experts :

Mme Valérie VERHASSELT, Université de Nice Sophia-Antipolis, Valbonne

M. Blaise CORTHEZY, Université de Lausanne, Suisse

M. Per BRANDTZAEG, LIIPAT, Oslo, Norvège (Absent excusé)

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

M. Marc LABURTHE, représentant des CSS INSERM

M. Pierre DUCROTTE, représentant du CNU

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

Mme Isabelle MARIDONNEAU-PARINI

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Bruno VARET, Université Paris 5

M. Gérard FRIEDLANDER, Université Paris 5

Représentante des organismes tutelles de l'unité :

Mme Marie-Josèphe LEROY-ZAMIA, INSERM



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

- Le laboratoire est constitué de 26 membres dont :
 - 4 chercheurs (4 ETP)
 - 6 enseignants-chercheurs (ETP : 1.3)
 - 4 post-doctorants
 - 7 doctorants, tous financés : 3 allocataires de recherche Ministère poursuivi pour 2 d'entre eux par bourse FRM et vacations, 1 bourse Région IDF, 1 bourse associative AFA, 1 INRA-Marie-Curie, 1 ANR
 - 5 ingénieurs, techniciens et personnels administratifs dont 1 AI INSERM, 2 IE Inserm, 1 AI INRA, 1 AJT Université Paris 5
- Nombre de HDR : 7 HDR
- Nombre de thèses soutenues depuis 4 ans : 6
- Nombre de PEDR : 1
- Nombre de publiants: 10 sur 10

2 • Déroulement de l'évaluation

Le journée a commencé par une réunion du comité à huis clos incluant une discussion avec la directrice de l'unité, qui a ensuite présenté le bilan et les axes de recherche de l'unité devant l'ensemble du personnel suivi d'une discussion avec le comité le tout pendant 90 minutes.

Le comité a ensuite rencontré les doctorants et postdoctorants, les ingénieurs et techniciens, et les chercheurs, puis a rapidement visité les locaux amiantés de l'unité et rencontré les représentants de l'université et de l'INSERM. La visite s'est achevée par une réunion à huis clos des membres du comité.

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

Cette unité a développé une expertise unique en recherche fondamentale et clinique en gastroentérologie, valorisée notamment par son importante liste de publications. Sur la période concernée, cette liste compte 55 articles originaux publiés dans des journaux à facteur d'impact supérieur à 10 (Gastroenterology, Gut : 14 articles dans ces 2 revues issus du laboratoire en 4 ans, 1 Immunity , 1 J. Exp. Med) ou de très bon niveau (J. Biol. Chem, PLoS Genet., J. Hepatol, Infect. Immun) dont 23 issus directement de cette unité (premiers et/ou derniers signataires) et ainsi que 29 revues.

Cette maîtrise lui permet de se positionner en leader dans la recherche de thérapies contre les maladies inflammatoires intestinales, et surtout contre la maladie coeliaque. Son positionnement au sein de l'hôpital Necker non seulement lui donne accès à des cohortes importantes de patients, mais lui permet également de contribuer directement à la thérapie de ces patients grâce à une interface efficace avec le personnel médical. Au sein de l'hôpital Necker, l'unité fait également partie de la fondation IMAGINE, qui donnera naissance à l'Institut sur les Maladies Génétiques.



Finalement, l'unité a construit une importante visibilité régionale et internationale qui se reflète par le nombre des collaborations qu'elle entretient en France et en Europe. Cette visibilité et cette excellence sont récompensées sur la période concernée par 3 financements de l'ANR, ainsi que plusieurs financements provenant de fondations et associations françaises.

Les thèmes explorés par l'unité contribuent de façon complémentaire aux buts visés, et ceci dans un souci d'équilibre entre la recherche fondamentale et clinique et entre faisabilité et prise de risque. Cette stratégie a permis de réaliser des progrès significatifs dans la compréhension des mécanismes de la maladie coeliaque, attestés par le nombre et la qualité des publications de l'unité. En particulier, le rôle dans la maladie coeliaque du rétrotransport de complexes immuns par le récepteur CD71 conduisant à l'absorption protégée de la gliadine, ainsi que de la suractivation de l'interleukine-15, semblent maintenant établis. De fait, une part importante des membres de l'unité est engagée dans la compréhension des mécanismes causant une dérégulation de CD71 et de l'IL-15. Un autre sous-groupe de chercheurs de l'unité vise à établir le rôle de la flore bactérienne commensale dans l'homéostasie intestinale, notamment au niveau de la production des IgA. L'unité a identifié des composants produits par divers types de bactéries commensales qui modulent la réaction inflammatoire et déterminé le rôle important des Segmented Filamentous Bacteria (SFB) dans la stimulation des réponses IgA et Th17. Les mécanismes et l'impact de ces observations font l'objet de projets de recherche pour la période à venir. Néanmoins, le lien entre ces deux projets reste à être établi. D'une façon générale, la diversité de l'approche scientifique, fondamentale et clinique, ainsi que la diversité des questions abordées, permet la progression de la recherche sur plusieurs fronts, ainsi que la progression des carrières des membres de l'unité d'origine académique également très diverse. Le défi de l'unité pour les années à venir sera de maintenir "l'unité dans cette diversité", et de renforcer l'échange entre les thèmes de recherche. Enfin, il est à noter que les membres de l'unité, en particulier sa directrice, ont été invités à 47 conférences, dont les plus prestigieuses en gastroentérologie et immunité mucoale.

4 • Analyse de la vie de l'unité

Une des forces de l'unité est d'apporter un milieu très positif pour la vie de ses membres. En particulier, les jeunes membres, tels que les doctorants et les postdocs, se sentent bien encadrés, thématiquement et techniquement, par les chercheurs plus expérimentés. De fait, la majorité des personnes ayant obtenu un doctorat au sein de l'unité pendant la période écoulée poursuivent maintenant une carrière de chercheur en tant que postdoc ou chargés de recherche. En même temps, les postdocs jouissent d'une autonomie qui leur permet d'explorer des voies qu'ils jugent intéressantes, autonomie nécessaire à leur formation. Un sentiment similaire est exprimé par les ingénieurs et techniciens, ainsi que par les chercheurs, et se traduit par une bonne productivité au niveau des publications. En outre, le grand nombre de doctorants et de postdocs témoigne de l'attractivité de l'unité, et la stabilité des ingénieurs, techniciens et chercheurs attestent d'un environnement humain agréable et productif permettant la progression des carrières. Finalement, la participation du directeur de l'unité, des chercheurs, postdocs ou doctorants à un grand nombre de collaborations, de cours, de séminaires et de congrès assure une communication et une visibilité optimale.

5 • Conclusions

– Points forts :

L'existence d'une recherche aussi bien fondamentale que clinique au sein de l'unité.

L'interface directe avec le milieu hospitalier.

L'intégration de l'unité dans le projet de la Fondation IMAGINE.

Le réseau étendu de collaborations que l'unité entretient au niveau national et international.

La reconnaissance internationale dont jouit l'unité.

La grande productivité de l'unité (mesurée notamment au niveau des publications).

Le dynamisme et l'enthousiasme des membres de l'unité tout âge et fonction confondus.



— Points à améliorer :

La synergie entre projets, notamment entre les projets liés à CD71, l'IL-15 et la maladie coeliaque d'une part et la flore intestinale d'autre part, est à renforcer.

L'intégration des chercheurs-cliniciens dans les projets de recherche de l'unité est à renforcer dans la mesure du possible et de leur disponibilité.

Le recrutement international de doctorants, postdoctorants ou chercheurs est à encourager.

— Recommandations :

Le départ à la retraite d'un directeur de recherche, qui a mené en grande partie les travaux liés au rôle de CD71 dans le rétrotransport des complexes immuns, demande l'identification d'un chercheur à même de piloter ces recherches.

Le désamiantage du bâtiment de la Faculté de Médecine sur la campus de Necker obligera l'unité à déménager provisoirement soit dans des locaux de l'Hôpital Broussais, solution la plus probable à l'heure actuelle, soit au sein du campus de Necker. Ce déménagement ralentira nécessairement les activités de recherche de l'unité, et devra s'accomplir dans les meilleures conditions. Une difficulté sera le déménagement des colonies de souris qui devront, dans la mesure du possible, accompagner l'unité. Finalement, un déménagement provisoire à Broussais risque de ralentir l'accès au corps médical et au matériel humain.

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

Le Président
Axel KAHN

Paris, le 17 avril 2009

DRED 09/n° 169

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

Monsieur le Directeur,

Je vous remercie pour l'envoi du rapport du comité de visite concernant l'unité « **UMR-S 739 Interactions de l'épithélium intestinal et du système immunitaire** » rattachée à mon établissement.

Cette unité comme toutes les unités de Necker concernées par le désamiantage de la tour de la faculté exprime des inquiétudes légitimes. L'Université fera tout son possible pour réduire les désagréments tout en ayant le devoir de ne plus exposer à l'amiante ses personnels et ses étudiants.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur, à l'expression de ma meilleure considération.

Le Président de l'Université


Axel Kahn

INSERM U793

Interactions de l'épithélium intestinal avec le système immunitaire

156, rue de Vaugirard
75730 Paris Cedex 15
Tel : 33-1-40-61-56-37
Fax: 33-1-40-61-56-38

Dr N. Cerf-Bensussan, Directeur
mail : nadine.cerf-bensussan@inserm.fr

REFERENCE : EVAL-0751721N-S2100016025-UR-RPRELIM_CERF

REPONSE GENERALE

Paris, le 16 avril 2009

Les membres de l'unité sont heureux de l'appréciation très positive portée sur leur activité au cours de la période précédente.

Les remarques faites par le comité sont très pertinentes et sont l'objet d'une réflexion active.

La plus importante concerne le départ à la retraite en 2011 d'un directeur de recherche qui anime un axe de recherche central pour comprendre l'activation du système immunitaire intestinal et plus généralement le rôle des antigènes intraluminaux sur le statut immunitaire de l'hôte. Un jeune chercheur très engagé à travers son travail de thèse et sa formation post-doctorale dans l'étude de la barrière épithéliale est présenté cette année au recrutement à la CSS6 de l'INSERM.

L'accueil d'un nouveau chercheur ou d'un post-doctorant capable de porter un projet Avenir est envisagé et sera adapté en fonction du recrutement de ce jeune chercheur. Une alternative non exclusive est le rapprochement avec d'autres équipes parisiennes possédant des compétences complémentaires pour renforcer le potentiel d'étude des maladies intestinales à composante immunologique.

La synergie entre les deux projets concernant la maladie coeliaque sera renforcée à travers l'étude des conséquences immunologiques du transport d'immun-complexes et la mise au point en commun de modèles animaux.

La synergie entre les projets concernant la maladie coeliaque et les interactions hôte-flore commensale est déjà effective et sera renforcée. Ces deux thèmes ont un but commun : comprendre les mécanismes permettant la mise en place, le maintien et éventuellement la rupture de la tolérance intestinale aux antigènes intraluminaux, mécanismes probablement similaires et/ou complémentaires pour les bactéries commensales et les protéines alimentaires. En outre, les deux projets reposent sur des approches techniques largement communes, qu'il s'agisse de l'étude de la barrière épithéliale ou des études immunologiques dans les modèles animaux. Enfin, nous pourrions combiner les modèles animaux pour étudier l'influence de la colonisation bactérienne sur le développement de la tolérance aux antigènes alimentaires, une hypothèse proposée pour aider à rendre compte de « l'épidémie » actuelle d'allergies mais non démontrée.

L'intégration des chercheurs-cliniciens devrait pouvoir se renforcer à travers leur implication dans la réalisation de cohortes à la fois d'adultes et d'enfants atteints de maladies intestinales à composante immunologique, la mise en œuvre de suivis et de traitements appuyés sur les résultats obtenus dans l'unité. Les réunions de concertation autour de la cohorte de patients coeliaques seront renforcées. Profitant de notre intégration dans la Fondation IMAGINE, un effort sera particulièrement effectué pour disséquer les mécanismes à l'origine des maladies intestinales inflammatoires apparaissant dans la première année de vie. Dans ce but, un renforcement des liens de l'unité de recherche avec le centre de maladies rares en Gastroentérologie Pédiatrique a été entrepris.

La concertation en cours entre les unités du site, l'hôpital et l'Université laisse fortement espérer qu'il sera possible d'attendre l'ouverture du bâtiment de la Fondation IMAGINE prévue en 2012 sans que les différentes équipes de recherche du site, dont la nôtre, aient à envisager un déménagement provisoire à Broussais.



Nadine Cerf-Bensussan
au nom des membres de l'Unité INSERM U793