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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Inflammation : mécanismes de régulation et interactions avec la nutrition et les candidoses

de l'Université Lille 2

décembre 2008

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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche

Inflammation : mécanismes de régulation et interactions avec la nutrition et les candidoses

de l'Université Lille 2

Le Président de l'AERES	Section des unités de recherche
	Le Directeur
Jean-François Dhainaut	**Pierre Glorieux**

décembre 2008

Rapport d'évaluation

L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Inflammation : mécanismes de régulation et interactions avec la nutrition et les candidoses

Label demandé : UMR_S

N° si renouvellement :

Nom du directeur : M. Pierre DESREUMAUX

Université ou école principale :

Université de Lille 2

Autres établissements et organismes de rattachement :

INSERM

Date de la visite :

2 Décembre 2008

Membres du comité d'évaluation

Président :

M. Jean-Paul LATGE, Université Paris 6

Experts :

M. Joël DE LEIRIS, Université Grenoble 1

M. Philippe MUSETTE, Université de Rouen

M. Antonino NICOLETTI, Université Paris 7

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

M. Jean-Noël FREUND, représentant des CSS de l'INSERM

M. Raymond ROBERT, représentant du CNU

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Pascal FERRE

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Luc BUEE

M. Regis MATRAN

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

Mme Marie-Josèphe LEROY-ZAMIA, INSERM

Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

L'unité comprend :
- 16 enseignants-chercheurs
- 3 chercheurs d'organismes
- 4 chercheurs du CHRU
- 5 ingénieurs, 10 techniciens et administratifs
- 7 doctorants, tous financés soit en tant que médecins, soit par des financements industriels et régionaux
- 7 post-doctorants.

Parmi les membres de l'unité, 16 sont titulaires d'une HDR, 3 bénéficient d'une PEDR et 2 sont membres de l'IUF.

14 thèses ont été soutenues pendant le précédent quadriennal la plupart en 3 ou 4 ans.

Tous les chercheurs et enseignants-chercheurs sont publiants : 19 sur 19

2 • Déroulement de l'évaluation

L'évaluation s'est déroulée le 2 décembre 2008 de 9H30 à 16H30. Le comité a disposé de tous les éléments (documents écrits, présentations) lui permettant d'évaluer cette demande constituée de quatre équipes. Une large part a été consacrée à des discussions sur les programmes. Le comité a rencontré les ITA, les doctorants et post-doctorants et les tutelles de l'unité y compris le directeur du CHU.

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

Les partenaires de ce projet comptent parmi les meilleurs au niveau international dans leurs domaines respectifs, comme l'atteste l'excellent niveau et le nombre très élevé des publications. La démarche de regroupement s'organise autour d'un leader bien identifié et s'accompagne d'un regroupement géographique. Les études proposées touchent à la fois l'environnement chimique, pharmacologique et microbiologique (pro-et eukaryote) et la prédisposition génétique du patient dans la dysrégulation des mécanismes immunitaires responsables de pathologies intestinales graves et communes telles que la maladie de Crohn. Il s'agit d'une entité scientifiquement très forte, bien implantée au niveau de l'hôpital universitaire de Lille et qui bénéficie d'un support affiché de l'Université de Lille. Cette localisation a d'ailleurs une origine justifiée puisque la région Nord-Pas-de-Calais a l'incidence la plus élevée de maladies intestinales en France. Les équipes possèdent des compétences diversifiées mais très complémentaires et elles ont déjà établi de nombreuses collaborations par le passé et publient ensemble, ce qui démontre leur capacité à travailler en commun. Dans

la future structure, chaque équipe mettra ses compétences spécifiques au bénéfice de l'Unité, tout en continuant à développer ses propres axes de recherche. Le projet scientifique repose sur des hypothèses originales confortées par des résultats préliminaires solides. Le projet s'appuie sur un bon équilibre entre recherche fondamentale et application clinique. Des liens étroits sont établis depuis de nombreuses années avec de nombreux partenaires industriels, dans un souci constant de valorisation des recherches.

Le projet proposé est centré sur l'étude de l'inflammation intestinale. Il s'agit d'un projet structurant s'appuyant sur le regroupement de 3 unités de l'Inserm (équipes 1-3) et d'une équipe d'accueil universitaire (équipe 4).

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Equipe 1 : Maladies inflammatoires digestives: physiopathologie et développement de cibles thérapeutiques

La production scientifique de cette équipe (dirigée par le directeur de la future unité) dans le domaine des maladies inflammatoires intestinales est exceptionnelle. La visibilité internationale de l'équipe est également avérée par les nombreuses collaborations établies en France et à l'étranger. Le Directeur de l'Equipe 1, dans son bilan scientifique comme dans son projet, est guidé par des objectifs de recherche fondamentaux qui aboutissent à des applications au niveau du lit des patients, résultat remarquable et rare en France. Le projet de cette équipe est très original, en particulier en ce qui concerne l'analyse du rôle d'un axe foie-intestin et de l'importance de l'environnement dans l'inflammation intestinale, et de manière plus fondamentale, la compréhension de l'impact des systèmes NOD1/2 et PPARγ dans cette inflammation. Nous avons noté une recherche translationnelle de très haut niveau basée sur des découvertes de cette équipe, qui va du développement de nouvelles méthodes diagnostiques à l'identification de nouveaux agents thérapeutiques. Le comité a aussi été impressionné par l'analyse objective de la faisabilité des thématiques de recherche proposées. Cette équipe développe également des projets émergents à risque mais dont les résultats préliminaires sont très prometteurs.

L'organisation de la recherche sur l'inflammation intestinale dans la région Nord-Pas-de-Calais autour de cette équipe est étayée par son implication dans le centre intégré IBD, dans le réseau INTESTINFO et la fondation d'utilité publique DIGESTSCIENCE (fondés par le chef de l'équipe 1), le pôle de compétitivité Nutrition-Santé-Longévité et les études cliniques (aidée dans ce domaine par la création en avril 2008 d'un startup de biotec 'IBD', par le Centre d'Investigation Clinique C et le registre EPIMAD). De plus, cette équipe a tissé de nombreuses interactions avec le secteur industriel qui lui permettent de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques dont certaines sont testées en clinique.

Ces éléments factuels illustrent l'excellence de cette équipe dynamique dans son champ de recherche et le rôle central qu'elle est amenée à jouer dans la future unité. De fait, cette équipe collabore déjà de façon essentielle avec les autres équipes avec lesquelles de nombreuses publications ont été réalisées.

Nom de l'équipe : Maladies inflammatoires digestives : physiopathologie et développement de cibles thérapeutiques

Note de l'équipe	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+

Equipe 2 : Régulations moléculaires de l'interface glycannique hôte-Candida

Les travaux de l'équipe 2 concernent la régulation réciproque des interactions entre Candida albicans, commensal et pathogène opportuniste, et l'hôte. La productivité scientifique de l'équipe sur une problématique de Mycologie Médicale et sur une thématique glycobiologique est remarquable aussi bien sur le plan quantitatif que sur le plan qualitatif. Les travaux de l'équipe sont reconnus sur le plan international et le directeur, expert reconnu dans ces domaines, est régulièrement invité pour des conférences à des réunions internationales. C'est la curiosité scientifique et une très bonne connaissance du déploiement de Candida dans le tube digestif qui a amené cette équipe à s'intéresser à la maladie de Crohn, domaine dans lequel elle a très rapidement pu montrer l'implication de C. albicans. Dans ce domaine, cette équipe mène une excellente recherche translationnelle à l'origine de collaborations productives avec des structures cliniques, biologiques et industrielles. La valorisation et les partenariats de l'équipe avec le tissu socio-économique sont excellents et sont à l'origine de nombreux brevets, contrats et nouveaux développements industriels dans le diagnostic des candidoses et de la maladie de Crohn. L'équipe a su développer, pour accélérer ses recherches et pour les exigences de la compétition scientifique, des collaborations telles que celle avec l'école normale supérieure de chimie pour le développement d'une interface chimie-biologie ou celles avec des équipes impliquées dans la génétique et la génomique de C. albicans, démontrant ainsi sa volonté d'acquisition des outils et des techniques de biologie moléculaire. Une des avancées importantes de l'équipe dans l'approche du rôle des ßmannanes, molécules uniques et spécifiques et Candida albicans dans les interactions C. albicans-hôte, est l'identification d'une nouvelle famille de mannosyltransférases codées par 9 gènes. La construction des mutants qui permettront de confirmer le mode de régulation de ces enzymes a déjà commencé mais devra être rapidement achevée par l'équipe pour garder le bénéfice de ses travaux. En conclusion l'évaluation globale de cette équipe est excellente. Grâce notamment aux travaux de cette équipe, la France occupe une place de leader mondial dans la connaissance de la paroi fongique, place d'autant plus importante que la dernière série de molécules antifongiques mises sur le marché cible l'inhibition de la synthèse des polysaccharides de la paroi fongique.

Nom de l'équipe : Régulations moléculaires de l'interface glycannique hôte-candida

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

Equipe 3 : Maladies inflammatoires cutanées et muqueuses associées à une éosinophilie

Cette équipe a acquis une renommée internationale dans la biologie et l'immunologie de l'éosinophile ainsi que sur la physiopathologie des infections parasitaires en particulier la schistosomiase. L'ensemble des travaux réalisés a abouti à des publications au plus haut niveau. Le projet est dans la droite ligne de la spécialité de l'équipe, c'est-à-dire la compréhension du rôle de l'éosinophile en immunologie. Il y est noté une inflexion dans le domaine de l'inflammation au niveau intestinal résultant d'un effort évident de se rapprocher de la thématique centrale de l'unité. La première partie du projet est centrée majoritairement sur le rôle du complexe CD3epsilon TCR récemment découvert chez l'éosinophile par cette équipe et les implications immunologiques qui en découlent pour comprendre les maladies de la peau de type dermatite atopique (AD) et syndrome d'hypersensibilité (DRESS). La deuxième partie du projet est extrêmement originale et propose de comprendre l'impact d'une exposition aux helminthes (l'autre sujet de recherche majeur de l'équipe 3) et de la mise en place d'une réponse Th2 dans des maladies inflammatoires du tube digestif. Il s'agit d'un projet fédérateur avec les autres équipes de l'unité étudiant l'inflammation du tube digestif. Les recherches sont menées en permanence en collaboration avec plusieurs services hospitaliers et en particulier dans l'étude du DRESS en lien étroit avec l'équipe de dermatologie.

En conclusion, il s'agit d'une équipe qui présente de nombreux atouts du fait de l'originalité et de l'intérêt des recherches ainsi que la très grande notoriété et le dynamisme de son directeur. On note une grande qualité des projets et une politique dynamique vers des sujets innovants qui pourront apporter des résultats originaux et importants. Il est aussi clair que le directeur de l'équipe a commencé à réfléchir à une transition à son départ de la direction de l'équipe.

Nom de l'équipe : Maladies inflammatoires cutanées et muqueuses associées à une éosinophilie

Note de l'équipe	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+

Equipe n°4 : Modulations nutritionnelles de l'inflammation et de l'infection

Cette équipe en émergence est organisée de façon dynamique autour d'un noyau solide constitué de jeunes praticiens hospitaliers qui a su attirer un CR1 INSERM et un ingénieur qui viennent de rejoindre le groupe et lui permettent d'atteindre une masse critique raisonnable comparable maintenant avec celle des équipes 1, 2et 3. Elle affiche une activité d'encadrement doctoral (6 doctorants, 1 post-doctorant) significative qui est proportionnellement la plus importante des 4 équipes et qui témoigne de ses ambitions. Ses recherches portent sur la modulation nutritionnelle des processus inflammatoires et infectieux, envisagée dans ses aspects à la fois fondamentaux et appliqués. Ses thématiques sont centrées sur les effets des AGPI n-3 sur la balance des marqueurs pro- et anti-inflammatoires et l'expression des mucines pulmonaires [Muc5b et Muc4], étudiés tant sur un modèle d'infection pulmonaire aiguë ou chronique chez de nouvelles souris transgéniques que chez des patients atteints de mucoviscidose ou de dysplasie broncho-pulmonaire. Si ces travaux ont à ce jour abouti à de nombreuses publications de qualité dans le domaine clinique, on note aussi que les publications portant sur les aspects fondamentaux sont d'assez bonne qualité mais restent encore limitées en nombre. Il apparaît donc indispensable que cette équipe poursuive sa politique de renforcement déjà enclenchée en attirant à elle de nouveaux chercheurs. Sur ce dernier point, le comité considère que le contexte qui lui serait offert au sein du projet en évaluation constitue une opportunité particulièrement favorable. Ceci lui permettra de s'inscrire dans une dynamique porteuse à laquelle elle pourra apporter ses propres compétences tout en bénéficiant en retour de moyens techniques et humains nouveaux.

Nom de l'équipe : Modulations nutritionnelles de l'inflammation et de l'infection

Note de l'équipe	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

5 • Analyse de la vie de l'unité

Il s'agit d'une nouvelle unité issue du regroupement de quatre équipes précédemment indépendantes. Il est donc difficile d'apprécier à l'heure actuelle les forces et les faiblesses de la vie de l'unité.

6 • Conclusions

– Points forts :

Les partenaires de ce projet comptent parmi les meilleurs au niveau international dans leurs domaines respectifs.

La démarche de regroupement s'organise autour d'un leader bien identifié et s'accompagne d'un regroupement géographique.

L'unité est très bien implantée au niveau de l'hôpital universitaire de Lille et bénéficie d'un support affiché de l'Université de Lille 2.

Les différents partenaires ont une interface très fructueuse avec la clinique qui va jusqu'à des applications médicales tout en gardant un bon équilibre avec la recherche fondamentale.

Des liens étroits sont établis depuis longtemps avec de nombreux partenaires industriels, dans un souci constant de valorisation des recherches.

– Points à améliorer :

Bien que les différents partenaires aient eu des publications communes dans le passé, il est apparu lors des présentations, qu'il existait peu de projets transversaux.

Le comité a noté que le plan de carrière des jeunes chercheurs était peu défini avec une politique de suivi un peu faible et des étudiants manifestement peu habitués à s'exprimer.

– Recommandations :

Lors de ce quadriennal, il sera important d'améliorer la politique scientifique de l'unité en assurant des collaborations mieux intégrées entre chacun des partenaires du projet. Il est apparu que de nombreux projets des autres équipes allaient converger vers les projets menés dans l'équipe 1. Nous recommandons au futur directeur d'accompagner cette convergence en favorisant l'émergence de nouveaux projets transversaux.

Au cours du premier mandat, il faudra veiller à poursuivre l'effort de développement de l'équipe universitaire afin qu'elle atteigne la masse critique nécessaire et qu'elle puisse publier sur le plan fondamental au même niveau que les autres équipes.

Il faudra d'autre part préparer la relève de leadership pour certaines équipes.

La politique d'encadrement des étudiants doit être plus affirmée et doit s'accompagner d'un recrutement plus important de doctorants. Il faudra veiller à une animation scientifique les impliquant de façon très active.

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+

Université Lille 2
Droit et Santé

Lille, le vendredi 27 mars 2009

Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des unités de recherche.
Agence d'Evaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur (AERES)
20, rue Vivienne
75002 PARIS

N/Réf. : CS/PMR/SD/09/03/6
V/Réf. : EVAL-0593560Z-S2100012125

Objet : Observations sur le Rapport d'évaluation de l'Unité de recherche : Inflammation : mécanismes de régulation et interactions avec la nutrition et les candidoses dirigée par le Professeur Pierre DESREUMAUX

Monsieur le Directeur,

Je m'associe aux remerciements formulés par l'ensemble de la direction du Laboratoire pour la qualité du rapport fourni à la suite de l'expertise de cette unité de recherche.

Au titre de l'établissement, le Vice-Président du CS et moi-même n'avons aucune remarque particulière à formuler en complément de celles exprimées par le directeur dont vous trouverez copie ci-jointe.

Veuillez agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de mes meilleures salutations.

Pr. Christian SERGHERAERT

Droit - Science Politique - Gestion - Santé - Sciences du Sport

Université Lille 2 Droit et Santé *- 42, rue Paul Duez - 59000 Lille - France*
Tél. *: +33 (0)3 20 96 43 43 -* ***Fax*** *: +33 (0)3 20 88 24 32 -* ***Courriel*** *: administration@univ-lille2.fr*
Site Internet *: www.univ-lille2.fr*

INSERM U795
Physiopathologie des Maladies
Inflammatoires Intestinales
Pierre Desreumaux, Directeur

Lille 2 Université du Droit et de la Santé

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Observations générales sur le rapport d'évaluation de l'AERES

Nous remercions le comité d'experts pour ce rapport d'évaluation qui classe notre projet parmi les meilleurs au niveau international, met en valeur notre démarche de regroupement. Il confirme l'intérêt de l'implantation de notre future unité au sein du CHRU et de l'Université de Lille 2, apprécie notre interface fructueuse avec la clinique et les partenaires industriels, et recommande le renforcement de nos équipes par des chercheurs statutaires et notamment par le recrutement de plusieurs Maîtres de conférence ou Professeurs des Universités.

Nous souhaitons apporter des informations concernant la politique d'encadrement et de recrutement des jeunes chercheurs, l'émergence de nouveaux projets transversaux entre les 4 groupes de notre unité pluri-équipes et la relève des leaderships de certaines équipes.

Le comité a noté que « le plan de carrière des jeunes chercheurs était peu défini avec une politique de suivi un peu faible et des étudiants manifestement peu habitués à s'exprimer ». Il recommande « une politique d'encadrement des étudiants plus affirmée et un recrutement plus important de doctorants ».
Vingt sept étudiants ont obtenu une thèse d'Université de Lille 2 au cours des années 2003-2008 au sein des 4 équipes constituant la future unité. Ils ont tous eu une formation à et par la recherche et un encadrement leur permettant d'atteindre les objectifs de carrière fixés initialement : tous poursuivent une carrière dans le domaine de la recherche publique ou privée, de la médecine ou de la pharmacie, et 8 ont obtenu une position de MCU/AHU/PHU (n=5) ou PU-PH/PHU (n=3). Aucun de ces étudiants n'est sans activité actuellement. Concernant le souhait d'un recrutement plus important d'étudiants et de doctorants dans l'avenir, nous avons en mars 2009 au sein des 4 équipes 10 étudiants en Master et 23 étudiants en Thèse d'Université. L'enjeu et le stress de l'évaluation, leur regroupement avec une trentaine d'autres cliniciens et techniciens pendant une durée limitée n'ont probablement pas favorisé le débat et la prise de parole. Cependant, ces étudiants jeunes et de valeur savent bien s'exprimer quand il s'agit de leur recherche. Le nombre de 33 chercheurs en formation en 2009 dans notre unité nous semble raisonnable et se justifie par notre attachement à un encadrement de qualité, une politique restrictive de notre Ecole Doctorale (1 Doctorant /HDR) et un contexte actuel difficile pour assurer une carrière de chercheurs en France. En fonction du nombre de création de postes de chercheurs-enseignants ou de chercheurs au sein de la future Unité, l'ensemble des 4 équipes sera très favorable à l'idée d'augmenter le recrutement de doctorants au cours des quatre prochaines années.

U795- CHRU de Lille
Amphis J & K
Blvd du Pr. Jules Leclerc
59045 Lille
Tél : 03.20.97.42.07 ; Fax : 03.20. 97.42.33
Email : pdesreumaux@hotmail.com

INSERM U795
Physiopathologie des Maladies
Inflammatoires Intestinales
Pierre Desreumaux, Directeur

Inserm

**Institut national
de la santé et de la recherche médicale**

Le comité a noté que de nombreux projets collaboratifs existaient entre les 4 équipes mais convergés essentiellement avec l'équipe 1. Il recommande au futur directeur d'accompagner l'émergence de nouveaux projets transversaux entre les 3 autres équipes.

Nous avons présenté au comité d'évaluation nos projets les plus finalisés avec des résultats préliminaires encourageants. Nous sommes conscients de l'intérêt scientifique d'études évaluant notamment les interactions entre les infections à Candida *albicans* et la nutrition (projet entre les équipes 2 et 4), l'immunité muqueuse et la nutrition (projet entre les équipes 3 et 4) ou les infections par des levures (projet entre les équipes 2 et 3). Ces projets n'ont pas été présentés mais sont déjà initiés pour étudier par exemple « les interactions entre la galectine 3 (adhésine impliquée dans la liaison avec Candida *albicans*) et l'inflammation cutanée », et « l'influence des PUFA et la synthèse de résolvine dans la pathogenèse des infections à Candida *albicans* ».

Le comité mentionne « la relève de leadership pour certaines équipes ».
Les 4 leaders de chaque équipe engagent leur responsabilité pour une période d'au moins quatre ans. Différents candidats sont identifiés pour assurer la relève et seront confirmés dans ce projet de carrière en fonction de leur activité, de l'évolution des programmes structurants ainsi que des nouvelles modalités de recrutement des enseignants-chercheurs

Le Président de l'Université

Christian SERGHERAERT

Pierre DESREUMAUX

Desreumaux

Lille 2
Droit
Santé

U795- CHRU de Lille
Amphis J & K
Blvd du Pr. Jules Leclerc
59045 Lille
Tél : 03.20.97.42.07 ; Fax : 03.20. 97.42.33
Email : pdesreumaux@hotmail.com