



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur  
l'unité :

Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe intestin-  
cerveau

sous tutelle des  
établissements et organismes :

Université de Rouen

INSERM

Décembre 2010



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

Section des Unités de recherche

## Rapport de l'AERES sur l'unité :

Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe intestin-  
cerveau

sous tutelle des  
établissements et organismes :

Université de Rouen

INSERM

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités  
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Décembre 2010



# Unité

Nom de l'unité : Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe intestin-cerveau

Label demandé : UMR\_S INSERM

N° si renouvellement : EA 4311

Nom du directeur : M. Pierre DECHELOTTE

## Membres du comité d'experts

Président :

M. Eric FONTAINE, Université Joseph Fourier, Grenoble, France

Experts :

M. Luc CYNOBER, Université Paris Descartes, Paris, France

M. Jean-Claude MELCHIOR, Université Versailles St Quentin, France (CNU)

M. Alastair FORBES, London University College, Londres, UK

Mme Michèle GUERRE-MILLO, Paris, France (CSS Inserm)

## 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. Kafer OZKUL, Président de l'Université de Rouen

M. Raymond BAZIN, INSERM



# Rapport

## 1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La visite s'est déroulée le 1er décembre 2010 dans le Bâtiment Recherche de l'UFR de Médecine-Pharmacie

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

Cette unité a été créée au 1 janvier 2008 sous la direction du Pr Pierre DECHELOTTE. Cette unité est implantée sur le campus santé de Rouen. Elle fait partie de l'Institut Hospitalo-Universitaire de recherche biomédicale et de l'IFR 23.

- Equipe de Direction :

Pierre DECHELOTTE (Directeur), Moise COEFFIER (Directeur Adjoint).

- Effectifs de l'unité :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	21	15
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	0	0
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaire 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	12	9
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	4,5	4,8
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	3	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	12	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	17	11



## 2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global sur l'unité:

La présentation des travaux et des objectifs scientifiques de l'unité a été très claire et informative. Les réponses aux questions ont été satisfaisantes, avec une bonne implication de différents membres de l'unité. Suivant les recommandations de la précédente évaluation, un effort de restructuration a été fait. Dans le contexte d'une unité de recherche en nutrition clinique, les aspects de recherche translationnelle sont pertinents et bien développés avec un objectif final d'amélioration des soins qui est évident.

Trois thématiques principales sont développées : l'inflammation intestinale, la dysrégulation de la prise alimentaire et l'électrostimulation digestive. La prise de risque sur certaines thématiques originales (rôle des autoanticorps dans la dysrégulation de la prise alimentaire) est importante mais justifiée. Cependant, les liens conceptuels et organisationnels entre les trois thématiques ne sont pas toujours évidents, ce qui crée un risque d'inadéquation entre les ressources humaines et les objectifs affichés.

- Points forts et opportunités :

- Le laboratoire effectue une authentique recherche translationnelle et bénéficie d'un soutien très appuyé du CHU et de l'Université, qui se traduit par l'affectation de moyens humains à l'unité, comme en témoignent les recrutements récents (1 PU, 2 MCU) et prévus (1 PU-PH et 1 IR).
- L'équipe est très bien intégrée dans un IFR possédant les plateformes nécessaires à la recherche proposée. Les collaborations au sein de cette IFR témoignent de la réalité de l'usage de ces plateformes.
- Il existe une bonne valorisation de la recherche concrétisée par des dépôts de brevet. La société Aliscience poursuit la commercialisation d'un complément nutritionnel mis au point dans l'unité. Il existe un projet de création d'entreprise.
- Certaines thématiques sont d'une grande originalité (utilisation de l'électrostimulation, responsabilité des auto-anticorps dans la genèse des troubles de la prise alimentaire).
- Les témoignages des membres de l'équipe font écho d'une très bonne gouvernance de l'unité, avec une bonne animation scientifique et un encadrement des doctorants très apprécié.
- Il existe une bonne maîtrise des divers modèles animaux utilisés, particulièrement pertinents pour les études proposées.
- Il s'agit d'une des rares équipes de nutrition gastroentérologique française reconnue au niveau international.

- Points à améliorer et risques :

- Ce haut niveau en gastroentérologie partagé par différents membres de l'équipe est toutefois générateur d'une importante dispersion thématique. Malgré l'effort de recentrage, la multiplicité des thématiques semble être de nature à fragiliser les axes les plus novateurs.
- Malgré des efforts constatés en faveur d'une approche plus mécanistique, les résultats actuellement publiés sont souvent descriptifs, même si les analyses sont détaillées. Il manque des hypothèses mécanistiques qui pourraient être testées. Certaines des études interventionnelles proposées semblent prématurées ou peu structurantes.
- La diversité des programmes de recherche en regard d'un manque reconnu de chercheur statutaire temps plein est un handicap. En particulier, la thématique épidémiologie ne semble pas avoir la taille critique ni les outils (cohorte et base de données phénotypiques) indispensables.



- **Recommandations:**

- La thématique concernant le mécanisme neurobiologique des troubles du comportement alimentaire et le rôle des autoanticorps dirigés contre les neuropeptides est particulièrement originale mais risquée. Elle se développe grâce aux doctorants et aux collaborations internationales nombreuses. Il nous semble souhaitable que cette thématique puisse être renforcée par l'affectation de chercheurs statutaires.
- La thématique inflammation intestinale devrait bénéficier d'une approche beaucoup plus mécanistique. Ceci est potentiellement possible par l'amélioration des plateaux techniques et devrait permettre une amélioration des IF des publications. Pour atteindre ce but, il est conseillé aux chercheurs titulaires de consacrer un maximum de temps aux activités propres à la thématique de l'équipe.

- **Données de production :**

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	15
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	9
A3 : Taux de producteurs de l'unité [ $A1/(N1+N2)$ ]	100%
A4 : Nombre d'HDR soutenues (cf. Formulaire 2.10 du dossier de l'unité)	5
A5 : Nombre de thèses soutenues (cf. Formulaire 2.9 du dossier de l'unité)	17



### 3 • Appréciations détaillées :

- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production :**

Les trois thématiques principales du laboratoire sont d'une grande originalité et répondent à des problèmes réels de santé publique. L'impact des résultats est bon dans le domaine translationnel avec des travaux bien référencés dont certains font autorité (physiopathologie et régulation cytokinique du métabolisme de la glutamine par exemple).

La quantité des publications rapportées dans le bilan est très importante. Si l'on ne retient que les articles originaux ou revue d'IF > à 1, directement liés aux thèmes « Nutrition, Axe intestin-cerveau » et dont les signataires participent au projet déposé, on retient le nombre de 137 publications. L'analyse bibliométrique des 137 publications peut être résumée dans le tableau ci-dessous dans lequel nous avons fait apparaître les publications de caractère clinique et fondamental, ainsi que le niveau d'implication du laboratoire.

	Recherche Clinique		Recherche Fondamentale	
	Labo Leader	Labo Associé	Labo Leader	Labo Associé
IF de 1 à 3	28	17	10	7
IF de 3 à 6	7	11	17	10
IF de 6 à 10	11	9	1	6
IF > 10		3		
Somme	46	40	28	23
Sous total	86		51	
Total	137			

On constate que:

- le laboratoire publie essentiellement dans des journaux de spécialité médicale
- la production est plus importante en recherche clinique
- le laboratoire est à l'origine « directe » de 54% des publications

Le laboratoire a en outre fait soutenir 17 thèses durant la période considérée. Chaque doctorant a été co-auteur d'articles, avec souvent (mais pas systématiquement) au moins un article en premier auteur.

Le bilan fait apparaître une bonne capacité dans le temps à financer les travaux de recherche ainsi que le personnel.

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'unité de recherche dans son environnement :**

Le porteur du projet a assuré la présidence d'un congrès international reconnu comme étant le meilleur congrès de la spécialité (congrès de l'ESPEN en 2010). Ceci témoigne indiscutablement de la renommée internationale du porteur. Le porteur ainsi que d'autres membres de l'équipe sont fréquemment invités à des manifestations internationales. Plusieurs membres de l'équipe ont obtenus des prix, dont certains très bien dotés.

La présence d'un chercheur étranger (d'origine argentine) sur un poste non pérenne témoigne d'une certaine attractivité. Le recrutement de post doc étrangers reste à développer.

Le bilan fait apparaître une bonne capacité à obtenir des financements externes : une ANR, deux « programme innovation », un « programme Hubert Curien ». Il existe aussi des participations dans des PHRC nationaux.

Plusieurs collaborations sont en cours avec notamment un financement Japonais similaire à une ANR

Il existe une grande volonté de valoriser les recherches avec le dépôt de plusieurs brevets, la création de deux entreprises et l'incubation d'une troisième entreprise.



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

L'ensemble des personnes interrogées s'accorde à dire que la gouvernance est très bonne et qu'il n'existe pas de problème de communication interne.

Le porteur du projet a organisé différents congrès scientifiques nationaux (Journée de printemps de la SFNEP) et internationaux (ESPEN). L'équipe est en général fortement impliquée dans la vulgarisation des connaissances. Les membres de l'équipe qui participent à divers comités de sociétés savantes de nutrition sont reconnus pour leurs actions très contributives.

Il existe une forte implication de plusieurs membres de l'unité dans l'enseignement, en accord avec leur statut d'enseignant chercheur. Ils interviennent dans les études médicales, para-médicales et de pharmacie, ainsi que dans les masters de recherche, en tant qu'intervenant mais également en tant que coordinateurs ou responsables d'UE. Plusieurs membres de l'unité sont membres du CNU.

- **Appréciation sur la stratégie et le projet :**

Le projet s'inscrit logiquement dans la continuité des travaux antérieurs ; il est crédible et pertinent. Il faut souligner la prise de risques pour une des thématiques qui est extrêmement originale. Cependant, le projet gagnerait à être plus hiérarchisé afin d'augmenter sa faisabilité.

La politique d'affectation des moyens n'apparaît pas dans le document. La présentation orale a permis de préciser que cette affectation faisait l'objet de discussions collégiales au sein du laboratoire.

Comme souligné plus haut, deux sujets nous semblent particulièrement originaux : celui faisant appel à l'électrostimulation et celui étudiant la responsabilité des auto-anticorps dans la genèse des troubles de la prise alimentaire. Ce dernier projet constitue une prise de risque mais pourrait déboucher sur une révolution conceptuelle de certains troubles psychiatriques.

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
NUTRITION, INFLAMMATION ET DYSFONCTION DE L'AXE INTESTIN-CERVEAU (ADEN)	A	A	A	A+	A

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



## Statistiques de notes globales par domaines scientifiques (État au 06/05/2011)

### Sciences du Vivant et Environnement

Note globale	SVE1_LS1_LS2	SVE1_LS3	SVE1_LS4	SVE1_LS5	SVE1_LS6	SVE1_LS7	SVE2_LS3 *	SVE2_LS8 *	SVE2_LS9 *	Total
A+	7	3	1	4	7	6		2		30
A	27	1	13	20	21	26	2	12	23	145
B	6	1	6	2	8	23	3	3	6	58
C	1					4				5
Non noté	1									1
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>5</b>	<b>20</b>	<b>26</b>	<b>36</b>	<b>59</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	<b>29</b>	<b>239</b>
A+	16,7%	60,0%	5,0%	15,4%	19,4%	10,2%		11,8%		12,6%
A	64,3%	20,0%	65,0%	76,9%	58,3%	44,1%	40,0%	70,6%	79,3%	60,7%
B	14,3%	20,0%	30,0%	7,7%	22,2%	39,0%	60,0%	17,6%	20,7%	24,3%
C	2,4%					6,8%				2,1%
Non noté	2,4%									0,4%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

\* les résultats SVE2 ne sont pas définitifs au 06/05/2011.

### Intitulés des domaines scientifiques

#### Sciences du Vivant et Environnement

- SVE1 Biologie, santé
  - SVE1\_LS1 Biologie moléculaire, Biologie structurale, Biochimie
  - SVE1\_LS2 Génétique, Génomique, Bioinformatique, Biologie des systèmes
  - SVE1\_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement animal
  - SVE1\_LS4 Physiologie, Physiopathologie, Endocrinologie
  - SVE1\_LS5 Neurosciences
  - SVE1\_LS6 Immunologie, Infectiologie
  - SVE1\_LS7 Recherche clinique, Santé publique
- SVE2 Ecologie, environnement
  - SVE2\_LS8 Evolution, Ecologie, Biologie de l'environnement
  - SVE2\_LS9 Sciences et technologies du vivant, Biotechnologie
  - SVE2\_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement végétal

Fait à Mont-Saint-Aignan  
Le 15 avril 2011

Le Président

À

Monsieur Pierre Glorieux  
Directeur de la section des unités  
de recherche  
Section 2 – AERES  
20, Rue Vivienne  
75002 Paris

*Réf : S2UR12000 1259 - Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe intestin-cerveau (ADEN) - 0761904G*

Monsieur le Directeur,

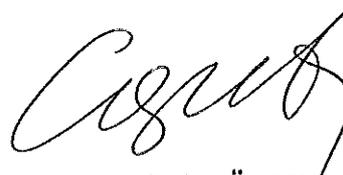
Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint la réponse formulée par le directeur de l'équipe d'accueil « Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe intestin-cerveau (ADEN) » au rapport d'évaluation de l'AERES.

Je m'associe au directeur de l'Unité pour remercier le comité de visite pour la qualité de son évaluation.

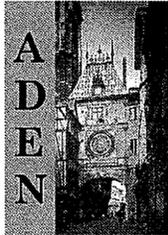
Je tiens à souligner les efforts consentis par l'Equipe d'accueil ADEN et par l'Université pour permettre le recentrage thématique de cette Unité dans le but d'obtenir une association à l'INSERM.

J'ajoute que l'équipe ADEN a récemment bénéficié d'un poste de professeur dans le cadre de la politique de redéploiement que mène l'Université pour soutenir ses différents laboratoires. Je confirme par ailleurs notre engagement à recruter un IGR sur ressources propres de l'Université à la rentrée 2011.

Je vous prie de recevoir, Monsieur le Directeur, l'assurance de ma considération distinguée.



Cafer ÖZKUL



EA 4311



Rouen, le 14 avril 2011

Monsieur le Président  
Université de Rouen  
1, rue Thomas Becket  
76130 MONT SAINT AIGNAN

**Objet :**

**Demande d'Unité « Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe intestin-cerveau »  
Sous tutelle de l'Université de Rouen et de l'INSERM  
Réponse au rapport d'évaluation présenté par le comité de visite de l'AERES  
Candidat directeur : Pr Pierre Déchelotte**

Monsieur le Président,

Je vous remercie de m'avoir transmis le rapport de l'AERES sur notre demande d'Unité et vous prie de trouver ci-joint ma proposition d'éléments de réponse, en restant à l'écoute de vos suggestions pour l'améliorer et la mettre en forme de façon adaptée, puisque, si j'ai bien compris, ce n'est pas directement le candidat directeur qui répond à l'AERES mais le responsable de l'établissement.

Avec mes sentiments dévoués et très cordiaux.

  
Pr Pierre Déchelotte

**Pr Pierre DÉCHELOTTE  
Directeur Groupe ADEN**

**Demande d'Unité « Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe intestin-cerveau »**  
**Sous tutelle de l'Université de Rouen et de l'INSERM**  
**Réponse au rapport d'évaluation présenté par le comité de visite de l'AERES**  
**Candidat directeur : Pr Pierre Déchelotte**

**A l'intention de l'AERES :**

Au nom de l'ensemble des personnes impliquées dans la demande d'Unité, je remercie le comité de visite de l'attention portée à notre demande, des questions posées lors de la visite sur site des remarques positives et suggestions contenues dans le rapport écrit, qui confortent les orientations générales de notre projet d'unité dont l'originalité et la pertinence par rapport à des questions importantes de santé publique ont été soulignées.

Je souhaite apporter ici quelques éléments complémentaires en réponse à certains points soulevés dans le rapport :

**2. Appréciation de l'unité**

1) *avis global* : la présentation écrite et orale de chacune des trois thématiques de l'unité (inflammation intestinale, dysrégulation de la prise alimentaire, intestin irritable-neurostimulation) sur un mode « linéaire » n'a peut-être pas assez mis en évidence les liens qui existent entre ces trois volets, en fait très intriqués, et qui bénéficient largement les uns et les autres de compétences croisées. On peut citer en exemple les travaux sur :

- protéines de jonctions serrées, protéolyse et intestin irritable ;
- inflammation intestinale et prise alimentaire, protéomique intestinale et TCA ;
- neurostimulation et neuropeptides ;

qui ont fait et feront l'objet de publications impliquant différents chercheurs et BIATOSS de l'unité dans un esprit de coopération et de mutualisation. Nous chercherons bien sûr à intensifier ces synergies.

2) *points à améliorer* :

- nous allons concentrer les efforts de recherche en gastroentérologie sur une thématique plus resserrée en lien avec le projet d'Unité ; une certaine diversité de publications plus cliniques correspond toutefois aux besoins de formation des internes de la filière.
- les approches mécanistiques ont été renforcées dans la période récente, avec par exemple deux nouveaux articles sur les voies de signalisation de la synthèse protéique intestinale, l'un accepté depuis la visite sur site (Coëffier M et al., Am J Clin Nutr **in press**) et l'autre en révision favorable (Goichon A et al., Am J Clin Nutr) ; cet effort sera amplifié dans le cadre de projets ANR déposés. Nous allons rejoindre le nouveau profil du Centre de Recherche en Nutrition Humaine Nord-Ouest, issu du CRNH de Nantes, ce qui ouvrira aussi la perspective de collaborations scientifiques complémentaires.

- nous souhaitons dans un avenir proche, renforcer notre attractivité pour attirer des chercheurs statutaires au sein de l'unité ; des contacts sont un cours avec un CR1 hors région actuellement. Parallèlement, l'Université a confirmé son appui pour recruter en 2011 sur un poste de chercheur temps plein le Dr Rachel Marion-Letellier, qui contribuera à consolider notre potentiel de recherche fondamentale. Nous espérons aussi pouvoir intégrer à court ou moyen terme le Dr Liliana Belmonte-Zalar, actuellement post-doctorante, qui renforcera nos compétences en immunologie et biologie cellulaire. Comme l'a remarqué le comité de visite, notre unité bénéficie d'un fort soutien de l'université, mais aussi du CHU ; 2 PH en cours de recrutement en nutrition (Frederico Garcia et Sébastien Grigioni) soutenant cette année leur thèse de doctorat d'université vont poursuivre leur contribution à la recherche bioclinique sur les troubles du comportement alimentaire. De même la thématique neurostimulation va poursuivre son renforcement avec l'arrivée récente au profil de Nathalie Chastan (MCU-PH en neurophysiologique).
- la démarche épidémiologique que nous avons entreprise sur les troubles du comportement alimentaire était une étape à une meilleure définition de l'ampleur du champ clinique concerné. Nous allons maintenant concentrer nos ressources internes (Joël Ladner, Marie-Pierre Tavolacci) sur la mise en place formelle d'une cohorte de patients souffrant de TCA, avec phénotypage clinique et biobanque, en collaboration avec le CIC-CRB 204 dont le responsable (Pr Jacques Weber) a inscrit ce projet dans son programme quadriennal. Nous allons aussi unir nos efforts dans ce domaine à ceux d'autres équipes au niveau national dans le cadre d'un Réseau de Recherche sur les TCA qui se met en place rapidement depuis début 2011. Ce Réseau va permettre également de progresser plus vite dans la preuve de concept (ANR « Emergence » déposé en collaboration avec l'équipe de B Estour à St Etienne sur l'évaluation de tests diagnostiques basés sur le concept des anticorps anti neuropeptides).
- comme suggéré par le comité, nous allons amplifier notre stratégie d'accueil de post-doctorants.
- d'une manière générale, nous avons acté lors des réunions de laboratoire la nécessité pour les chercheurs titulaires de consacrer au maximum leur temps aux activités propres à la thématique de l'unité.

### 3) *Appréciations détaillées*

- Nous remercions le comité de ses commentaires encourageants sur la forte productivité scientifique, quantitative et qualitative, au regard de nos ressources humaines. Nous espérons effectivement que le renforcement en chercheurs, rendu plus facile par l'obtention d'un label INSERM, nous permettra de franchir un nouveau palier qualitatif.

- Recherche de ressources financières complémentaires : outre celles déjà mentionnées dans le dossier, nous signalons qu'un dossier FEDER collaboratif avec 2 plateformes de l'IFR est en cours d'instruction (porté par le Dr David Vaudry) ; son obtention permettra de renforcer certains équipements utiles au projet « dysfonction de la prise alimentaire ».
- Deux informations complémentaires concernant notre démarche de valorisation, dont l'importance a été soulignée par le comité de visite :
  - a) une nouvelle Déclaration d'Invention, mentionnée oralement lors de la visite, fait actuellement l'objet d'une prise de brevet par l'Université (effets d'un neuropeptide sur la motricité digestive et viscérosensibilité).
  - b) La société Brainworks Applied est maintenant créée (enregistrement en cours au registre du commerce).

En conclusion, nous espérons avec ces différents éléments témoigner de notre forte motivation pour développer une recherche de haute qualité dans d'importants domaines de santé publique, avec un positionnement très original et porteur d'un potentiel élevé de retombées pour les patients.

J'aurai l'occasion de développer ces éléments de réponse le 11 mai prochain devant la CCS n°4 de l'INSERM.

Merci pour votre attention.

Pr Pierre Déchelotte

