



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur  
l'unité :

Laboratoire Inflammation Tissus Epithéliaux et Cytokines  
LITEC

sous tutelle des  
établissements et organismes :

Université de Poitiers

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 :

Laboratoire Inflammation Tissus Epithéliaux et Cytokines  
LITEC

sous tutelle des  
établissements et organismes :

Université de Poitiers

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités  
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Décembre 2010



# Unité

**Nom de l'unité :** Laboratoire Inflammation Tissus Epithéliaux et Cytokines LITEC

**Label demandé :** EA

**N° si renouvellement :** EA 4331

**Nom du directeur :** M. Jean Claude LECRON

## Membres du comité d'experts

**Président :**

M Alain TAÏEB, Université de Bordeaux, Inserm U 1035

**Experts :**

M Hervé BACHELEZ Inserm U976, U Paris Diderot,

M Philippe SEKSIK UPMC U1057 Inserm UMR 7203,

M Xavier TRETON U Paris 7, Inserm U 773

## Représentants présents lors de la visite

**Délégué scientifique représentant de l'AERES :**

M. Paul HOFMAN, Université de Nice Sophia

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

**Université :**

M. Olivier BONNEAU, Vice Président de l'université en charge de la recherche (VP recherche)

M. Michel MORICHAU- BEAUCHANT, UFR Médecine et Pharmacie

M. François GUILHOT, CS UFR Médecine et Pharmacie

M. Jean-Michel LEGER, CS UFR SFA

M. Yves CENATIEMPO, Responsable Pole-Biologie-Santé

**CHU :**

M. Jean-pierre DEWITTE, Directeur Général

M. Thierry LEFEBVRE, DG adjoint

Mme Gwenaëlle BUATOIS, Directeur affaires médicales et recherche

M. Michel EUGENE, VP du directoire en charge de la recherche



# Rapport

## 1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La visite s'est effectuée le 15 Décembre 2010 dans d'excellentes conditions. La forte représentation des tutelles locales exprimait l'importance du laboratoire dans la recherche biomédicale du CHU et de l'Université et aussi de son implication dans le projet de SFR.

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

Cette équipe est issue du regroupement en 2008 de 2 EA cytokines et inflammation (JC LECRON) et génétique et diversité antigénique de *Helicobacter pylori* (C BURUCOA). Elle est localisée depuis 2009 dans des locaux neufs sur un étage de 700 M2, sur le campus scientifique, à proximité du CHU et de plateformes technologiques (imagerie, cytométrie, animalerie). Son domaine est l'étude de l'interaction épithéliums-système immunitaire, avec une expertise dans le domaine des cytokines inflammatoires. L'application est principalement dans le système cutané, avec un lien entre inflammation physiologique (cicatrisation) et pathologique (psoriasis en particulier). L'autre application se situe dans le système digestif, à partir du modèle d'interaction épithélium gastrique-*Helicobacter pylori* et de ses conséquences pathologiques, en particulier inflammation et cancer.

- Equipe de Direction :

Directeur: JC LECRON

FX BERNARD et F MOREL : système cutané

C BURUCOA : système digestif

C SILVAIN : coordination recherche clinique



- Effectifs de l'unité : (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	10	13
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)	3	5
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	1.8	4.2
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	2..8	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	2	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	8	7

## 2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global sur l'unité:

L'unité a un rôle pivot dans l'organisation de la recherche biomédicale dans le contexte local (dermatologie et chirurgie plastique, gastroentérologie) avec un thème centré sur l'inflammation. Elle développe des concepts généraux sur l'inflammation à partir du système cutané (synergie proinflammatoire cytokinique, inflammation et différenciation, regroupements fonctionnels par système de signalisation cytokinique) qui nécessitent un approfondissement par effecteur (ex rôle précis de l'OSM dans la synergistique) ou par pathologie (ex : psoriasis) pour être compétitifs. Bonne organisation interne et cohésion solidarité entre les membres de l'équipe. Bonnes collaborations nationales et internationales. Bonne liaison avec la recherche clinique. Valence accueil des jeunes clinicien-chercheurs bien développée.

- Points forts et opportunités :

Partenariat avec Bioalternatives (développement appliqué, valorisation industrielle, cofinancements)

Axe inflammation adossé à la clinique

Attractivité locale, capacité à fédérer

Accès facilité à plusieurs plateformes

- Points à améliorer et risques :

Niveau des publications assez insuffisant par rapport à qualité de la recherche

Dispersion trop importante des sujets

Expertises locales à renforcer (bioinformatique, biologie moléculaire...)



- **Recommandations:**

Prioriser les axes scientifiques

Recruter chercheurs statutaires et les post-docs

Augmenter la visibilité internationale du laboratoire

- **Données de production :**

(cf. [http://www.aeres-evaluation.fr/IMG/pdf/Criteres\\_Identification\\_Ensgts-Chercheurs.pdf](http://www.aeres-evaluation.fr/IMG/pdf/Criteres_Identification_Ensgts-Chercheurs.pdf))

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	13
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	5
A3 : Taux de producteurs de l'unité [ $A1/(N1+N2)$ ]	1
A4 : Nombre d'HDR soutenues (cf. Formulaire 2.10 du dossier de l'unité)	2
A5 : Nombre de thèses soutenues (cf. Formulaire 2.9 du dossier de l'unité)	6



### 3 • Appréciations détaillées :

- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production :**
  - Pertinence et originalité des recherches, qualité et impact des résultats :

Sur le système cutané, pertinence indiscutable en particulier sur l'approche synergique et le rôle de l'oncostatine M (OSM). Impact potentiel des résultats dans le domaine de la cicatrisation, avec prise de brevet avec licence. Pour l'inflammation, un recentrage est souhaité sur la physiopathologie impliquant la synergie cytokinique, avec applications thérapeutiques en particulier pour l'OSM.

Sur le système digestif, la question sur les facteurs de virulence est pertinente mais la démonstration du lien avec la réponse inflammatoire dépend de la mise au point de modèles expérimentaux validés.
  - Quantité et qualité des publications, communications, thèses et autres productions,

Niveau moyen. Meilleures publications en rang utile dans JI : Journal of Immunology (2) et JID : Journal of Infectious Disease (2) Proteomics (1). Pas de journaux généralistes sauf en cas de collaborations (1 Lancet, 1 Nat Immunol). Les membres recrutés ont signé des publications de bon niveau (Plos One, Proteomics, JBC, J Cell Physiol, Br J Cancer). Cette faiblesse relative est compensée par une valorisation industrielle (portefeuille de brevets déposé en commun avec Bioalternatives, géré par l'agence de valorisation de l'Université de Poitiers).
  - Qualité et pérennité des relations contractuelles :

Bioalternatives est un partenaire solide du LITEC et une contractualisation a été passée avec la cellule valorisation de valorisation de l'Université
  
- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'unité de recherche dans son environnement :**
  - Nombre et la renommée des prix et distinctions octroyés aux membres de l'unité, y compris les invitations à des manifestations internationales. Visibilité internationale à améliorer (5 invitations pour l'équipe, portant sur 3 membres, niveau surtout national)
  - Capacité à recruter des chercheurs, post-doctorants ou étudiants de haut niveau, en particulier étrangers: à améliorer (0 post doc, 0 chercheur EPST)
  - Capacité à obtenir des financements externes, à répondre ou susciter des appels d'offres, et à participer à l'activité des pôles de compétitivité : bonne capacité à financer sa recherche mais l'équipe doit répondre à des appels d'offre nationaux et européens sur sa thématique.
  - Participation à des programmes internationaux ou nationaux, existence de collaborations lourdes avec des laboratoires étrangers : PHRC nationaux et interrégionaux, 2 collaborations USA.
  - Valorisation des recherches, et les relations socio-économiques ou culturelles : 3 Brevets dont 1 avec licence ; débouché pour doctorants sur PME Bioalternatives
  
- **Appréciation sur la gouvernance et la vie de l'unité:**
  - Bonne organisation et bonne gouvernance. Rôle moteur dans les instances scientifiques locales.
  - Animation : Réunion annuelle colloque SFI Cytokines
  - Implication des membres de l'unité dans les activités d'enseignement et dans la structuration de la recherche en région : école doctorale, LM1M2 (10 par an), 6 thèses soutenues, rôle de pépinière d'emplois pour le privé (Bioalternatives).



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

- Projet sur le système cutané pertinent mais les preuves de concept sur des modèles animaux seront un élément clé du succès. Sur le moyen et long terme le projet cytokines et cancer n'est probablement pas prioritaire. Le projet sur le système digestif est plus fragile, prise de risque importante sur le développement d'un modèle cellulaire (modèle de lignée primaire de cellules épithéliales gastriques). Approche intéressante sur les facteurs de virulence et intérêt méthodologique du PHRC centré sur Helicobacter. Développer des méthodes alternatives (séquençage des souches, analyse in silico, protéomique,...) au modèle cellulaire souhaitable.
- Globalement, améliorer le « data management ».
- Politique d'affectation des moyens : financement adéquat et pas de difficulté d'allocation (plan équipement satisfaisant, budget de fonctionnement adapté)

<b>Intitulé UR / équipe</b>	<b>C1</b>	<b>C2</b>	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>Note globale</b>
<b>LABORATOIRE INFLAMMATION, TISSUS EPITHÉLIAUX ET CYTOKINES</b>	<b>B</b>	<b>B</b>	<b>A+</b>	<b>A</b>	<b>B</b>

- 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



**Objet : Réponse du Laboratoire Inflammation, Tissus Epithéliaux et Cytokines (LITEC, EA 4331) au rapport AERES.**

---

Nous remercions le comité de visite AERES pour son analyse et l'ensemble des remarques à l'issue de l'évaluation de notre unité de recherche : inflammation, tissus épithéliaux et cytokines (LITEC), Université de Poitiers. Nous partageons l'avis de la commission sur la plupart des points évoqués ; nous souhaitons apporter quelques précisions sur les points suivants :

- Dispersion trop importante des sujets ; prioriser les axes scientifiques

**Réponse :**

Nous avons recentré notre activité sur les aspects fondamentaux des actions pro-inflammatoires des cytokines et des signaux dangers sur l'épiderme, et sa résolution, la cicatrisation. L'étude du rôle de l'OSM et celle de l'IL-17 dans la synergie seront des priorités. En ce qui concerne le projet HP/estomac « plus fragile et prise de risque », notre priorité est de développer un modèle *in vitro* de cellules épithéliales gastriques qui, contrairement à celui des cellules cutanées, n'a jamais été décrit. D'ores et déjà, nous sommes bien engagés dans cette voie, et obtenons plusieurs passages en culture des cellules épithéliales. Si nous levons efficacement cette barrière technologique, de nombreuses perspectives d'exploitation scientifique seront offertes (à l'image de ce qui est fait sur les kératinocytes), et intéressent déjà des laboratoires avec qui nous collaborons. En parallèle et comme recommandé par la commission, des méthodes alternatives d'analyse des souches continuent d'être développées. Elles seront importantes pour les études de l'activité des souches sur les cellules épithéliales, mais ces données pourront également être exploitées isolément.

Les contacts avec les industries pharmaceutiques pour la valorisation du portefeuille de brevet « OSM, inflammation et cicatrisation cutanée » nous avait fait apparaître la nécessité de développer les preuves de concept dans un modèle animal. Nous avons pris en 2007 la décision stratégique de mettre en place ces approches ; la commission a approuvé cette démarche : « les preuves de concept sur modèles animaux seront un élément clef du succès ». Cette stratégie complémentaire de « *l'in vitro* » semble déjà porter ses fruits : un article publié (J Immunol 2010 [1]), 3 en cours de rédaction (cf. annexe [3, 4, 5]). Nous continuons notre effort de modélisation de l'inflammation cutanée chez la souris ; nos derniers résultats confortent nos hypothèses d'un rôle central des cytokines identifiées dans l'installation de cette réponse, et en particulier de la place originale de l'OSM.

Les projets cliniques associés s'inscrivent dans la continuité du travail fondamental, et seront recentrés sur le psoriasis. Nous y sommes très attentifs et recherchons le meilleur compromis entre l'objectif annoncé de l'Université d'associer efficacement tous les enseignants chercheurs à des laboratoires de recherche et limiter la dispersion. La petite taille de la faculté de Médecine /Pharmacie est à la fois une difficulté (un nombre limité de laboratoires d'accueil et donc de thématiques) et un atout en ce sens : en lien direct avec l'activité de recherche, une consultation inter disciplinaire « psoriasis » s'est mise en place avec les services de dermatologie, rhumatologie et hépato-gastro entérologie.

Nous convenons avec le comité que le projet cytokines et cancer ne sera pas prioritaire à moyen terme. Celui-ci a été engagé en particulier après que des données préliminaires aient montré la présence de quantités importantes d'OSM dans les carcinomes spinaux. Cette thématique nous a permis d'obtenir des financements qui ont contribué à la réalisation des travaux fondamentaux. Comme recommandé par la commission, une demande de financement axée sur « OSM, inflammation et peau » a déjà été soumise à l'ANR.

- Niveau des publications assez insuffisant par rapport à la qualité de la recherche

**Réponse :**

Nous avons pris fortement conscience de ce point que nous avons soulevé dans l'analyse SWOT du bilan :

*«Inertia/delay in the writing of original and review papers (may be due in part to the time involvement in previous applications (2008), relocation and recruitments, the reorientation of the HP axis associated to a putative self mistress), and underestimate the IF of the selected journal (ie Eur Cyt Netw, 2005 or Clin Exp Imm, 2007, despite a honourable citation index of these papers*

*/journal, respectively 34 and 46) [qui évolue encore : 36 et 65 le 12/4/2011] . We realised that writing strategy is a priority and a crucial point to enhance our visibility and attractivity.”*

Améliorer la stratégie de publication est aujourd’hui une priorité absolue pour chaque chercheur du LITEC. L’absence de chercheur statutaire et l’augmentation des charges d’enseignement et d’administration pour les enseignants-chercheurs ont également été un frein à la valorisation de nos résultats. Notre stratégie de développement de brevets (avec une option sur licence cédée) soulignée par la commission a contribué aux retards de publications. La valorisation de ceux-ci continue d’être une des priorités du laboratoire. Notons que depuis l’expertise, un article est sous presse dans *Arthritis & Rheumatism* (IF = 7,7 ; un éditorial lui sera consacré).

- Recruter chercheurs statutaires et post-doctoraux/ améliorer le data management et renforcer les capacités d’analyse bioinformatique

**Réponse :**

Nous sommes totalement d’accord avec cette analyse, et avons engagé des contacts en vue de recruter dans notre EA :

- un DR Inserm dont l’activité s’intègre totalement dans notre thématique, et avec qui nous publions régulièrement. Cette mutation sera conditionnée par l’aval de l’Inserm et un classement A de l’AERES ;
- un chercheur post-doctoral, dont l’activité serait dédiée à l’analyse bioinformatique de données, en particulier transcriptomiques associées à la modélisation du psoriasis *in vitro* et la corrélation avec les échantillons cliniques.

Comme évoqué avec le comité, nous avons conscience que les travaux de modélisation, les approches transcriptomiques et les études cliniques menées en parallèle nécessitent que nous développiions nos capacités de « data mangement » et de bioinformatique pour traiter la masse de résultats accumulés. C’est également une condition d’optimisation de la valorisation de nos données. Notre volonté de recruter un chercheur post-doctoral avec cette expertise va en ce sens. De plus, il est prévu de développer cette compétence de façon transversale dans le contexte des plateformes technologiques de l’Université, et nous sommes associés à cette initiative de l’UMR 6187.

- Augmenter la visibilité internationale du Laboratoire.

**Réponse :**

Au cours de ces dernières années, nous avons plutôt concentré nos efforts et nos moyens « sur site » pour développer une assise scientifique solide à notre thématique, pré requis à une

stabilité institutionnelle, en mettant plus en retrait l'aspect visibilité. Nous avons conscience de cet état de fait, et prévoyons des actions pour développer la communication, en particulier en étant présents plus activement sur les congrès internationaux. Sur la recommandation du comité, nous préparons actuellement une revue sur « cytokines, inflammation et peau » et une revue sur HP et l'inflammation au cours de l'infection par H pylori. La demande croissante de « reviewing » d'articles témoigne d'une lisibilité accrue de notre laboratoire (depuis 6 mois, 9 dans le domaine cytokines et peau, 4 dans le cadre HP).

Enfin, la question du statut du porteur du projet, JC Lecron alors MCU-PH avait été posée. La transformation de MCU-PH à PU-PH du poste avait été demandée par la Faculté de Médecine et le CHU en 2010, et accordée par le ministère. JC Lecron vient d'être inscrit sur la liste d'aptitude aux fonctions de PU-PH en Biochimie et Biologie Moléculaire et sera en fonction le 1/9/2011.

#### *Annexe*

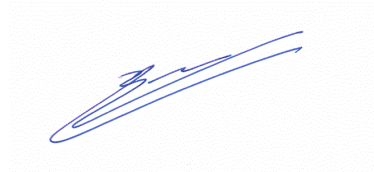
1. GUILLOTEAU K, PARIS I, PEDRETTI N, BONIFACE K, JUCHAUD F, HUGUIER V, GUILLET G, BERNARD FX, LECRON JC, MOREL F. Massive skin inflammation induced by the synergistic action of IL-17A, IL-22, OSM, IL-1a and TNF $\alpha$  mimics psoriasis J Immunol, 184:5256, 2010
2. Jéru I, Hentgen V, Normand S, Duquesnoy P, Cochet E, Delwail A, Grateau G, Marlin S, Amselem S, Lecron JC. Role of IL-1b in NLRP12-associated auto-inflammatory disorders and resistance to anti-IL1 therapy, Arthritis Rheum, in press, 2011
3. Giot JP, Huguier V, Levillain P, Paris I, Dagregorio G, Guillet G, Delwail A, Garcia M, Morel F, Charreau S, Lecron JC, Favot A. Inflammatory state of Necrotizing Angiodermatitis: implication of IL-1, IL-6 and Oncostatin M cytokines in physiopathology, in preparation, 2011
4. Rabeony A, I Paris, K Guilloteau, C Barrault, J Garnier, N Pedretti, C Guerillon, JC Lecron, FX Bernard, F Morel. Synergistic effect of pro-inflammatory cytokines on inhibition of keratinocyte differentiation, in preparation, 2011
5. Paris I, Charreau S, Guignouard E, Garnier M, Favot-Laforge L, Huguier V, Dagregorio G, Burucoa C, Morel F, Lecron JC. The delayed wound healing process during skin infection is mediated by Th17 cytokines, in preparation, 2011

Jean-Claude Lecron  
Directeur du LITEC (EA 4331)

L'Université de Poitiers s'associe à l'ensemble des observations faites par le Directeur du  
Laboratoire Inflammation, Tissus Epithéliaux et Cytokines.

Fait à Poitiers le 14 avril 2011

Le Vice-président chargé de la Recherche

A handwritten signature in blue ink, consisting of several fluid, overlapping strokes that form a cursive, somewhat abstract shape.

Professeur Olivier Bonneau