

RAPPORT D'ÉVALUATION DE L'UNITÉ

NGERE - Nutrition-Génétique-Exposition aux
risques environnementaux

SOUS TUTELLE DES ÉTABLISSEMENTS ET ORGANISMES :

Université de Lorraine

Institut national de la santé et de la recherche
médicale - INSERM

CAMPAGNE D'ÉVALUATION 2022-2023
VAGUE C

Rapport publié le 10/07/2023



Au nom du comité d'experts¹ :

Pascal Reynier, Président du comité

Pour le Hcéres² :

Thierry Coulhon, Président

En vertu du décret n° 2021-1536 du 29 novembre 2021 :

1 Les rapports d'évaluation "sont signés par le président du comité". (Article 11, alinéa 2) ;

2 Le président du Hcéres "contresigne les rapports d'évaluation établis par les comités d'experts et signés par leur président." (Article 8, alinéa 5).

Ce rapport est le résultat de l'évaluation du comité d'experts dont la composition est précisée ci-dessous. Les appréciations qu'il contient sont l'expression de la délibération indépendante et collégiale de ce comité. Les données chiffrées de ce rapport sont les données certifiées exactes extraites des fichiers déposés par la tutelle au nom de l'unité.

MEMBRES DU COMITÉ D'EXPERTS

Président :	M. Pascal Reynier, Université d'Angers
Expert(e)s :	M. Yves Boirie, Université Clermont-Auvergne M. Christophe Leroyer, Université de Bretagne Occidentale Mme Sandrine Loubiere, APM/Aix Marseille Université (personnel d'appui à la recherche) M. Manuel Schiff, Université de Paris Mme Maria Melchior, Inserm, Paris M. Zied Riahi, Inserm Paris (représentant des CSS Inserm) M. Franck Sturtz, Université de Limoges (représentant du CNU)

REPRÉSENTANT DU HCÉRES

M. Laurent Boyer

CARACTÉRISATION DE L'UNITÉ

- Nom : Nutrition-Génétique-Exposition aux risques environnementaux
- Acronyme : NGERE
- Label et numéro : UMRS_1256 Inserm-UL
- Nombre d'équipes : 3
- Composition de l'équipe de direction : M. Jean-Louis Guéant

PANELS SCIENTIFIQUES DE L'UNITÉ

SVE Sciences du vivant et environnement

SVE7 Prévention, diagnostic et traitement des maladies humaines

THÉMATIQUES DE L'UNITÉ

L'unité NGERE (Nutrition-Génétique-Exposition aux risques environnementaux) est composée de trois équipes.

L'équipe 1, "Métabolisme des monocarbone, épigénomique et origines développementales des maladies héréditaires et complexes" est dirigée par Jean-Louis Guéant. Cette équipe est composée de trois groupes, "Métabolisme des monocarbone et neurodéveloppement" dirigé par Carine Pourié, "Pathomécanismes des maladies héréditaires du métabolisme monocarboné", dirigé par David Coelho et "Origines développementales des maladies complexes" dirigé par Rosa-Maria Guéant-Rodriguez. Cette équipe a pour objectif de disséquer les relations génome/épigénome/phénotype, en partie grâce aux technologies "omiques", et d'étudier la pathogenèse des troubles héréditaires du métabolisme monocarboné et des maladies complexes liées à la programmation foetale en utilisant des modèles murins et cellulaires, tout en réalisant des études cliniques sur cohortes en parallèle.

L'équipe 2 "Interactions métaboliques-génomiques en médecine personnalisée et innovation thérapeutique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin" est dirigée par Laurent Peyrin-Biroulet. L'équipe a pour objectif d'identifier de nouveaux prédictors des complications de la maladie, de l'efficacité et de la sécurité des produits biologiques grâce à une approche omique intégrée, afin de contribuer au développement de thérapies personnalisées pour les MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin). L'équipe a également pour ambition de tester et de développer des stratégies thérapeutiques innovantes, par le biais d'un programme préclinique et clinique intégré avec des partenaires académiques et industriels européens dans le domaine des troubles inflammatoires chroniques.

L'équipe 3 "Génomique intégrative et métabolisme" est dirigée par Rémy Houlgatte avec Guillaume Gauchotte comme co-PI. Le projet de l'équipe se concentre sur les mécanismes génomiques intégratifs de la carcinogenèse associés aux dysrégulations et interactions entre génome-épigénome et métabolisme. Le projet est divisé en deux parties, "Profilage génomique des lymphomes et des maladies lymphoïdes", dirigée par Rémy Houlgatte et "Métabolisme, génomique et cancer", dirigée par Guillaume Gauchotte.

HISTORIQUE ET LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE DE L'UNITÉ

L'unité UMRS_1256 Inserm-UL NGERE est située au sein du bâtiment C du Campus Santé de l'Université de Lorraine (UL). L'accès par carte professionnelle est sécurisé. Certaines zones à accès restreint comme la zone de radioactivité ou l'animalerie se trouvent à l'intérieur même du laboratoire. Le projet scientifique de l'unité entre 2016 et 2021 s'est appuyé sur les résultats scientifiques les plus pertinents du contrat précédent, sur l'introduction de nouveaux modèles et outils de recherche expérimentale et clinique, et sur le rôle moteur que l'unité a joué dans la constitution de la FHU (Fédération Hospitalo-Universitaire) ARRIMAGE (Digestive & OsteoARTicular Remodeling-Inflammation-Immunomodulation-Metabolism in diseased AGEing), de l'appel international AGIR de l'Université de Lorraine sur le vieillissement pathologique et dans son implication dans la coordination d'un work package du programme d'impact intitulé GEENAGE de l'Université d'Excellence de Lorraine. Sur le plan international, l'unité a pris l'initiative de construire des projets nationaux et européens avec ses partenaires espagnols et italiens. Durant la période évaluée, plusieurs HDR ont été soutenues au sein de l'unité qui a bénéficié de la promotion en PU-PH de plusieurs collègues Maîtres de conférences. Parallèlement, Laurent Peyrin-Biroulet a développé une recherche clinique sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), tout en continuant à développer une recherche expérimentale. Ces développements ont permis à l'unité de proposer un projet structuré en trois équipes.

ENVIRONNEMENT DE RECHERCHE DE L'UNITÉ

L'unité fait partie de la FHU ARRIMAGE, affiliée à l'Inserm et subventionnée par l'Inserm, l'UL et le CHRU-Nancy, et coordonnée par Jean-Louis Guéant. Cette FHU est consacrée aux maladies métaboliques héréditaires et aux complications métaboliques liées à l'obésité pathologique. La FHU vise à produire des thérapies innovantes, de nouveaux biomarqueurs et de nouvelles stratégies de médecine de précision, en bénéficiant de modèles expérimentaux originaux et d'une recherche clinique multidisciplinaire mettant en réseau des bases de données et des cohortes régionales, nationales et internationales. Cette approche est intégrée, prenant en compte les contextes familiaux, nutritionnels, sociologiques et géographiques. La FHU regroupe des équipes du centre Inserm/CNRS, 2 UMRS Inserm, 2 UMR CNRS, 2 UMS CNRS/Inserm, le LORIA (Laboratoire Lorrain de recherche en informatique), 2 équipes EA, affiliées aux Universités de Lorraine, de Strasbourg et de Reims-Champagne Ardennes. La FHU associe en outre le Labex Medalis sur l'ingénierie et le développement du médicament, 4 services du CHRU de Nancy, 3 services des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et 2 services du CHU de Reims et les 3 CSO (Centres spécialisés de l'obésité) des 3 CHU régionaux ainsi que 2 PME (Inotrem et PAT). Plus de 100 membres composent le personnel académique de cette FHU, dont 47 chercheurs académiques et 25 ingénieurs et techniciens.

L'unité est également membre de la FHU CURE (ARTicular Remodeling / Inflammation / Immunomodulation / Metabolism in diseased AGEing), coordonnée par Laurent Peyrin-Biroulet. Ses objectifs sont : (1) Découvrir de nouveaux pathomécanismes et cibles moléculaires favorisant l'innovation thérapeutique ; (2) Adapter le parcours des patients en fonction de leur maladie, grâce à la mise en place d'un suivi rigoureux et de stratégies de traitement par cible ; (3) Développer l'e-education et la simulation dédiées, les outils de diagnostic et de suivi non-invasifs. La FHU CURE rassemble l'expertise de 400 cliniciens et chercheurs (Nancy, Reims et Strasbourg), ainsi que d'autres partenaires de recherche et associations de patients, qui ont produit environ 200 articles scientifiques par an.

L'unité participe à l'Université d'excellence i-Site, dans le cadre du programme GEENAGE. Ce programme vise à générer de nouvelles stratégies pour diagnostiquer et assurer le suivi du vieillissement normal ou pathologique, en construisant un réseau pluridisciplinaire qui combine les expertises locales fondamentales et cliniques dans les domaines de recherche ostéo-articulaire, cardiovasculaire, nutrition-métabolisme et digestif. Les principaux objectifs sont de produire et d'analyser des données biologiques provenant de cohortes de patients cliniquement bien phénotypés qui serviront à identifier les biodéterminants liés à l'âge et d'étudier les mécanismes physiopathologiques liés à l'âge dans des modèles cellulaires ou animaux.

L'unité est membre de l'UMS UMS2008/US40 IBSLor à travers la plateforme de génomique fonctionnelle, qui est développée et hébergée au sein de l'unité. Cette UMS réunit des technologies de pointe et un savoir-faire reconnu dans des domaines variés, tels que l'imagerie, l'épitranscriptomique, le séquençage, la biophysique et la biologie structurale, la protéomique, la génomique fonctionnelle et la cytométrie.

L'UMRS 1256 est également affiliée au Centre de référence des maladies métaboliques héréditaires (CRMHM, dirigé par François Feillet) ainsi qu'au Laboratoire de référence des maladies métaboliques rares (LBMR-MHM du CHRU de Nancy). Ces deux structures sont des centres de référence nationaux et internationaux pour les maladies héréditaires du métabolisme des monocarbones, de la vitamine B12 et des folates.

EFFECTIFS DE L'UNITÉ : en personnes physiques au 31/12/2021

Personnels permanents en activité	
Professeurs et assimilés	19
Maîtres de conférences et assimilés	19
Directeurs de recherche et assimilés	1
Chargés de recherche et assimilés	1
Chercheurs des EPIC et autres organismes, fondations ou entreprises privées	0
Personnels d'appui à la recherche	20
Sous-total personnels permanents en activité	60
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	7

Personnels d'appui à la recherche non permanents	4
Post-doctorants	0
Doctorants	16
Sous-total personnels non permanents en activité	27
Total personnels	87

RÉPARTITION DES PERMANENTS DE L'UNITÉ PAR EMPLOYEUR : EN PERSONNES PHYSIQUES AU 31/12/2021. LES EMPLOYEURS NON TUTELLES SONT REGROUPES SOUS L'INTITULÉ « AUTRES ».

Employeur	EC	C	PAR
Université de Lorraine	37	0	12
CHRU Nancy	1	0	5
Inserm	0	2	2
Autres	0	0	1
Total	38	2	20

BUDGET DE L'UNITÉ

Budget récurrent hors masse salariale alloué par les établissements de rattachement (tutelles) (total sur 6 ans)	1 500
Ressources propres obtenues sur appels à projets régionaux (total sur 6 ans des sommes obtenues sur AAP idex, i-site, CPER, collectivités territoriales, etc.)	1 672
Ressources propres obtenues sur appels à projets nationaux (total sur 6 ans des sommes obtenues sur AAP ONR, PIA, ANR, FRM, INCa, etc.)	852
Ressources propres obtenues sur appels à projets internationaux (total sur 6 ans des sommes obtenues)	575
Ressources issues de la valorisation, du transfert et de la collaboration industrielle (total sur 6 ans des sommes obtenues grâce à des contrats, des brevets, des activités de service, des prestations, etc.)	850
Total en euros (k€)	5 449

AVIS GLOBAL

L'unité est parfaitement structurée et organisée autour d'une équipe référente sur le métabolisme des monocarbones et l'épigénétique dans les maladies rares et communes, associée à deux autres équipes ciblant plus spécifiquement les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et la génomique du cancer. Les trois équipes collaborent activement sur cette thématique intégrant le métabolisme, la génétique et les facteurs de risques environnementaux, grâce à de nombreux savoir-faire et des plateformes technologiques et des modèles expérimentaux de premier plan. Elle a parfaitement pris le virage des sciences omiques et s'est donnée les moyens d'analyser de manière intégrée cet afflux de données massives par la bioinformatique et la biostatistique. Les aspects translationnels et la recherche clinique sont très développés grâce à de nombreux partenariats réalisés avec les services cliniques du CHU et des applications médicales innovantes. L'unité est attractive et accueille régulièrement de nouveaux collaborateurs/collaboratrices de haut niveau. Elle est parfaitement intégrée dans son environnement au sein duquel elle pilote plusieurs projets structurants et fédérateurs comme les FHU ARRIMAGE et CURE. Sa production scientifique est considérable, à la fois sur le plan qualitatif et quantitatif, 65 % des 1354 publications de l'unité pendant la période évaluée parues dans des journaux disciplinaires de référence, et avec des publications régulières dans des périodiques multidisciplinaires prestigieux (*Science* en 2021, *Nature Review in Genetics* en 2019, *Nature Review* en 2019, *Nature*

Communications en 2018, *Nature Review Disease Primers* en 2017, *Gastroenterology and Hepatology* en 2017, et *The Lancet* en 2017). Cinq brevets ont par ailleurs été déposés et plusieurs partenariats industriels développés (Inotrem, Aprofol AG, Cobalz Int, Epidegenomics Germany, Bioserenity, Quinten, Biosynex...). Le directeur de l'unité, ainsi que les responsables d'équipes et de groupes ont une très forte visibilité internationale dans leurs domaines respectifs. Ils participent activement à la diffusion de leurs recherches, à la fois sur le plan scientifique par l'organisation de congrès internationaux (FASEB, European Crohn's Congress), sur le plan médical par l'établissement de recommandations ou scores de classification des maladies reconnus internationalement, et sur le plan sociétal par leur participation à des actions auprès du grand public et des associations de patients. L'unité a répondu avec succès à des appels d'offre très sélectifs : projets européens, projets internationaux soutenus par l'ANR, ANSES, FRM, Ligue contre le cancer, programme GEENAGE dans le domaine de la santé et du vieillissement. La gestion financière de l'unité assure un bon équilibre entre les crédits récurrents institutionnels et les financements sur appels d'offres, européens en particulier. La répartition des crédits entre les équipes et en fonction des projets semble équilibrée. Les ingénieur(e)s, technicien(ne)s et personnels administratifs de l'unité jouent un rôle essentiel grâce à leurs compétences et ils sont pleinement impliqués dans la vie de l'unité et les projets. L'unité prend en charge la formation de nombreux(es) étudiant(e)s en master et doctorat (31 thèses soutenues, 16 en cours) et elle accueille régulièrement de jeunes chercheurs post-doctorant(e)s (9). Ces jeunes scientifiques bénéficient d'un excellent encadrement, tant sur le plan scientifique que managérial, l'unité ayant accru son taux d'encadrement grâce à la soutenance de plusieurs HDR (9). Les aspects égalité des genres, intégrité scientifique, science ouverte, sécurité et partage des données, et hygiène et sécurité sont pleinement intégrés dans la vie de l'unité. Au total, l'ensemble de ces éléments font de cette unité un modèle de réussite, à la fois sur le plan organisationnel et scientifique. Le nombre de thématiques abordées est cependant considérable au regard de sa composition en chercheurs et enseignants-chercheurs statutaires.

Le comité encourage l'unité à : 1) se rapprocher de l'autre unité Inserm du site afin d'optimiser ses ressources technologiques et de développer des projets communs, 2) présenter de jeunes candidat(e)s aux concours des EPST, afin d'augmenter son nombre de chercheurs statutaires plein temps, 3) accroître ses capacités en termes de biostatistique, modélisation mathématique et intelligence artificielle, afin de conforter sa position en termes d'analyse de données massives multi-omiques, et 4) focaliser son activité sur un nombre plus réduit de questions pour accroître l'excellence de sa production scientifique.

Au total, le comité considère unanimement comme excellent le niveau global de l'unité et de celui de chacune de ses 3 équipes, tout en soulignant le leadership mondial de premier plan du directeur de l'unité et du directeur de l'équipe 2 dans leurs domaines respectifs.

ÉVALUATION DÉTAILLÉE DE L'UNITÉ

A - PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Lors de la précédente évaluation en 2018, le comité Hcéres avait formulé "la solide et excellente trajectoire de l'unité dans son domaine ainsi que son prestige international dans son dossier de publication, avec des membres de l'unité comme premiers correspondants ou derniers auteurs d'articles dans de nombreuses revues internationales prestigieuses. L'unité joue un rôle de premier plan dans la coordination du réseau de collaboration ARRIMAGE de la Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU) entre les unités Inserm locales et la recherche clinique du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy" et le Conseil scientifique de l'Inserm avait conclu à une "visibilité nationale et internationale exceptionnelle et une implication majeure de l'environnement universitaire, hospitalier et sociétal".

Une faiblesse mineure soulignée par le comité Hcéres était la nécessité pour l'unité et ses 3 équipes de mettre en place un site web spécifique. L'unité a répondu à cette critique en étant désormais présente sur le site de la délégation Inserm Grand-Est (<http://www.grand-Campagne d'évaluation 2022-2023 - Vague C Département d'évaluation de la recherche6Document d'autoévaluation des unités de rechercheest.inserm.fr/rubriques/l-inserm-dans-l-est/organisation/structures-de-recherche/nancy/annexes/unite-inserm-954>), le site web de la FHU ARRIMAGE qui a été développé par l'unité (<http://arrimage.univ-lorraine.fr/arrimage-presentation/>), le blog de l'Université (<https://ngere.blog.univ-lorraine.fr/chercheurs/>) et le site du pôle BMS (<https://bms.univ-lorraine.fr/fr/>).

Une autre remarque mineure avait été de renforcer les capacités d'encadrement des doctorants de l'unité. Grâce à la soutenance de 9 HDR durant la période évaluée, le ratio de doctorants encadrés par des chercheurs titulaires d'une HDR s'est désormais normalisé par rapport au ratio moyen de l'école doctorale BIOSE (Biologie, Santé, Environnement), avec 31 thèses de doctorat accueillies pendant la période 2018-2021 pour 30 HDR au sein de l'unité.

B - DOMAINES D'ÉVALUATION

DOMAINE 1 : PROFIL, RESSOURCES ET ORGANISATION DE L'UNITÉ

Appréciation sur les ressources de l'unité

L'organisation humaine et matérielle de l'unité, ainsi que sa capacité à accéder à des financements par appel d'offres sont excellentes. Avec un budget annuel de 966 k€ en 2021, l'unité dispose de moyens à la hauteur de ses objectifs scientifiques et du programme développé par ses chercheurs/chercheuses. La volonté de l'unité de se doter d'un biostatisticien et de se rapprocher de l'autre unité Inserm du site sont des objectifs qui permettraient de renforcer le haut niveau de compétence nécessaire à l'appui des trois équipes.

Appréciation sur les objectifs scientifiques de l'unité

Les objectifs scientifiques de l'unité, partagés entre les trois équipes, sont parfaitement cohérents. Ces objectifs s'appuyant sur un socle commun centré sur le métabolisme et l'épigénétique, sont déclinés dans de nombreuses spécialités.

Appréciation sur le fonctionnement de l'unité

L'unité dispose d'un parc informatique très développé, de serveurs informatiques partagés avec l'autre unité Inserm du site et de personnels compétents pour assurer la gestion de ce parc et la sécurité des données. Elle a su mettre en place de manière pionnière les outils facilitant son fonctionnement (notamment l'implantation du logiciel de laboratoire de l'Inserm, permettant le partage et la sauvegarde des données), dans des conditions de sécurité et d'adaptation optimale au travail quotidien.

1/ L'unité possède des ressources adaptées à son profil d'activités et à son environnement de recherche.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité dispose d'un règlement intérieur qui détaille l'organisation, les conditions de travail, la communication, la qualité et l'intégrité scientifique, les partenariats et les mesures de protection du potentiel scientifique et technique.

L'unité regroupe environ 100 personnes et 80 personnels de recherche (2 chercheurs statutaires, 56 ingénieur(e)s et technicien(ne)s, deux professeur(e)s associé(e)s et 19 Biatss). Dix-neuf doctorant(e)s ont soutenu leur thèse durant la période et 16 thèses sont en cours. Sur la période, neuf enseignant(e)s chercheurs/chercheuses ou chercheurs/chercheuses ont obtenu leur HDR et 5 d'entre eux/elles sont devenus PU-PH. Parmi les ingénieur(e)s titulaires, trois sont en cours de préparation d'une HDR. On compte sur la période la participation de 9 post-doctorant(e)s. Neuf conventions d'accueil de chercheurs/chercheuses étranger(e)s ont été établies pour des recrutements sur ressources propres sur la période (dont 7 pour l'équipe 1, et 2 pour l'équipe 3). Une chaire de professeur junior a été mise en place.

Avec un budget annuel de près d'un million d'euros en 2021, l'autofinancement annuel des programmes se situe entre 70 et 81 % des budgets totaux (hors salaires des agents statutaires) non seulement grâce aux dotations de l'Inserm et de l'Université, mais aussi grâce aux appels d'offre de divers niveaux, national avec les PHRC, mais aussi européen (avec des succès significatifs tels qu'un financement de 234 k€ en 2020). L'unité a développé une politique rigoureuse d'élaboration et de sélection des projets des chercheurs/chercheuses juniors, afin d'optimiser les succès aux appels d'offre régionaux. Les ressources liées à la valorisation au transfert et à la collaboration industrielle dépassent régulièrement les 100 k€ annuellement.

Nombre de travaux portent sur des échantillons inclus dans la tumorotheque du CHRU et dans le Centre de Ressources Biologiques (CRB). Certaines études portent également sur des cohortes multi-centriques nationales (ex. : RENOCLIP-LOC/POLA) ou internationales (ex. : projet syndrome de Richter). Ces études sont menées dans les cadres réglementaires adaptés (Loi Jardé, RGPD, ...), avec le support du CRB et de la Direction de la Recherche du CHRU.

Les équipements nouveaux ou renouvelés sont mis à disposition de l'équipe dans son intégralité. Récemment, la plateforme de génomique s'est enrichie d'un séquenceur Illumina. Plus largement, l'unité a investi de manière importante, à la fois dans le matériel de laboratoire (acquisitions métaboliques sur coupe tissulaire, étude des flux calciques, analyse par oxymétrie du métabolisme mitochondrial), mais aussi dans le secteur de la bioinformatique (avec l'arrivée d'un ingénieur et d'un professeur invité). Sur le plan pratique, chaque membre de l'équipe dispose d'un espace qui lui est propre, y compris bureau et poste fixe informatique.

Points faibles et risques liés au contexte

Malgré une politique volontariste de l'unité, la mise en commun des ressources matérielles avec la deuxième unité Inserm du site (DCAC) est freinée par l'absence de bâtiment commun.

Deux chercheurs Inserm font partie actuellement de l'unité, contre quatre lors du quinquennat précédent ; ceci pourra constituer un point de vigilance dans la planification des recrutements.

Dans le champ du traitement des données, l'unité possède en son sein plusieurs personnes ressources nouvellement intégrées (un expert en bioinformatique et un en biostatistique), ce qui a permis de concrétiser des travaux novateurs (méthode de lissage dans le domaine génétique par exemple). Le recrutement d'un(e) ingénieur(e) biostatisticien(ne) en appui serait intéressant pour enrichir la capacité de l'unité à gérer les données clinicobiologiques massives générées.

2/ L'unité s'est assigné des objectifs scientifiques, y compris dans la dimension prospective de sa politique.

Points forts et possibilités liées au contexte

Les objectifs scientifiques de l'unité sont articulés autour du métabolisme des monocarbones, de l'épigénétique, et plus généralement de la génomique et des omiques. Ils sont déclinés, dans chaque équipe, au sujet de pathologies rares ou communes et concernent les maladies inflammatoires de l'intestin et les cancers. Sur la base de ce socle commun, les 3 équipes ont su développer des projets transversaux renforçant la cohérence globale du programme de recherche de l'unité. L'apport récent de la bioinformatique constitue une évolution

marquante des outils disponibles à l'appui de ces objectifs. Globalement, l'association harmonieuse de modèles animaux, de modèles cellulaires et de la recherche translationnelle clinique est remarquable.

À l'appui de ces objectifs, la politique d'élaboration des projets d'envergure nationale et internationale est organisée à l'échelle de l'unité par un comité de pilotage qui repère les appels d'offre pertinents et planifie leur élaboration de réponses, sans oublier l'échelon des trois équipes qui sont également encouragées à prendre l'initiative, dans le respect des objectifs de l'unité. L'implication forte dans deux FHU (ARRIMAGE et CURE), la coordination du programme AGIR, tout comme les coopérations internationales, notamment avec des équipes espagnoles et italiennes, témoignent de la réactivité importante de l'unité et de sa capacité à s'insérer dans les réseaux.

Cinq brevets ont vu le jour sur la période (avec Inserm transfert, l'Université et le SATT Grand Est), ainsi qu'une innovation thérapeutique (projet Micro-caps). Pour deux brevets, des collaborations industrielles (Etats-Unis, Allemagne) sont en cours de négociation. L'unité a par ailleurs des partenariats forts avec des associations de patients ou d'échanges avec le grand public ("les feux follets", l'AFERO, l'association François Aupetit). Le directeur de l'unité pilote un groupe de travail au sein de l'Académie de médecine.

Points faibles et risques liés au contexte

Dans la droite ligne de tous les efforts déployés pour développer les approches bioinformatiques et biostatistiques pour l'analyse d'un nombre croissant et considérable de données, l'unité gagnerait sans doute à investir dans les approches d'intelligence artificielle.

3/ Le fonctionnement de l'unité est conforme aux réglementations en matière de gestion des ressources humaines, de sécurité, d'environnement et de protection du patrimoine scientifique.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité s'est dotée d'un règlement intérieur détaillant son mode de fonctionnement. Le management de l'unité repose sur un comité de direction et un conseil de laboratoire. Le comité de direction est composé du/de la Directeur(trice), du/de la Directeur(trice) adjoint/adjointe, des responsables d'équipes et des responsables de groupes. Le conseil de laboratoire est constitué du/de la Directeur(trice), du/de la Directeur(trice) adjoint/adjointe, des responsables d'équipes, des membres élus des différentes catégories de personnels et de membres invités. Le/la Directeur(trice) et le/la Directeur(trice) adjoint/adjointe sont élu(e)s par les membres élus et de droit du conseil de laboratoire avant d'être proposé(e)s aux tutelles. Une assemblée générale comprenant tous les membres du personnel, titulaires et contractuels, est organisée au moins une fois par an. Ce règlement intérieur définit les conditions de travail des personnels, et des informations relatives à la communication et l'informatique, la qualité et l'intégrité scientifique, les partenariats et contrats, la protection du potentiel scientifique et techniques, et la gestion des moyens.

L'unité est sensible au principe de parité, à la fois pour le personnel et pour les chercheurs/chercheuses. Une attention particulière est attachée aux souhaits du personnel en termes de mobilité interne et de répartition des allocations de formation. Un suivi du déroulement des carrières est prévu à l'échelle de l'unité ; une enquête annuelle sur les risques psychosociaux sert de base aux actions d'amélioration.

Les locaux de l'unité sont sécurisés ; au sein de ces locaux dédiés, deux assistants, référents hygiène et sécurité, sont responsables de la sécurité, de la prévention, et de l'amélioration et de l'adaptation des conditions de travail individuelles. Une procédure d'accueil des nouveaux arrivants est appliquée (visite de sécurité systématique de deux heures, quel que soit le statut du nouvel arrivant). Un dossier hygiène et sécurité est accessible à tous.

L'unité partage avec la deuxième unité Inserm du campus santé son système informatique. Trois membres de l'équipe opérationnelle sont responsables de la sécurité des données, des synchronisations et sauvegardes systématiques. Certaines données, grâce aux applications de l'Université de Lorraine, sont stockées dans le "cloud". Les capacités de stockage propres à l'unité ont été récemment augmentées. L'unité est pionnière dans l'implantation du système de gestion d'inventaire et de cahier de laboratoire "Labguru". La gestion des déchets répond aux normes en vigueur. Durant la pandémie, une attention particulière a été portée sur les possibilités de télétravail, tout en maintenant le fonctionnement du laboratoire pour les activités de recherche sur les modèles animaux et cellulaires.

L'ensemble de ces dispositions assure un haut niveau de sécurité dans la gestion à la fois des ressources humaines et matérielles.

Points faibles et risques liés au contexte

La dotation globale de fonctionnement, qui est utilisée par l'équipe à bon escient pour des étapes préliminaires avant dépôt de projets, est en baisse, ce qui pourrait fragiliser cette dynamique.

L'unité possède un parc important de congélateurs à -80°C avec système d'alerte ; la gestion des entrées grâce au logiciel Labguru est rigoureuse ; chaque chercheur/chercheuse/étude dispose d'un tiroir/espace dédié ; l'opportunité offerte par le système Labguru pourrait s'étendre à la gestion des sorties ; une permanence 24 / 24h qui repose sur 4 personnes pourrait être formalisée par une astreinte dédiée.

Pour certains personnels réalisant des tâches administratives, la possibilité d'accès au télétravail hors période de pandémie pourra être discutée.

DOMAINE 2 : ATTRACTIVITÉ

Appréciation sur l'attractivité

L'unité a une reconnaissance nationale et internationale incontestable. L'unité a répondu avec succès à des appels d'offre très sélectifs : Projets européens, ANR international, ANSES, FRM, Ligue contre le cancer, programme GEENAGE dans le domaine de la santé et du vieillissement. L'accueil des doctorants est parfaitement structuré et efficace et un effort important a permis également l'accueil de post-doctorant(e)s. Les responsables d'équipes et de groupes sont très bien positionnés sur le plan mondial, dont au moins deux d'entre eux qui se positionnent en première place mondiale.

1/ L'unité est attractive par son rayonnement scientifique et contribue à la construction de l'espace européen de la recherche.

Points forts et possibilités liées au contexte

Un investissement significatif a été constaté dans ce champ d'attractivité, ceci malgré la période de pandémie. Cinq des co-pilotes de l'unité ont honoré 42 conférences invitées, majoritairement en Europe et hors de France. Les thèmes abordés pour 31 d'entre elles sont issus de l'équipe 1. Deux congrès majeurs (FASEB et l'European Crohn's Congress) ont été organisés par les membres de l'unité, et 55 colloques/congrès en France, avec une capacité d'adaptation à la période de pandémie par des interventions virtuelles. Sept membres de l'équipe ont des responsabilités éditoriales dans un ou plusieurs journaux internationaux, dont certains en accès ouvert. Les participations à des expertises nationales (Inserm, GIRCI, PHRC, Ligue contre le cancer, INCA) et internationales (Royaume Uni, Canada) sont relevées. Le directeur de l'unité est membre de l'Académie de Médecine. Ces différentes activités contribuent indéniablement à l'excellence du rayonnement de l'unité.

Les seniors les plus visibles promeuvent la participation des plus jeunes aux manifestations, "boards", comités d'organisation et expertises et comme conférenciers invités (par ex dans les programmes de conférences de la FASEB, quatre conférences de la FASEB ayant été organisées par l'unité). La politique générale de publication est discutée en réunion plénière d'unité, charge à chaque équipe de concrétiser ces orientations. Le choix des journaux est discuté par les auteurs, avec les conseils des chefs d'équipes et de groupes et le directeur d'unité. L'attention en faveur du choix des publications dans les revues les plus prestigieuses et en accès ouvert est croissante, avec un investissement financier assorti.

Points faibles et risques liés au contexte

Compte tenu de sa taille relative et de son caractère central, l'équipe 1 contribue de manière très importante au rayonnement de l'unité. Les deux autres équipes, bien que de taille relativement plus modeste, contribuent elles aussi de manière très significative à ce rayonnement dans leur domaine plus spécifique.

2/ L'unité est attractive par la qualité de sa politique d'accueil des personnels.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'accueil de 35 doctorant(e)s est élevé sur la période, avec 31 thèses soutenues, pour 30 HDR présentes dans l'unité. Vingt et une de ces thèses ont bénéficié de contrats de l'école doctorale. Les doctorant(e)s bénéficient d'un accompagnement structuré, notamment : 1. dans la perspective d'une carrière ultérieure, avec une aide au développement d'un réseau professionnel académique et entrepreneurial ; 2. avec une forte culture de

développement de l'intégrité des données scientifiques, partagées sur un logiciel commun (Labguru), processus à même de favoriser les échanges et les contrôles de qualité ; 3. grâce à l'appui d'une solide équipe d'ingénieur(e)s et technicien(ne)s de recherche aux compétences multiples. Des réunions hebdomadaires systématiques les vendredis, "point sur les manipulations au laboratoire", réunissant doctorant(e)s, technicien(ne)s et enseignant(e)s chercheurs/chercheuses sur chaque projet en cours concrétisent ce dispositif.

L'accueil de 9 post-doctorant(e)s sur la période est significatif ; la majorité d'entre eux/elles venant de l'étranger. Un chercheur invité Italien est membre permanent de l'équipe. Entre 2016 et 2021, l'unité a par ailleurs accueilli 68 stagiaires de Master (41 Masters 2 et 27 Masters 1) ce qui représente une contribution très significative à la formation scientifique des étudiant(e)s du site. À noter une forte implication pédagogique des membres de l'unité dans le cadre de leurs fonctions d'enseignement.

Points faibles et risques liés au contexte

L'unité a la capacité de développer l'accueil de postdoctorant(e)s et de chercheurs/chercheuses invité(e)s. Le nombre de chercheurs/chercheuses statutaires reste relativement faible, l'unité est encouragée à présenter des candidats aux concours de recrutement des EPST.

3/ L'unité est attractive par la reconnaissance que lui confèrent ses succès à des appels à projets compétitifs.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité a répondu avec succès à des appels d'offre très sélectifs : Projets européens, ANR, ANSES, Ligue contre le cancer, FRM, et programme GEENAGE dans le domaine de la santé et du vieillissement, outre les appels d'offres régionaux. Grâce à cette politique, l'unité assure près de 80 % de son budget total de fonctionnement. Ces excellents succès sont à rapprocher d'une gestion rigoureuse des activités, avec une estimation de 60 % du temps de travail dévolu à la recherche proprement dite.

Points faibles et risques liés au contexte

Le nombre de publications communes issues de collaborations entre les équipes au cours de la période est relativement modeste malgré les nombreux projets transversaux, entre les équipes, présentés.

4/ L'unité est attractive par la qualité de ses équipements et de ses compétences technologiques.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité dispose d'un parc important d'équipements de bases et d'équipements innovants. La présence d'ingénieur(e)s et de technicien(ne)s de recherche ayant des domaines d'expertise complémentaires (notamment en bioinformatique et génomique) assure à l'unité le développement de ces technologies et permet un bon niveau de maintenance de ces équipements.

Points faibles et risques liés au contexte

Le directeur de l'unité a souligné lors de la présentation de son bilan le manque d'ingénieur biostatistique au sein de son unité (un seul membre du personnel de formation biostatistique identifié). Si ce manque ne semble pas, a priori, avoir à ce jour impacté la qualité et la quantité des publications, il n'en demeure pas moins qu'il pourrait être à l'avenir préjudiciable. L'unité gagnerait à recruter ce type de profil afin de bénéficier d'un environnement d'appui à la recherche encore plus adapté.

DOMAINE 3 : PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Appréciation sur la production scientifique de l'unité

L'unité a un excellent niveau de production scientifique. Sur la période étudiée, elle a produit plus de 1350 publications (référence à la base de données Pubmed). Parmi ces publications, 3 % sont communes à au moins deux équipes. La moitié des publications correspond à des travaux de recherche expérimentale ou de cohorte, 1/4 sont des articles de recherche clinique. En ce qui concerne la notoriété des journaux, l'unité est très performante : 65 % des articles publiés le sont dans des périodiques disciplinaires de référence et des revues prestigieuses. Enfin, l'unité a produit 58 % des articles en collaboration internationale, et un peu moins de 4 % des articles en collaboration avec l'industrie.

1/ La production scientifique de l'unité satisfait à des critères de qualité.

Points forts et possibilités liées au contexte

La production scientifique globale de l'unité est remarquable. Il existe un bon équilibre de la production scientifique entre les 3 équipes avec un niveau qualitatif équivalent. L'unité a produit des articles avec l'un(e) de ses membres en auteur/auteure principal(e) (premier(e) ou dernier(e) auteur(e) ou auteur(e) correspondant(e)) dans des revues à très forte visibilité, notamment *Science* en 2021, *Nature Review in Genetics* en 2019, *Nature Review* en 2019, *Nature Communications* en 2018, *Nature Review Disease Primers* en 2017, *Gastroenterology and Hepatology* en 2017, et *The Lancet* en 2017. Plusieurs membres de l'unité ont une production scientifique tout à fait remarquable et sont reconnus comme des experts mondiaux dans leurs domaines.

Points faibles et risques liés au contexte

Malgré l'excellente production scientifique de l'unité et de ses 3 équipes, la multiplication des thèmes et projets comporte toujours un risque qui nécessite en permanence d'être réévalué pour recentrer les forces vers les projets les plus porteurs, et garantir ainsi la poursuite d'un haut niveau de publications.

2/ La production scientifique est proportionnée au potentiel de recherche de l'unité et répartie entre ses personnels.

Points forts et possibilités liées au contexte

Comme indiqué dans la partie introductive de ce chapitre, la production scientifique globale et par équipe est extrêmement fournie et, pour beaucoup, de classe mondiale. Le comité d'évaluation note très positivement la place occupée par des technicien(ne)s de recherche et technicien(ne)s hospitalier(e)s dans la liste des co-auteurs dans un certain nombre de publications.

Points faibles et risques liés au contexte

NA

3/ La production scientifique de l'unité respecte les principes de l'intégrité scientifique, de l'éthique et de la science ouverte.

Points forts et possibilités liées au contexte

Avec environ 46 % des publications produites en Open access (proportion rapportée par le directeur de l'unité lors de la présentation du bilan), l'unité répond très positivement aux attentes des tutelles en termes de science ouverte. Il nous a été rapporté que plus de 70 % des publications avaient été à ce jour déposées sur les archives HAL. Cet effort, qui a dû demander un temps administratif très conséquent doit être souligné comme un point positif majeur.

Points faibles et risques liés au contexte

Le choix fait par l'unité de présenter au comité d'évaluation un document PDF reprenant la liste des publications mais qui ne reprend pas les colonnes attendues du document Excel est problématique. Le comité d'évaluation n'a pu estimer précisément la proportion de publications avec un doctorant en co-auteur, ni davantage la proportion d'articles en Open access. Toutefois, lors des différents échanges avec les membres de l'unité le comité a pu apprécier ces points.

DOMAINE 4 : INSCRIPTION DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE DANS LA SOCIÉTÉ

Appréciation sur l'inscription des activités de recherche de l'unité dans la société

L'unité a une excellente implication dans la valorisation de ses recherches (Équipe 1 : collaborations avec Inotrem, Aprofol AG, Cobalz Int, Epidegenomics Germany, 4 brevets ; Équipe 2 : Bioserenity, Quinten, Biosynex; Équipe 3 : un brevet) et l'activité d'expertise et d'appui aux politiques publiques via la production de recommandations (Équipe 1 : SOFFCO-MM/AFERO/SNFCM, CNAMTS, HAS, CCL-COVID-19, Académie de Médecine ; Équipe 2 : European Crohn's and Colitis Organization, International organization for the study of inflammatory bowel disease; Équipe 3 : INCA, AFNOR, HAS, expertises de médecine légale).

1/ L'unité se distingue par la qualité de ses interactions non-académiques.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité a une excellente capacité à développer des partenariats avec le monde non-académique, particulièrement dans le secteur économique (collaborations avec de nombreuses entreprises au travers de recherches cliniques des équipes 1 et 2 (ex. Équipe 1: Inotrem, Aprofol AG, Cobalz Ltd, Epigenomics Germany, Équipe 2 : Bioserenity, Quinten, Biosynex). Grâce à un partenariat actif avec Inserm-Transferts 5 brevets ont été déposés pendant la période d'évaluation. L'unité a pris part au développement et aux travaux de recherche de start-up permettant de tester le passage à l'échelle du développement les travaux fondamentaux menés (Équipe 1) et a obtenu un financement d'un an d'un doctorant par un partenaire privé (Inotrem, Équipe 1).

Il existe de nombreux partenariats avec des structures d'animation de la recherche. À titre d'exemple pour l'équipe 2, participation au RHU CHROME qui a mobilisé 3 acteurs non-académiques ; participation au FHU CURE qui a mobilisé des acteurs non-académiques ; mise en place d'un projet de recherche (ICURE) avec 10000 patients-experts atteints de cancers suivis pendant une période de 3 ans ; partenariat avec une association de patients (FLARE IBD) pour développer un questionnaire relatif au vécu de la maladie inflammatoire de l'intestin.

L'unité a également de nombreuses collaborations avec des services cliniques et de biologie du CHU (pour les 3 équipes) et avec un Centre Expert Autisme pour la mise en place d'essais cliniques testant des approches nutritionnelles comme le traitement dans les Troubles du Spectre Autistique (Équipe 1).

L'unité a une forte visibilité dans les médias locaux, nationaux (France 2, BFM, Europe 1, France Inter, le Figaro) et internationaux (Financial Times) (Équipe 2).

Points faibles et risques liés au contexte

Le financement de jeunes chercheurs au travers des partenariats avec des acteurs du monde socio-économique pourrait être développé (bourses du dispositif Cifre, par exemple).

L'intégration de partenaires associatifs représentant les patients ou leurs familles, ou encore des membres de la société civile, dans les projets de recherche et la gouvernance des projets fédératifs auxquels participe l'unité pourrait être renforcée.

2/ L'unité développe des produits à destination du monde socio-économique.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité a une forte implication dans la valorisation des résultats des recherches à destination du monde socio-économique.

Dépôts de cinq brevets au cours du mandat actuel, avec Inserm Transfert et l'Université de Lorraine, notamment pour l'analyse de la méthylation de l'ADN par "lissage" et dans le cadre de l'analyse des carcinomes hépato-cellulaires (Équipe 1) et pour des méthodes diagnostiques des adénocarcinomes nasaux (projet financé par l'association les Gueules cassées) (Équipe 3).

Participation de membres de l'unité au Scientific Advisory Board de companies commercialisant les produits issus des travaux de leurs recherches.

Participation des membres de l'unité à la rédaction de recommandations nationales pour des sociétés savantes (SOFFCO-MM, Association Française des Diététiciens Nutritionnelle, Haute Autorité de Santé) (Équipe 1); European Crohn's and Colitis Organization, International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases (Équipe 2); sur la gestion des personnes atteintes de méningiomes (INCA) (Équipe 3).

Participation à des groupes d'experts européens (ex. Baria-Mat group, groupe de recommandations sur la prévention des déficits en vitamine B12, NIH) (Équipe 1); Participation à un comité de contrôle et de liaison COVID-19, visant à faire le lien entre la communauté scientifique, la société civile et le Parlement (Équipe 1); Collaboration d'un membre de l'unité avec l'OMS (Équipe 2); présidence de groupes d'experts nationaux.

Développement d'un outil de labellisation des aliments permettant de faire le point sur leur contenu en termes de polluants.

Participation de deux membres de l'unité (Équipe 1) à la gouvernance d'associations de patients atteints de maladies liées au métabolisme.

Expertise de projets de recherche financés par des organismes finançant la recherche au Royaume-Uni et au Canada.

Mise à disposition gratuite des outils de mesures de la sévérité des symptômes développés par l'équipe (ex. Nancy Histological Score recommandé par la FDA et l'EMA) (Équipe 2).

Invitation de membres de l'unité à des conférences nationales et internationales organisées par des acteurs académiques et non-académiques (ex. FDA) (Équipe 2).

Organisation d'un événement scientifique médiatisé sur les effets d'un régime végétarien sur la santé.

Participation à des activités médico-légales à la demande d'autorités judiciaires pour développer des marqueurs d'inflammation pouvant être exploitées en médecine légale (Équipe 3). Sur la base de cette expérience, des projets de recherche collaboratifs ont été conduits, portant notamment sur des biomarqueurs de datation des lésions traumatiques.

Points faibles et risques liés au contexte

La manière dont les résultats des recherches de l'unité sont intégrés dans les pratiques de soins, au-delà de l'évaluation dans des travaux de recherche clinique, mériterait une description plus détaillée.

Les activités d'expertise nationale et internationale et de transfert des connaissances vers des acteurs du monde non-académique de l'unité reposent principalement sur un nombre restreint de chercheurs/chercheuses. La contribution d'autres membres de l'unité dans ce domaine pourrait être renforcée.

3/ L'unité partage ses connaissances avec le grand public et intervient dans des débats de société.

Points forts et possibilités liées au contexte

Les membres de l'unité participent à des débats parlementaires au titre de l'Académie de Médecine (directeur de l'unité).

Les membres de l'unité ont des liens réguliers avec les médias grand public locaux et nationaux pour diffuser les résultats de recherches menées (Équipe 1, 2 et 3).

Les résultats de travaux de recherche sont également diffusés via les réseaux sociaux (compte Twitter avec environ 750 followers).

Les membres de l'unité ont établi des liens avec des établissements scolaires de Nancy : mise en place d'actions de prévention en collège en collaboration avec des chercheurs de santé publique; accueil annuel d'élèves en classe de 3^{ème} pour des stages d'observation (environ 4 élèves par an); présentation des travaux de recherche aux élèves d'un lycée de Nancy (Équipe 2).

Points faibles et risques liés au contexte

Les contacts avec la société civile et les médias pourraient s'appuyer de manière plus forte sur des services d'appui des tutelles (Inserm, Université de Lorraine). La mise en place d'une stratégie pour diffuser les connaissances avec l'appui des tutelles pourrait permettre des liens renforcés avec la société civile.

C - RECOMMANDATIONS À L'UNITÉ

Recommandations concernant le domaine 1 : Profil, ressources et organisation de l'unité

Le profil de l'unité, ses ressources humaines et matérielles et son organisation sont d'un excellent niveau, ce qui lui permet d'être parfaitement intégrée dans son environnement local et régional, d'assurer un haut niveau de production scientifique et de très bien accompagner les jeunes chercheurs/chercheuses et les personnels dans leur épanouissement scientifique et professionnel. Le comité recommande la poursuite de cet investissement managérial et le renforcement de l'axe transversal aux 3 équipes concernant l'analyse des données cliniques, biologiques et omiques intégrées (biostatistiques, modélisation mathématique, bioinformatique et intelligence artificielle). Il note le rôle central et moteur joué par l'équipe 1 au sein de l'unité, puisque cette équipe concentre une expertise de tout premier plan sur le métabolisme monocarboné, les modèles expérimentaux inhérents à ce métabolisme, et de nombreux savoirs-faire nécessaires à son analyse globale (omiques) et intégrée. Le comité est aussi très en faveur du rapprochement de l'unité avec l'autre unité Inserm du site (DCAC) pour partager les compétences, les savoirs-faire et les technologies, et envisager un projet commun à plus long terme.

Le projet 2024-2028 de l'unité a été évoqué lors de la visite. Il se propose de regrouper les équipes 2 et 3 en une seule équipe organisée en 3 groupes, tout en maintenant l'organisation actuelle en 3 groupes de l'équipe 1. Le Directeur et la Directrice adjointe pressenti(e)s, ainsi que les responsables d'équipes et de groupes ont tous/toutes activement contribué à la qualité du bilan de l'unité. Le projet scientifique, lui aussi en continuité avec le bilan, sera centré sur les maladies héréditaires du métabolisme et de l'obésité, les maladies métaboliques inflammatoires complexes, les comorbidités (cancers...), la biologie intégrative et la médecine de précision.

Recommandations concernant le domaine 2 : Attractivité

L'unité regroupe de nombreux talents qu'elle a su fédérer autour d'un projet commun décliné dans de nombreuses pathologies rares comme communes. Malgré sa forte visibilité et attractivité, l'unité comprend relativement peu de chercheurs/chercheuses statutaires. Le comité encourage l'unité à recruter ce type de profil, soit par mutation, soit surtout en préparant et en présentant des candidat(e)s aux concours des EPST. Plusieurs dispositifs de soutien à cette démarche existent auprès des tutelles de l'unité.

Recommandations concernant le domaine 3 : Production scientifique

Le comité ne peut qu'encourager les membres de l'unité à continuer à assurer leur production scientifique de premier plan, à la fois sur le plan qualitatif et quantitatif, à multiplier les travaux scientifiques transversaux entre les équipes, et à favoriser l'émergence de leurs jeunes collègues.

Recommandations concernant le domaine 4 : Inscription des activités de recherche dans la société

Le comité juge que les actions de diffusion des résultats des travaux de recherche aux acteurs socio-économiques, médias, décideurs publics et sociétés savantes sont d'un excellent niveau et montrent la forte inscription des travaux de recherche menés dans la société. Néanmoins, ces actions de diffusion se concentrent sur un nombre limité de chercheurs/chercheuses de l'unité et pourraient impliquer d'autres membres, y compris des juniors. D'autre part, les liens avec des associations de patients sont établis, mais mériteraient d'être formalisés dans le cadre de projets de recherche spécifiques et dans la gouvernance des structures de recherche fédératives auxquelles l'unité participe.

ÉVALUATION PAR ÉQUIPE

Équipe 1 : Le métabolisme des monocarbones et épigénomique dans les origines de développement des maladies héréditaires et complexes

Nom du responsable : M. Jean-Louis Guéant

THÉMATIQUES DE L'ÉQUIPE

L'équipe 1 est spécialisée dans l'étude du métabolisme des monocarbones, tant sur le plan expérimental que clinique. Elle est impliquée dans de nombreux projets visant à décrypter les mécanismes mettant en jeu les carences en vitamines B12 et folates ou une altération génétique de leur métabolisme, avec une attention toute particulière sur les conséquences épigénétiques au cours du développement foetal de ces déficits à court et à long terme. L'unité a notamment contribué à la dissection des mécanismes moléculaires des troubles de la reméthylation liés à la carence en vitamine B12 et en folates et elle a été la première à identifier les mécanismes de la programmation foetale liés à la carence en vitamine B12 et en folates dans des modèles animaux.

PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Pour répondre à une recommandation de la précédente évaluation du Hcéres, plusieurs membres de l'équipe ont soutenu une HDR durant la période, augmentant ainsi la capacité d'encadrement de l'équipe.

EFFECTIFS DE L'ÉQUIPE

Personnels permanents en activité	
Professeurs et assimilés	14
Maîtres de conférences et assimilés	8
Directeurs de recherche et assimilés	0
Chargés de recherche et assimilés	1
Chercheurs des EPIC et autres organismes, fondations ou entreprises privées	0
Personnels d'appui à la recherche	5
Sous-total personnels permanents en activité	28
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	6
Personnels d'appui à la recherche non permanents	0
Post-doctorants	0
Doctorants	10
Sous-total personnels non permanents en activité	16
Total personnels	44

ÉVALUATION

Appréciation générale sur l'équipe

L'équipe est excellente : elle compte parmi les meilleures équipes au monde dans le domaine du métabolisme des monocarbones. Elle a identifié les principaux mécanismes originaux des carences en folates et vitamine B12 et celles des maladies métaboliques héréditaires de cet axe métabolique.

Elle a décrit une nouvelle maladie héréditaire, l'épi-cblC, impliquant un mécanisme original d'épimutation, publiée dans *Nature Communications* en 2018.

Points forts et possibilités liées au contexte

Durant la période évaluée l'équipe a considérablement développé son expertise en augmentant ses capacités analytiques en bioinformatique intégrée. Elle a développé un axe épigénomique avec la production de travaux expérimentaux et cliniques originaux publiés dans des revues de premier plan comme *Nature Communications* et *Clinical Epigenetics*. Elle a développé sur la plateforme génomique de l'unité les techniques d'étude du méthylome pangénomique par microarrays et séquençage haut débit d'ADN bisulfaté, pour l'ADN humain, de souris et de rat. Des outils bioinformatiques originaux ont été développés et ont fait l'objet de deux brevets avec la perspective d'un partenariat avec des entreprises privées.

Une expertise sur le métabolome et l'exposome a aussi été développée grâce à la mise en place d'une plateforme LC-MSMS. Une approche de métabolomique ciblée sur tous les métabolites du métabolisme des monocarbone a été développée pour l'exploration des modèles expérimentaux et les études cliniques. Deux enseignantes-chercheuses spécialistes des effets de la programmation foétale de l'exposome dans le neurodéveloppement ont été recrutées pour développer un axe visant à étudier l'effet synergique de la carence en folates pendant la grossesse et de l'exposition à des toxines environnementales sur le développement du cerveau.

La production scientifique de l'équipe est excellente. Depuis 2016, les membres de l'équipe ont dirigé ou contribué à 497 articles dans des revues internationales à comité de lecture, dont 125 (25 %) en première, deuxième ou dernière position et/ou auteur(e) correspondant(e). Ces publications correspondent à 242 publications d'études expérimentales, 152 articles de recherche clinique, 77 articles de synthèse et 24 commentaires/éditoriaux.

L'équipe 1 a construit différents modèles d'étude des conséquences des altérations du métabolisme des donneurs de méthyles (modèles cellulaires) afin d'étudier les conséquences épigénétiques et physiopathologiques de la reprogrammation métabolique foétale à court et long terme. Un stress du reticulum endoplasmique ainsi qu'un impact sur SIRT1 et PGC1-alpha ont aussi été mis à jour, ce qui ouvre des perspectives mécanistiques et thérapeutiques. Des altérations mitochondriales ont ainsi été démontrées (fragmentation du réseau mitochondrial et diminution de la respiration mitochondriale).

Points faibles et risques liés au contexte

L'expertise historique et tous les efforts déployés au cours de la période évaluée par cette équipe pour conforter sa place de leader mondial dans le domaine du métabolisme des monocarbone et de son rôle physiopathologique, tant en clinique que sur le plan expérimental, est tout à fait remarquable. Le développement de modèles pré-cliniques permettant l'exploration des conséquences à court et long terme de l'altération du métabolisme des monocarbone est aussi remarquable avec des premiers résultats très encourageants et de réelles perspectives thérapeutiques. Ces modèles expérimentaux mériteraient une poursuite en profondeur de leur exploration physiopathologique sur le plan neuro-développemental et métabolique, en particulier sur les conséquences à long terme de ces mécanismes de carence (syndrome métabolique). Ceci est un défi et un travail considérable compte tenu des délais pour obtenir des sujets adultes, voire vieillissants. Dans ce contexte, on note un nombre conséquent de thématiques développées par l'équipe. Une focalisation des efforts sur un nombre plus restreint de projet permettrait peut-être d'augmenter encore l'impact de l'équipe en termes de publications d'excellence.

RECOMMANDATIONS À L'ÉQUIPE

Le comité ne peut qu'encourager cette équipe à poursuivre ses efforts expérimentaux afin de décrypter le plus en profondeur possible ces mécanismes et à poursuivre l'exploration des modèles mis en place dans le laboratoire. Une perspective de formation et de présentation d'un ou d'une candidat(e) aux concours des EPST permettrait d'augmenter cette capacité expérimentale. Une focalisation des efforts sur un nombre plus restreint de thématiques pourrait être envisagée.

Équipe 2 : Interactions métaboliques-génomiques dans la médecine personnalisée des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Nom du responsable : M. Laurent Peyrin-Biroulet

THÉMATIQUES DE L'ÉQUIPE

L'activité de l'équipe 2 est centrée sur l'étude des maladies intestinales inflammatoires, en particulier le syndrome de l'intestin irritable, et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Il s'agit principalement d'une recherche clinique visant à caractériser la physiopathologie de ces maladies et d'une recherche tournée vers des innovations thérapeutiques (développement d'un "gut-on-chip" en collaboration avec l'Institut Jean Lamour et le CNRS, nouveau dispositif de délivrance thérapeutique en collaboration avec l'Institut Jean Lamour, le CNRS et l'EA 3452 CITHEFOR), le monitoring non invasif (PET scan dans la maladie de Crohn en collaboration avec la société Nancyclotep, et imagerie IRM en collaboration avec l'Inserm U1254). L'équipe s'intéresse aussi aux facteurs environnementaux de la maladie de Crohn (nutrition et activité physique) en collaboration avec les Service de Nutrition et de Médecine du sport du CHU. Un projet de clinique virtuelle pour le syndrome de l'intestin irritable est en cours de développement avec le CIC du CHU (Projet FLARE-IBD).

PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Sans objet.

EFFECTIFS DE L'ÉQUIPE

Personnels permanents en activité	
Professeurs et assimilés	1
Maîtres de conférences et assimilés	7
Directeurs de recherche et assimilés	0
Chargés de recherche et assimilés	0
Chercheurs des EPIC et autres organismes, fondations ou entreprises privées	0
Personnels d'appui à la recherche	0
Sous-total personnels permanents en activité	8
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	1
Personnels d'appui à la recherche non permanents	0
Post-doctorants	0
Doctorants	3
Sous-total personnels non permanents en activité	4
Total personnels	12

ÉVALUATION

Appréciation générale sur l'équipe

La production scientifique et la visibilité internationale de l'équipe 2 et de son directeur sont exceptionnelles. Plus de 500 articles ont été publiés durant la période évaluée, dont environ 150 dans des journaux prestigieux (*NEJM, The Lancet, Gastroenterology, Gut, Clinical Gastroenterology and Hepatology, The American Journal of Gastroenterology, The Lancet Gastroenterology, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology et Nature Reviews Diseases Primers*). Le taux de citation des publications du directeur de l'équipe est remarquable (plus de 37 000 citations depuis 2019, Web of Science). La production scientifique est équilibrée entre les membres de l'équipe avec une bonne production scientifique du chercheur post-doctoral et des étudiant(e)s en thèse. L'équipe est impliquée dans plusieurs essais cliniques académiques et industriels (phase 2-3) nationaux et européens (comme le projet Européen ICARE impliquant 15 pays). Le directeur de l'équipe intervient régulièrement dans des congrès internationaux (Brazilian week of intestinal inflammatory diseases, Annual Scientific Meeting of the Malaysian Gastroenterology and Hepatology, Asian Organization for Crohn's & Colitis) ou dans les médias (France télévision, Europe 1). L'équipe est à l'origine de plusieurs scores reconnus de monitoring clinique (MONITOR, IBD-DI, et Nancy score) des maladies inflammatoires de l'intestin. Elle entretient des collaborations internationales de haut niveau avec des équipes du Portugal, des États-Unis, d'Allemagne, de Grande Bretagne, du Brésil, d'Arabie Saoudite et du Koweït. Elle est impliquée dans deux projets Européens (IMI - innovative medicines initiative: Immuniverse project and 3TR project).

Points forts et possibilités liées au contexte

La production scientifique et le rayonnement national et international de cette équipe sont remarquables. Le taux de citation des articles du directeur de l'équipe est exceptionnel. L'équipe est impliquée dans de nombreux projets translationnels et innovants de recherche clinique. L'équipe développe plusieurs projets structurants susceptibles de conforter et d'accroître son rayonnement et son leadership dans son domaine d'expertise.

Points faibles et risques liés au contexte

Il est difficile de juger si la relative petite taille de l'équipe, notée dans le bilan d'autoévaluation, principalement composée d'enseignant(e)s chercheurs/chercheuses, d'un chercheur post-doctoral et d'étudiant(e)s en thèse, est un point faible ou si au contraire elle lui confère souplesse et réactivité. Le versant pré-clinique peu développé dans le bilan d'autoévaluation, a été davantage détaillé, de manière tout à fait convaincante, lors de la visite de l'unité.

RECOMMANDATIONS À L'ÉQUIPE

Le comité salut la production scientifique et le rayonnement exceptionnels de cette équipe, tout en recommandant la poursuite du développement d'un versant expérimental et fondamental sur les maladies étudiées, et le recrutement d'un(e) chercheur/chercheuse statutaire afin d'accroître les capacités expérimentales de l'équipe.

Équipe 3 : Métabolisme, génomique intégrative et bioinformatique

Nom du responsable : M. Rémi Houlgatte

THÉMATIQUES DE L'ÉQUIPE

L'équipe 3 a pour objectifs d'élucider le rôle du métabolisme, de définir des biomarqueurs et des cibles thérapeutiques dans diverses pathologies par une approche génomique intégrative, en particulier dans les maladies métaboliques complexes et le cancer. Le projet intègre les mécanismes génomiques impliqués dans la cancérogenèse aux dérèglements et aux interactions entre génome-épigénome et métabolisme. Le projet est développé sur deux axes, « Profilage génomique des lymphomes et des maladies lymphoïdes » et « Métabolisme, génomique et cancer ». Pour cela, des échantillons biologiques issus de cohortes cliniques et d'échantillons de modèles expérimentaux précliniques, avec des lignées cellulaires humaines, sont utilisées. L'équipe est spécialisée en analyses de génomique intégrative, épigénomique et protéomique basées sur des méthodes bio-informatiques rigoureuses et parfaitement maîtrisées, et effectue également des recherches fondamentales d'excellent niveau sur des lignées cellulaires de cancer humain, en explorant le métabolisme tumoral de la méthionine et les protéines de liaison à l'ARN.

PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

NA

EFFECTIFS DE L'ÉQUIPE

Personnels permanents en activité	
Professeurs et assimilés	4
Maîtres de conférences et assimilés	4
Directeurs de recherche et assimilés	1
Chargés de recherche et assimilés	0
Chercheurs des EPIC et autres organismes, fondations ou entreprises privées	0
Personnels d'appui à la recherche	2
Sous-total personnels permanents en activité	11
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	0
Personnels d'appui à la recherche non permanents	0
Post-doctorants	0
Doctorants	3
Sous-total personnels non permanents en activité	3
Total personnels	14

ÉVALUATION

Appréciation générale sur l'équipe

La production scientifique représentant 268 articles dont 104 articles de recherche originaux, 133 études ou rapports cliniques, 10 revues et 21 commentaires ou opinions est excellente et de grande qualité. Les doctorant(e)s mais aussi les étudiant(e)s en thèse de médecine ou en master participent activement à la production scientifique et apparaissent comme auteur(e)s dans les articles originaux. Les études originales menées dans l'équipe apportent des nouvelles connaissances majeures sur la physiopathologie tumorale à partir des études cliniques, des études génomiques de cohorte ainsi qu'en recherche préclinique fondamentale. Cette approche translationnelle unique et originale permet la découverte de nouveaux biomarqueurs utilisables en pratique.

Points forts et possibilités liées au contexte

Une part importante des travaux de l'équipe 3 est consacrée à l'étude du syndrome de Richter, qui est un lymphome agressif apparaissant dans le contexte de la leucémie lymphoïde chronique. Une approche multi-omique a été conduite dans un contexte de réseau international. L'équipe a ainsi pu identifier de nouveaux profils génomiques, transcriptomiques et méthylomiques, tout en identifiant des biomarqueurs de classifications de la maladie. Plusieurs autres hémopathies malignes ont également fait l'objet de travaux originaux de caractérisation génomique. Des altérations épigénétiques et transcriptionnelles ont aussi été identifiées dans différentes tumeurs solides telles que le méningiome anaplasique, les carcinomes de l'endomètre, l'oligodendrogliome anaplasique, et dans un type d'adénocarcinome des fosses nasales. Ces travaux ont principalement été menés sur des cohortes d'échantillons biologiques de patients dans un contexte translationnel. En collaboration avec l'équipe 1, et dans une approche plus expérimentale et fondamentale, l'équipe 3 a aussi mené des travaux de tout premier plan sur la dépendance à la méthionine des cellules souches cancéreuses, révélant une activation du métabolisme mitochondrial des folates qui a été investiguée pharmacologiquement et par inactivation de l'ALDH1L1, réduisant ainsi cette dépendance à la méthionine et rendant les cellules plus oxydatives. Globalement, ces travaux ont fait l'objet de 268 publications durant la période évaluée dans des journaux de très bon niveau.

L'activité scientifique, la production scientifique, l'expertise, le rayonnement national et international de l'équipe sont excellents. L'approche translationnelle fortement ancrée dans les cohortes cliniques de patients en lien avec des modèles pré-cliniques originaux favorisent la découverte des nouveaux processus biologiques et de nouveaux marqueurs très utiles pour les traitements futurs de pathologies des pathologies étudiées. Les études reposent sur des collaborations nationales et internationales, notamment dans les domaines de l'hématologie et de la neuro-oncologie. L'équipe accueille régulièrement des professionnels du milieu médical hospitalier et de la recherche pour développer des projets en étroite interaction avec les services cliniques inscrivant une dynamique d'attractivité aussi bien locale que nationale ou internationale. Enfin, le niveau de collaboration avec l'industrie dans l'équipe est élevé par rapport aux autres équipes.

Points faibles et risques liés au contexte

L'équipe développe des études oncogénétiques cliniques de premier plan et a développé plusieurs approches expérimentales originales lui permettant une forte productivité scientifique et un haut niveau de valorisation. Une piste d'amélioration serait de développer davantage les modèles d'étude précliniques et expérimentaux, pour parfaire cet équilibre entre données fondamentales et translationnelles.

RECOMMANDATIONS À L'ÉQUIPE

Comme pour les autres équipes, le comité recommande à l'équipe 3 de recruter un(e) chercheur/chercheuse statutaire supplémentaire en formant et en présentant un(e) candidat(e) aux concours des EPST.

DÉROULEMENT DES ENTRETIENS

DATE

Début : 24 novembre 2022 à 08h00

Fin : 24 novembre 2022 à 18h00

Entretiens réalisés : en distanciel

PROGRAMME DES ENTRETIENS

Une visioconférence de visite de l'unité a été organisée de 9h à 18h le jeudi 24 novembre 2022. Après une courte introduction de la journée par le comité d'évaluation, le bilan global de l'unité a été présenté par son Directeur, Jean-Louis Guéant, puis discuté avec les membres du comité du jury Hcéres. Chaque responsable d'équipe a ensuite présenté le bilan de son équipe, Julien Broseus pour l'équipe 3, Laurent Peyrin-Biroulet pour l'équipe 2, et Jean-Louis Guéant pour l'équipe 1. Puis les présentations scientifiques des 3 groupes de l'équipe 1 ont été présentées par Carine Bossenmeyer, David Coelho et Rosa Maria Guéant-Rodríguez. Chacune de ces présentations a été suivies par des échanges avec le comité.

La visite s'est poursuivie par une visioconférence avec les représentants des tutelles, Mme Clotilde Boulanger (Vice-Présidente Recherche de l'Université de Lorraine), Mr Didier Mainard (Directeur du Pôle Biologie-Médecine-Santé de l'Université de Lorraine), Mr Eric Simon (Délégué Régional de l'Inserm) et Mr Thierry James (Responsable valorisation, Université de Lorraine). Cet entretien avec les tutelles a eu lieu en présence de tous les membres du Comité d'évaluation.

Trois visioconférences organisées en parallèle ont ensuite permis des échanges entre les membres du Comité d'évaluation et les membres du personnel chercheurs/chercheuses et enseignant(e)s-chercheurs/chercheuses (Manuel Schiff, Franck Sturtz et Yves Boirie), Doctorant(e)s/Postdoctorant(e)s (Maria Melchior, Gilles Mithieux et Pascal Reynier) et les ITA/Ingénieur(e)s (Sandrine Loubière et Christophe Leroyer).

Un entretien d'une trentaine de minutes avec le directeur de l'unité et les membres du comité a permis de discuter notamment des perspectives et de le remercier pour l'organisation de cette journée d'évaluation.

Enfin, les membres du Comité d'évaluation se sont entretenus à huis-clos pour faire un premier point sur cette visite.

Les membres du comité ont tenu à remercier les membres de l'unité pour la qualité de leurs présentations scientifiques qui ont permis un tour d'horizon détaillé des travaux de l'unité, pour la participation active de tous les personnels de l'unité et pour la richesse des échanges tout au long de la journée.

POINTS PARTICULIERS À MENTIONNER

Le déroulé de ce programme organisé en distanciel n'a pas posé de problème majeur et le programme dans son ensemble a été respecté. On peut souligner que ce type d'évaluation en distanciel, bien que pratique du point de vu organisationnel et logistique, est assez frustrant pour les membres du comité d'évaluation, car il permet difficilement d'évaluer l'environnement de l'unité et d'approfondir les échanges.

La visioconférence avec les tutelles a permis un échange très riche sur le bilan de l'unité, fortement soutenue et reconnue par l'UL et la délégation régionale de l'Inserm, mais aussi sur les perspectives, que les membres du comité souhaitaient mieux comprendre.

Malgré des échanges instructifs et une participation active, et les 40 minutes consacrées aux entretiens avec les 3 catégories de personnels, pour les personnels ITA-BIATSS (19 membres tout confondu), il aurait été préférable de différencier les entretiens selon les spécificités de chaque corps de personnels à l'appui de la recherche (administratifs, ingénieur(e)s et technicien(ne)s), car il n'est pas certain que la parole de chacun ait pu être clairement entendue.

OBSERVATIONS GÉNÉRALES DES TUTELLES

**Direction de la Recherche et de
la Valorisation**

91 avenue de la Libération
BP454
54001 NANCY Cedex

Alain HEHN
vp-recherche@univ-lorraine.fr

Hélène BOULANGER
presidente@univ-lorraine.fr

HCERES
2 rue Albert Einstein
75013 Paris

Objet : Observations de portée générale sur le rapport d'évaluation - DER-PUR230023322 – NGERE (Nutrition-Génétique-Exposition aux risques environnementaux).

Madame, Monsieur,

Je vous remercie pour le rapport d'évaluation réalisé pour le laboratoire NGERE (Nutrition-Génétique-Exposition aux risques environnementaux), que vous nous avez transmis le 8 juin 2023. Je tiens également à remercier très sincèrement les évaluateurs pour la qualité des échanges et pour l'analyse de cette unité de recherche.

Je vous prie de trouver ci-joint les observations de portée générale formulées par l'unité sur le rapport d'évaluation transmis.

Vous remerciant à nouveau pour cette évaluation qui permettra à l'unité mixte de recherche NGERE de poursuivre sa réflexion sur la base des recommandations émises, je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes respectueuses salutations.

Le Vice-président du Conseil Scientifique,



Alain HEHN

Réponse de l'Unité

Les responsables d'équipe, responsables de groupe au sein des équipes, les membres de l'unité et le directeur tiennent à remercier l'HCERES pour les excellentes conditions dans lesquelles se sont déroulés l'évaluation et remercient le comité pour ses appréciations très positives. Il n'y a pas de remarque concernant les données chiffrées du rapport qui sont conformes à celles qui ont été fournies

- Le comité HCERES qualifie d'excellente l'organisation humaine et matérielle de l'unité et sa capacité à accéder au financement par appel d'offres. Il note l'importance du recrutement d'un bio-statisticien et du rapprochement de l'unité Inserm NGERE avec l'unité Inserm DCAC pour le développement de l'unité et de son projet. Nous avons exprimé ces deux impératifs depuis plusieurs années par des demandes et projets formalisés et nous espérons que l'université de Lorraine et l'Inserm pourront réunir les conditions nécessaires à leur résolution.
- Nous avons pris bonne note de l'appréciation du comité sur l'excellence de l'attractivité de l'unité, sa production scientifique qualifiée de remarquable, le positionnement de leadership au niveau mondial des équipes une et deux et de leurs responsables respectifs sur le métabolisme des mono-carbones et les maladies inflammatoires chroniques intestinales et l'excellente implication des trois équipes dans la valorisation de la recherche. Ces éléments seront des atouts importants à maintenir et développer dans le projet du prochain contrat.

Les rapports d'évaluation du Hcéres
sont consultables en ligne : www.hceres.fr

Évaluation des universités et des écoles

Évaluation des unités de recherche

Évaluation des formations

Évaluation des organismes nationaux de recherche

Évaluation et accréditation internationales



2 rue Albert Einstein
75013 Paris, France
T. 33 (0)1 55 55 60 10

hceres.fr

[@Hceres_](https://twitter.com/Hceres_)

[Hcéres](https://www.youtube.com/Hceres)

