

LAI - Adhésion et inflammation

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. LAI - Adhésion et inflammation. 2011, Université Aix-Marseille 2, Centre national de la recherche scientifique - CNRS, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02030522

HAL Id: hceres-02030522

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02030522>

Submitted on 20 Feb 2019

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

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



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur
l'unité :

Laboratoire Adhésion et Inflammation

sous tutelle des
établissements et organismes :

INSERM UMR 600

CNRS UMR 6212

Université de la Méditerranée

Janvier 2011



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Laboratoire Adhésion et Inflammation

sous tutelle des
établissements et organismes :

INSERM UMR 600

CNRS UMR 6212

Université de la Méditerranée

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Janvier 2011



Unité

Nom de l'unité : Laboratoire Adhésion et Inflammation

Label demandé : UMR CNRS INSERM

N° si renouvellement : 6212

Nom du directeur : M. Pierre BONGRAND

Membres du comité d'experts

Président :

M. François GALLET, Laboratoire Matière et Systèmes Complexes, Université Paris-Diderot

Experts :

Mme Annie COLIN, Université Bordeaux 1, Rhodia Lab du Futur, Pessac

Mme Maité COPPEY, INSERM, Institut Jacques Monod, Paris (CSS INSERM)

Mme Christine GOURIER, CNRS, Laboratoire de Physique Statistique, Ecole Normale Supérieure, Paris (CoNRS)

Mme Marina PRETOLANI, INSERM, Université Paris-Diderot, Paris

M. Olivier THOUMINE, CNRS, Institut Interdisciplinaire de Neurosciences, Bordeaux

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

Mme Anne RENAULT

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

M. Pierre CHIAPPETTA, Université de la Méditerranée

M. Giancarlo FAINI, CNRS

M. Bertrand FOURCADE, CNRS

Mme Christine TUFFEREAU, INSERM



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

Le comité de visite s'est réuni le 21 janvier 2011 dans les locaux du LAI sur le campus de Luminy. La matinée a été consacrée à la présentation du laboratoire par son directeur et aux exposés scientifiques donnés par la plupart de ses membres permanents, suivis d'une visite des locaux situés sur le campus. L'après midi, le comité s'est entretenu successivement avec l'assemblée des chercheurs permanents, avec les non-permanents, avec les représentants des tutelles, puis avec le directeur, avant de délibérer à huis clos.

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

Historiquement installé en milieu hospitalier (Ste Marguerite), le laboratoire a opéré une mutation importante en 2006, en migrant dans de nouveaux locaux mis à sa disposition sur le campus universitaire de Luminy, tout en conservant une implantation hospitalière au laboratoire d'immunologie de la Conception. Cette double localisation est en quelque sorte la marque de fabrique de ce laboratoire et de sa culture pluridisciplinaire, puisque depuis 2006 il a attiré et recruté aussi bien des physiciens, des biologistes que des cliniciens, pour déployer aujourd'hui un subtil et riche équilibre de savoir-faire et de compétences. Les principales problématiques auxquelles ses chercheurs se consacrent sont d'une part la compréhension des mécanismes élémentaires de l'adhésion cellulaire et des processus immunes, et d'autre part le transfert de ces recherches fondamentales vers les activités cliniques sur des pathologies immuno-inflammatoires.

- Equipe de Direction :

Directeur : M. Pierre BONGRAND, PU-PH

- 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)	5	5
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	6	6
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)	5	2
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	2,8	2,8
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	2	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	4	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	7	8



2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global sur l'unité:

L'Unité a adopté une démarche multidisciplinaire originale et ambitieuse, qui repose sur la complémentarité des compétences entre chercheurs physiciens, biologistes, et médecins. L'objectif est d'analyser les mécanismes fondamentaux de l'adhésion cellulaire et de la réponse immunitaire, en associant des outils et des modèles pertinents développés à la fois par les biologistes et les physiciens, en tirant profit des études effectuées en milieu hospitalier sur des échantillons pathologiques et en aidant les médecins à mieux comprendre les mécanismes impliqués dans le développement d'un certain nombre de maladies immuno-inflammatoires. Aujourd'hui ce pari est un succès et cet objectif est pleinement atteint, puisque l'unité a réussi son installation en milieu universitaire tout en conservant son implantation dans l'hôpital, que son potentiel d'attractivité dans les dernières années a permis l'arrivée de jeunes chercheurs dynamiques et d'une équipe de cliniciens confirmés, que sa productivité lui assure une très bonne reconnaissance aussi bien par les biophysiciens que par les médecins, et qu'elle propose une stratégie scientifique cohérente pour les années à venir.

- Points forts et opportunités :

Le dynamisme du LAI est largement lié au nombre important de jeunes chercheurs qui ont été recrutés dans les dernières années, et qui arrivent aujourd'hui dans une phase de production très active. Ce quasi-doublement des effectifs du laboratoire en quatre ans a permis d'établir un très bon équilibre entre chercheurs physiciens, biologistes et médecins, avec une bonne synergie entre les apports des uns et des autres. Le rassemblement sur le terrain de chercheurs issus de différentes communautés est assez exceptionnel, même en comparaison avec d'autres laboratoires qui revendiquent l'interdisciplinarité, et à ce titre mérite d'être souligné. La taille relativement petite de l'unité facilite les échanges et la réactivité. La double implantation sur site universitaire et hospitalier est un atout essentiel pour assurer la réussite de la démarche interdisciplinaire, et doit être préservée absolument.

- Points à améliorer et risques :

Comme beaucoup de laboratoires, le LAI peine à recruter des doctorants, et ce malgré l'investissement important de ses membres dans l'enseignement. En l'absence de recette miracle pour améliorer cette situation, tout doit être mis en œuvre (au moins autant au niveau du tissu universitaire régional que du laboratoire) pour soutenir et accompagner cet investissement, et créer des facilités de rencontres et d'échanges avec des doctorants potentiels.

La double implantation et la complémentarité des cultures évoquées ci-dessus sont des atouts indéniables, mais comportent aussi des risques pour la cohésion scientifique de l'unité. Il est indispensable de maintenir en interne un niveau d'échanges soutenu et régulier, en insistant sur l'importance des réunions scientifiques hebdomadaires et des séminaires internes. De même, les échanges scientifiques avec les laboratoires proches thématiquement et géographiquement sont bons mais pourraient être encore renforcés.

Enfin, un complément d'aide administrative serait souhaitable pour assurer la bonne marche du laboratoire dans un environnement structurel de plus en plus complexe.

- Recommandations:

La petite taille de l'unité ne permet ni la redondance, ni la dispersion des sujets. Le comité recommande de focaliser les efforts de recherche sur deux ou trois thèmes fédérateurs, en profitant au maximum de la richesse des compétences présentes et de la complémentarité des approches possibles. L'implication de tous les membres du laboratoire dans cette démarche coordonnée sera la meilleure garante du succès de l'entreprise, et du bénéfice que chacun pourra en retirer.

Au vu des résultats déjà obtenus, les chercheurs de l'unité peuvent ambitionner la publication de leurs travaux dans des revues de très haut niveau, en particulier en biologie, et à les faire connaître davantage à l'étranger, notamment par la participation des jeunes chercheurs à des conférences internationales. Le comité encourage également les chercheurs à valoriser davantage les techniques et les outils mis au point en particulier pour la recherche clinique.



Au cours du prochain contrat, le laboratoire devra prendre le temps d'une réflexion collective sur les orientations futures qu'il souhaite se donner, en relation avec le départ prévisible de ses chercheurs seniors et le renouvellement de sa direction.

- **Données de production :**

(cf. 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	10
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	3
A3 : Taux de producteurs de l'unité [A1/(N1+N2)]	0.91
A4 : Nombre d'HDR soutenues (cf. Formulaire 2.10 du dossier de l'unité)	5
A5 : Nombre de thèses soutenues (cf. Formulaire 2.9 du dossier de l'unité)	4

3 • **Appréciations détaillées :**

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

L'originalité de l'Unité repose sur le développement en son sein de thématiques physiques de pointe et de leurs applications médicales. L'abord des mécanismes fondamentaux de l'adhésion est mené en utilisant des approches méthodologiques variées et pertinentes, allant de la mesure d'interactions moléculaires au niveau de molécules uniques à l'analyse des comportements cellulaires dans des systèmes biomimétiques, que ce soit aux interfaces, dans des microcanaux ou en présence de flux de cisaillement. Grâce à la détermination du directeur et à la double appartenance de l'Unité avec une implantation hospitalière, cette recherche fondamentale est transférée au domaine de la recherche clinique avec succès, aussi bien pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués dans des maladies immuno-inflammatoires que dans la mise au point de méthodes de diagnostic médical. Le succès de cette entreprise tient également à l'interconnection et aux allers-retours entre les problématiques physiques et médicales, portées par des chercheurs et cliniciens très motivés. L'activité de recherche est soutenue et d'excellent niveau, ce qui se traduit par de nombreuses publications scientifiques originales (61 en 4 ans) dans des revues spécialisées mais aussi dans plusieurs revues de haut niveau en physique et en médecine. Tous les jeunes chercheurs recrutés ont soutenu leur HDR (2 HDR en 2009 et 3 HDR en 2010). Au cours des 4 dernières années, 4 thèses ont été soutenues, 2 Post-docs ont été recrutés (sur 1 an et 1 an et demi) et 1 élève ingénieur (6 mois). Malgré la difficulté de recrutement d'étudiants, 4 thèses sont en cours. En conclusion, la pertinence et le niveau des travaux scientifiques de l'équipe sont excellents et très originaux et sont reconnus comme tels par les différentes tutelles (CNRS, INSERM, Université) et par les instances de financement. L'interaction entre thématiques physiques et retombées médicales est tout à fait exceptionnelle.

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

La pluridisciplinarité des recherches et de ses chercheurs fait la force et l'attractivité du laboratoire. Tous les doctorants et post-doctorants déclarent avoir d'abord été attirés par cette pluridisciplinarité, et par la possibilité effective de bénéficier au quotidien des compétences variées des permanents. Le rapport étudiants et post-doctorants par chercheur (~1/2) demeure néanmoins faible, malgré l'investissement important des membres du laboratoire dans l'environnement universitaire local. Cette pénurie d'étudiants relève d'une situation générale, mais n'en demeure pas moins dangereuse pour cette unité de faible effectif. Si elle devait perdurer, cette situation deviendrait assurément un handicap majeur à la bonne marche du projet scientifique ambitieux du LAI. Il est donc



essentiel que les membres du laboratoire poursuivent et soient soutenus dans leurs initiatives, notamment via l'enseignement, pour faire connaître les activités de leur unité et attirer des étudiants.

L'intégration du LAI à l'environnement local (Université, Hôpital) est par ailleurs excellente. Au cours du dernier quadriennal, le soutien des tutelles a été concrétisé par l'attribution et l'aménagement de locaux de recherche sur le site de Luminy, par une Chaire mixte INSERM-Université ainsi que par une prime d'excellence université. Une équipe de médecins biologistes (pneumologie) de renommée internationale a rejoint le laboratoire en 2009, gage à la fois du soutien local et de la forte attractivité de l'unité. D'autre part, au cours du dernier contrat, quatre projets différents (dont trois portés par des membres du laboratoire) ont été soutenus par l'ANR, ainsi que deux projets "CNRS- prise de risque et deux projets C'Nano-PACA. Un autre point positif est le démarrage de liens avec l'industrie.

Le rayonnement du laboratoire doit beaucoup au dynamisme de ses membres qui, au cours du dernier quadriennal, ont organisé ou contribué à l'organisation de 6 manifestations nationales et internationales. La reconnaissance nationale et internationale de ce laboratoire s'est traduite par l'invitation d'un de ses membres à participer au bureau éditorial de deux nouvelles revues, et par un nombre conséquent de conférences invitées. Il est cependant à noter que ces dernières concernent presque exclusivement deux chercheurs seniors. Si la relative jeunesse de l'unité peut expliquer cette situation, il est souhaitable de parvenir à un rééquilibrage dans les années qui viennent au profit des plus jeunes chercheurs. Enfin, le développement d'outils pour la clinique est une retombée potentielle évidente et forte de certaines recherches menées au LAI qui ne doit pas être négligée. Aussi les chercheurs concernés doivent-ils activement rechercher comment les valoriser au mieux (rapprochement avec les cellules de valorisation, prise de brevets).

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

Compte tenu de sa petite taille, le LAI a adopté un mode de fonctionnement un peu atypique en regard des textes officiels organisant les conseils de laboratoire et les assemblées générales. Les différentes questions concernant la vie de l'unité sont discutées collectivement au cours de réunions hebdomadaires ouvertes à tous, à l'exception des questions concernant le budget et les personnels, pour lesquelles la discussion est restreinte aux membres permanents. Un compte rendu de ces réunions est diffusé à l'ensemble des membres du laboratoire. Au final, ce mode de fonctionnement semble laisser une large place au débat démocratique et à la convivialité, et l'ensemble des membres, statutaires et non-statutaires, s'en déclare très satisfait.

Il est important de veiller à ce que les échanges scientifiques entre les communautés de physiciens, de médecins et de biologistes continuent d'être alimentés par des rencontres régulières, et ce d'autant plus que le laboratoire a une double localisation géographique. A ce titre, le rôle des réunions scientifiques hebdomadaires est et doit rester très important. Outre ces réunions, une dizaine de séminaires avec des intervenants internes ou externes sont organisés chaque année. Une suggestion pour amplifier les échanges scientifiques sur le campus serait l'organisation des séminaires communs avec des laboratoires voisins, susceptibles d'attirer des conférenciers dans des champs d'intérêt variés et par voie de conséquence un public plus diversifié.

Le comité tient à souligner l'investissement remarquable de l'ensemble du personnel dans l'enseignement, aussi bien dans les filières universitaires traditionnelles que dans l'organisation de cours de recherche spécialisés. Conscient de l'importance cruciale du recrutement de jeunes étudiants pour le développement futur des activités du laboratoire, son directeur a investi beaucoup d'énergie pour mettre en place et faire vivre une nouvelle spécialité de master recherche dans la thématique "interface physique-biologie". Cette initiative devra continuer à être soutenue et accompagnée de façon pérenne par la communauté universitaire.

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

Le laboratoire a construit depuis quatre ans une stratégie cohérente pour développer ses recherches au carrefour de la biophysique, de la biologie et de la médecine. Il a mené une politique volontariste afin de recruter des chercheurs et des enseignants-chercheurs venant de divers horizons et disciplines (2 biologistes et 3 physiciens), avec comme objectif de mettre en commun leur culture et leur savoir-faire au service de problématiques biologiques bien identifiées. Cette stratégie se poursuit par l'arrivée récente d'un médecin, et de son équipe, qui s'installe en milieu hospitalier pour étudier la réponse immuno-inflammatoire de l'épithélium bronchique suite à une exposition à des agressions aéroportées (allergènes, particules toxiques de l'environnement). Cette nouvelle thématique, ainsi que l'étude des mécanismes d'adhésion et d'activation des lymphocytes T, est susceptible de mobiliser un large ensemble de compétences dans le laboratoire au cours des années qui viennent. Ces deux sujets forment naturellement le cœur



des projets de développement scientifique du laboratoire. Le laboratoire combine donc une stratégie scientifique affirmée, basée sur la mise en commun d'approches et de méthodes complémentaires autour de quelques thèmes fédérateurs, et une réelle pratique de la prise de risque : on connaît la difficulté de l'entreprise consistant à construire un projet collectif avec des individus provenant de communautés différentes, et à faire reconnaître le travail accompli par des tutelles dont le fonctionnement reste encore largement marqué par les découpages disciplinaires traditionnels.

4 • Analyse par projet

Un découpage strict des activités du laboratoire par équipes ou par projets distincts est forcément arbitraire et mal adapté au cas d'une petite structure comme le LAI, dans laquelle il existe un recouvrement non négligeable entre les différents thèmes, et où les chercheurs sont en général impliqués dans plusieurs projets simultanément. Le comité a distingué trois domaines d'activité principaux, correspondant à peu près à ceux décrits dans le rapport et dans le projet scientifique pour les années à venir. En revanche il n'a pas jugé utile ni opportun de proposer une notation quantifiée et personnalisée pour chacun d'eux.

Thème 1 : Mécanismes de l'adhésion cellulaire et de la réponse immune

Dans cette thématique, les études les plus marquantes et les plus productives de ces dernières années concernent la cinétique de formation de liaisons moléculaires individuelles. Le laboratoire a produit un grand nombre de publications de très bon niveau (Biophys. J., Phys. Rev. Lett.), et a acquis une reconnaissance internationale sur le sujet. Sa contribution au domaine est très importante, à la fois en terme de développements technologiques (utilisation de chambre à flux, AFM et biomembrane force probe pour caractériser les liaisons individuelles entre différents couples récepteur/ligand), et en terme d'analyse biophysique des processus élémentaires mis en jeu (meilleure définition du taux de formation de liaison, multivalence, paysages énergétiques). Le couplage avec la visualisation par RICM a permis récemment de déterminer simultanément la distance d'approche cellule/surface et le taux de formation de la liaison et d'analyser le rôle du glycocalyx pour des systèmes modèles.

Le laboratoire envisage de poursuivre et d'étendre cet axe de recherche à l'étude des interactions ICAM1/antiICAM1 et TCR/MHC, afin d'explorer le rôle de plusieurs paramètres, comme la mobilité latérale des molécules (dans des bicouches), la structuration des surfaces adhérentes (surfaces microimprimées) et la rugosité de surface. L'étude des interactions TCR-pMHC présente le plus d'enjeu du point de vue biologique, mais c'est aussi le domaine le plus compétitif. De ce point de vue, l'utilisation simultanée des trois techniques complémentaires présentes au laboratoire (chambre à flux, AFM, BFP) devrait permettre de caractériser assez complètement les paramètres mécaniques et cinétiques de ces interactions, et donc conduire à des découvertes ayant un impact important.

Une des questions clef dans le processus inflammatoire tient dans la capacité des lymphocytes T à induire une réponse immune, sur la base d'une reconnaissance spécifique entre les récepteurs des cellules T et des complexes MHC exprimés à la surface des cellules présentant des antigènes. L'objectif de ces recherches est d'analyser les processus précoces de l'activation des lymphocytes T. Pour cela, ces cellules sont ou seront mises en présence de surfaces présentant des ligands de TCR, dans trois types d'expériences (sédimentation, chambre à flux, AFM). Le suivi de plusieurs signaux (étalement par RICM, imagerie du calcium, et suivi par FRET de l'activité de l'enzyme ZAP-70) permettra d'analyser les premiers stades de l'activation cellulaire. Des résultats ont déjà été obtenus concernant la cinétique d'étalement et de prolifération de cellules T sur de telles surfaces.

Ce projet, basé sur un schéma de travail solide, est très pertinent. Il bénéficiera certainement des collaborations engagées avec des experts de l'adhésion impliquant les immunoglobulines. Un aspect très intéressant concerne l'influence de contraintes mécaniques extérieures sur la dynamique d'activation, contraintes qui seront appliquées soit par un écoulement de cisaillement dans une chambre à flux, soit par AFM. Toutefois, dans ce dernier cas, une des difficultés à surmonter sera de pouvoir mettre en place une technique d'imagerie cellulaire à haute résolution en même temps que l'AFM. L'objectif ultime de projet étant l'identification de la chaîne d'événements moléculaires conduisant à l'activation, il est important de pouvoir visualiser la redistribution et l'état d'agrégation des molécules qui interviennent dans la zone d'adhésion, y compris les récepteurs adhésifs eux-mêmes. Cela peut être



réalisé par microscopie TIRFM et par étude des fluctuations en microscopie de fluorescence, à l'échelle de la molécule unique, en utilisant des constructions moléculaires appropriées. Ces méthodes d'imagerie en temps réel seraient certainement plus informative que les méthodes d'immunofluorescence proposées dans le projet, et contribuerait à placer le laboratoire en position de leader dans un contexte mondial très compétitif. Aussi, compte tenu de la taille du laboratoire, il serait sans doute plus efficace de concentrer les efforts sur un seul type cellulaire (lymphocyte T ou monocyte).

Ces recherches ont déjà conduit à la publication de plusieurs articles dans de très bonnes revues de biophysique (Biophys J, Plos One, J Adhes Sci Tech, J Phys Cond Matter). Dans l'avenir, les chercheurs impliqués peuvent ambitionner d'augmenter l'impact de leurs travaux en publiant dans des revues davantage orientées vers la biologie.

Thème 2 : Systèmes biomimétiques modèles

Les chercheurs qui travaillent dans ce domaine développent des outils de microfluidique et d'imagerie afin de mimer les écoulements sanguins et de visualiser les interactions des cellules avec la paroi des vaisseaux. Une partie importante des travaux concerne la description mécanique de la déformation d'une cellule dans un écoulement de cisaillement ou dans une constriction capillaire.

L'étude des mouvements de globules rouges individuels (PRL 2010) a mis en évidence des mouvements périodiques de rotation ou un comportement chaotique selon la nature des conditions initiales. Un modèle théorique permet de prévoir le comportement de ces globules rouges dans un écoulement sinusoïdal proche des conditions physiologiques. Dans une autre expérience, le suivi de la déformation cellulaire au cours du passage forcé d'un leucocyte dans un capillaire indique que les filaments intermédiaires pourraient jouer un rôle important dans la rigidité cellulaire (Lab on a Chip, Biophys J.). D'une part cette expérience appelle une modélisation fine de la rhéologie des cellules, mais elle permet également d'envisager la mise au point d'un test pour le diagnostic du SDRA, car les lymphocytes incubés dans le sérum de patients malades sont plus rigides que ceux incubés dans un sérum sain (voir ci-dessous : transfert vers les applications cliniques).

Dans le prolongement de ces travaux, deux types de projets sont proposés pour les années à venir, portés par des groupes de chercheurs différents. Ces techniques microfluidiques permettent en effet d'envisager de modéliser de façon pertinente les réseaux microcirculatoires, et notamment la dynamique de passage, d'adhésion ou d'activation des cellules sanguines dans des microvaisseaux.

Dans le premier projet, il s'agira d'étudier le comportement d'un leucocyte dans un réseau de capillaires microfabriqué, dont la dimension caractéristique peut être plus faible que le diamètre cellulaire. Les questions posées sont : comment s'écoule un leucocyte dans un tel réseau ? Quelle est l'influence de sa rigidité ? Est-ce que la déformation peut induire l'activation cellulaire, et favoriser l'adhésion ? Comment modéliser le couplage entre déformation et réponse induite ?

Le second projet traite de la motilité des lymphocytes T humains, et notamment de l'activation du processus qui conduit à la transmigration à travers la paroi endothéliale. L'idée est de faire migrer des lymphocytes T sur la paroi d'un canal microfluidique simulant un endothélium, d'observer (par RICM et SEEC) la morphologie de ces lymphocytes adhérents et soumis à un cisaillement, de détecter les événements de signalisation induits par l'engagement des intégrines et finalement de suivre leur "transmigration" à travers des pores de la paroi. Le même dispositif pourra être utilisé pour simuler l'arrêt de bactéries infectieuses (méningite) dans la microcirculation.

Ces deux projets, qui sont de très bonne qualité, ont un recouvrement important. En ce sens, on peut regretter qu'ils soient portés en parallèle par deux sous-groupes distincts, qui ne semblent pas à ce stade avoir développé de fortes interactions. On ne peut qu'inciter les personnes concernées à associer leurs efforts, à se partager les tâches, et à collaborer davantage, en mettant en commun leur expertise et leur savoir-faire respectifs, afin d'aboutir plus rapidement et plus efficacement à des résultats.

Thème 3 : Transfert de l'activité de recherche vers les applications cliniques

L'interface clinique de la recherche menée dans l'Unité est facilitée par l'implantation hospitalière d'une partie de ses membres (Service d'Immunologie de l'AP-HM, Hôpital de la Conception). Cette antenne a également favorisé l'établissement d'interactions avec d'autres services hospitaliers ciblant leur activité clinique sur des



pathologies immuno-inflammatoires aiguës et chroniques, comme l'ostéolyse péri-prothétique, les déficiences immunitaires, l'athérosclérose et le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA). La collaboration avec ces services a permis d'obtenir des échantillons biologiques (sérum et plasma, monocytes, lymphocytes T) pertinents dans le cadre des travaux développés au sein de l'Unité. Ces travaux, dont la plupart ont déjà fait l'objet de publications au cours du dernier quadriennal, sont principalement axés sur les mécanismes impliqués dans l'augmentation de l'adhésivité et de l'activation des monocytes et/ou des lymphocytes T dans ces pathologies. L'exploration de ces mécanismes sera poursuivie au cours du prochain contrat. Des modèles d'adhérence et transmigration cellulaire seront notamment appliqués pour étudier l'impact des médiateurs inflammatoires circulants dans les modifications du cytosquelette, une rigidité des leucocytes étant observée dans la microcirculation pulmonaire de patients atteints de SDRA (voir ci-dessus). Par ailleurs, les mécanismes de l'attachement et la colonisation bactérienne au niveau de l'endothélium des microvaisseaux cérébraux lors d'infections à méningocoques seront étudiés. Enfin, un système automatisé pour la détection de l'adhésivité leucocytaire est prévu pour le dépistage des patients susceptibles de développer des maladies cardiovasculaires. Ces projets partagent l'objectif général d'identifier les altérations morphologiques, mécaniques et moléculaires précoces, impliquées dans l'initiation des réponses immuno-inflammatoires liées à ces pathologies. Ces altérations pourront faire l'objet de nouveaux tests diagnostiques et pronostiques, voire constituer des cibles thérapeutiques innovantes.

L'interface clinique de la recherche réalisée au sein de l'Unité s'est intensifiée récemment par l'arrivée d'un PU-PH de Pneumologie, qui s'intéresse au rôle pathogénique de l'épithélium respiratoire dans les maladies immuno-inflammatoires bronchiques, en particulier dans l'asthme. Ce groupe d'envergure internationale maîtrise parfaitement un modèle de reconstitution *in vitro* et en 3 dimensions de l'épithélium bronchique tel qu'il est observé dans les voies aériennes humaines. Le recrutement de sujets asthmatiques dans le service hospitalier est à l'origine d'un nombre important de prélèvements endoscopiques bronchiques permettant de réaliser des études comparatives entre des cellules saines et pathologiques. Les projets proposés s'intègrent parfaitement dans les thématiques de l'Unité car ils portent sur l'étude du dialogue moléculaire entre les cellules épithéliales et les cellules dendritiques. Comme dans le cas des autres programmes de recherche, il s'agira de déterminer les signaux initiateurs de la réponse immuno-inflammatoire tissulaire observée dans l'asthme suite à l'exposition de cellules épithéliales à des molécules ou des particules aéroportées, habituellement en contact avec les voies aériennes (ex. allergènes, polluants de l'environnement). Un deuxième axe de recherche, développé par ce groupe, consistera à étudier les mécanismes impliqués dans la clearance mucociliaire, dont les anomalies pourraient expliquer l'hypersécrétion de mucus observée dans l'asthme et dans d'autres pathologies respiratoires. Les cycles, la fréquence et la coordination des battements ciliaires, ainsi que la composition en mucines seront analysés sur les cellules épithéliales saines et pathologiques par divers systèmes de détection et d'imagerie déjà opérationnels dans l'Unité.

La présence de ce groupe permet donc d'élargir le champ des investigations et d'identifier des nouvelles applications médicales pour les recherches fondamentales réalisées par cette Unité.



Notation

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
Adhésion et Inflammation	A+	A	A	A+	A

C1 - Qualité scientifique et production

C2 - Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement

C3 - Gouvernance et vie du laboratoire

C4 - Stratégie et projet scientifique

Statistiques de notes globales par domaines scientifiques

(État au 06/05/2011)

Sciences et Technologies

Note globale	ST1	ST2	ST3	ST4	ST5	ST6	Total
A+	6	9	12	8	12	11	58
A	11	17	7	19	11	20	85
B	5	5	4	10	17	8	49
C	2	1	2				5
Total	24	32	25	37	40	39	197
A+	25,0%	28,1%	48,0%	21,6%	30,0%	28,2%	29,4%
A	45,8%	53,1%	28,0%	51,4%	27,5%	51,3%	43,1%
B	20,8%	15,6%	16,0%	27,0%	42,5%	20,5%	24,9%
C	8,3%	3,1%	8,0%				2,5%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Intitulés des domaines scientifiques

Sciences et Technologies

ST1 - Mathématiques

ST2 - Physique

ST3 - Sciences de la terre et de l'univers

ST4 - Chimie

ST5 - Sciences pour l'ingénieur

ST6 - Sciences et technologies de l'information et de la communication

Objet : Réponse au rapport d'évaluation - S2UR120001658 - Adhésion et Inflammation - 0131843H - de l'unité Adhésion et Inflammation

Observations d'Aix-Marseille Université

Page 5 : Pour des unités de petite taille comme le LAI l'aide administrative doit être mutualisée avec l'Inserm entre les quatre unités Inserm-Université de la Méditerranée hébergées dans le même bâtiment TPR2 sur le site de Luminy.

Page 7 : En ce qui concerne l'enseignement, l'interface physique-biologie est fortement soutenue par l'université non seulement au niveau master mais aussi au niveau licence à travers le parcours bi disciplinaire Physique et Biologie de la licence physique-chimie.

En accord avec les deux autres établissements d'Aix-Marseille

Le Président
de l'Université de la Méditerranée



Yvon BERLAND



Le Vice-président du Conseil Scientifique
de l'Université de la Méditerranée



Pierre CHIAPPETTA