

Immunité adaptative et fonctionnalité des barrières biologiques

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Immunité adaptative et fonctionnalité des barrières biologiques. 2011, Université de Reims Champagne-Ardenne - URCA. hceres-02030796

HAL Id: hceres-02030796

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02030796>

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 :

Immunité adaptative et fonctionnalité des barrières
biologiques

sous tutelle des
établissements et organismes :

Université de Reims Champagne-Ardenne

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 :

Immunité adaptative et fonctionnalité des barrières
biologiques

sous tutelle des
établissements et organismes :

Université de Reims Champagne-Ardenne

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Janvier 2011



Unité

Nom de l'unité : Immunité adaptative et fonctionnalité des barrières biologiques

Label demandé : EA

N° si renouvellement : 4303

Nom du directeur : M. Richard LE NAOUR

Membres du comité d'experts

Président :

M. Bernard CHARLEY, INRA, Jouy-en-Josas

Experts :

M. Edouard BINGEN, Hôpital Robert Debré, Paris

M. Pierre LEBON, Hôpital Cochin -Saint Vincent de Paul, Paris

M. Jean-Claude SIRARD, Institut Pasteur, Lille

M. Yanis TSELENTIS, Université de Crète, Héraklion, Grèce

M. Jean DUPOUY-CAMET, Hopital Cochin, Paris

Mme Dominique WACHSMANN, Faculte Pharmacie, Strasbourg

M. Michel SIMONET, Centre de Biologie, CHU de Lille, CNU

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Gérard CORTIER

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

M. Yannick REMION, vice-président du conseil scientifique URCA

M. Dominique PLOTON, UFR Médecine IFR 53, Responsable du Pole biologie santé



Rapport

1 • Introduction

- **Date et déroulement de la visite :**

La visite s'est déroulée du 10 au 12 janvier. La visite de l'unité a eu lieu le 12 janvier 2011 de 10h à 12h30. Richard LE NAOUR a exposé le projet de création d'équipe d'accueil intitulée "Immunité adaptative et fonctionnalité des barrières biologiques". Le candidat a fait preuve de grandes qualités didactiques et d'une grande clarté dans la présentation du projet de recherche. Le comité de visite s'est ensuite entretenu avec les enseignants chercheurs, doctorants (45 min), et ITA (45 min) puis avec les tutelles. Une première délibération s'est tenue entre 14h et 16h ce même jour.

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

Il s'agit d'un projet de création d'une équipe d'accueil de taille réduite par rapport à l'équipe d'origine (membre de l'ancienne EA4303). La localisation du laboratoire est le bâtiment de l'IFR53. De plus, les études cliniques présentées dans le projet seront réalisées avec les services hospitaliers des maladies respiratoires du CHU de Reims.

- **Equipe de Direction :**

L'équipe sera dirigée par Richard LE NAOUR (Université Reims-Champagne Ardenne).

- **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)	9	5
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1	0
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	1	1
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	1	1
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	1	1
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	2	2
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	7	4



2 • Appréciation sur l'unité

- **Avis global :**

Cette demande de création d'EA repose sur l'étude de pathologies pulmonaires distinctes: la Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et les aspergilloses invasives (AI), qui constituent des problèmes de Santé Publique. Les chercheurs proviennent d'horizons différents avec des publications séparées. La présentation orale a témoigné du dynamisme du candidat directeur et du soutien général de l'équipe au projet.

Le bilan (axe 3 de l'ancienne EA4303, responsable M. GUENOUNOU) met en évidence une activité centrée sur la réponse cytokinique des cellules du tractus respiratoire et des cellules dendritiques à des stimuli microbiens, en particulier *Aspergillus fumigatus*, et inflammatoires. Ce thème de recherche a montré la contribution majeure de peptides dérivés de l'élastine dans la modulation de la réponse immunitaire au cours de la BPCO. Ce travail a donné lieu à 37 publications (IF moyen 4,3).

Le projet vise à analyser la réponse Th17 stimulée lors de la BPCO et par *A. fumigatus* dans des modèles cellulaires et animaux et chez l'homme dans le but de déterminer des marqueurs pronostiques et de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Concernant la BPCO, la recherche de peptides antagonistes de l'élastine pourrait conduire à de nouvelles stratégies de traitement. Le projet clinique propose d'analyser la réponse Th17 et la production de cytokines sur des cellules mononucléées du sang (CMS) de patients BPCO et d'individus sains. Les études concernant l'AI abordent l'activité des champignons sur les CMS en présence de glucocorticoïdes, traitement associé chez les patients développant cette pathologie. Les investigations porteront sur la régulation de la réponse Th17 puis sur l'impact de cette réponse sur les cellules épithéliales et macrophagiques pulmonaires. L'équipe dispose de l'infrastructure, des équipements, des ressources biologiques et des moyens humains nécessaires au projet.

- **Points forts et opportunités :**

Les enseignants-chercheurs et les cliniciens ont une expertise certaine dans le domaine des pathologies pulmonaires d'origine infectieuse ou inflammatoire. Grâce à son implantation hospitalière, l'équipe a accès à des ressources biologiques capitales pour le projet.

Le développement du projet sur BPCO fait suite à une expertise acquise sur les peptides d'élastine.

Dans le projet déposé, un axe maladie infectieuse est développé avec le modèle *A. fumigatus* qui repose sur l'expertise existante d'un des chercheurs reconnu sur le plan international et entretenant des collaborations nationales (Institut Pasteur) et internationales (Rome).

Ces recherches peuvent générer des retombées médicales potentielles. Le projet est d'ailleurs soutenu par une collaboration avec l'industrie (Sanofi-Pasteur R&D).

La volonté de reconstruire avec l'adhésion unanime de tous les membres est un atout pour l'avenir. Le projet met également en exergue la volonté de créer des ponts/collaborations avec des chercheurs de l'unité Inserm «Plasticité de l'épithélium respiratoire» de Reims et d'augmenter ainsi la visibilité nationale et internationale de l'équipe.

- **Points à améliorer et risques :**

La restructuration est très récente et la fédération thématique reste à démontrer. En particulier, des publications communes plus abondantes et des demandes de financement conjointes devront être réalisées.

L'équipe doit augmenter les collaborations nationales et internationales par des demandes de financement de programmes type ANR et Europe et ainsi améliorer la visibilité de l'équipe. Par cette même approche, l'équipe pourra augmenter l'attractivité et recruter des post-doctorants.

- **Recommandations au directeur de l'unité :**

Le candidat directeur doit augmenter les interactions avec les réseaux de maladies respiratoires et de mycologie en France.



Le chercheur en bio-informatique doit participer à la démarche expérimentale des projets en cours en vue de sa pleine intégration dans l'équipe des biologistes et/ou élargir les capacités de modélisation à d'autres modèles.

Le candidat directeur doit dès à présent mettre en place une politique d'animation scientifique régulière.

- **Données de production pour le bilan :**

(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	5
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5	1
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	1
A4 : Nombre d'HDR soutenues	1
A5 : Nombre de thèses soutenues	0

3 • Appréciations détaillées

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

L'équipe est reconnue pour son expertise sur les pathologies pulmonaires d'une part par ses recherches sur l'élastine en conditions d'inflammation chronique et d'autre part par les travaux sur les infections respiratoires. Les travaux de l'équipe en particulier de R. LE NAOUR, M. GUENOUNOU et S. HERY-HUYNH ont montré le rôle essentiel de peptides de l'élastine dans le maintien de l'inflammation pulmonaire et le développement d'une réponse immunitaire potentiellement pathogénique. Ils ont par ailleurs mis en évidence que les cellules épithéliales sont primordiales à la mise en place de l'immunité lors des relations hôtes-pathogènes au niveau pulmonaire. Finalement, l'équipe a une expertise reconnue sur l'interaction d'*Aspergillus fumigatus*, champignon pathogène opportuniste des voies respiratoires chez les sujets immunodéprimés, avec les cellules phagocytaires et ses effets sur la réponse immunitaire.

Le travail effectué est important pour la compréhension des mécanismes pathologiques des infections pulmonaires d'étiologie infectieuse ou inflammatoire. Ce travail est original et mérite d'être poursuivi.

La production scientifique est bonne avec plus de 35 articles dans des revues à comité de lecture en immunologie générale et physiopathologie des affections respiratoires, dont certaines à Impact Factor >4 : ainsi J Immunol (IF 5.6), J Invest Dermatol (IF 5.5), Eur J Immunol (IF 5.2), J Neuropathol Exp Neur (IF 4.5), J Leukoc Biol (IF 4.4), Am J Respir Cell Mol Biol (IF 4.3), PloS one (IF 4.3), Infect Immun (IF 4.2), et Immunol Cell Biol (IF 4.2). De plus, les membres de la future équipe ont publié dans d'autres journaux faisant référence dans le domaine de l'immunologie et l'infection tel que Appl Environ Microb (IF 3.7), Cytokine (IF 3.1), Proteins (IF 3.1) ou Microbes Infect (IF 2.8). La participation à des congrès est significative avec 8 communications orales, et plus de 25 posters. Deux thèses ont été soutenues sous la supervision des membres de la future équipe.

L'équipe doit avoir une politique plus active de contractualisation par des opérateurs nationaux type ANR ou Européens. Au niveau des contrats industriels, la mise en place récente d'une relation privilégiée avec Sanofi-Pasteur est une plus value essentielle qui doit être entretenue.



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

La participation active à des congrès internationaux mérite d'être développée par tous les membres de la future EA.

L'équipe a formé plusieurs doctorants durant les quatre années écoulées et elle accueille aujourd'hui deux thésards. Deux chercheurs de l'équipe sont de récentes recrues.

Jusqu'à ce jour, l'équipe était principalement financée sur dotation propre et des contrats CPER. Ainsi, l'équipe collabore localement avec plusieurs équipes de recherche. Plus récemment, une activité collaborative avec Sanofi-Pasteur a été engagée. L'EA doit cependant faire preuve d'une activité prospective et participative pour les contrats de dimension nationale et internationale. Le projet ayant un intérêt majeur en santé publique, l'EA est bien positionnée pour une stratégie de financement sur contrat.

L'Equipe a une collaboration forte avec l'équipe italienne d' Eliana COCCIA (Rome), spécialiste des aspergilloses invasives. Cette équipe a déjà réalisé plusieurs visites et expérimentations à Reims. De plus, une collaboration sur *Aspergillus* avec Jean-Paul LATGE de l'Institut Pasteur à Paris a été initiée.

Le projet présente toute une facette de développement de molécules (peptides dérivés de l'élastine) au potentiel thérapeutique. Il faudra veiller à la protection industrielle de molécules candidats. Les membres de la future EA ont débuté en 2010 une collaboration avec Sanofi-Pasteur.

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

Les membres de cette équipe ont montré une réelle volonté de se fédérer autour du candidat directeur et de centrer les activités de recherche sur des thèmes communs. Ce projet a été essentiel pour rassembler des membres de l'EA4303 en plusieurs nouvelles EA dont celle présentée par R. LE NAOUR ; cette structuration était impérative puisque la gouvernance de l'EA d'origine a été une source de conflits majeurs durant la période 2008-2010.

L'animation scientifique sera réalisée par des réunions hebdomadaires de travail comprenant la discussion des résultats expérimentaux, d'articles et la planification pour la(les) semaine(s) suivante(s). L'Equipe a un responsable pour les risques (hygiène et sécurité).

Les MCU et PU de la future Equipe ont une importante activité d'enseignement en immunologie générale et clinique, microbiologie et informatique appliquée à la biologie à l'Université de Reims (faculté de Pharmacie et cycle LMD recherche et professionnel).

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet est pertinent et a un impact potentiel à la fois sur les connaissances fondamentales et les stratégies thérapeutiques pour lutter contre la BPCO et les infections invasives à *Aspergillus*. Les compétences réunies au sein de cette EA indiquent une réelle faisabilité du projet dans la période quadriennale.

A l'heure actuelle, la dotation récurrente, les contrats CPER et le contrat industriel Sanofi-Pasteur R&D représentent les sources de financement du projet. Comme précisé précédemment, un effort significatif devra être mené pour rechercher des moyens financiers et humains au niveau national via les programmes de type ANR et au niveau international. Les moyens humains en chercheurs sont en adéquation avec le projet. Cependant, l'enseignant chercheur en informatique et modélisation moléculaire doit impérativement s'intégrer aux activités expérimentales en immunologie pour renforcer la recherche de l'équipe et s'intégrer à part entière et éviter un isolement thématique. Un besoin en ITA a également été noté lors de la visite. Finalement, le remplacement d'un enseignant chercheur devra être anticipé car un départ prochain en retraite d'un PU-PH est programmé.

Le projet présente des recherches originales et exploratoires ainsi que des recherches dans la continuité des activités de l'équipe. Ce projet présente donc un équilibre entre activités à risques importants et activités à moindre risque.



- **Conclusion :**

Le comité de visite soutient la création de la nouvelle équipe. Ce projet pourra apporter de nouvelles pistes pour la recherche clinique et thérapeutique contre deux maladies d'importance majeure en Santé Publique : la BPCO et l'aspergillose invasive.

Les compétences de l'équipe sont en adéquation avec le projet de recherche. Il y a une expertise et une volonté de fédérer autour des maladies respiratoires BPCO et Aspergillose. C'est une thématique d'intérêt majeur en Santé Publique. L'infrastructure et les équipements sont appropriés pour aborder les objectifs fondamentaux et cliniques. Il existe une collaboration nationale et internationale. Le projet s'inscrit dans la ligne thématique de la future SFR Reimoise.

Le recrutement d'un enseignant chercheur au départ en retraite du PU-PH est une opportunité.

- **Points à améliorer et risques :**

Il faut augmenter la visibilité et la participation à des programmes de financements nationaux et internationaux et intégrer l'informaticienne de l'équipe aux recherches expérimentales en biologie pour éviter l'isolement de ce chercheur sur les études purement in silico. Il faut fédérer les activités avec les autres membres de l'équipe et augmenter les moyens humains. Tous les membres doivent veiller à participer activement à la prise en charge de projet (comme porteur ou co-porteur dans des programmes de type ANR).

Le modèle animal de BPCO induite par la fumée de cigarettes est lourd et pourrait être un frein à cette partie du projet.

- **Recommandations :**

Les études sur le modèle animal de BPCO doivent être si possible orientées vers un modèle plus simple (emphysème à l'élastase). Le criblage de peptides antagonistes devra être précisé sur un modèle cellulaire à moyen débit.

Les enseignants chercheurs devront veiller à réduire leurs charges d'enseignement pour dégager du temps supplémentaire pour les activités de recherche. Le candidat directeur devra veiller à déléguer la responsabilité de la plateforme de cytométrie.

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
IMMUNITÉ ADAPTATIVE ET FONCTIONNALITÉ DES BARRIÈRES BIOLOGIQUES	A	A	A	A	A

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



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

Sciences du Vivant et Environnement

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

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

Intitulés des domaines scientifiques

Sciences du Vivant et Environnement

- **SVE1 Biologie, santé**
 - SVE1_LS1 Biologie moléculaire, Biologie structurale, Biochimie
 - SVE1_LS2 Génétique, Génomique, Bioinformatique, Biologie des systèmes
 - SVE1_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement animal
 - SVE1_LS4 Physiologie, Physiopathologie, Endocrinologie
 - SVE1_LS5 Neurosciences
 - SVE1_LS6 Immunologie, Infectiologie
 - SVE1_LS7 Recherche clinique, Santé publique
- **SVE2 Ecologie, environnement**
 - SVE2_LS8 Evolution, Ecologie, Biologie de l'environnement
 - SVE2_LS9 Sciences et technologies du vivant, Biotechnologie
 - SVE2_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement végétal

Reims, le 14 AVR. 2011

Le Président de l'Université de Reims
Champagne-Ardenne

à

Mesdames, Messieurs les Membres du
Comité de l'AERES

Référence à rappeler
Secrétariat de la Présidence
presidence@univ-reims.fr
N/Réf. : 80 /11/PRES/RV/MG

Objet : S2UR120001895 - Immunité adaptative et fonctionnalité des barrières biologiques - 0511296G

Mesdames, Messieurs,

L'équipe postulante prend acte de l'avis favorable donné par le comité d'évaluation à la création de l'unité et à la pertinence du projet scientifique. Elle prend également en considération les observations et les recommandations émises par le comité d'évaluation. En complément des éléments mis en avant dans le rapport d'évaluation, nous souhaitons apporter des précisions sur les points à améliorer ou ayant fait l'objet de recommandations.

- Les remarques du comité d'évaluation sur la nécessité d'augmenter le nombre de publications communes, de limiter l'activité d'enseignement des enseignants-chercheurs à leur charge statutaire et de renforcer l'équipe en personnel chercheur et technique font partie des priorités de l'équipe postulante qui travaille dans ce sens depuis plusieurs mois. Ces points avaient été identifiés et présentés au comité d'évaluation lors de la visite sur site.

- Pour les études sur le modèle animal de BPCO, notre équipe possède deux modèles expérimentaux chez la souris. Un modèle de BPCO induite par la fumée de cigarette et un modèle de BPCO induite par l'élastase. Le modèle à l'élastase est un modèle simple qui nous permettra de répondre rapidement aux objectifs scientifiques du projet. Le modèle à la fumée de cigarette nous permettra d'étudier plus spécifiquement la composante emphysémateuse de la BPCO. Ce modèle, d'utilisation plus contraignante, induira une priorisation de la Recherche de soutien en personnel technique.

- La présence d'un enseignant-chercheur en bio-informatique au sein de l'équipe est un atout. Ce chercheur est intégré depuis le début dans les démarches théoriques et expérimentales du projet actuel. Dans le projet présenté, le travail de modélisation moléculaire qui doit être développé afin d'identifier des antagonistes des peptides d'élastine représente une part importante du contrat à venir. Par ailleurs, les outils de modélisation développés seront élargis à d'autres études de design et, en particulier, à l'étude prédictive de la capacité des peptides d'élastine à interagir avec des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Je vous prie d'agréer, Mesdames, Messieurs, l'expression de mes sincères salutations.

Richard LE NAOUR
Porteur du Projet



Richard VISTELLE
Président de l'Université
de Reims

