



HAL
open science

Réponses cellulaires aux micro organismes pathogènes

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Réponses cellulaires aux micro organismes pathogènes. 2009, Université Paris-Sud. hceres-02032123

HAL Id: hceres-02032123

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032123v1>

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 d'évaluation

Unité de recherche :

Réponses cellulaires aux microorganismes
pathogènes

de l'Université Paris 11



Mars 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Réponses cellulaires aux microorganismes
pathogènes

de l'Université Paris 11



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

mars 2009



Rapport d'évaluation



L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Réponses cellulaires aux microorganismes pathogènes

Label demandé : UMR_S

N° si renouvellement :

Nom du directeur : Mme Isabelle BEAU

Université ou école principale :

Université Paris 11

Autres établissements et organismes de rattachement :

INSERM

Date de la visite :

17 Décembre 2008



Membres du comité d'experts



Président :

M. Pierre GOLSTEIN, Université Aix-Marseille 2

Experts :

Mme Isabelle VERGNE, University of New Mexico, Albuquerque, USA

Mme Flore ROZENBERG, Université Paris 5

M. Michel POPOFF, Institut Pasteur, Paris

Expert(s) représentant des comités d'évaluation des personnels (CNU, CoNRS, CSS INSERM, représentant INRA, INRIA, IRD...) :

M. Jean-Noel FREUND, CSS de l'INSERM

Observateurs



Délégué scientifique de l'AERES :

Mme Isabelle MARIDONNEAU-PARINI

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Dominique EMILIE, Représentant de l'Université Paris 11

Représentante des organismes tutelles de l'unité :

Mme Joseph LEROY-ZAMIA, Chargée de mission INSERM



Rapport d'évaluation



1 • Présentation succincte de l'unité

Il s'agit d'une demande de création d'Unité consécutive à la dissolution d'une Unité INSERM préexistante suite au départ de son Directeur. Cette unité est située sur le site de la faculté de Pharmacie de Paris 11.

Cette unité est constituée de :

- 4 enseignants-chercheurs tous MCF
- 2 chercheurs statutaires dont 1 CR1 et 1 DR1
- 1 chercheur post-doctorant
- 4 personnels ITA/IATOS dont 1 IR, 2 TR, 1 AJT
- 2 doctorants

Un seul membre de l'unité a obtenu son HDR. Deux chercheurs de l'équipe vont soutenir leur HDR au printemps 2009.

5 thèses ont été soutenues dans la période 2003-2008

Tous les chercheurs et enseignants-chercheurs de l'unité sont publiants : 6 sur 6

2 • Déroulement de l'évaluation

Le programme de la visite a été le suivant :

- Réunion à huis clos des membres du comité avec le DS de l'AERES
- Rencontre à huis clos des membres du comité avec le DS et le directeur de l'unité
- Présentation par le directeur de l'unité
- Présentations des deux projets de l'Unité par leurs responsables respectifs
- Réunion à huis clos du comité
- Rencontre avec les membres de l'unité et visite des locaux
- Réunion avec les tutelles de l'unité
- Réunion à huis clos des membres du comité avec le DS de l'AERES

3 • Analyse globale de l'unité, de son évolution et de son positionnement local, régional et européen

Cette demande d'unité résulte de l'éclatement inattendu de l'unité de recherche précédente fondée en 2006 suite au départ du directeur. La relative urgence de la situation a imposé une réorganisation majeure. Le projet scientifique, centré autour de l'autophagie en réponse aux agents pathogènes, est délibérément décalé par rapport aux sujets antérieurs de l'unité, tout en s'appuyant sur les compétences conceptuelles et technologiques reconnues, acquises dans l'unité précédente et lors de stages à l'étranger (thèse, stage post-doctoral).



La demande s'inscrit dans le cadre d'un IFR de site comprenant 1 unité de recherche Inserm et une dizaine d'équipes d'accueil universitaires. Le projet bénéficie du soutien appuyé des instances universitaires, qui se traduit par l'attribution d'un poste de MCF supplémentaire l'année prochaine.

L'équipe actuelle est constituée de jeunes chercheurs et MCF. Ces scientifiques ont bénéficié de la dynamique des Unités d'origine et des laboratoires étrangers dans lesquels ils ont complété leur formation au cours de stages post-doctoraux. Cette jeune équipe est en train de se positionner sur le plan national et international dans le domaine nouveau de l'autophagie. Pour cela, l'équipe a mis au point des outils pour l'étude de l'autophagie et a développé des collaborations avec d'autres laboratoires nationaux et étrangers, notamment avec ceux où les deux chefs de projet ont réalisé leurs stages post-doctoraux.

Le bilan de l'activité des membres de la nouvelle équipe dans leur Unité précédente pour la période 2003-2008 est d'un bon niveau avec 39 publications dont 16 avec un IF > 5, un dépôt de brevet, l'encadrement de 6 thèses, 11 étudiants en M1 M2, et 3 post-docs. Les résultats ont fait l'objet de présentations à 5 congrès internationaux et autres congrès nationaux. Cette activité a été soutenue par un contrat européen, un ACI, 2 contrats INSERM-industrie, et un contrat ANR en cours.

Le bilan des travaux antérieurs de l'unité centrés d'une part autour de l'autophagie et d'autre part autour de l'infection par le rotavirus, se traduit par une reconnaissance internationale certaine pour les partenaires de ce projet dans le domaine de l'infectiologie. Production scientifique sur 5 ans: 50 articles originaux et revues dans des revues du domaine (Infect Immun ; J Virol ; Mol Microbiol ; J Appl Microbiol ...) mais également généralistes (JBC ; Hum Mol Genet ; Cell Death Differ ; PNAS ; Plos One ...), dont 24 publications ou revues dans des journaux d'IF supérieur à 5.0, et 4 supérieur à 12 (dont la plupart liés au séjour post-doctoral de l'une des responsables de projet). 4 communications dans des congrès internationaux.

En terme de valorisation et de transfert (brevets, contrats industriels), l'unité a bénéficié de 2 contrats industriels (Inserm-Industrie, 2003-2005) et a déposé 1 brevet en 2004.

En terme de contrats et de participation à des réseaux nationaux et internationaux, l'unité a bénéficié de 3 contrats : un contrat européen (2001-2004), un ACI (2003-2006) et un contrat ANR en cours (2007-2009)

Le groupe de recherche utilise régulièrement la plateforme d'imagerie ainsi que l'animalerie situées sur le site. De plus, le développement de liens avec la plateforme de protéomique et les ressources apportées par le pôle de chimie est en cours et pris en ligne de compte dans les projets.

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Le thème central du projet présenté par la jeune équipe est l'autophagie, sous deux approches distinctes, l'une virologique, l'autre basée sur les toxines bactériennes.

L'axe virologique est soutenu par 2 MCF, 1 ingénieur de recherche, 1 post-doc, et 1 doctorant, et concerne deux types de virus HSV1 et CMV. L'objectif est d'identifier les voies de signalisation induites par ces virus conduisant à l'autophagie et à analyser les conséquences de l'autophagie et de la mort cellulaire dans l'infection virale. Les scientifiques de cette équipe ont les compétences et les outils pour développer cette thématique. De plus ils ont des collaborations avec d'autres laboratoires, notamment le laboratoire de stage post-doctoral. Le sujet sur HSV1 est très compétitif mais cette équipe a une avance certaine dans le domaine du CMV, et des résultats très prometteurs et originaux sont attendus.

L'axe des toxines bactériennes est conduit par 1 CR1 INSERM, 2 MC, 1 post-doc et 1 doctorant avec le concours d'un DR1, ancien Directeur de l'UMR510 qui restera en activité pendant encore au moins deux ans avant le départ à la retraite. Cet axe concerne essentiellement les toxines Sat (secreted autotransporter toxin) de E. coli qui induisent une autophagie dans des cellules en culture, mais aussi une modification du cytosquelette d'actine, altération des jonctions intercellulaires, vacuolisation, et mort cellulaire. L'objectif est d'analyser la signalisation induite par ces toxines conduisant à l'autophagie et l'influence de ce processus sur les autres altérations cellulaires. En collaboration avec d'autres laboratoires, il est prévu l'analyse d'autres toxines apparentées de la famille des SPATES (Serine Protease AutoTransporter). Ce sujet est novateur et original dans le domaine des toxines. L'équipe démarre ce nouveau sujet. Elle possède les outils de base pour l'étude de



l'autophagie et bénéficie d'une solide expérience dans l'étude des adhésines Afa/Dr de *E. coli* qui a été développée dans l'ancienne UMR756/510. Une étroite interaction avec le groupe de virologie devrait permettre d'analyser les mécanismes de l'autophagie de façon complémentaire par ces deux approches.

Le projet correspond à une ré-orientation importante de la thématique de l'unité dans la mesure où le sujet sur le rotavirus est abandonné au profit de l'étude de l'impact des agents pathogènes viraux (CMV et HSV) et bactériens sur l'autophagie. Ce projet est original et cohérent. Le sujet sur les virus est plus avancé que celui sur les bactéries. Néanmoins, la stratégie affichée par l'équipe est clairement de partager les outils moléculaires et cellulaires, ce qui devrait faire avancer le projet de façon équilibrée. Prospective et stratégie sont maintenant élaborées par la génération d'après par rapport aux responsables initiaux.

5 • Analyse de la vie de l'unité

Les deux groupes, virologie et toxines bactériennes, sont très interactifs entre eux, échanges de protocoles techniques, de réactifs, maintien des lignées cellulaires. Ils organisent des réunions de laboratoire communes tous les quinze jours sur des présentations de résultats ou des analyses d'article. Il y a des séminaires internes et externes réguliers.

Mis à part 1 DR1 dont le départ en retraite est programmé au cours du prochain quadriennal, l'équipe est globalement jeune puisqu'elle comprend comme chercheurs 1 CR1 de 40 ans et 4 MCF de 34, 35, 42 et 58 ans. L'attribution d'un poste supplémentaire de MCF est assurée par l'université l'année prochaine.

Les scientifiques, notamment les Directeurs précédents de laboratoire participaient à de nombreux congrès nationaux et internationaux et faisaient des comptes-rendus réguliers aux autres personnes du laboratoire. Les étudiants participent à au moins un congrès par an et sont sollicités à présenter leurs résultats.

6 • Conclusions

Le projet de recherche est original et s'inscrit dans un champ de recherche très prometteur visant à comprendre comment l'autophagie en réponse aux virus et aux toxines bactériennes module l'activité des agents pathogènes et interfère avec les phénomènes d'apoptose ou de survie cellulaire. Il s'articule sur deux modèles principaux, viral d'une part (Cytomégalovirus et Herpes virus) et bactérien d'autre part (toxines SAT de *E. coli*). Ce projet est prometteur quant à l'amélioration des connaissances sur ces processus cellulaires et quant à des applications potentielles dans le traitement des affections dues à ces agents. De plus, l'autophagie est un champ de recherche relativement nouveau et en pleine expansion. Les deux projets scientifiques proposés sont d'un intérêt majeur dans la compréhension des relations entre l'autophagie et les maladies infectieuses avec un potentiel d'ouverture de nouvelles pistes thérapeutiques. En particulier le projet sur les herpes virus est novateur et ambitieux, et son responsable a prouvé sa capacité à mener et diriger la recherche avec une grande vitalité et productivité. Il s'agit d'une des rares équipes en France développant une recherche de qualité sur les virus de la famille des herpes viridae, dans un domaine émergent (autophagie), avec d'éventuelles applications (thérapeutiques). Cependant, l'équipe n'est formée que par un enseignant-chercheur ayant de lourdes tâches d'enseignement, et une post-doctorante non statutaire. Le recrutement d'un chercheur temps plein serait certainement un facteur clé de la réussite future du projet. En outre, il faudra veiller dans le domaine de la virologie à faire les choix stratégiques adéquats vis-à-vis des études menées sur CMV ou HSV, respectivement, pour éviter la confrontation directe avec les laboratoires étrangers concurrents et ainsi préserver l'originalité du travail.

Les bases sur lesquelles repose le projet général sont actuellement plus solides dans le domaine de la virologie que dans celui de la bactériologie car ce dernier sujet n'a débuté qu'il y a quelques mois. Néanmoins, les données préliminaires et le partage des outils devraient assurer le développement parallèle des deux sous-thèmes du projet.



L'éclatement de l'unité précédente a imposé la ré-organisation rapide de la structure basée sur une réflexion scientifique visant à proposer un projet de recherche original et concurrentiel. Cet objectif est atteint. Néanmoins, il est souhaitable de poursuivre l'intégration des sous-thèmes de virologie et de bactériologie pour renforcer la cohésion thématique et développer un axe fort autour de l'autophagie en abordant chacune des questions posées à l'aide des modèles viraux ou bactériens les plus appropriés.

— Points forts :

- Dynamisme et expertise
- Cette petite équipe développe un projet novateur et ambitieux, à l'interface biologie cellulaire - microbiologie, sur les relations que nouent les micro-organismes pathogènes avec les processus cellulaires d'autophagie. L'équipe est enthousiaste et dynamique. Cette équipe constituée de jeunes chercheurs, maîtres de conférence, personnel technique et étudiants, est très motivée et enthousiaste de reformer une nouvelle structure et de démarrer de nouveaux projets ambitieux
- Elle semble soudée avec un fort souhait de poursuivre le travail déjà engagé, et une complémentarité dans les diverses tâches du laboratoire, et dans les expertises scientifiques indispensables. En particulier le projet herpesvirus bénéficie de collaborations avec plusieurs laboratoires d'excellence en virologie, et possède tous les outils nécessaires à l'étude des systèmes modèles envisagés. L'équipe actuelle a acquis une expertise avérée en virologie, cultures cellulaires, dans des domaines de biologie cellulaire tels que caractérisation de l'autophagie et de l'apoptose, ainsi que dans l'étude de facteurs d'attachement bactériens.
- L'équipe est installée dans des locaux dévolus, et les espaces, équipements et l'accès aux plateformes communes permettent la réalisation de tous les aspects du projet. Elle dispose de locaux et d'équipements adaptés à leur activité, et elle bénéficie des plateformes du site, notamment en microscopie confocale et protéomique leur permettant de mener à bien leurs sujets de recherche. Il faut noter que l'Université soutient ce projet d'équipe émergente par un recrutement prochain de MCF.

— Points à améliorer :

- Rayonnement international et national: se faire mieux connaître, par publications et participation à des meetings;
- L'équipe sera composée à terme d'un seul chercheur statutaire et d'enseignants-chercheurs : nécessité absolue de recruter des chercheurs temps plein, et d'augmenter le nombre d'HDR et de thésards;
- Le Directeur de l'Unité demandée n'a pour l'instant que peu d'expérience de la direction d'une équipe de recherche sur le plan scientifique ou sur le plan administratif, n'a qu'une connaissance récente des domaines scientifiques concernés, et ne bénéficie pour l'instant que de peu de reconnaissance nationale ou internationale;
- Nécessité probable de recentrer ou présenter les différents aspects du projet autour de la thématique « biologie cellulaire -autophagie », en envisageant les micro-organismes comme autant d'outils permettant d'analyser les différentes étapes du processus cellulaire étudié. Une plus grande intégration des deux aspects de recherche proposés sur le thème central de l'autophagie et de ses mécanismes de régulation permettrait une meilleure visibilité et attractabilité de cette équipe et devrait concourir à une meilleure efficacité, notamment en terme de publications. Par ailleurs, un recrutement de chercheur(s) consoliderait cette jeune équipe.

— Recommandations :

- Recrutement d'un chercheur à 100% ou post-doctorant et d'étudiants en thèse. Arriver à bien structurer le groupe suite à l'éclatement de l'U756 en maintenant la cohésion thématique et en évitant la dispersion des sujets. L'importance et la nouveauté du sujet sur l'autophagie, aussi bien sous l'aspect virologique que des toxines bactériennes, méritent de soutenir cette équipe. L'originalité de cette thématique soutenue par de jeunes chercheurs dynamiques devrait aboutir à des résultats pertinents dans la prochaine période.



- Le Comité de visite se permet d'émettre un voeu très affirmé: il s'agit ici, scientifiquement, d'une équipe dynamique et prometteuse, dans un domaine émergent (autophagie et agents infectieux) encore peu exploré en France et ailleurs. Si pour des raisons organisationnelles, il n'était pas possible de créer dès à présent l'Unité INSERM demandée, il serait extrêmement souhaitable que l'équipe puisse néanmoins poursuivre et développer sa recherche, avec un soutien par exemple sous forme d'EA.

Note de l'unité	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	B	B	A	A



Le Président de l'Université Paris-Sud 11

à

Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des unités de recherche
AERES
20, rue Vivienne
75002 Paris

Orsay, le 7 avril 2009.

N/Réf. : 92/09/GCo/LM/LS

Objet : Rapport d'évaluation d'unité de recherche
N° S210001377

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le vingt trois mars dernier, le rapport d'évaluation de l'unité de recherche « Réponses cellulaires aux micro-organismes pathogènes » - UMR S 756, et je vous en remercie.

L'université prend bonne note de l'appréciation et des suggestions faites par le Comité.

Les points à améliorer seront discutés avec le directeur d'unité dans un esprit constructif pour l'avenir de la recherche à l'université.

Vous trouverez en annexe les éléments de réponse de madame Isabelle BEAU, Directrice de l'unité de recherche.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de ma sincère considération.

Guy COURRAZE
Président



P.J. : Commentaires de Mme BEAU

INSERM UMR-S 756
Signalisation et Physiopathologie
des Cellules Epithéliales
Dir. P. Codogno

Institut national de
la santé et de la recherche médicale

Réf : EVAL-0911101C-S2100012377-UR-RPRELIM

Réponse au rapport du comité de l'AERES

Demande d'unité mixte Inserm/Université Paris-Sud 11: Réponses cellulaires aux microorganismes pathogènes

Nous remercions le Président ainsi que les membres du Comité d'évaluation AERES de leur appréciation globalement très positive sur le bilan de notre activité et sur notre projet. Nous les remercions également de la pertinence de leurs remarques et de leurs vœux concernant l'avenir de notre structure. Nous tenons ici à apporter des éléments de réponse sur les points à améliorer.

Rayonnement international et national : Comme le souligne le Comité, nous avons une reconnaissance internationale établie dans le domaine infectieux intestinal. Concernant notre projet, nous tenons à indiquer que nous avons débuté les travaux sur « autophagie et cytomégalovirus » en 2006, et ceux sur « autophagie et toxines SPATEs d'*Escherichia coli* » en 2008. Il est évident que nous sommes nouveaux dans le domaine du rôle de l'autophagie dans le processus infectieux. Cependant, nous tenons à souligner que la thématique « autophagie et virus » a reçu le soutien financier d'une ANR MIME en 2007, et que nous avons rapidement publié sur le sujet. Par ailleurs nous avons participé à des congrès internationaux et nationaux dans le domaine (CMV 2007, Gordon Research Conferences « Autophagy in stress, development and disease » 2008, International Herpesvirus Workshop 2008)

Cette année nous participerons également à plusieurs meetings internationaux, à Rome sur autophagie et maladies infectieuses, au Japon au 5^e International Symposium sur l'autophagie qui se déroulera en septembre et à différents congrès de Microbiologie. Un de nos doctorants vient également d'être accepté à la Gordon Research Conferences en Virologie.

Renforcement de l'équipe : Nous remercions le Comité pour ses recommandations stratégiques concernant les actions à mener pour développer notre jeune Unité en termes de personnel. Comme cela est indiqué dans le rapport, un recrutement de MCF est prévu en 2010. Par ailleurs, le cadre d'une Unité mixte Inserm Paris 11 devrait être propice pour proposer à des chercheurs statutaires Inserm de nous rejoindre et pour recruter un post-doctorant de qualité que nous pourrions présenter dans le futur proche pour un recrutement à l'Inserm.

Deux des membres de l'Unité soutiendront leur HDR cette année, ce qui permettra de recruter des doctorants. Pour cela, nous avons fait plusieurs demandes de bourses doctorales notamment à la région Ile de France et à l'école doctorale Innovation thérapeutique de Paris 11.

Le directeur d'unité : Je tiens à signaler que dès mon arrivée dans l'unité (U510 à l'époque) en 2002, j'ai porté le projet Rotavirus avec succès comme le souligne le Comité (2 Cellular Microbiology 2004 et 2007, 1 Journal of Virology 2007, 1 commentaire éditorial dans Nature Review Microbiology 2007). Dans ce cadre, j'ai animé un groupe composé d'un ingénieur de recherche et de deux étudiants.

D'autre part, j'ai déjà acquis des concepts de l'autophagie en contribuant à une publication sur l'autophagie en 2008 (Cell Death Differ) et à la rédaction d'un article de synthèse dans une revue internationale de qualité (Trends in Cell Biology).

Recentrage de la thématique : Le projet que nous proposons est déjà un projet recentré puisqu'il a nécessité le changement de thématique d'une partie des membres de l'unité et que nous partageons des outils moléculaires et cellulaires communs pour les axes virus et toxines bactériennes. Comme le note le comité, ce projet est novateur et nous a permis d'acquérir une certaine expertise dans un champ de recherche peu couvert en France, y compris à l'Inserm, et à l'étranger. Il nous semble donc important de préserver cette originalité thématique sur le rôle de l'autophagie au cours des pathologies infectieuses et d'y consolider notre positionnement. Cette approche devrait nous permettre de mieux comprendre la pathogenèse du CMV et d'explorer de nouvelles pistes thérapeutiques dans le traitement du CMV chez les patients greffés. D'autre part, notre projet sur SPATEs et autophagie est une nouvelle voie de recherche pour comprendre le rôle d'une composante bactérienne dans le développement des maladies inflammatoires chroniques intestinales.

Chatenay-Malabry, le 25 Mars 2009



Isabelle Beau
CRI Inserm