



HAL
open science

Substitut du sang et pathologie de la polymérisation des protéines

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Substitut du sang et pathologie de la polymérisation des protéines. 2009, Université Paris-Sud. hceres-02032129

HAL Id: hceres-02032129

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032129v1>

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 :

Substitut du sang et pathologie

de la polymérisation des protéines

de l'Université Paris 11



février 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Substitut du sang et pathologie

de la polymérisation des protéines

de l'Université Paris 11



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

février 2009



Rapport d'évaluation

L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Substitut du sang et pathologie de la polymérisation des protéines

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement : U779

Nom du directeur : M. Michael MARDEN

Université ou école principale :

Université Paris 11

Autres établissements et organismes de rattachement :

INSERM

Date de la visite :

13 Février 2009



Membres du comité d'évaluation

Président :

Mme Carole BEAUMONT, Université Paris 7

Experts :

M. Luc DOUAY, Université Paris 6

M. Jacques ELION, Université Paris 7

Expert représentant des comités d'évaluation des personnels:

M. Jacques MAGDALOU, représentant des CSS de l'INSERM

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Bernard LEVY

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

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

Représentantes des organismes tutelles de l'unité :

Mme Catherine LABBE-JULLIE, représentante de l'INSERM

Mme Annick SALINI, représentante de l'INSERM



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

Cette unité est constituée de 16 membres dont :

- 7 chercheurs, dont un DR1 émérite
- 1 enseignant-chercheur : PU-PH
- 3 doctorants, tous financés : 1 MRT, 1 DGA, 1 Association
- 2 ingénieurs
- 3 techniciens et personnels administratifs

Parmi les chercheurs et enseignants-chercheurs de l'unité :

- 5 ont une HDR dont 2 encadrent des doctorants
- aucun ne bénéficie d'une PEDR
- 7 sont publiants : 7 sur 8

3 thèses ont été soutenues au cours des 4 dernières années (durée moyenne : 3.5 ans).

2 • Déroulement de l'évaluation

Le comité a obtenu tous les renseignements qu'il souhaitait; le programme de la visite a été bien préparé et respecté. Les experts ont pu rencontrer successivement les chercheurs, les ITA et les étudiants et avoir, avec eux, des échanges fructueux. Les membres de l'unité ont parlé librement, visiblement sans aucune contrainte.

Déroulement de la visite

- 10h00 Réunion entre les membres du comité, le délégué scientifique de L'AERES et le directeur
- 10h45 Présentation du bilan et du projet de l'unité par le directeur
- 12h00 Questions et discussion avec les membres de l'unité
- 12h30 Déjeuner
- 14h00 Visite des locaux de l'unité
- 15h00 Réunions avec :
 - les étudiants, doctorants et post-doctorants
 - le personnel ITA et IATOS



- o les chercheurs de l'unité

15h30 Réunion du comité avec les représentants de l'Inserm et de l'Université Paris 11

16h00 Réunion du comité et du délégué scientifique de l' AERES

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

Analyse du bilan de l'unité :

Le thème de recherche de l'unité est centré sur l'élaboration d'un substitut du sang à base d'hémoglobine, sur l'étude structurale d'hémo protéines (neuroglobine, chaperon de la chaîne alpha globine) et sur l'étude de pathologies rares du globule rouge.

Afin d'élaborer un substitut du sang à base d'hémoglobine, l'équipe a étudié la régulation de l'affinité pour l'oxygène, la stabilité de la molécule et son taux d'oxydation. Elle a réalisé des études de faisabilité de l'expression de l'hémoglobine par la levure et les plantes. Deux nouvelles stratégies pour accroître la taille du transporteur vis-à-vis du tétramère d'hémoglobine sont en cours d'évaluation (formation d'un octamère et couplage à des nanoparticules). Les études de biophysique et de biochimie structurale ont été également appliquées à d'autres protéines telles que la neuroglobine, exprimée dans la rétine, et à la protéine chaperonne impliquée dans la structuration et la stabilisation de la chaîne alpha globine. Enfin, la contribution de l'équipe à la connaissance de pathologies rares du globule rouge et l'identification des gènes en cause a été importante, particulièrement en ce qui concerne la stomatocytose et la dysérythropoïèse congénitale de type I.

Il s'agit d'une unité monothématique, monoéquipe. On note cependant qu'il existe d'une part une recherche en génétique humaine menée par un PU-PH, jusqu'alors en articulation avec le Service d'Hématologie de l'Hôpital Kremlin-Bicêtre, et en collaboration avec plusieurs équipes étrangères, et d'autre part une recherche structurale sur différentes hémo protéines initiée et dirigée par le directeur de l'unité et mise en oeuvre par les différents chercheurs. Les chercheurs travaillent vraiment en équipe, chacun étant maître d'oeuvre sur un sujet mais participant largement au travail des autres. Les collaborations sont particulièrement fructueuses autour de l'utilisation d'un appareillage de biophysique très élaboré (dichroïsme circulaire, diffraction dynamique de la lumière combinée ou non à la FPLC, spectroscopie de fluorescence résolue dans le temps, photolyse à flash, stopped flow...)

L'équipe a publié 44 articles dans des journaux à comité de lecture. Il convient de distinguer les 20 publications du PU-PH responsable des travaux de génétique dans des revues d'Hématologie (Blood, Eur J Haematol, Br J Haematol, Haematologica) des 24 publications des chercheurs de l'équipe, très souvent en collaboration avec d'autres laboratoires, publiées dans des journaux de bon niveau de biochimie (J Biol Chem, FEBS J, Biochim Biophys Acta) ou de biophysique (Biophys J, Protein Eng Des Sel, Int J Pharm). Seul le PU-PH a écrit des articles de synthèse sur invitation.

Evolution au cours du précédent mandat (objectifs, techniques, personnel..)

L'équipe a bénéficié de financement de la DGA, particulièrement intéressée par le développement des substituts du sang. Ce financement a permis en particulier d'acquérir un système qui combine la FPLC et un détecteur à diffusion de lumière multi-angles qui permet de déterminer la taille et la géométrie de particules complexes. Cet appareillage a permis d'accélérer la mise au point des nanoparticules basées sur des copolymères afin d'adsorber l'hémoglobine et d'augmenter son efficacité. Ce contrat a servi également à payer un Doctorant.

Un jeune chercheur de 34 ans, visiblement prometteur, a été recruté en 2005 sur un poste de CR2 INSERM, après une formation en biophysique et un stage dans une start-up.

L'unité n'a pas eu de post-doctorants ces dernières années.



Parmi les anciens thésards, deux sont actuellement en stage post-doctoral, l'un en France et l'autre à l'étranger. Le troisième travaille dans le Service d'hématologie biologique de l'Hôpital Robert Debré et bénéficie d'un poste de MCU-PH.

Analyse du projet, stratégie, prise de risque, adaptation aux compétences et aux forces de l'unité...

Les projets de l'unité s'inscrivent en droite ligne des travaux en cours. Ils portent sur l'amélioration de substituts du sang à base d'hémoglobine et sur l'utilisation de méthodes de biophysique de pointe et pertinentes. Ces technologies sont également utilisées à l'étude d'autres protéines impliquées dans les échanges gazeux ou dans le transfert d'électrons. La mise au point d'un dosage biologique de la chaîne alpha globine libre, basé sur l'interaction avec la protéine chaperonne AHSP, dans les globules rouges de patients béta-thalassémiques est actuellement en cours, avec l'intérêt potentiel de constituer un indice de sévérité chez ces patients. Le projet du PU-PH qui part à la retraite d'ici trois ans est d'assurer la transmission de son savoir-faire et de son expérience dans le domaine des pathologies rares du globule rouge et dans l'utilisation des cohortes de patients qu'il a établies.

Le développement des substituts sanguins représente une prise de risque non négligeable. Cependant, ce projet est encadré par un contrat DGA avec des étapes bien prédéfinies. La première application ciblée sur le développement d'un substitut utilisable par l'armée comme élément de « survie » semble raisonnable. L'abandon ou la poursuite du sujet sera décidé dans trois ans en fonction des résultats obtenus aux différentes étapes.

L'investissement technologique, en particulier vers le développement des nanoparticules pourra bénéficier à d'autres applications pharmacologiques, particulièrement dans le domaine du cancer.

Le projet est basé sur des approches biophysiques originales que l'équipe maîtrise parfaitement, et pour lesquelles elle dispose d'un appareillage particulièrement adapté.

L'équipe a développé de nombreuses collaborations nationales et internationales. Elle a fait partie d'un réseau européen sur la neuroglobine. Ces collaborations ne sont pas formalisées ; on ne signale pas, en particuliers, de contrats européens, de financements par l'ANR etc.

4 • Analyse de la vie de l'unité

— En termes de management :

De l'avis général, le directeur est très présent et toujours disponible pour discuter des projets ou des résultats. Il y a peu de hiérarchie dans l'unité. Le premier signataire d'un article est celui qui a réalisé le plus gros travail, que ce soit un chercheur ou un ITA. Le temps de travail de chacun est imposé par les expériences à réaliser plutôt que par des contraintes horaires fixes.

— En termes de ressources humaines :

Tout le personnel de l'unité assiste à la réunion de laboratoire hebdomadaire. Il n'y a pas d'entretien annuel d'évaluation mais les échanges faciles et permanents avec le directeur semblent suffisants. L'accès aux formations est possible sur demande. La formation peut aussi s'acquérir facilement au sein de l'unité par échange de technicité ;

L'ambiance semble excellente et les discussions faciles entre les différents membres de l'équipe.



5 • Conclusions

— Points forts :

Cette unité dispose d'une compétence peu répandue en matière d'étude conformationnelle de différentes protéines (neuroglobine, AHSP, prion) et de suivi des cinétiques d'échanges gazeux médiés par certaines de ces protéines. Elle possède un appareillage de biophysique sophistiqué et une bonne maîtrise de l'application de ces techniques. Elle se consacre notamment à un projet original, et à risque, en matière de substitut de globules rouges.

Cette unité est très soutenue par l'Université Paris 11. Celle-ci a pour projet de développer un pôle fort biologie-santé sur le plateau de Saclay, qui devra s'appuyer sur les unités de l'UFR de médecine, et en particulier sur cette unité. Cette dernière se trouve alors avoir un rôle stratégique fort à jouer.

— Points à améliorer :

Les projets pour les quatre prochaines années, leurs perspectives, leur originalité ainsi que leur place dans le contexte de compétition internationale, particulièrement pour le développement des substituts du sang, auraient gagné à être présentés avec plus de détails.

L'interface avec la clinique doit être améliorée.

— Recommandations :

Cette unité doit définir plus clairement les buts à atteindre et les limites qu'elle ne souhaite pas dépasser dans son engagement dans des projets à risque. Les chercheurs, et en particulier les plus jeunes, devraient être mis à contribution de façon plus manifeste dans l'élaboration et la rédaction des projets, et non pas se réfugier frileusement derrière un porteur d'unité très présent. Ils doivent plus s'impliquer dans des demandes de financement de type ANR ou projets européens. L'Université Paris 11 leur recommande de s'inscrire dans une autre Ecole Doctorale qui s'intitule « Innovation thérapeutique : du fondamental à l'appliqué ». Le comité partage cet avis ; les projets de recherche seraient sans doute plus attractifs auprès des étudiants de cette ED qu'auprès de ceux d'une ED plus biologique. En effet, le nombre de Doctorants est faible par rapport au nombre d'HDR, au regret des chercheurs eux-mêmes. L'unité devrait aussi recruter un ou plusieurs post-doctorants.

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	A	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. : 97/09/GCo/LM/LS

Objet : Rapport d'évaluation d'unité de recherche
N° S2100012388

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le seize mars dernier, le rapport d'évaluation de l'unité de « Substitut du sang et pathologie de la polymérisation des protéines » - UMR S 779, 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.

Celui-ci signale simplement que depuis la visite du comité, une publication d'importance est sortie permettant de considérer que tous les chercheurs de l'unité sont « publiant ».

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

Guy COURRAZE
Président

