Polykétide et virulence chez les mycobactéries

Rapport Hcéres

▶ **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Polykétide et virulence chez les mycobactéries. 2009, Université Paris Descartes, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02032188

HAL Id: hceres-02032188

https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032188

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 :

Analyse génétique de l'enveloppe mycobactérienne

de l'Université Paris 5

Janvier 2009

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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Analyse génétique de l'enveloppe mycobactérienne

de l'Université Paris 5

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 : Analyse génétique de l'enveloppe mycobactérienne

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement :

Nom du directeur : M. Jean-Marc REYRAT

Université ou école principale :

Université Paris 5

Autres établissements et organismes de rattachement :

INSERM

Date de la visite :

7 Janvier 2009

Membres du comité d'experts

Président :

M. Eric OSWALD, ENVT, Toulouse

Experts :

M. Sébastien GAGNEUX, NIMR, Londres

M. Laurent KREMER, Université Montpellier 2

M. Alain BAULARD, Institut Pasteur, Lille

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

M. Thierry NAAS, représentant des CSS de l'INSERM

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

Mme Isabelle MARIDONNEAU-PARINI

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

Mme Christine TUFFEREAU, INSERM

Représentants des organismes tutelles de l'unité :

M. Bruno VARET, Université Paris 5

M. Paul KELLY, Université Paris 5

Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

Cette demande « unité » monoéquipe monothématique intitulée « Analyse génétique de l'enveloppe mycobactérienne » est le résultat de la scission d'une des trois équipes qui constituaient jusqu'à présent l'UMR570 INSERM-faculté de médecine Paris 5/Necker. Elle est dirigée par un chercheur INSERM qui a récemment été promu au grade de directeur de recherche.

L'unité est constituée de 8 personnes dont :

- 1 chercheur: DR INSERM
- 2 postdoctorants
- 2 étudiants en thèse
- 1 technicien

L'unique chercheur statutaire du laboratoire est publiant et titulaire d'une HDR.

2 • Déroulement de l'évaluation

L'évaluation s'est déroulée le 7 janvier 2009 de 9h00 à 13h00 à la faculté de médecine de Necker selon le programme prévu : rencontre avec le responsable d'équipe à huis clos, puis présentation par le responsable du bilan scientifique et du projet de recherche devant l'ensemble du personnel. Rencontre à huis clos avec les personnels statutaires et non statutaires. Rencontre à huis clos avec les tutelles. Réunion à huis clos des membres du comité avec le délégué scientifique de l'AERES.

La bonne organisation de la matinée d'évaluation a permis au comité de travailler efficacement. Le comité a apprécié l'exposé oral qui a bien complété le document écrit. Les discussions à huis clos avec les tutelles ont aussi permis d'éclaircir le comité sur les démarches entreprises, pour rejoindre le Centre de Recherche des Cordeliers.

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

L'unité est reconnue internationalement en mycobactériologie (publications, brevets, coédition d'un ouvrage publié par l'ASM sur l'enveloppe des mycobactéries). Les publications de l'équipe paraissent dans les bons journaux spécialisés du domaine, et la réputation internationale est très bonne. Le responsable d'équipe maîtrise la génétique moléculaire des mycobactéries et a en outre acquis une compétence en bio-informatique. Il a su développer un vaste réseau de collaborations nationales et internationales qui lui permet d'avoir les compétences complémentaires pour mener à bien ses projets.

L'unité s'est fait connaître en travaillant sur M. smegmatis une mycobactérie non pathogène à croissance rapide. L'équipe a su au cours des quatre dernières années décrypter partiellement la voie de biosynthèse des glycopeptidolipide (GPLs) chez M. smegmatis. Cette étude a permis d'aborder des questions scientifiques importantes pour la compréhension de l'élaboration de l'enveloppe des mycobactéries d'intérêt médical, et ce, avec des moyens financiers et d'infrastructure beaucoup moins importants qu'avec un modèle pathogène. Il a néanmoins été régulièrement conseillé à cette équipe de ne pas se limiter au modèle mycobactérien non pathogène de M. smegmatis.

L'unité évolue maintenant vers l'étude de M. abscessus. C'est une mycobactérie récemment individualisée qui est à l'origine d'infections pulmonaires sévères, parfois fatales, chez les jeunes patients atteints de mucoviscidose, et particulièrement difficiles à traiter du fait de la polyrésistance de M. abscessus aux antibiotiques. Si la relevance médicale est acquise, il convient de rappeler que cette mycobactérie ne compte pas parmi les quatre bactéries (Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, et Burkholderia cepacia) qui sont responsables de la majorité des infections chez des patients où l'accumulation de mucus crée un environnement favorable pour la colonisation de l'arbre respiratoire par de nombreux pathogènes opportunistes. Il n'en reste pas moins que l'étude de M. abscessus est médicalement et scientifiquement intéressante pour plusieurs raisons : ce germe présente une niche de virulence finalement extrêmement étroite, il est particulièrement résistant aux traitements antimycobactériens classiques et c'est un pathogène « émergent » de plus en plus souvent isolé (et aussi recherché) chez les patients atteints de mucoviscidose.

Du point de vue de la compétition internationale, cette unité semble être parmi les premières à pouvoir surmonter des difficultés techniques majeures dans l'étude de M. abscessus. Ainsi, l'unité annonce avoir mis au point des techniques de recombinaison homologue permettant la genèse de mutants chromosomiques. Au niveau national, il semble qu'il y ait plus complémentarité que compétition avec la principale équipe française travaillant sur M. abscessus (« Laboratoire physiopathologie et diagnostic des infections microbiennes » de l'hôpital Raymond Poincaré à Garches) qui dispose des données non encore publiques de séquence du génome de M. abscessus (projet Genoscope initié par l'équipe de Garches et le laboratoire « Génome et Informatique » d'Evry) et envisage de les transmettre à l'équipe de Necker. En outre, l'équipe évaluée pourrait aussi disposer des microarrays correspondantes et disponibles à l'Institut Pasteur.

L'équipe a une vingtaine de publications de 2004 à 2008 : revues, articles scientifiques ou chapitres de livre. Les articles scientifiques sont publiés dans des journaux à comité de lecture (J. Bact, Genome Biol., JBC, NAR, Mol. Microbiol., BMC Evol Biol., Vaccine, JCI, etc.). L'équipe a aussi déposé un brevet sur l'exploitation d'un lipide mycobactérien comme outil de diagnostic. Les publications avec les plus forts facteurs d'impact (IF de 5 à 6.5) dans lesquelles l'équipe est maître d'oeuvre sont dans « Genome Biology », « Trends in Microbiology » (une revue), et « Molecular Microbiology ». Ces deux derniers journaux figurent parmi les meilleurs de la spécialité.

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

L'étude de M. smegmatis a permis à cette équipe d'aborder des questions scientifiques essentielles pour la compréhension de l'élaboration de l'enveloppe des mycobactéries d'intérêt médical, et ce avec des moyens financiers et d'infrastructure beaucoup moins conséquents qu'avec un modèle pathogène. L'outil de départ d'un apparent « minimalisme », faisait appel à un simple test phénotypique par coloration pour identifier des mutants de M. smegmatis affectés dans l'élaboration de sa paroi. Cette approche a été génératrice de résultats intéressants puisqu'elle a permis d'identifier des gènes impliqués dans les trois grands aspects relatifs à la synthèse des GPL : la biosynthèse, la régulation et l'export de ces produits. Ces travaux ont été publiés sous forme d'articles ou de revues et ont aussi permis à l'équipe de déposer un brevet sur l'exploitation d'un lipide mycobactérien comme outil de diagnostic.

L'équipe oriente maintenant ses recherches sur M. abscessus une mycobactéries à croissance rapide qui est responsable d'infections sévères chez les patients atteints de mucoviscidose. L'équipe propose deux grands axes de recherches :

L'étude des GPL : il existe effectivement une corrélation étroite entre GPL et virulence chez cette bactérie. Les infections les plus sévères semblent dues à des souches particulières ayant un aspect dit « rugueux ». Cette « rugosité » accrue est vraisemblablement due à des modifications de composition chimique de leur surface. Cependant, il est important de garder à l'esprit que la virulence de M abscessus est augmentée chez les souches faiblement productrices de GPL. On pourrait donc résumer naïvement la situation en disant que le GPL est un facteur « d'avirulence ». Ce phénomène est intéressant en soit mais il pourrait aussi donc être une voie sans issue du point de vue de la compréhension du mécanisme de virulence de cette bactérie. L'équipe est cependant consciente de ce risque.

L'étude des pks : il est intéressant de noter que plusieurs pks-genes de cette bactérie n'ont pas d'homologue dans les bases de données actuelles. Leur étude est donc parfaitement justifiée de ce point de vue. La capacité qu'ont ces molécules à moduler la réponse immunitaire pourrait s'avérer intéressante pour la compréhension de la virulence limitée de cet organisme.

Si le projet scientifique est clair, les aspects administratifs et organisationnels du devenir de l'équipe ne le sont pas. Il n'a pas été possible d'avoir une réponse claire sur les modalités d'accueil au Centre de Recherche des Cordeliers. Le responsable d'équipe a néanmoins réaffirmé son désir de rejoindre ce centre. A ce stade, il n'est pas possible d'évaluer s'il y a adéquation entre les besoins de l'équipe et les possibilités techniques et structurelles du centre. En outre, le responsable de ce centre n'a pas souhaité préciser officiellement sa position quant à l'accueil de l'équipe, en argumentant qu'il ne prendrait sa décision qu'à la lecture du rapport de l'AERES. Dans l'hypothèse d'une décision négative de la direction du CR Cordeliers, il a été assuré que l'équipe pourrait rester à Necker.

5 • Analyse de la vie de l'unité

— En termes de management :

Le responsable a d'abord animé un groupe « avenir » pendant 4 ans, puis une équipe au sein de l'U570 depuis 2007. Il a donc montré ses capacités à diriger une telle structure de recherche. Les discussions avec l'ensemble du personnel montrent que les relations humaines sont bonnes dans l'équipe. La dimension de l'équipe reste cependant modeste avec un unique chercheur statutaire. Sur le plan financier, l'équipe a obtenu divers contrats nationaux et internationaux (Europe, Inde) qui lui permettent de mener à bien ses projets.

— En termes de ressources humaines :

L'équipe est petite et tourne autour des deux statutaires (DR et ITA). Le devenir et la promotion du personnel sont bien pris en compte. La formation des thésards est très bonne : prix « Chancellerie des Universités de Paris », Jean Schneider, 2006, prix Necker-Pasteur, « Dade-Behring » 2007). La qualité des thèses produites a été le tremplin vers d'excellents laboratoires de postdoc pour les jeunes chercheurs.

— En termes de communication :

La communication est bonne et outre la participation aux réunions d'UMR, l'équipe organise en alternance en interne des « data club » et des « journal club ». S'il ne semble pas y avoir de problème de communication avec les autres équipes de l'UMR, ces échanges ne se traduisent cependant pas par des publications communes.

6 • Conclusions

— Points forts :

L'équipe est reconnue internationalement en mycobactériologie. Au cours de ces quatre dernières années, l'équipe a très largement contribué au décryptage de la voie de biosynthèse, de la régulation et de l'export des GPLs chez M. smegmatis.

L'équipe a choisi de s'orienter sur l'étude de M. abcessus, un pathogène émergent qui reste encore très largement méconnu, et réfractaire à une analyse génétique classique. L'équipe a cependant réussi à développer de nouvelles méthodologies permettant, entre autre, d'inactiver ou surexprimer des gènes chez M. abcessus. Par ailleurs, avec la mise à disposition du génome complet de cette espèce et de puces à ADN, on peut donc s'attendre à des retombées intéressantes quant à la description des facteurs de virulences de cet organisme. Dans ce contexte, l'équipe pourrait jouer un rôle moteur dans l'étude de cette mycobactérie pathogène à croissance rapide.

L'équipe a jusqu'à présent su développer un réseau national et international de collaborateurs qui lui apportent une partie des compétences qui lui font défaut pour mener à bien ses projets.

— Points à améliorer :

Il faut éviter d'orienter le projet vers un « simple » comparatif des structures de paroi de M. abscessus, avec les autres mycobactéries. La compréhension de la pathogénicité de cette bactérie trouverait pleinement sa relevance si elle pouvait être mise en perspective avec les particularités de l'hôte infecté. Un modèle murin de mucoviscidose est disponible. L'équipe n'a cependant pas de compétence dans l'analyse de la réponse de l'hôte que ce soit au niveau cellulaire ou de l'organisme.

Les publications de l'équipe paraissent dans les bons journaux spécialisés du domaine, mais les travaux des quatre dernières années n'ont pas fait l'objet de publications dans des revues plus généralistes.

— Recommandations :

Relier la virulence de cette espèce au morphotype (R ou S) semble être une alternative intéressante à exploiter dans le cadre du projet. Un effort devra être fait pour comprendre le bénéfice apporté par le GPL dans les phases avirulentes, et inversement pourquoi une réduction de sa production est corrélée à la virulence dans le modèle murin. En outre, ce modèle bactérien pourrait faciliter l'acquisition de connaissances des mécanismes moléculaires permettant le switch R/S. Ceci pourrait s'avérer être d'une grande utilité pour comprendre les mécanismes équivalents mis en place par d'autres espèces mycobactériennes opportunistes souvent associées au SIDA, mais plus difficiles à étudier, telles que M. avium ou M . kansasii.

Le cas particulier de la relation entre ce pathogène et la mucoviscidose pourrait apporter un éclairage particulier sur la physiopathologie de cette affection. Dans ce cadre, l'étude de la pathogénicité de cette bactérie trouverait pleinement sa relevance si elle pouvait être mise en perspective avec les particularités de l'hôte infecté. L'usage d'un modèle murin de mucoviscidose pourrait être particulièrement intéressant à considérer (dans un cadre collaboratif avec un groupe spécialisé).

En résumé, l'expertise de l'équipe et les avancées majeures réalisées paraissent en adéquation avec le projet proposé (en tenant compte des recommandations). Le comité d'experts soutient donc la labellisation de cette unité. On peut s'attendre à ce que l'établissement de cette nouvelle équipe postulante au sein du département « Immunologie, cancer et infection » du Centre des Cordeliers représente un environnement propice aux interactions avec d'autres équipes déjà sur place. En l'occurrence, la volonté d'établir des liens plus étroits avec des équipes travaillant sur l'inflammation et le cancer du poumon peut s'avérer être très bénéfique pour le développement de la thématique à moyen et à long terme.

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

UNIVERSITÉ
PARIS DESCARTES

Le Président
Axel KAHN

Paris, le 20 avril 2009

DRED 09/n° 178

Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des unités de l'AERES
20 rue Vivienne
75002 PARIS

Monsieur le Directeur,

Je vous remercie pour l'envoi du rapport du comité de visite concernant l'unité « **UMR-S Polykétides et virulence mycobactérienne** » rattachée à mon établissement.

Le devenir de cette équipe fera l'objet d'un examen attentif en partenariat avec l'INSERM.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur, à l'expression de ma meilleure considération.

Le Président de l'Université

Axel Kahn

Université Paris Descartes 12, rue de l'Ecole de Médecine 75270 Paris Cedex 06
Tél. 33(0) 1 40 46 16 01 Fax 33(0)1 40 46 16 43
Email : axel.kahn@parisdescartes.fr

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Necker-Enfants Malades
Unité de Pathogénie des infections systémiques
UMR 570
Directeur : Xavier NASSIF

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS DESCARTES

Equipe « **Analyse Génétique de l'Enveloppe Mycobactérienne** »
Jean- Marc Reyrat, PhD.
Tel. 00 33 1 40 61 53 71
Fax. 00 33 1 40 61 56 79
jean-marc.reyrat@inserm.fr
http://www.necker.fr/u570/html/avenir.html

Paris, le 30 Mars 2009

Evaluation AERES: Equipe Reyrat

Volet A

Le rapport du comité d'experts AERES m'est parvenu le 25 Mars 2009 et l'analyse qui a été faite me semble refléter correctement l'activité et les points forts de mon équipe. J'ai également pris note des points à améliorer et des recommandations correspondantes. A ce sujet, j'aimerai porter à la connaissance du comité d'experts les points suivants:

1- La petite taille de l'équipe (articulée autour de deux statutaires), bien que compensée par une activité soutenue de publication par chacun des membres de l'équipe, a été justement soulignée par le comité d'experts. Une augmentation des ressources humaines, qui n'avait pas été possible dans la structure actuelle, est maintenant envisagée sous la forme de mobilité ou de recrutement. Un renforcement en membres permanents permettrait notamment d'aborder dans de meilleures conditions certains des thèmes suggérés par le comité.

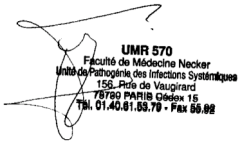
2- Le brevet concernant l'utilisation du L5P pour le diagnostic de la paratuberculose n'est pas seulement déposé, mais des contrats de transfert de matériel payants ont été signés avec des industriels du domaine vétérinaire (ID-Vet, Synbiotics Europe).

3- En ce qui concerne la recommandation n°1 (relier la virulence de *M. abscessus* au morphotype), l'équipe a récemment déposé (février 2009) avec 3 autres partenaires (R. Brosch, M. Daffé et J.L. Gaillard), une demande de financement ANR visant à caractériser les mécanismes moléculaires à l'origine de la variation phénotypique (switch R/S).

4- En ce qui concerne la recommandation n°2 (relation entre ce pathogène et la mucoviscidose), l'équipe a d'ores et déjà pris contact avec l'équipe du Dr C. Gauthier (Institut du Thorax, Nantes) qui possède l'expertise des modèles cellulaires et murin de la mucoviscidose.

Je précise également que la publication dans Trends in Microbiology (IF : 8,3) n'est pas une revue mais un article original (page 5, 3ème paragraphe). Les résultats non publiés concernant *M. abscessus* présentés au cours de l'évaluation sont maintenant sous presse (Medjahed & Reyrat, App. Environ. Microbiol., 2009).

J'attire l'attention sur l'implication de l'équipe dans différentes opérations de vulgarisation: Science sur Seine, Les chercheurs parlent aux enfants, Science en Fête, *etc* (Recommandation n° 4 de l'AERES à l'INSERM)



Reyrat, Jean-Marc Reyrat
Directeur de Recherches à l'INSERM
HdR n° N°: PARVII2624972