

Unité de pathogénie des infections systémiques

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Unité de pathogénie des infections systémiques. 2009, Université Paris Descartes, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02032208

HAL Id: hceres-02032208

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032208>

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 :

Pathogénie des infections systémiques
de l'Université Paris 5



Février 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Pathogénie des infections systémiques
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 : Pathogénie des infections systémiques

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement : U570

Nom du directeur : M. Xavier NASSIF

Université ou école principale :

Université Paris 5

Autres établissements et organismes de rattachement :

INSERM

Date de la visite :

6 Janvier 2009



Membres du comité d'experts

Président :

M. Eric OSWALD, ENVT, Toulouse

Experts :

M. Sébastien GAGNEUX, NIMR, Londres, UK

Mme Emmanuelle CARON, Imperial College London, UK

M. José VAZQUEZ-BOLAND, Université d'Edimbourg, UK (absent excusé)

Mme Mumtaz VIRJI, Université de Bristol, UK

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

M. François DENIS, représentant du CNU

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

Mme Isabelle MARIDONNEAU-PARINI

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Bruno VARET, Université Paris 5

Représentante des organismes tutelles de l'unité :

Mme Christine TUFFEREAU, INSERM



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

Cette unité est le résultat de la fusion de deux des trois équipes qui constituaient jusqu'à présent l'Unité U570. La troisième équipe a décidé de son côté de quitter l'unité.

L'unité est constituée d'un total de 21 membres dont :

- 2 enseignants chercheurs : 1 PU-PH avec HDR (responsable d'unité et d'équipe) et 1 MCU-PH
- 3 chercheurs : 1 DR CNRS avec HDR, 1 DR INSERM avec HDR et 1 CR INSERM
- 3 post-doctorants
- 1 jeune chercheur contractuel INSERM
- 6 étudiants en thèse, tous financés
- 6 personnels techniques et administratifs dont 1 ingénieur d'études, 1 agent administratif, 2 techniciennes de recherche et 2 adjointes de recherche

- Nombre de thèses soutenues depuis 2004 : 8
- Durée moyenne des thèses depuis 4 ans : 4 ans
- Nombre de HDR : 3
- Nombre de publiants : 5 sur 5

Il faut noter que deux CR INSERM ont quitté l'UMR ou sont sur le départ et n'ont pas été pris en compte dans la description du personnel permanent de la nouvelle unité.

2 • Déroulement de l'évaluation

Après une réunion à huis clos des membres du comité et de la déléguée scientifique de l'AERES et un entretien avec le directeur de l'Unité, le directeur du laboratoire a exposé le bilan des 4 dernières années. Les deux responsables de projets ont enchaîné par leurs présentations. Le comité a rencontré les étudiants et post-doctorants, les chercheurs et le personnel technique, puis les représentants des tutelles et de l'IFR, visité les locaux. La visite s'est terminée par une réunion du comité à huis-clos.

Le comité a apprécié les exposés oraux qui ont bien complété le document écrit. Les échanges avec les personnels statutaires et non statutaires ont permis de mieux comprendre les liens forts entre les deux équipes qui ont maintenant fusionné. Les discussions avec les deux responsables de groupe ainsi que les discussions à huis clos avec les tutelles ont aussi permis d'éclaircir les conditions d'un éventuel rapprochement avec le centre de recherche des Cordeliers.



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

L'analyse porte sur le bilan et l'évolution de l'unité mono équipe « Pathogénie des infections systémiques » qui reprend l'ancien nom de l'U570. Cette unité s'est spécialisée dans l'étude des bases moléculaires et cellulaires de la pathogenèse de ces bactéries.

Au cours des quatre dernières années l'unité était composée de trois équipes travaillant principalement sur quatre pathogènes : *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*, *Franciscella tularensis* et les mycobactéries. L'équipe qui travaille sur les mycobactéries a déposé une demande d'unité Inserm, aussi un rapport d'évaluation rédigé séparément est disponible sur le site AERES. La nouvelle unité monoéquipe continue d'étudier les bases moléculaires et cellulaires de la pathogenèse de *N. meningitidis*, *L. monocytogenes* et *F. tularensis*. L'objectif général de l'unité est d'identifier des attributs propres aux bactéries, qui leur permettent de se développer dans les tissus de l'hôte et éventuellement de franchir une barrière cellulaire telle que la barrière hématoencéphalique, mais également d'étudier les mécanismes responsables de la formation des lésions. L'unité combine des analyses informatiques, des approches transcriptomiques, biochimiques, génétiques et de biologie cellulaire pour définir les mécanismes moléculaires mis en jeu lors de l'interaction de ces bactéries avec l'hôte.

Les objectifs s'inscrivent sur un plan fondamental, mais aussi sur un plan pratique dans le cadre de la prévention, le pronostic et dans une moindre mesure la prise en charge thérapeutique de ces infections au travers d'une politique active de valorisation et de création d'entreprise par le responsable d'unité (Mutabilis, Andromas).

L'équipe a produit une cinquantaine de publications de 2004 à 2008 : revues, articles scientifiques ou chapitres de livre. Plusieurs publications où l'équipe est maître d'oeuvre sont sorties dans des journaux avec un impact facteur compris entre 9 et 15 « Journal of Experimental Medicine » « EMBO Journal », « Plos Pathogen ». Ces travaux sont sur *Neisseria meningitidis* et plus récemment sur *Franciscella tularensis* avec un « Plos Pathogen ». Les autres travaux de l'unité sont publiés dans les meilleurs journaux de la spécialité (comme « Molecular Microbiology »). On notera par ailleurs que l'équipe a une politique volontariste de valorisation des travaux scientifiques (sur *Neisseria*, *Listeria*, *Franciscella*...) avec le dépôt régulier de brevets ou d'extensions de brevet à l'international.

L'unité a une très grande visibilité internationale et c'est l'une des équipes phares sur l'étude de *Neisseria meningitidis*. Si le leadership de l'équipe travaillant sur *L. monocytogenes* est moins affirmé du fait d'une très forte concurrence locale et internationale, elle a su se ménager une « niche » compétitive en développant une approche originale. Cette équipe qui travaillait initialement exclusivement sur *L. monocytogenes* a initié l'étude du pouvoir pathogène de *F. tularensis*. Le glissement thématique vers *F. tularensis* a été un choix stratégique judicieux et l'équipe devrait pouvoir occuper une place de premier plan.

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Il s'agit d'une unité de recherche monoéquipe avec deux groupes dirigés respectivement par un PU-PH et un DR CNRS développant deux axes de recherches portant sur la compréhension des mécanismes de virulence de *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes* et *Franciscella tularensis*.

Projet 1 : Pathogénèse de bactéries extracellulaires traversant la barrière hémato-encéphalique.

Ce groupe dirigé par le directeur d'unité se concentre sur les pathogènes à multiplication extracellulaire en prenant *N. meningitidis*, comme modèle. *N. meningitidis*, ou méningocoque, est l'agent étiologique de la méningite cérébro-spinale. C'est un pathogène à multiplication extracellulaire, mais c'est d'abord un commensal du nasopharynx chez l'homme et l'infection méningococcique peut être considérée comme un accident au cours d'un portage. Une meilleure compréhension de la pathogenèse de cette bactérie constitue un axe de recherche extrêmement important compte tenu du problème majeur de santé publique. L'équipe a montré au cours du dernier quadriennal : 1) le rôle de la présence d'un bactériophage filamenteux dans l'invasivité des souches, 2) l'identification de mécanismes de l'adhésion médiée par les pili (colonisation



et franchissement de la barrière hémato-encéphalique) et 3) la détermination des signaux cellulaires induits par les pili, permettant des interactions solides avec des cellules épithéliales cérébrales. Le projet s'inscrit dans la continuité logique des travaux déjà menés par cette équipe. Aussi l'hyperinvasivité de souches d'un complexe clonal spécifique sera étudié plus en détail, en précisant le rôle du phage filamenteux et en recherchant d'autres facteurs bactériens impliqués. De plus, les interactions pili IV avec les cellules de l'hôte seront plus approfondies, en déterminant la partie des pili établissant le contact cellulaire et en identifiant les récepteurs cellulaires impliqués. Le rôle du système immunitaire inné sera également étudié dans l'invasion de la bactérie. Les nombreuses collaborations témoignent de la bonne intégration du travail au niveau international, et le niveau de publication est excellent.

Projet 2 : Pathogénèse des bactéries à multiplication intracellulaires

Ce groupe travaille sur *L. monocytogenes* et *F. tularensis*. *L. monocytogenes*, responsable d'infections sporadiques sévères chez l'homme et l'animal est capable de traverser le placenta et de pénétrer le système nerveux central (méningo-encéphalites). C'est une bactérie intracellulaire facultative, capable de survivre et de croître à l'intérieur de la plupart des cellules de l'hôte infecté. L'étude du modèle de *L. monocytogenes* a permis de caractériser des loci déterminant les signaux peptidases et les sortases impliquées dans l'export et l'ancrage de facteurs de virulence. De plus d'autres loci impliqués dans la captation du fer (pompe de type ABC) ont également été étudiés. *F. tularensis*, l'agent responsable de la tularémie, est une zoonose potentielle pour l'homme. C'est aussi une bactérie à multiplication intracellulaire facultative. L'étude du modèle *F. tularensis* a porté sur la survie intracellulaire et la virulence de la bactérie. Ainsi, trois nouveaux facteurs ont été identifiés : WbtA (biosynthèse d'antigène O du LPS ; la protéine chaperon ClpB (survie et stress) ; et GGT, glutamyltransferase impliquée dans la multiplication intracellulaire de la bactérie. De plus, le rôle du facteur d'élongation de la traduction Ef-Tu dans l'entrée des bactéries dans le monocytes a été démontré. Le projet du groupe propose une montée en puissance progressive sur les thématiques liées à *F. tularensis*. Pour le projet de *L. monocytogenes*, le groupe propose d'approfondir le rôle des transporteurs de type ABC dans la fixation du fer. D'autres pompes transportant des acides aminées seront aussi étudiées. Pour les projets sur *F. tularensis* trois axes principaux seront abordés : d'une part le rôle de petits ARN non codants dans la régulation de la virulence ; le rôle du facteur d'élongation EF-Tu, et enfin le rôle de certaines serine/thréonine kinases bactériennes. Le niveau de publication est très bon.

5 • Analyse de la vie de l'unité

— En termes de management :

Les discussions avec l'ensemble du personnel indiquent de bonnes relations humaines au laboratoire. Il faut noter qu'il existe une très forte complémentarité et une estime réciproque entre les deux responsables des projets de recherche de l'unité.

Il ne semble pas exister de problème majeur de financement des différents projets. Les dotations récurrentes sont complétées par divers contrats de recherche.

Les droits de propriété intellectuelle sont très bien gérés et le directeur de l'unité a une démarche exemplaire dans sa capacité à valoriser les travaux de recherche de l'unité et du service de bactériologie.

L'hygiène et la sécurité sont gérées dans le cadre de l'unité par le directeur aidé de l'agent chargé de la mise en oeuvre des règles d'hygiène et de sécurité. Les conditions particulières des locaux à Necker (bâtiment qui doit être désamianté en 2010) ne permettent pas d'avoir les conditions optimales de travail et expliquent la nécessité d'un déménagement en vue de la rénovation des locaux.

Du rapport écrit comme des entretiens ressortent un bon management et un leadership fort du directeur d'unité.

— En termes de ressources humaines :

Le devenir et la promotion du personnel sont bien pris en compte. Les deux équipes semblent équilibrées. Celle sur *Neisseria* s'appuie sur des hospitalo-universitaires, alors que celle sur *Listeria* et *Francisella* s'appuie sur des titulaires d'EPST (INSERM, CNRS). Il y a six étudiants en thèse pour quatre HDR. Il faut cependant rappeler



que deux CR INSERM ont ou vont quitter l'UMR et que le savoir-faire de ces jeunes seniors risque de faire défaut à l'unité s'ils ne sont pas remplacés à court terme.

- En termes de communication :

L'encadrement des doctorants est réalisé de façon quotidienne lors des réunions hebdomadaires. Il n'a pas été noté de déficit majeur de communication en interne. Il n'a pas semblé non plus exister de problème de communication vers l'extérieur. L'unité 570 est bien implantée sur le site de Necker. Il existe plusieurs interactions avec d'autres sites médicaux et scientifiques parisiens (Cochin, R. Debré, Bichat...).

6 • Conclusions

- Points forts :

Le charisme et le dynamisme du directeur de l'unité ainsi que le tandem qu'il forme avec le responsable du second groupe de recherche. Cette dynamique est relayée par des scientifiques de bon niveau et un fort engagement de l'ensemble du personnel dans une approche multidisciplinaire, intégrant microbiologie, biologie cellulaire, génomique et biologie structurale.

Un choix raisonné des thématiques de recherche et en particulier la montée en puissance de la thématique sur Francisella.

L'intégration hospitalière de l'unité et la présence de plusieurs médecins hospitaliers au sein de l'unité irriguée de sujets pertinents.

Des collaborations nationales et internationales judicieuses et complémentaires.

Une politique volontariste de valorisation des travaux scientifiques (sur Neisseria, Listeria, Francisella...) avec le dépôt régulier de brevets et la création de startups.

- Points à améliorer :

Le départ de deux CR pourrait fragiliser l'unité s'ils ne sont pas remplacés. Il faut maintenir et développer une forte valence en microbiologie cellulaire qui n'est pas assurée pour l'instant.

Dans le contexte d'une évolution vers une unité mono équipe, il est souhaitable qu'il y ait une meilleure transversalité dans l'approche thématique des deux groupes.

Le(s) déménagement(s) de l'unité suite aux travaux de la faculté de Necker va(vont) être un frein à son développement scientifique même si des mesures d'accompagnements ad hoc sont prises.

- Recommandations :

Quelle que soit la localisation finale de cette unité (centre de recherche des Cordeliers ou retour dans les locaux de Necker après la rénovation de la faculté), il faudrait qu'elle puisse participer avec d'autres unités parisiennes éparpillées sur différents sites au développement d'un second pôle de microbiologie infectieuse (l'autre pôle étant situé à l'Institut Pasteur) sur Paris qui se différencierait par une forte intégration hospitalière.

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	A+	A+	A

Le Président
Axel KAHN

Paris, le 20 avril 2009

DRED 09/n° 180

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

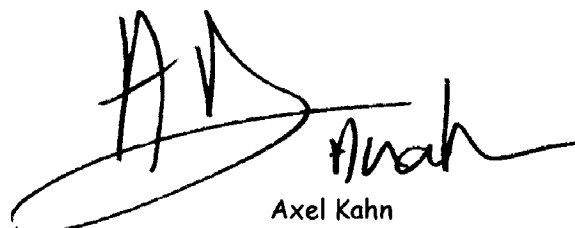
Monsieur le Directeur,

Je vous remercie pour l'envoi du rapport du comité de visite concernant l'équipe « **UMR-S 570 Pathogénie des infections systémiques** » rattachée à mon établissement.

La localisation optimale de l'équipe sera l'objet d'un examen particulièrement attentif en partenariat avec l'INSERM en tenant compte de la suggestion du comité quant à la constitution d'un pôle fort de microbiologie infectieuse.

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

Le Président de l'Université


Axel Kahn

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
Unité de Pathogénie des infections systémiques
UMR 570

Directeur : Xavier NASSIF



Réf. : EVAL-0751721N-S2100015544-UR-RPRELIM

Paris, le 1er avril 2009

Monsieur le Président

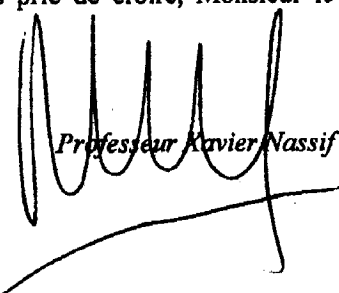
Je tiens à remercier le Comité pour l'évaluation très positive de notre unité de recherche et les encouragements. Comme toujours une évaluation a un impact très stimulant dans la vie d'une unité.

Je souhaiterais juste émettre un commentaire concernant les points à améliorer et notamment le fait que le départ de deux CR pourrait fragiliser l'unité. Nous sommes tout à fait conscients de la place qu'occupe la microbiologie cellulaire pour la poursuite de notre thématique et nous avons, d'ailleurs, des perspectives de recrutement à court et moyen terme qui vont nous permettre de mener à bien les objectifs que nous nous sommes fixés.

Au cours de la dernière période quadriennale, deux chargés de recherche ont quitté l'unité, l'un, Vladimir Pelicic était un microbiologiste généticien et l'autre Guillaume Duménil un biologiste cellulaire. Cependant durant la même période, deux statutaires ont été recrutés, un chargé de recherche et un MCU.

Je tiens à préciser qu'une des politiques de l'unité a toujours été de recruter de jeunes et brillants chercheurs et de leur donner la possibilité de développer leur propre thématique, en prenant un puis deux étudiants et en leur apportant une aide technique importante, afin qu'ils puissent développer leur propre personnalité scientifique et s'autonomiser. Ces jeunes chercheurs, une fois arrivés à maturité, ont la possibilité de nous quitter et ainsi de fonder, dans de bonnes conditions, leur propre équipe, en s'appuyant sur le sujet qu'ils ont travaillé durant leur séjour dans l'unité. Cette politique contribue au développement indispensable du potentiel de recherche en microbiologie dans notre pays.

En vous remerciant encore du travail effectué par le comité d'évaluation, je vous prie de croire, Monsieur le Président, en l'assurance de toute ma considération.



Professeur Xavier Nassif