



**HAL**  
open science

# Physiopathologie et pharmacogénomique du traitement de la drépanocytose

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Physiopathologie et pharmacogénomique du traitement de la drépanocytose. 2009, Université des Antilles, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02032248

**HAL Id: hceres-02032248**

**<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032248v1>**

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 :

Physiopathologie et pharmaco-génomique  
du traitement de la drépanocytose  
de l'Université d'Antilles Guyane



Mai 2009



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

Section des Unités de recherche

## Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Physiopathologie et pharmaco-génomique  
du traitement de la drépanocytose  
de l' Université Antilles Guyane



Le Président  
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités  
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

mai 2009



# Rapport d'évaluation

## L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Physiopathologie et pharmacogénomique du traitement de la drépanocytose

Label demandé : INSERM

N° si renouvellement : UMR S 763

Nom du directeur : M. Jacques ELION

## Université ou école principale :

Université des Antilles et de la Guyane, UAG

## Autres établissements et organismes de rattachement :

INSERM

Université Paris 5

## Date(s) de la visite :

20 avril 2009



# Membres du comité d'évaluation

## Président :

Mme Béatrice GULBIS (Université Libre de Bruxelles, Belgique)

## Experts :

M. Joao LAVINHA (Instituto Nacional de Saúde, Lisbonne, Portugal)

M. Bernard PAYRASTRE (Université Bordeaux 2)

Mme Françoise DIGNAT-GEORGES (Université Aix-Marseille 2)

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

# Observateurs

## Délégué scientifique de l'AERES :

M. Christophe LAMAZE, représentant des CSS de l'INSERM

## Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Jean-Gabriel MONTAUBAN, Université des Antilles et de la Guyane

M. Eustase JANKY, Université des Antilles et de la Guyane

M. J. SALIN, CHU de Pointe-à-Pitre



# Rapport d'évaluation

## 1 • Présentation succincte de l'unité

Il s'agit d'une équipe située sur deux sites éloignés géographiquement : Pointe-à-Pitre (Université des Antilles et de la Guyane) et Paris (Université Paris 5). Cette équipe est composée actuellement de 7 chercheurs, 2 post-doc, 5 doctorants, 4 techniciens et 3 personnels administratifs. La répartition Pointe-à-Pitre/Paris est la suivante: 0/1 DR, 4/2 chercheurs, 0/2 Post-doc., 2/5 étudiants, 1/3 administratifs, 1/4 techniciens, et 2/4 cliniciens.

Le 1er octobre 2008, l'unité était constituée de 31 personnes dont :

- 5 enseignants chercheurs : 2 PU-PH, 2 MCU-PH, 1 MCF
- 5 chercheurs
- 1 post-doctorant
- 4 hospitaliers : 4 (20% temps recherche)
- 8 doctorants, 7 financés (1 MRT, 1 Région, 2 ATER, 1 Association, 2 bourses étrangères)
- 2 ingénieurs
- 6 techniciens et administratifs
- 6 HDR dont 4 encadrent des thèses
- 8 thèses soutenues au cours des 4 dernières années
- Durée moyenne lors des 4 dernières années : 3.3 ans
- Taux d'abandon : 0
- Nombre de membres bénéficiant d'une PEDR : 0
- Nombre de publiants : 10 sur 10

## 2 • Déroulement de l'évaluation

La visite a eu lieu à Pointe-à-Pitre dans les locaux de l'Hôpital le 20 avril 2009 de 8h00 à 16h30.



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

Il s'agit d'une unité monoéquipe, mais située dans des zones géographiques très éloignées. L'unité principale est située à Poite-à-Pitre. Cette unité existe depuis janvier 2006. Son activité scientifique est centrée essentiellement sur la drépanocytose : « Physiopathologie et pharmacogénomique du traitement de la drépanocytose ». Il s'agit d'une activité qui était déjà développée par cette unité depuis 2006 et qui est la poursuite d'un projet de l'UMR 458 créée en 2000 (Pharmacogénomique et approches thérapeutiques des pathologies héréditaires - Unité INSERM/Paris 7 / UAG). Cette dernière a été créée suite au décès brutal du DR de l'unité 516 à Poite-à-Pitre. Le directeur des UMR\_S 458 et 763 est le même.

L'activité scientifique, réalisée in vitro, mais également via des études cliniques, est basée sur deux axes principaux:

- La physiopathologie de la drépanocytose. Ont été étudiés les critères phénotypiques et génotypiques qui peuvent expliquer l'hétérogénéité d'expression clinique de la maladie et ainsi de pouvoir identifier les malades à risque d'une forme sévère de la maladie ;
- Les mécanismes d'action de l'hydroxycarbamide (HC). Ont été étudiées les voies de signalisation de l'HC et les cibles moléculaires de l'HC au niveau érythrocytaire et des cellules endothéliales.

Une activité annexe a pour but d'étudier l'effet de l'effort physique chez les patients porteurs sains de la drépanocytose ( collaboration avec le laboratoire ACTES).

Une autre activité scientifique a été développée. Elle a pour but d'identifier les facteurs de risque du cancer de la prostate tant au niveau génétique qu'environnemental. Il s'agit d'une collaboration UAG (partie clinique), UMRS 763 (partie de recherche génétique), et UMR Inserm 625 - Rennes (partie épidémiologique).

L'unité travaille en collaboration avec :

- en Guadeloupe : le laboratoire ACTES (EA 3596 - UFR STAPS - UAG) (développement d'une plateforme d'étude de l'hémorhéologie) ; un Maître de Conférence Universitaire en est l'interface effective pour une période de quatre ans;
- à Paris : l'Unité INSERM 665 - Institut National de la Transfusion Sanguine (études d'adhérence en flux »)
- en Guadeloupe et à Paris : des études cliniques multicentriques ;
- dans les Caraïbes : le « Caribbean Sickle Cell Disease Network » (applications locales de réalisations pratiques comme le dépistage néonatal)
- à l'étranger: le « Qatar University » et le « Department of Sultan Qaboos University, Oman » (développement de plateformes de génétique moléculaire et de centres de diagnostic néonatal des hémoglobinopathies) ; la « Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Brasil » (plateforme d'étude de la « susceptibilité génétique ») ;

#### Production scientifique :

Beaucoup d'articles publiés en collaboration et dans des journaux spécialisés. Entre 2003-2008, l'équipe a publié 77 articles avec un impact moyen de citation assez faible : 5.65. L'impact facteur moyen est de 3.6 et 2 en tenant compte de la position des chercheurs. Aucune publication n'est dans le top 1%, 4 dans le top 10%.

Il n'y a pas eu de découvertes majeures au cours des dernières années et pas d'articles particulièrement cités.

Le directeur de l'Unité est cependant un expert reconnu de la drépanocytose au niveau international comme l'attestent des invitations régulières à des congrès internationaux.

L'unité ne bénéficie actuellement d'aucun contrat industriel et n'a pas déposé de brevet.

De par ses collaborations cliniques, mais également avec d'autres centres de recherche, cette unité possède, dans son domaine de recherche, une position clé tant au niveau national qu'international.



## 4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Le projet concerne trois axes principaux de recherche :

- Élucider les mécanismes d'activation cellulaire et d'interaction cellule/cellule qui déclenchent la vaso-occlusion.

Sur base des résultats acquis par l'unité et les unités avec lesquelles il existe une collaboration, le projet vise à poursuivre l'étude du rôle des cytokines pro-inflammatoires dans l'adhésion des globules rouges (GR) SS (études d'adhésion des GR SS en condition de flux) ; il vise aussi à poursuivre l'étude du rôle des microparticules dans l'activation cellulaire (mesures en cytométrie de flux et analyses génétiques) ; un nouvel aspect impliquant les couples ligand/récepteur et leur rôle dans l'adhésion des GR à l'endothélium vasculaire sera étudié in vitro (utilisation de la technique « Atomic Force Microscopy » (AFM)) ; enfin, les modifications rhéologiques au niveau sanguin (état d'hyperagrégabilité des GR SS) chez des patients drépanocytaires seront étudiées (plateforme d'hémorhéologie). Ce projet est dans la continuité des travaux entrepris par l'unité. Pour le volet cytokines/adhésion cellulaire, il fait partie d'un projet déjà subventionné par un financement ANR obtenu en collaboration (« SCADHESION » - 2008-2011). Par contre, un autre volet de cette recherche fait intervenir une nouvelle technologie : l'AFM. Bien qu'elle soit effectuée en collaboration avec un laboratoire de Physique présent à Pointe-à-Pitre, la connaissance de cette technologie délicate et surtout sa mise en oeuvre au sein du projet devraient être plus détaillées. Une réflexion stratégique à ce sujet devrait être entamée.

- Définir les voies de signalisation induites par l'HC et ses cibles moléculaires dans les cellules endothéliales et les cellules circulantes.

Ce sont les résultats acquis précédemment ainsi qu'une revue de la littérature sur l'HC (activation de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénal par l'HC) qui ont conduit à entamer deux nouveaux axes de recherche à ce niveau: l'action in vitro de l'HC sur les cellules endothéliales et une étude clinique de l'action de l'HC sur les cellules circulantes et sur les cellules endothéliales. Cette étude fait également partie du projet SCADHESION ; la partie clinique est financée par un contrat mixte Inserm/DHOS dans le cadre d'une recherche translationnelle. Les compétences techniques, les bases théoriques et les collaborations réalisées sont de bonne qualité.

- Documenter dans une cohorte pédiatrique une complication récemment rapportée chez l'adulte : l'hypertension artérielle pulmonaire (HTP).

Il s'agit d'une étude prospective sur trois ans de 360 enfants âgés de 8 ans à 16 ans. Elle a pour but de déterminer la prévalence de cette complication chez l'enfant et d'en étudier les mécanismes physiopathologiques. La prévalence de l'HTP chez l'enfant n'est pas connue ; elle est estimée à 33% chez l'adulte avec un taux de mortalité de 40% dans les quatre ans qui suivent son diagnostic. Les paramètres cliniques seront récoltés (toutes les complications des syndromes drépanocytaires Hb SS et Hb SC). L'implication de l'hémolyse, de l'activation plaquettaire, de la présence de microparticules circulantes, d'altérations rhéologiques et de susceptibilité génétique sera explorée. La transposition d'une complication présente à l'âge adulte, à l'enfant est discutable. Une étude récente n'a pas montré cette complication chez des enfants ( J Pediatr Hematol Oncol. 2009 Feb;31(2):97-100). Il serait peut-être intéressant d'inclure des adultes. De plus, les critères diagnostics d'HTP ne sont pas décrits, ni les critères d'inclusion ou d'exclusion. Le projet devrait être plus détaillé tant au niveau clinique que de recherche in vitro.





## 5 • Analyse de la vie de l'unité

La direction est assurée par un directeur de recherche situé à Paris et qui réalise plusieurs courts voyages par an sur le site principal à Pointe-à-Pitre ; un contact quotidien est assuré par e-mail. Les compétences techniques sont réparties sur les deux sites ou sont le fruit d'une collaboration. Le partage de ces compétences est quotidien par e-mail ou plus ou moins fréquent grâce à des voyages vers l'un ou l'autre site. La secrétaire profite également de formations à Paris. Grâce à cette organisation, l'équipe apparaît comme soudée et le site de Pointe-à-Pitre ne se sent pas isolé en termes scientifiques. Par contre, il existe un isolement « administratif ». En effet, les commandes prennent plusieurs mois avant d'être livrées.

Vu son âge, le directeur ne pourra pas entamer un nouveau mandat en 2013 ; quatre des six chercheurs ont plus de 55 ans et le recrutement d'étudiants en Guadeloupe est difficile (voir ci-dessous). Une réflexion devait être menée par l'équipe actuelle afin d'envisager son avenir. Il ne semble pas y avoir eu de prise de conscience à ce propos. Aucune stratégie n'a été présentée.

L'implication de l'UAG dans cette unité mixte est faible. Aucun des membres de l'unité n'a été engagé via un contrat de l'université. Aucun clinicien n'a entamé de doctorat dans l'unité depuis de nombreuses années. La seule activité de recherche clinique actuelle est liée au cancer de la prostate. Ceci est curieux quand on sait que la recherche de l'unité est basée sur les syndromes drépanocytaires. Aucun engagement précis n'a été proposé par les personnes représentant l'Université ou la Commission Médicale d'Etablissement (CME) du CHU de Pointe-à-Pitre et qui ont rencontré le comité d'expert.

Néanmoins un nouveau projet de recherche clinique analysé dans la section précédente va débiter, il concerne l'hypertension artérielle pulmonaire dans une population d'enfants drépanocytaires.

## 6 • Conclusions

### – Points forts :

L'unité est cohérente en terme d'objectifs scientifiques. Elle possède des connaissances reconnues dans le domaine de la physiopathologie de la drépanocytose ainsi que dans le mode d'action de l'hydroxycarbamide dans le traitement des complications de cette maladie. Elle a établi de nombreuses collaborations tant au niveau clinique que de compétences techniques. Ceci lui a permis de se placer au premier plan au niveau national et international. Une excellente cohésion existe parmi les membres de l'unité et ce malgré l'éloignement des deux sites dont fait partie cette unité.

### – Points à améliorer :

L'investissement de l'UAG, tant en ressources humaines que d'un point de vue financier, est mixte ; d'une part l'équipe est vieillissante et d'autre part le recrutement de jeunes chercheurs est problématique. Les perspectives de succession du directeur, le renouvellement de l'équipe, ainsi que le recrutement de jeunes chercheurs devraient faire l'objet d'une intense réflexion ; l'utilisation d'outils innovants et la possibilité de déposer des brevets devraient faire partie de la stratégie de l'équipe.

### – Recommandations :

L'UAG devrait montrer son intérêt et son implication dans les projets de l'unité en termes de ressources humaines, de financement et de collaboration enseignement-recherche ;

Une réflexion devrait être entamée vis-a-vis du futur de l'unité : nouveau DR en 2013, « rajeunissement » des membres de l'équipe et possibilités de recrutement d'étudiants et de doctorants.

La collaboration avec l'UAG en terme de poste enseignant-chercheur pourrait être un moyen ; la participation à la CME est également un moyen de retrouver l'intérêt d'une unité mixte Inserm/Université au sein du CHU de Pointe-à-Pitre.

Des outils innovants pour aboutir à des projets innovants devraient être envisagés. Le comité de visite suggère par exemple d'envisager les moyens de tester de nouvelles thérapies.



De plus, la place de l'unité vis-à-vis de la recherche dans le cancer de la prostate devrait être clairement établie.

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



Le Président de l'Université des  
Antilles et de la Guyane

à

Monsieur Jean-François DHAINAUT  
Président de l'AERES  
AERES  
20, rue de Vivienne  
75 002 PARIS

Pointe-à-Pitre, le 12 juin 2009

*Objet : Réponse au rapport du comité d'évaluation 2009  
PHATMAH UMR INSERM*

Monsieur le Président,

Je vous prie de trouver ci-joint la réponse à l'évaluation de l'unité de recherche  
Physiopathologie et pharmaco-génomique du traitement de la drépanocytose.

Je n'ai pas d'observation particulière à formuler quant au courrier de Monsieur le Professeur  
Jacques ELION, actuel Directeur de cette Unité Mixte de Recherche.

Je vous prie de croire, monsieur le Président, à l'assurance de mes salutations distinguées et  
les meilleures.

Pascal SAFFACHE



## Unité Mixte de Recherche UMR 763

Physiopathologie et pharmacogénomique  
du traitement de la drépanocytose

### Professeur Jacques Elion

Directeur

Tél 01.40.03.23.39

[jacques.elion@rdb.aphp.fr](mailto:jacques.elion@rdb.aphp.fr)

### Aux personnes concernées :

Mesdames, Messieurs,

Je vous prie de trouver ci-joint mes commentaires concernant le rapport du comité d'experts de l'AERES concernant l'évaluation de notre UMR\_S 763.

Compte tenu des événements sociaux qui ont paralysés la Guadeloupe pendant 6 semaines de mi Février à fin Mars, la visite sur site de la délégation de l'AERES a eu lieu le 20 Avril ; j'ai pris connaissance du rapport le 12 Mai au matin et le texte qui suit a été rédigé pour le 13 Mai, date à laquelle la CSS 5 de l'Inserm doit examiner le cas de notre UMR.

Le premier chapitre décrit bien notre unité monothématique mais constituée de deux groupes numériquement équilibrés distants de 7.000 km puisque le groupe visité par la délégation est situé au CHU de Pointe à Pitre en Guadeloupe (d'où notre rattachement principal à l'Université des Antilles et de la Guyane – UAG) et un groupe localisé à Paris (rattachement secondaire à l'Université Paris Diderot – Paris 7).

8 thèses ont été soutenues au cours de 4 dernières années, dont 3 à l'UAG, avec une durée moyenne de 3,3 ans et sans abandon, ce qui à mes yeux constitue une excellente performance en particulier pour l'école doctorale pluridisciplinaire de l'UAG où la durée des thèses dépasse régulièrement 4 ans et qui connaît un taux important d'abandon. Toutes étaient financées. 2 thèses supplémentaires ont été soutenues en décembre dernier (donc après l'écriture du rapport), une sur chaque site. Au chapitre 5, le rapport indique que l'unité n'accueille pas de jeunes médecins en thèse, pourtant une thèse a été soutenue par une jeune pédiatre, grâce à un poste d'accueil Inserm, et une jeune hématologue brésilienne réalise actuellement sa thèse en cotutelle (Université Paris Diderot et Université de San Paolo) ; il s'agit là du groupe parisien et le rapport se réfère peut-être exclusivement au groupe guadeloupéen.

.../...

Dans le chapitre 3 : "Analyse globale de l'unité, de son évolution et de son positionnement local, régional et européen", j'ai regretté :

- que le comité d'experts n'ait pas situé notre recherche, centrée sur la drépanocytose, dans la problématique de cette maladie classée priorité de santé publique successivement par l'UNESCO en 2003, l'OMS en 2006 et l'ONU en 2009, au même titre

que le SIDA et le paludisme et qui est la maladie génétique la plus fréquente sur l'ensemble du territoire français, aux Antilles bien sûr (1 porteur sur 8), mais également en région parisienne (220 nouveaux cas/an) ; un rapport récent remis au ministère de la santé relève que la recherche sur cette maladie reste encore un parent pauvre : seule notre UMR a la drépanocytose comme thème principal de recherche en liaison directe avec les cohortes de malades aux Antilles-Guyane et à Paris, le consortium ANR SCADHESION nous lie depuis peu sur ce sujet à l'UMR 665 à l'Institut National de Transfusion Sanguine (INTS), enfin un tout nouveau groupe au CEA développe un programme expérimental de thérapie génique très innovant mais très éloigné d'une applicabilité de masse dans les régions d'endémie.

- qu'il n'ait pas décrit les spécificités de l'UAG, université pluridisciplinaire des régions dites "ultrapériphériques" de l'Europe et de son UFR de médecine avec un effectif de 20 hospitalo-universitaires (16 PU-PH et 4 MCU) répartis sur les 3 régions (Guadeloupe, Martinique et Guyane à 2.000 Km) et comportant seulement 4 fondamentalistes (3 microbiologistes et 1 biophysicien) localisés en Martinique et en Guyane ; personnels de l'UFR et médecins du CHU connaissent non seulement le sous effectif décrit plus haut, mais également un taux de turn-over inconnu en métropole. En 2006, la Guadeloupe a été la région française à disposer de la plus faible enveloppe de PHRC régional (déterminée à partir du nombre de projets présentés les années précédentes). En 2009, notre projet sur l'hypertension pulmonaire chez l'enfant drépanocytaire (critiqué plus loin dans le rapport sur la base d'un article paru en février 2009, soit 5 mois après le dépôt de notre rapport) a été classé dans les 4 projets A+ de la DRCI Sud Ouest – Outremer et le seul retenu pour la Guadeloupe. Sa finalisation a donc été réalisée, sûrement de façon plus précise que dans le rapport écrit, et approuvée par les experts désignés par la DRCI. Nos projets de recherche ont été des éléments clés dans dynamisation de la recherche clinique locale et dans la création du CIC-EC interrégional en 2008 (avec 3 thèmes transversaux retenus dans le domaine des maladies tropicales : infectiologie, génétique –drépanocytose-, et cancer de la prostate). C'est l'UMR qui a entièrement monté le projet, maintenant abouti, de plateforme de biologie moléculaire et de CRB commune entre l'Inserm et le CHU, dans sans doute le seul CHU de France non équipé d'un séquenceur d'ADN (présent bien sûr à l'UMR) et d'un appareil de PCR quantitative, et dans une région où la force principale réside dans les spécificités tropicales et donc dans les collections biologiques s'y rapportant.

- que les "activités annexes" décrites dans notre rapport aient été considérées dans l'évaluation des experts comme un signe de dispersion, en particulier l'activité "cancer de la prostate". Certes, vu de métropole, je peux comprendre le soucis des experts, et nous avons réellement le soucis de concentrer nos forces sur une thématique unique, mais il est vital pour nous localement de développer des projets collaboratifs de façon à augmenter la masse critique et l'environnement biomédical de discussion du groupe, en particulier pour les étudiants qui manquent très cruellement de séminaires "hors de leur sujet", comme en bénéficient les étudiants métropolitains. L'UMR est localement la seule plateforme de recherche biomédicale et nous l'ouvrons aux autres projets qui en ont l'utilisation. Par exemple, cet aspect a été tout à fait déterminant pour que la PH, jeune chef de service de neurologie, puisse obtenir un "contrat d'interface" Inserm pour effectuer sa recherche sur les syndromes Parkinsoniens atypiques. Il en est de même pour le jeune MCF de l'UFR STAPS qui lui aussi a obtenu un "contrat d'interface", pour les 4 années à venir sur un sujet spécifique à notre unité (certes en liaison avec les thématiques de STAPS) dans un concours compétitif, et qui n'est donc pas un simple acteur d'interface entre STAPS et l'UMR comme l'indique le rapport des experts. C'est cette synergie qui a permis l'établissement de la plateforme d'hémorhéologie, maintenant outil commun installé dans les locaux de l'UMR.

Au total donc, je considère que l'UMR a joué et joue un rôle déterminant dans la dynamisation de la recherche biomédicale au CHU de Pointe-à-Pitre, peut-être parfois au dépend de sa propre recherche, mais que les deux aspects sont indissociables pour surmonter l'obstacle majeur de l'isolement scientifique.

- que, concernant les collaborations étrangères, les experts n'aient pas noté 1) que c'est l'UMR qui, dans les priorités régionales de l'UAG, a spécifiquement mis en place le "Caribbean Sickle Cell Disease Network", 2) que c'est à la demande expresse de la précédente direction générale de l'Inserm que nous avons entrepris la collaboration avec Qatar pour y transférer notre expertise et installer une plateforme de biologie moléculaire pour le diagnostic et la recherche et 3) que la collaboration avec le Brésil, inscrite aussi dans une des priorités de l'UAG et de la région Guyane, se fait certes avec l'Ecole de Médecine de l'Université de San Paolo à Ribeirao Preto, mais spécifiquement avec le Centre Brésilien de Référence en Thérapie Cellulaire sur des projets incluant des aspects de biologie moléculaire et cellulaire fondamentale et pas seulement des études d'épidémiologie génétique.

- que l'étude sur l'implication du polymorphisme du gène *UGT1A1* dans la survenue des lithiases biliaires chez les patients n'ait pas été notée par les experts comme une avancée importante ; il s'agit là du seul gène dont l'effet modificateur ait été réellement démontré dans la drépanocytose. De même, nous avons été les premiers à identifier les cellules endothéliales comme cible de l'hydroxycarbamide, ouvrant un nouveau champ de recherche de cibles thérapeutiques pour le traitement de la drépanocytose.

Concernant le chapitre 4 "analyse des projets", les experts suggèrent une réflexion stratégique sur le projet utilisant la technique de l'"Atomic Force Microscopy" (AFM). Je comprends cette remarque et apporte les éléments suivants : 1) l'équipe de physiciens avec laquelle le projet sera conduit est l'une des plus performantes de l'UAG et possède une très grande expertise de l'AFM, certes jusqu'à présent dans des domaines non biologiques, 2) clairement, il s'agit d'un projet à risque, qui a été présenté en tant que tel lors de la visite (sans doute pas suffisamment dans le projet écrit) et cette notion entre dans les critères de dévaluation de l'AERES ; l'enjeu est de bien mesurer le risque et de savoir arrêter le projet si sa faisabilité paraît compromise ; nous en avons conscience, 3) ce nouveau projet s'inscrit aussi dans la recherche d'actions transversales dans le cadre de la pluridisciplinarité de l'UAG.

Dans nos projets, nous regrettons que les experts n'aient pas relevé l'originalité de nos recherches translationnelles : "de la paillasse au malade", c'est-à-dire d'une découverte expérimentale à sa validation (ou non) dans un essai clinique. C'est dans ce cadre qu'entre le projet en cours sur "réponse au stress inflammatoire chez les sujets drépanocytaires, effet potentiel de l'hydroxyurée" (Appel d'offre Inserm/DHOS 2007). Un second projet, conçu ultérieurement à la rédaction du rapport et donc non présent dans celui-ci mais présenté lors de la visite, a été retenu dans le dernier appel d'offre compétitif Inserm/DHOS 2009. Il porte sur : l'implication de la voie adénosine/adénosine récepteur  $A_{2B}$  dans la pathogénie du priapisme chez les hommes drépanocytaires et les effets potentiels de l'hydroxyurée.

Enfin, dans le chapitre 5 "Analyse de la vie de l'unité" et également dans les recommandations, est soulignée la préoccupation des experts sur le devenir de l'Unité en 2013, si mon mandat est renouvelé, et sur le "vieillessement" des chercheurs. Il est exact que le développement d'une stratégie forte dans cette ligne est primordiale. Je dirais seulement 1) qu'une réflexion dans ce sens a débuté avec nos partenaires au sein du projet collaboratif SCADHESION avec lesquels les liens sont de plus en plus forts ; une thésarde de notre unité à l'UAG est actuellement en post-doc à l'U665, mais que 2) le recrutement de chercheurs métropolitains est assez illusoire et nous avons vécu au

moins 2 échecs avec retour des intéressés en métropole, 3) le recrutement de jeunes antillais est difficile : jusqu'à l'installation du master Biologie Santé de l'UAG qui ne commence à être fonctionnel que cette année, les étudiants partaient en métropole après la licence de biologie, y faisaient leur master et souvent leur thèse et leur carrière ; le recrutement d'étudiants en M2, en thèse et même en post-doc était problématique. Néanmoins, nous avons actuellement 2 thésardes dans le groupe Guadeloupe que nous enverrons en post-doc et qui souhaitent revenir travailler en Guadeloupe ; par ailleurs, nous allons accueillir en septembre une jeune postdoc antillaise de grande qualité qui a soutenu sa thèse à Amiens en décembre et serait susceptible de candidater rapidement pour un poste de MCF à l'UAG.

Les autres recommandations s'adressent à l'UAG et je ne saurais me substituer à son tout nouveau président pour y répondre. Je note cependant que la toute récente déclaration de politique scientifique de l'UAG identifie 3 thèmes prioritaires pour la période 2010-2013 : "Développement durable et biodiversité", "Santé et sport en environnement tropical" et "Territoires et Sociétés". Le document décrit aussi les moyens opérationnels à mettre en œuvre, incluant des mesures sur ressources propres, des mesures sur ressources complémentaires ciblées demandées au ministère, la mise en place de dispositifs facilitateurs et la dynamisation du dispositif stratégique. Notre UMR, seule structure Inserm dans les DOM, est au cœur du thème prioritaire n°2 et j'espère donc que l'UAG saura œuvrer positivement pour répondre aux recommandations du rapport.

Fait à Paris le 13 Mai 2009

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Elion', with a stylized, cursive script.

Jacques Elion