



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur
l'unité :

Mécanismes Biologiques des Altérations du Tissu Osseux
(MATOs)

sous tutelle des
établissements et organismes :

CNRS

Université de Nice

Mars 2011



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Mécanismes Biologiques des Altérations du Tissu Osseux
(MATOs)

sous tutelle des
établissements et organismes :

CNRS

Université de Nice

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mars 2011



Unité

Nom de l'unité : Mécanismes Biologiques des Altérations du Tissu Osseux (MATOs)

Label demandé : UMR CNRS-UNS

N° si renouvellement : UMR 6235

Nom du directeur : M. Georges CARLE

Membres du comité d'experts

Président :

M. Jacques MAGDALOU, Université de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy

Experts :

Mme Mounira AMOR-GUERET, Institut Curie, Orsay

Mme Corinne RICHARD-MICELI, Université Paris-Sud, Le Kremlin Bicêtre, représentant CNU

Mme Isabelle VERGNE, Université de Toulouse, Toulouse

Mme Chantal DAMAIS, Université Paris-Sud, Villejuif (CoNRS)

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Bernard DASTUGUE

Représentant(s) des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Daniel BENCHIMOL , Faculté de Médecine de Nice

M. Yannick JACQUES, CNRS

Mme Marie-Florence GRENIER-LOUSTALOT, Déléguée Régionale du CNRS



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

Le Comité s'est réuni à huis clos le 3 Mars 2011 afin de préparer l'audition. Par la suite, les présentations des bilans et projets ont été effectuées par le directeur et les responsables des différents thèmes. Une synthèse finale et une discussion générale ont terminé cette partie. Puis le comité a rencontré les différentes catégories de personnels (administratifs et techniques, étudiants M1 et les enseignants-chercheurs et chercheurs). Après une discussion avec les tutelles, le Directeur a été auditionné par le Comité. La journée s'est terminée par un huis clos où les membres du Comité ont rédigé le contenu du rapport d'évaluation.

- Historique et localisation géographique de l'unité et description synthétique de son domaine et de ses activités :

L'Unité a été créée en 2006 comme FRE, puis transformée en UMR monoéquipe en 2008 (GéPITOs). C'est un laboratoire pluridisciplinaire localisé dans la Faculté de Médecine de Nice, spécialisé dans le domaine de la physiologie et physiopathologie osseuse. Il mène une recherche fondamentale aboutissant à des applications cliniques autour de deux thèmes principaux de recherche : Biologie et Physiopathologie du Tissu Osseux ; Ingénierie du Tissu osseux et Ostéoclastogénèse.

- Equipe de Direction :

Pour le projet, le Directeur (Georges CARLE) est assisté d'un secrétaire de gestion, ainsi que d'un assistant ingénieur et d'une technicienne qui sont impliqués dans les différents projets. L'unité monoéquipe est organisée en trois thématique : Rôle de l'autophagie dans les cellules normales et pathologiques ; Instabilité du génome et physiopathologie osseuse ; Acides nucléiques de l'os et anthropologie : du fondamental au translationnel. Ces projets sont dirigés chacun par un chercheur (2 CNRS, 1 INSERM), et un enseignant chercheur (PH ou PU-PH) (1 enseignant-chercheur étant impliqué dans les projets 1 et 2 et 1 enseignant-chercheur dans le projet 3).



- Effectifs de l'unité :

| | Dans le bilan | Dans le projet |
|---|---------------|----------------|
| N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité) | 3 | 1 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | 6 | 4 |
| N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité) | 2 | 1 |
| N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | 3,5 | 3,5 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | 1 | 0 |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | 2 | 0 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 8 | 5 |

2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global sur l'unité:

Il s'agit d'une demande de renouvellement d'une équipe monoéquipe, monothématique profondément remaniée dans sa conception et ses projets scientifiques, tout en conservant le même directeur. Dans ces conditions, cette demande est plus évocatrice d'une création d'Unité que d'un renouvellement. Des 3 projets présentés, seul le projet en émergence « Autophagie des cellules osseuses normales et pathologiques » apparaît innovant et réalisable.

Il n'y a pas d'adéquation entre l'ampleur des projets présentés et les potentiels humain et financier qui doivent être augmentés. L'attractivité de l'UMR est limitée. Elle doit obligatoirement se renforcer en recrutant des doctorants et des post-docs pour la réalisation des projets.

- Points forts et opportunités :

Le directeur d'unité a une forte expertise en physiopathologie du tissu osseux.

Le thème autophagie du projet est original et émergent. Au niveau international, très peu d'équipes travaillent sur l'autophagie des cellules osseuses. C'est un sujet prometteur avec des résultats préliminaires encourageants utilisant des outils adéquats et des modèles animaux pertinents obtenus par des collaborations internationales.

La mise au point et la maîtrise d'une méthode fiable pour l'extraction d'acides nucléiques de l'os pour la réalisation du projet « Acides nucléiques de l'os et anthropologie » doivent permettre de valoriser facilement cette activité autour d'une plateforme technologique.



- Points à améliorer et risques :

- Inadéquation entre l'ampleur des projets et le potentiel humain. Recentrer les forces sur le projet porteur (autophagie).
- Augmenter la quantité et la qualité des publications.
- Augmenter le recrutement des doctorants et des post-docs pour la réalisation des projets.
- Augmenter les sources de financements en émergeant aux appels d'offres concurrentiels (ANR, contrats européens).
- Augmenter la visibilité internationale par une plus grande fréquentation de congrès internationaux
- Améliorer et renforcer la recherche translationnelle avec la clinique.
- Renforcer la participation à l'enseignement (source de doctorants)
- Veiller à l'implication des chercheurs et du porteur du projet dans les instances décisionnelles de l'Université.

- Recommandations au directeur de l'unité :

Le Directeur doit recentrer les forces humaines et matérielles de l'Unité sur un seul projet (autophagie).

Le projet 3 n'est pas un projet de recherche, mais une plateforme technologique ouverte utile au groupe qui peut être à terme une source de financement et de collaborations.

Améliorer la qualité des publications, augmenter le recrutement de doctorants et de post-docs.

- Données de production :

| | |
|---|-----|
| A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet | 4 |
| A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet | 1 |
| A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$ | 4/5 |
| Nombre d'HDR soutenues | 6 |
| Nombre de thèses soutenues | 5 |
| Autre donnée pertinente pour le domaine (à préciser...) | |



3 • Appréciations détaillées :

- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production :**

Les résultats sont globalement de qualité comme en témoignent les publications à J. Bone Mineral Res (FI 6.04), Stem Cells (FI 7.74) ou Cell Res (FI 8.15). Les résultats sur les biomatériaux et en médecine légale sont publiés dans les meilleurs journaux de la spécialité (Biomaterials, Am J Forensic Med Pathol, J Forensic Sci). Les résultats très originaux obtenus sur le projet « Interactions entre l'os et le système immunitaire » ont donné lieu à deux publications de bonne qualité : un Blood (FI 10.55) et un J. Immunol (FI 5.65). Cependant l'ensemble de ces résultats importants ne constitue pas les bases du futur projet.

Le laboratoire compte 24 publications internationales à comité de lecture de moyenne à bonne qualité, ce qui est peu étant donné le nombre de chercheurs statutaires. Peu de gros papiers dans l'ensemble, sauf un article dans Blood et un J Immunol.

Le comité souligne qu'il n'y a aucune publication dans le bilan correspondant au projet proposé dans la nouvelle structure, hormis le projet 3 Anthropologie. Le groupe participe activement sous forme d'affiches et de communications orales à de nombreux colloques et congrès nationaux. Sa participation à des congrès internationaux est plus limitée.

6 HDR ont été soutenues. Cependant 5 ne sont plus en phase avec le projet d'unité.

6 thèses soutenues, 1 en cours dont le directeur n'appartient pas à la nouvelle équipe.

Les contrats sont surtout obtenus auprès de fondations, de la Région et des industriels. Un seul contrat ANR en 2009, pas d'autres gros contrats notamment européens. Le groupe est impliqué dans 5 PHRC.

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'unité de recherche dans son environnement :**

Le rayonnement et l'attractivité sont faibles : peu de communications à l'étranger, recrutement faible de doctorants et de post-doc, peu de contrats compétitifs et départ de plusieurs chercheurs avec leur thématique (bioingénierie osseuse). Le projet présenté cependant s'inscrit dans un partenariat avec plusieurs structures locales (CHU, CEPAM, IRCAN, LEAT, ...) et plateformes technologiques qui devraient aider à la mise en œuvre du projet.

Une thèse en co-tutelle avec le Portugal. Un recrutement d'un chercheur qui a depuis quitté l'Unité.

Les crédits sont obtenus par des sources variées. Mais il est noté un seul contrat ANR. Cette participation est faible en termes de contrats avec collaborations. Cependant de nouveaux partenaires et collaborateurs sont pressentis. Les membres de l'unité ne participent pas aux instances dirigeantes de l'Université.

Le travail est valorisé essentiellement par le dépôt de deux brevets, une interaction ciblée avec un industriel de l'ingénierie tissulaire et par un essai clinique de thérapie génique de métastases hépatiques de cancer colorectal.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'unité:**

C'est une Unité monoéquipe avec interpénétration des axes de recherche. Elle adopte une gestion globale et mutualise la prise de risque, le soutien aux nouveaux projets. L'unité est pluridisciplinaire avec une interface clinique sur laquelle l'unité pourrait s'appuyer de façon plus significative.

L'animation scientifique est régulière et consiste en des séminaires sur invitation de conférenciers, d'un journal-club, de réunions de laboratoire hebdomadaires et d'une assemblée générale 3 fois/an.

Les membres de l'Unité sont impliqués souvent dans des enseignements de nature variée. Ils ne sont cependant pas responsables de modules, ce qui leur permettrait d'attirer des étudiants.



- **Appréciation sur le projet :**

- Le projet sur le rôle de l'autophagie dans les cellules du tissu osseux est un axe de recherche émergent, à la fois novateur et prometteur. En effet, l'autophagie est une thématique porteuse qui a été très peu étudiée dans le contexte de l'os. En conséquence, même si la recherche sur l'autophagie est très compétitive sur le plan international, les chercheurs bénéficient d'une niche certaine en travaillant sur le tissu osseux. De plus, ce projet s'appuie sur des résultats préliminaires très intéressants, d'une bonne expertise dans le domaine de l'autophagie de la part du porteur de projet, et d'outils et modèles adéquats. Un accroissement des moyens humain et financier est fortement conseillé, afin que ce projet d'ampleur puisse atteindre son plein potentiel.
- Le projet sur la maintenance du génome est composé de deux parties distinctes, très ambitieuses en termes de travaux à effectuer, et ne reposant pour l'instant que sur une seule chercheuse et une étudiante en Master 1. La chercheuse n'est pas une experte du domaine et ne dispose d'aucun résultat préliminaire pour les projets proposés.

Ce projet présente de nombreuses faiblesses, tant du point de vue des questions biologiques que des approches méthodologiques proposées, notamment la partie intitulée « DNA damage and repair in the cells of osteogenic lineage ». La partie « Further approaches to study the role of RecQL4 in bone physiopathology » est plus pertinente dans le contexte de l'expertise de l'unité dans le domaine du métabolisme osseux.

Le projet Acides nucléiques-os et anthropologie n'est pas en soi un projet de recherche mais une activité de plateforme. La mise au point d'une méthode efficace et fiable d'extraction d'acides nucléiques de l'os constitue une avancée technologique importante qui doit être valorisée et qui est susceptible d'amener de nouvelles collaborations et contrats. Concernant les techniques d'extraction de l'ARN de l'os, celles-ci ne sont pas encore validées. Les approches de type analyses de profils d'expression en ARNm par microarray évoquées en perspectives nécessiteront des quantités d'ARN notoires et de très bonne qualité. Aucun résultat préliminaire n'est disponible à ce jour pour juger de la faisabilité de ces approches. Cette activité bien qu'originale est plus du ressort d'un Ingénieur que d'un Directeur de Recherche.

L'ensemble des crédits est géré de façon globale avec un suivi des dépenses identifiées par projet spécifique ou sur des entités communes à l'ensemble du laboratoire.

Les projets sont originaux et correspondent à des thèmes en émergence. La prise de risque est donc significative. Cependant la recherche de l'Unité sur le projet Autophagie s'inscrit dans une niche scientifique qui devrait être profitable au projet.

| Intitulé UR / équipe | C1 | C2 | C3 | C4 | Note globale |
|--|----|----|----|----|--------------|
| MÉCANISMES BIOLOGIQUES DES ALTÉRATIONS DU TISSU OSSEUX - (MATOS) | A | C | B | B | B |

C1 Qualité scientifique et production

C2 Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement

C3 Gouvernance et vie du laboratoire

C4 Stratégie et projet scientifique



Statistiques de notes globales par domaines scientifiques (État au 06/05/2011)

Sciences du Vivant et Environnement

| Note globale | SVE1_LS1_LS2 | SVE1_LS3 | SVE1_LS4 | SVE1_LS5 | SVE1_LS6 | SVE1_LS7 | SVE2_LS3 * | SVE2_LS8 * | SVE2_LS9 * | Total |
|--------------|--------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| A+ | 7 | 3 | 1 | 4 | 7 | 6 | | 2 | | 30 |
| A | 27 | 1 | 13 | 20 | 21 | 26 | 2 | 12 | 23 | 145 |
| B | 6 | 1 | 6 | 2 | 8 | 23 | 3 | 3 | 6 | 58 |
| C | 1 | | | | | 4 | | | | 5 |
| Non noté | 1 | | | | | | | | | 1 |
| Total | 42 | 5 | 20 | 26 | 36 | 59 | 5 | 17 | 29 | 239 |
| A+ | 16,7% | 60,0% | 5,0% | 15,4% | 19,4% | 10,2% | | 11,8% | | 12,6% |
| A | 64,3% | 20,0% | 65,0% | 76,9% | 58,3% | 44,1% | 40,0% | 70,6% | 79,3% | 60,7% |
| B | 14,3% | 20,0% | 30,0% | 7,7% | 22,2% | 39,0% | 60,0% | 17,6% | 20,7% | 24,3% |
| C | 2,4% | | | | | 6,8% | | | | 2,1% |
| Non noté | 2,4% | | | | | | | | | 0,4% |
| Total | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

* les résultats SVE2 ne sont pas définitifs au 06/05/2011.

Intitulés des domaines scientifiques

Sciences du Vivant et Environnement

- SVE1 Biologie, santé
 - SVE1_LS1 Biologie moléculaire, Biologie structurale, Biochimie
 - SVE1_LS2 Génétique, Génomique, Bioinformatique, Biologie des systèmes
 - SVE1_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement animal
 - SVE1_LS4 Physiologie, Physiopathologie, Endocrinologie
 - SVE1_LS5 Neurosciences
 - SVE1_LS6 Immunologie, Infectiologie
 - SVE1_LS7 Recherche clinique, Santé publique
- SVE2 Ecologie, environnement
 - SVE2_LS8 Evolution, Ecologie, Biologie de l'environnement
 - SVE2_LS9 Sciences et technologies du vivant, Biotechnologie
 - SVE2_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement végétal

Nice, le 13 avril 2011

Affaire suivie par :
Eric DJAMAKORZIAN

Tél. : 04 92 07 69 05
Fax : 04 92 07 66 00

N/REF : 2011-1791

AERES
M. Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des Unités
de recherche
20 rue Vivienne
75002 – PARIS

Ref : Rapport d'évaluation S2UR120001730 - Mécanismes biologiques
des Altérations du Tissu Osseux - (MATOs) - 0060931E

Monsieur le Directeur,

Faisant suite au travail effectué par le comité de visite de l'AERES et du
rapport d'évaluation émis sur l'Unité de Recherche « Mécanismes
biologiques des Altérations du Tissu Osseux - (MATOs) » portée par
l'Université Nice Sophia Antipolis, vous voudrez bien trouver ci-joint la
réponse que nous désirons apporter à ce rapport.

Celle-ci comporte à la fois quelques éléments correctifs factuels et des
observations de portée générale qui s'inscrivent en droite ligne des
recommandations très positives faites par le Comité de visite que nous
remercions pour son travail constructif.

Vous en souhaitant bonne réception,
Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur, en l'expression de mes
sentiments distingués

Pour le Président de l'Université de
Nice-Sophia Antipolis et par délégation,
Le 1^{er} Vice-Président




Pierre COULLET



**Génétique,
Physiopathologie, et
Ingénierie du
Tissu
Osseux**



UMR6235 CNRS/UNSA
FACULTE DE MEDECINE
28 AV. DE VALOMBROSE
06107 NICE CEDEX 2
FRANCE

Tél. (+33) 04.93 37.76.80
Fax (+33) 04.93 53.30.71
E-mail: "carle@unice.fr"

Directeur: Dr. Georges CARLE

Nice, le 10 avril 2011

Réponse au rapport de l'AERES sur l'Unité GÉPITOs / MATOs

Monsieur le Directeur de l'AERES

Faisant suite au rapport du comité d'évaluation de l'UMR6235 CNRS/UNSA (GÉPITOs – projet MATOs), je tiens tout d'abord à remercier les experts de leurs commentaires et suggestions qui vont nous aider à finaliser et améliorer notre projet pour le prochain contrat quinquennal. Toutefois, il est nécessaire d'apporter un certain nombre de précisions et commentaires listés ci-après :

Le Comité mentionne que le projet est plus évocateur d'une création d'unité que d'un renouvellement. Cependant, il s'agit bien d'un renouvellement d'une unité monoéquipe mais pluri-thématique. La problématique principale qui est centrée depuis plusieurs années autour de l'étude du remodelage osseux normal et pathologique demeure identique, mais les approches utilisées sont nouvelles (biologie cellulaire dans l'étude de l'autophagie, souris KO conditionnelles, souris RecQL4^{-/-},...). Par ailleurs, il est important de noter que, outre le projet Autophagie, le projet portant sur l'étude du gène RecQL4 (Syndrome de Rothmund-Thomson) a été évalué positivement par l'expert du Comité d'évaluation.

Concernant l'adéquation entre l'ampleur des projets présentés et le potentiel humain et financier, nous tenons à rappeler que le projet présenté a été prévu pour les cinq prochaines années à partir de janvier 2012. Les chercheurs nous ayant rejoint récemment ont optés pour une phase de structuration des projets (mise au point technique, importation de nouveaux modèles) accompagnée de demandes de subventions avant d'initier le recrutement de doctorants et postdoctorants qui est maintenant en cours. Nous avons bien noté les points à améliorer et nous attacherons à augmenter le potentiel humain tout en focalisant nos priorités sur les thèmes les plus porteurs.

Pour l'implication des membres de l'unité dans les instances décisionnelles de l'Université, il est à noter qu'actuellement deux chercheurs sont membres du CA de l'UFR Médecine, et trois chercheurs, dont le porteur de projet, ainsi qu'un enseignant-chercheur, sont membres du Conseil scientifique de cette UFR, ce qui est déjà conséquent pour un laboratoire ne comportant que six chercheurs et trois enseignants-chercheurs.

Si le bilan ne compte qu'une seule publication correspondant au projet, il faut rappeler que les trois chercheurs responsables de ces thématiques n'ont rejoint le laboratoire que depuis 1 ou 2 ans. Cependant, le projet global est fondé sur l'utilisation de différents modèles

nouvellement importés au laboratoire, mais également sur des modèles *in vitro* (culture 3D et différenciation ostéocytaire) et *in vivo* (souris ostéopérotique *oc/oc*) qui ont fait l'objet de plusieurs publications dans les meilleurs journaux de la spécialité comme *JBMR*.

En ce qui concerne les HDR et les thèses, une nouvelle soutenance d'HDR est en préparation et il y a 5 chercheurs ou enseignants-chercheurs titulaires d'une HDR dans le nouveau projet ; par ailleurs, une thèse est actuellement en co-tutelle avec l'Université de Coimbra (Portugal) et un projet de thèse interdisciplinaire en co-direction avec le LEAT vient d'être déposé.

Si nous participons effectivement à différents enseignements, les modules de notre LMD sont sous la responsabilité d'enseignants-chercheurs et non de chercheurs. Un de nos E-C a par ailleurs la responsabilité de divers modules d'enseignement en faculté de médecine (Médecine Légale, Droit médical, Droit de la Santé).

Concernant le projet "*DNA damage & repair in the cells of the osteogenic lineage*", nous sommes surpris des commentaires d'un des expert du Comité car ce projet avait déjà été évalué favorablement en avril 2010 par d'autres experts du domaine (*Scientific Advisory Board* de l'IRCAN, présidé par le Dr. JM Egly - voir extrait ci-après).

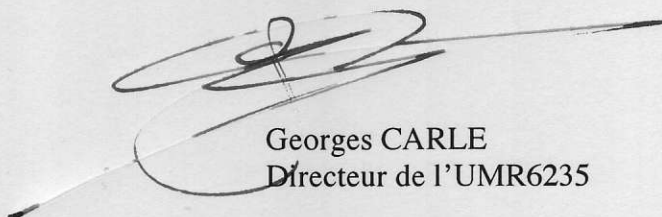
«...*Project: study DNA repair and autophagy in a panel of primary cells (+ osteosarcoma) related to bone physiology and derived from the available mouse models. To address these questions, genotoxic stress inducing different repair pathways will be applied in vitro on human and/or murine bone cells and their progenitors, from young and old individuals. Different parameters will be then analyzed including accumulation of DNA damages and chromosomal abnormalities, apoptosis, proliferation of progenitors, differentiation and activities of osteoblast, and osteoclasts. This is a solid project, rather classical in approach, but addressing relevant questions of the field.*»

La chercheuse pilotant ce projet, et qui a rejoint le laboratoire il y a un moins d'un an, possède une solide expérience dans le domaine de la stabilité du génome (recombinaison méiotique et réparation de l'ADN). Son activité a été focalisée sur la mise en place des modèles d'études *in vitro* (lignées et cellules primaires dérivées de tissu osseux) et *in vivo* (souris RecQL4, souris LacZ) qui vont permettre de générer des résultats originaux tant au niveau fondamental qu'appliqué.

Enfin, concernant le projet translationnel "Acides nucléiques de l'os et Anthropologie", après une phase de mise au point concernant les étapes d'extraction et d'analyse par qPCR qui est essentiellement terminée, il est clair que cette partie va être transférée à un personnel technique qui assurera également l'interface avec une activité de valorisation/transfert actuellement à l'étude. Ce thème entre également dans le cadre d'un projet interdisciplinaire fédérant plusieurs laboratoires CNRS de l'UNS, dont le CEPAM et notre unité, soutenu par notre université.

Si la prise de risque est indispensable pour développer des sujets de pointe, elle a été intégrée dans l'élaboration des différents projets pour répondre aux objectifs d'innovation, d'interdisciplinarité, et de valorisation que le CNRS s'est engagé à poursuivre dans le cadre du contrat d'objectif (2009-2013) avec l'Etat.

En espérant que ces quelques remarques viennent témoigner du désir de tous mes collaborateurs de l'UMR6235 de participer activement à la mise en œuvre de ce projet, je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de mes plus cordiales salutations.



Georges CARLE
Directeur de l'UMR6235