



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur
l'unité :

Centre de Recherche en Neurobiologie et
Neurophysiologie de Marseille (CRN2M)
sous tutelle des
établissements et organismes :

Université Aix-Marseille 2

CNRS

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 :

Centre de Recherche en Neurobiologie et
Neurophysiologie de Marseille (CRN2M)
sous tutelle des
établissements et organismes :

Université Aix-Marseille 2

CNRS

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mars 2011



Unité

Nom de l'unité : Centre de Recherche en Neurobiologie et Neurophysiologie de Marseille (CRN2M)

Label demandé : UMR CNRS

N° si renouvellement : UMR 631

Nom du directeur : M. Alain ENJALBERT

Membres du comité d'experts

Président :

M. Vincent PREVOT, Université de Lille, France

Experts :

M. Etienne AUDINAT, Université Paris-Descartes, France

M. Michel BARROT, INCI, Strasbourg, France

M. Alain BESSIS, ENS, Paris, France

M. Daniel CATTART, Université de Bordeaux, Talence, France

M. Laurent GROG, Université de Bordeaux, France

M. Bertrand LAMBOLEZ, Université Pierre et Marie Curie, Paris (CoNRS)

M. Serge NATAF, Inserm U842, Lyon, France

M. Gérald RAVEROT, Fédération d'Endocrinologie LA1, Bron, France

M. François ROUYER, INAF, Gif-sur-Yvette, France

M. Bernard SABLONNIERE, Faculté de Médecine de Lille, France (CNU)

M. Philippe SARRET, Université de Sherbrooke, Québec, Canada

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Bruno BONTEMPI

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

M. Jean-Louis MEGE, Université Aix-Marseille 2

M. Pierre CHIAPPETTA, Université Aix-Marseille 2

M. Driss BOUSSAOUD, CNRS



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

L'évaluation par l'AERES du CRN2M, UMR6231 CNRS-Université Aix Marseille a eu lieu les 23 et 24 mars 2011.

Le comité a reçu avant la visite les documents décrivant les réalisations passées et les projets proposés pour 2012-2017. Une réunion du comité en début d'évaluation a permis de préciser son mode de fonctionnement en suivant les recommandations du délégué scientifique de l'AERES.

Le premier jour, le comité a suivi la présentation générale du Centre de Recherche par le porteur de projet. Après une discussion, les responsables des cinq premières équipes du Centre ont à leur tour présenté leurs réalisations et leurs projets et ont répondu aux questions du comité. Le comité s'est ensuite réuni pour faire une première analyse.

Le deuxième jour, le comité a auditionné les trois équipes restantes, puis s'est séparé en trois sous-comités pour rencontrer les étudiants et postdoctorants, le personnel ITA et IATOS, et les chercheurs enseignants chercheurs.

Le comité a entendu les représentants des tutelles. Le président du conseil scientifique de l'Université Aix-Marseille II et de la Faculté de Médecine qui étaient présents ont fait part du fort soutien de ces tutelles au CRN2M qu'ils ont qualifié d'unité phare et d'exemple. Ce soutien s'est notamment traduit par l'allocation de moyens considérables pour l'accueil d'une nouvelle équipe (250 000 € pour l'aménagement des locaux et la création d'un poste de MCU) et la création de poste et/ou promotion d'hospitalo-universitaires ; par ailleurs l'université continuera à apporter son aide aux plateformes innovantes. Quant au représentant du CNRS, il a souligné que la communauté des Neurosciences était très importante à Marseille et que le CRN2M en était l'un des trois pôles. Le CNRS continuera à soutenir le CRN2M en terme de recrutement de personnel.

Ensuite, le comité s'est entretenu avec le porteur de projet puis s'est réuni pour une deuxième analyse et préparer la rédaction du rapport d'évaluation.

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

Le CRN2M a été créé le 1/1/2008 par le CNRS et l'Université d'Aix Marseille II. Il résulte de la fusion de sept laboratoires différents dont trois UMR CNRS (les UMR 6150, 6153 et 6544) et deux FRE (2738 et 2722) qui étaient localisés sur deux sites géographiques distincts : Université de la Méditerranée (Hôpital Nord, campus de la Faculté de Médecine) et Université Paul Cézanne (campus de Saint-Jérôme).

En Mars 2011, le CRN2M est composé de 12 équipes dont la localisation est répartie sur les deux sites (8 équipes à l'Hôpital Nord et 4 à Saint-Jérôme). Dans le nouveau projet, le CRN2M ne comportera plus que 8 équipes (6 équipes antérieures sont reconduites et 2 nouvelles équipes rejoignent le centre) et la totalité de ces équipes sera regroupée sur le seul campus de l'Hôpital Nord.

Le CRN2M, qui comprend dans son projet une centaine de personnes, renferme des équipes qui travaillent exclusivement dans le domaine des Neurosciences et utilisent principalement des approches de Biologie Cellulaire et de Physiologie. Les recherches développées par ces équipes couvrent plus particulièrement les thèmes de la Signalisation Neuronale, l'Interaction Neurone-Glie, la Neuroendocrinologie et la Neuroimmunologie.



- Equipe de Direction :

Le Directeur du Centre est assisté d'un « Comité de Direction » constitué du Secrétaire Général et de deux chargés de mission dont un est nommé par le Directeur et l'autre proposé par le Comité de Chefs d'Equipes.

- Effectifs de l'unité :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	36	20
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	30	27
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	4	9
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	35	40
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	7	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	15	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	37	30



2 • Appréciation de l'unité

- Avis global sur l'unité :

Le comité d'évaluation salue l'énorme travail de réorganisation et de restructuration qui a été opéré dans le Centre depuis sa création. En effet, les difficultés de gestion et d'animation scientifique qui ont pu être rencontrées par le passé, inhérentes à la localisation du CRN2M sur deux sites distants de plusieurs kilomètres seront gommées par le projet de regrouper, dans la nouvelle configuration du centre, l'ensemble des équipes sur le site de l'Hôpital Nord. De plus, cette réorganisation importante apparaît avoir reçu l'assentiment de l'ensemble des personnels chercheurs, enseignants-chercheurs et ITA qui ont participé activement à la conduite de ce changement à travers différentes réunions du comité de chefs d'équipe et du conseil de laboratoire.

- Points forts et opportunités :

L'activité de publication est importante, 246 publications originales entre 2006 et 2010 pour les équipes constituantes du projet dont 83 avec un IF>5, 21 articles de revues (1 Nat Rev Neurosci ; 1 Cell), 80 conférences invitées dans des congrès nationaux et internationaux. De plus, le CRN2M possède un fort potentiel de valorisation : 2 brevets, de très nombreux contrats ANRs, d'associations et industriels.

La redistribution du personnel appartenant aux équipes qui ne souhaitent pas renouveler leur mandat a permis d'aboutir à une structuration logique et bien équilibrée des équipes du point de vue des ressources humaines. Les ressources financières sont elles aussi assez bien réparties entre équipes. Chacune des équipes possède un domaine de compétence scientifique spécifique mais complémentaire, ce qui permettra très certainement de renforcer les collaborations entre équipes lors du prochain quinquennat, et l'ensemble forme un tout cohérent.

L'attractivité du CRN2M est attestée par l'arrivée de deux nouvelles équipes (7 et 8) qui complètent l'effort de réorganisation et renforcent la synergie entre les équipes issues du précédent quadriennal.

Le projet CRN2M associe de fortes compétences en recherche fondamentale à des compétences cliniques. En effet, le Centre, ainsi que deux équipes, sont portés par des chercheurs Hospitalo-Universitaires. La localisation du CRN2M sur un campus hospitalier facilite le transfert d'échantillons humains entre les services cliniques et les équipes de recherches. Ceci constitue un atout important pour le développement de projets de recherche translationnelle.

Le centre bénéficie d'un fort soutien de la part de ses tutelles. Le CNRS souhaite poursuivre son effort en terme de recrutement de personnel. L'Université d'Aix Marseille II soutient très fortement l'accueil de nouvelles équipes par l'allocation de budgets conséquents pour leur installation et la création de postes de MCU ciblés sur ces dernières. Ces opérations rendent le CRN2M très attractif pour les chercheurs qui souhaiteraient y implanter leur équipe. Par ailleurs, la construction d'un nouveau bâtiment qui hébergera le CRN2M à l'horizon 2015 vient d'être voté par l'Université.

- Points à améliorer et risques :

Augmenter la visibilité internationale et/ou améliorer la politique de communication des équipes et du CRN2M : peu de jeunes chercheurs étrangers choisissent d'y réaliser un stage postdoctoral.

Le nombre d'étudiants ayant soutenu leur thèse lors de l'exercice précédent est faible au regard du nombre d'HDR que compte le CRN2M.

Etant donné que de nombreux projets nécessitent l'utilisation de modèles animaux, il serait urgent de travailler sur la création d'une plateforme d'expérimentation animale moderne permettant d'héberger un nombre d'animaux en adéquation avec les besoins des équipes et de pouvoir contrôler leur statut sanitaire.



- **Recommandations:**

Poursuivre et augmenter les interactions avec l'Hôpital afin de développer la recherche translationnelle.

Améliorer l'attractivité du Centre vis à vis des jeunes chercheurs étrangers.

Rechercher de nouvelles sources de financement afin d'obtenir un plus grand nombre d'allocations de thèses, et ainsi, recruter un nombre de thésards en adéquation avec le nombre d'HDR que compte le CRN2M.

La perspective à 3-4 ans de construction d'un nouveau bâtiment ne doit pas occulter les efforts à faire quant à l'entretien des locaux qui hébergent actuellement les équipes.

- **Données de production :**

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	44
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	3
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	0,94
A4 : Nombre d'HDR soutenues	4
A5 : Nombre de thèses soutenues	16



3 • Appréciations détaillées :

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Le CRN2M constitue l'un des trois pôles de la recherche en Neurosciences à Marseille et regroupe en son sein des équipes dont les thèmes de recherches sont complémentaires à ceux développés dans les autres campus. Parmi celles-ci figurent des leaders mondiaux de l'étude du rôle des canaux ioniques dans la nociception et de la mise en place du segment initial de l'axone. D'autres travaillant en Neuroendocrinologie, sur les interactions neurones-glie ou sur le traitement de l'information sensorielle viscérale sont de notoriété internationale. La présence de cliniciens à des postes de responsabilité (Directeur, 2 Chefs d'Equipe) et la localisation du centre sur un campus hospitalier permettent par ailleurs le développement de nouveaux projets ouverts vers une recherche translationnelle qui est fondée sur les excellentes compétences en recherche fondamentale des équipes.

La seconde force du CRN2M est l'intégration dans son giron des principales plateformes de l'ancien IFR Jean Roche dont deux sont labélisées IBISA en imagerie et protéomique.

L'activité de publication 2006-2010 est importante à la fois d'un point de vue quantitatif (246 publications originales) que qualitatif (Nature Rev Neurosci, Cell, Neuron, PNAS, EMBO J, J Cell Biol, J Neurosci ...). Les membres des différentes équipes ont par ailleurs été invités à de nombreuses conférences dans le cadre de congrès nationaux et internationaux (n = 80). Seul le nombre de thèse soutenues reste relativement faible (n = 16) eu égard au potentiel d'encadrement existant dans le centre (30 HDR).

Enfin, les équipes du CRN2M ont obtenu de nombreux contrats ANRs, privés (FRM), et industriels.

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

Le rayonnement du CRN2M est montré, au niveau international, par l'invitation de certains de ses membres à écrire des articles de synthèse dans des revues prestigieuses telles que Nature Rev Neurosc, Cell, Nature Rev Endocrinol, à faire partie de comités éditoriaux de journaux de premier plan tels que the Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (IF : 6,2), the European Journal of Physiology (IF : 4), Clinical Immunology (IF : 3,8), et à participer à des symposia dans le cadre de congrès internationaux. Au niveau national, une cheffe d'équipe a reçu la Médaille d'Argent du CNRS en 2010, des chercheurs siègent au conseil scientifique de différentes sociétés savantes et sont invités dans les diverses universités pour dispenser des cours ou faire partie de jury de thèses.

L'arrivée de deux nouvelles équipes dans le CRN2M témoigne de l'attractivité de ce centre pour les chercheurs français. Cependant, la capacité du CRN2M à attirer des chercheurs post-doctorants ou étudiants de haut niveau, en particulier étrangers, reste faible.

Chacune des équipes du CRN2M a une forte capacité à attirer des financements extérieurs comme en témoigne l'obtention de nombreux contrats académiques (ANR, ACI), industriels (Pfizer, Galderma, Novartis, IPSEN) et privés (FRM, AFM).

Les recherches sont valorisées par une très importante activité de publication, mais aussi une volonté de transfert vers l'industrie, via notamment le dépôt de brevet. Par ailleurs, du fait de la forte implication des membres du centre dans les activités d'enseignement, le CRN2M participe fortement à la formation des étudiants marseillais et à leur initiation aux Neurosciences.



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

La gouvernance du CRN2M se décline comme suit :

- un comité de direction qui est composé du porteur de projet, du secrétaire général et de deux chargés de missions (1 élu, 1 nommé) et qui gère les affaires courantes ;
- un comité de Chefs d'Equipe qui est consulté pour toute décision à portée stratégique ;
- un Conseil de Centre qui regroupe les divers personnels du centre (élus et nommés) qui est consulté pour le budget, les recrutements, les promotions et l'évolution des plateformes ;
- un comité d'hygiène et sécurité.

L'animation scientifique se traduit par des réunions d'équipe, des présentations d'étudiants, des séminaires internes et externes. Les étudiants participent à des congrès nationaux et internationaux.

Les statutaires du CRN2M jouent un rôle important dans l'enseignement des neurosciences à Marseille et participent à la formation des étudiants en médecine à la recherche.

- **Appréciation sur la stratégie scientifique et le projet :**

Comme nous l'avons élaboré ci-dessus, le CRN2M est composé d'équipes dont les thématiques sont complémentaires et qui sont reconnues sur le plan nationale et internationale pour la qualité de leurs recherches, la pertinence et la faisabilité du projet scientifique du CRN2M, pris dans sa globalité, ne fait donc aucun doute.

En ce qui concerne la politique d'attribution des moyens, le Conseil de Centre est vivement encouragé à utiliser partie des moyens mis en commun pour favoriser l'émergence de nouveaux projets. Le Conseil de Centre pourrait ainsi insuffler une politique scientifique qui pourrait, entre autres, favoriser la transversalité entre les équipes.

En conclusion, l'important travail de restructuration des équipes, l'arrivée de nouvelles, leur localisation sur un seul site géographique confère au CRN2M un tout extrêmement cohérent qui ne pourra qu'accroître son rayonnement national et international au cours du prochain quinquennat.



4 • Analyse équipe par équipe et/ou par projet

Intitulé de l'équipe 1 : Intégration des informations viscérales

Nom du responsable : M. Fabien TELL

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	1	2
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	3+1	5
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	1	2
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	1	1
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	4	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	7	6

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Le domaine de recherche de cette équipe (traitement de l'information sensorielle viscérale dans le NTS et modulation des réseaux autonomes centraux) fait l'objet d'une compétition internationale forte comme en témoigne le nombre de laboratoires (environ 100) et les publications qui s'y rapportent dans les 5 dernières années (>500).

Les travaux de l'équipe sont originaux à plus d'un titre, et ont notamment permis de démontrer: 1) l'existence de synapses inhibitrices mixtes GABA/Glycine dans la partie latérale du NTS alors que les autres synapses inhibitrices sont GABA ; 2) l'existence d'une maturation post-natale des synapses inhibitrices qui sont exclusivement GABA avant la naissance, et mixte (GABA/glycine) après la première semaine post-natale ; 3) l'existence de synapses « silencieuses » NMDA d'un type original et dont le fonctionnement fait intervenir un « spill over » de glutamate provenant des fibres voisines ; 4) l'existence d'une LTD dans le NTS impliquant des récepteurs CB1 présynaptiques (à tous les âges post-nataux) (contrairement à ce que avait été publié par d'autres groupes) ; 5) la modulation des récepteurs NMDA péricynaptiques par les champs électriques de la fente synaptique contrôlant la diffusion du glutamate des synapses vers les récepteurs NMDA péricynaptiques utilisant une étude biophysique originale des phénomènes électriques dans la fente synaptique; 6) l'existence d'une couverture gliale incomplète (étude ultrastructurale 3D reconstruction...) permettant une possible diffusion du glutamate hors de la fente synaptique et des activation « cross talk » entre synapses voisines.



La qualité des publications de la future équipe est très bonne voire excellente (PNAS, J Neuroscience, Cancer Research, J Physiol, EJN).

Sur le plan quantitatif, malgré l'apport des nouveaux membres de l'équipe, le nombre de publications (37 articles sur 2006-2010) concerne 10 chercheurs (dont deux post docs) ce qui fait une moyenne de 0.74 publication par chercheur et par an. De plus, parmi ces publications, si certaines sont dans d'excellentes revues, 10 articles sont dans des revues avec un IF <3. Un effort doit donc être fait pour augmenter le nombre de publications dans des journaux de haut rang.

Enfin, il faut souligner le dynamisme de certains chercheurs du groupe qui ont déposé un brevet (traitement des troubles respiratoires) et qui ont pris part à la mise au point d'une préparation « tronc cérébral-cœur-poumons isolés » (unique en France et faisant l'objet de plusieurs collaborations internationales).

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

Le rayonnement de l'équipe, attesté notamment par les invitations de trois chercheurs à des congrès/symposiums (4 nationaux et 6 internationaux), est bon mais reste à améliorer pour une équipe comprenant 5 Chercheurs CNRS et 2 MCU. De plus, les membres de la future équipe ont participé à 20 jurys de thèse et 3 HDR, interviennent dans l'expertise auprès de diverses fondations et organismes de financement de la recherche tant au niveau national qu'international. Ainsi qu'auprès de journaux internationaux dans le domaine.

Notons également l'implication de l'équipe dans l'organisation et la gestion de la recherche au travers de comités scientifiques de manifestations nationales (colloque « Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique » - 2009, comité d'organisation de la « semaine du cerveau », « Association des canaux ioniques » dont C Strube est présidente depuis 1999), et internationales (comité exécutif de la « Société francophone de chronobiologie »). Deux membres de l'équipe participent également au comité national (section 25) du CNRS. Soulignons également que F Tell est éditeur académique auprès de PLOs One (2008-2011).

Au cours des 5 dernières années, l'équipe a accueilli 9 étudiants en Master, 7 thésards et 2 post-Docs. Le nombre d'étudiants en thèse reste cependant trop modeste pour la taille de l'équipe et le nombre d'HDR.

Les membres de la future équipe ont su obtenir, dans la période 2006-2010, 7 financements : 2 contrats du Conseil Régional PACA, contrat de la Ville de Marseille, financement AFSSET, financement d'une thèse auprès de l'ADEME, financement ACI Neurosciences 2004-2007, contrat ANR « RESPITASK » obtenu en 2010. L'ensemble de ces contrats s'élève à 385 000 €.

Sur le plan de la valorisation, soulignons le dépôt de brevet (traitement des troubles respiratoires) en 2009.

Sur le plan de la diffusion de la science, des membres de l'équipe interviennent régulièrement dans certains événements nationaux comme « la semaine du cerveau », la « science en fête »

- **Appréciation sur la stratégie scientifique et le projet :**

Le projet de l'équipe est centré sur le traitement synaptique des informations viscérales dans le NTS. En choisissant cet angle de recherche, le projet permet d'aborder plusieurs questions fondamentales dans le fonctionnement des réseaux neuronaux (impact des modifications de transmission des synapses afférentes sur les propriétés des neurones, impact de la co-libération GABA/Glycine sur le fonctionnement des synapses afférentes, impact de la couverture gliale sur le fonctionnement de ces synapses (à la fois dans les conditions normales et lors d'une inflammation périphérique).

Les aspects fonctionnels de ces études ne sont pas oubliés puisqu'une préparation exceptionnelle développée par un chercheur de l'équipe permet de réaliser une étude de l'impact de la plasticité synaptique sur les fonctions autonomes. Ce point est à souligner car les études physiologiques bien que difficiles sont essentielles et nécessitent d'être encouragées. De plus l'expertise des chercheurs de l'équipe dans ce domaine rend ce projet tout à fait réalisable. Cette partie s'intègre parfaitement au reste du projet de l'équipe et donne à l'ensemble une valeur scientifique nationale et internationale de premier plan.



Notons également que la cohérence de la nouvelle équipe a également demandé des réorientations thématiques, notamment en ce qui concerne le chercheur qui dirigeait l'équipe « système circadien et synchronisation hormonale des fonctions rythmiques » dans le quadriennal précédent. L'ensemble de ces opérations qui ont conduit à la nouvelle équipe est jugé extrêmement positif.

Le rôle et les compétences de chacun sont bien établis dans ce projet (l'altération des propriétés intrinsèques par la LTD ; la Co-transmission GABA-glycine ; la régulation des fonctions autonomes ; les interactions Neurone-glie ; les conséquences de l'inflammation sur les relations neurone-glie...etc.). De plus, les nombreuses collaborations entre les chercheurs de l'équipe permettent de tirer le meilleur parti des expertises de chacun pour la réalisation du projet.

De plus l'équipe maîtrise différentes techniques (microscopie photonique, électronique, traçage de voies, électrophysiologie in vitro sur tranches et sur système, électrophysiologie in vivo, simulations numériques sur ordinateur et modélisation mathématiques), ce qui constitue un atout certain pour la réalisation du projet.

En conclusion, soulignons que la préparation intégrée donne au projet une grande originalité puisqu'elle permettra de replacer l'étude de la viscéroception dans un cadre fonctionnel physiologique (respiration, déglutition). Ce projet est jugé excellent : il met en œuvre une analyse à différents niveaux tout à fait réalisable étant donné les expertises des membres de l'équipe. Le projet comprend également un volet de recherche translationnelle touchant aux problèmes environnement-santé abordé à travers un modèle d'exposition des voies respiratoires à l'ozone. Cet aspect est à encourager et devrait permettre de trouver des financements tant au plan national qu'international. Enfin, le projet comprend également une étude de la biophysique synaptique très prometteuse.

- Conclusion :

- Avis global sur l'équipe :

- Equipe excellente dans son ensemble.

- Points forts et opportunités :

- Cohésion scientifique et originalité du projet, projet ambitieux mais réalisable, enjeu scientifique majeur. Une partie du projet est en recherche translationnelle.

- Points à améliorer et risques :

- Le niveau de publication est bon voire excellent dans son ensemble, mais le nombre de publications doit être amélioré pour rejoindre le niveau des meilleurs laboratoires mondiaux. La constitution de l'équipe est un atout pour atteindre cet objectif. Un effort doit également être fait en ce qui concerne le rayonnement de l'équipe tant au niveau national qu'international.

- Recommandations : (voir ci-dessus).



Intitulé de l'équipe 2 : Canaux ioniques et transduction sensorielle

Nom du responsable : M. Patrick DELMAS

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet :

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

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'équipe dirigée par le Dr. Delmas travaille sur les processus cellulaires et moléculaires nécessaires au codage neuronal des informations sensibles provenant de la peau ou de la muqueuse gastrique. Elle s'intéresse plus particulièrement aux canaux ioniques membranaires transducteurs de ces informations, et notamment au rôle du canal Nav1.9 dans la transmission des informations nociceptives. Fort de sa très grande expertise en approches électrophysiologiques, les travaux de l'équipe ont apporté au cours de ces dernières années des avancées majeures au domaine de recherche, tant au niveau fondamental qu'à travers les perspectives cliniques notamment dans le traitement de certaines douleurs.

Tous les membres de l'équipe remplissent le critère de publiant et le bilan est excellent. Sur la période 2006-2011, l'équipe a publié 33 articles (ACL). Parmi ceux-ci, 23 rapportent des résultats originaux : 13 sont internes à l'équipe (dont un Neuron, un EMBO J, un J Neurosci, un EMBO Rep et un J Comp Neurol) et 10 résultent de collaborations externes (dont un Cell, un J Neurosci et un Pain). Les 10 autres publications incluent un commentaire dans Pain et 9 revues dont une dans Nature Rev Neurosci et une dans Cell. Ce bilan remarquable est complété par la participation à l'écriture de 9 ouvrages, dont un chapitre dans « the encyclopedia of behavioral neuroscience » (Elsevier). Sept doctorants ont débuté et/ou soutenu leur thèse dans la période évaluée.

L'équipe est labellisée par le CNRS et l'université d'Aix-Marseille au sein de l'UMR6231. Elle dispose d'un budget adéquat (environ 300 k€ annuel) constitué pour 17% de crédits récurrents et pour 83% de fonds propres.



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

Le porteur de projet et son équipe bénéficient d'une forte reconnaissance, aussi bien nationale qu'internationale. Sur la période évaluée, cela est reflété par les conférences invitées à divers congrès (>20), par les revues dans des journaux prestigieux (Cell, Nature Rev Neurosci), par une position d'éditeur (dans Eur J Physiol), par les activités d'expertise aussi bien pour des journaux scientifiques (Cell, Nature, Nature Neurosci, Neuron, Plos Biol, EMBO J, J Neurosci...) que pour des fondations ou organismes de financement (ANR, FRM, NIH, Wellcome Trust...), et par l'obtention de 3 prix finançant les travaux de recherche dont une « Equipe FRM ». Un chercheur de l'équipe exerce aussi des responsabilités locales (direction de Plateforme, membre du conseil scientifique de l'école doctorale) et nationales au sein de l'une des tutelles, comme membre (et président de 2005 à 2008) de la section 25 du CNRS.

L'équipe a perdu un DR CNRS ayant rejoint une autre équipe du même laboratoire, mais a recruté 3 personnels statutaires : un CR1 et un IE CNRS, et un MCU précédemment en disponibilité. En personnel non permanent, l'équipe est attractive pour les doctorants (7) et les personnels ingénieurs en CDD.

L'équipe dispose d'un budget en adéquation avec ses objectifs, représentant environ 1,4 millions d'euros de contrats en cours ou obtenus sur la période évaluée. Ces contrats, d'origine nationale, sont aussi bien publics (2 ACI, 5 ANR) qu'issus d'associations ou fondations (FRM, ARC, Fondation Schlumberger, SFETD/UPSA, IRME). L'équipe a donc une excellente capacité à obtenir des financements externes. Cette reconnaissance devrait maintenant conduire le porteur de projet à décrocher des contrats européens ou internationaux.

Divers travaux de l'équipe bénéficient de, ou participent à, des collaborations. Cinq des 13 publications originales propres à l'équipe ont ainsi bénéficié de collaborations internationales, et l'équipe a aussi participé à des projets de collaborateurs externes. Bien que ces interactions soient productives, seul un partenariat Hubert Curien avec l'Ukraine offre un cadre institutionnel à l'une d'elles. La qualité des collaborations mériterait de les inscrire dans le cadre de programmes européens ou internationaux.

L'équipe a une démarche proactive pour valoriser son expertise et ses travaux. Des membres de l'équipe ont une activité de prestataire de service ou de consultant auprès de laboratoires privés. De plus, sur la base des recherches fondamentales conduites, un modèle d'expression cellulaire pour criblage moléculaire de ligands d'un canal membranaire fait l'objet d'un partenariat avec l'industrie pharmaceutique. Les membres de l'équipe participent aussi activement aux enseignements universitaires, qu'il s'agisse des enseignants-chercheurs mais aussi des chercheurs. Ces derniers interviennent régulièrement au sein de leur université hôte mais également dans d'autres établissements nationaux (Masters de l'ENS Lyon, université de Paris 6 et Institut Pasteur) ou internationaux (Universités de Leeds, de Cambridge), et sont aussi intervenus de façon ponctuelle dans des établissements internationaux (Université de Milan, Yale University). Pour le grand public, les travaux de l'équipe ont été évoqués dans la presse, aussi bien locale qu'institutionnelle ou associative.

- **Appréciation sur la stratégie scientifique et le projet :**

Le projet scientifique sur le rôle de canaux ioniques dans la transduction sensorielle est fort, structuré et thématiquement homogène. Il s'organise autour de 2 axes en continuité avec les résultats antérieurs. Le premier axe concerne NaV1.9 dans le contexte de la nociception et de la douleur avec 3 objectifs : l'étude de son rôle dans des modèles de douleur soutenue, l'étude de son rôle dans la motricité intestinale et les maladies inflammatoires de l'intestin, et la recherche de nouveaux ligands sélectifs de NaV1.9 par criblage. Le second axe concerne la recherche et l'étude de nouveaux acteurs moléculaires de la mécanosensation, avec 3 objectifs : l'étude électrophysiologique et moléculaire d'acteurs de la mécanosensation en fonction du type cellulaire impliqué, la compréhension des différences de seuil entre toucher et nociception, et le rôle des cellules de Merkel dans la sensibilité cutanée.

Bien que resserré dans sa thématique générale, ce projet est très ambitieux et large dans ses objectifs spécifiques. Sa faisabilité nécessite donc des moyens financiers et surtout humains importants pour pouvoir mener de front les divers aspects.



Les nombreux contrats de l'équipe et l'attractivité d'étudiants permettent d'amener sur le projet les moyens humains et financiers nécessaires. Cette efficacité devra être maintenue au cours du contrat 2012-2016 pour permettre la finalisation de tous les aspects du projet. L'attribution d'objectifs précis du projet à chacun des enseignants-chercheurs devrait permettre d'optimiser leur implication dans ces recherches et constitue un choix judicieux.

Le projet présente une prise de risque liée surtout à la multiplicité des objectifs affichés, mais ce risque est contrôlé. En effet, les approches techniques sont maîtrisées, l'essentiel des lignées transgéniques nécessaires au projet sont déjà présentes au laboratoire et des données préliminaires fortes ont déjà été obtenues pour la plupart des objectifs proposés.

- Conclusion :

- Avis global sur l'équipe :

Les membres du comité de l'AERES s'entendent pour souligner que cette équipe constitue le fer de lance du laboratoire d'accueil. L'équipe est excellente. Ceci concerne aussi bien la qualité de sa production scientifique, la renommée et le dynamisme du porteur de projet et les financements obtenus, que la qualité et l'ambition du projet.

- Points forts et opportunités :

Le porteur de projet est internationalement reconnu dans son domaine. La recherche menée est originale, de grande qualité et soutenue par des financements importants. Le projet très ambitieux est déjà soutenu par de forts résultats préliminaires dans pratiquement tous ses aspects. Une force des travaux proposés est d'associer des objectifs très fondamentaux sur la compréhension de la mécanoception à des objectifs précliniques visant à identifier de nouvelles cibles et/ou molécules pour le traitement de la douleur.

- Points à améliorer et risques :

Sur les contrats récents obtenus, l'équipe semble avoir privilégié le recrutement d'IEs à celui de post-doctorants. La renommée de l'équipe justifierait une politique d'accueil de post-doctorants plus agressive ainsi que la recherche de financements dans le cadre de programmes internationaux. L'un des enseignants-chercheurs de l'équipe a peu de publications et son temps consacré à la recherche devrait augmenter pour être en adéquation avec la dynamique de l'équipe. Seuls 2 membres de l'équipe disposent de l'HDR, ce qui paraît faible vue l'ambition du projet.

- Recommandations :

Au vu de la forte dynamique et de la reconnaissance de l'équipe, la recherche de programmes internationaux et de post-doctorants devrait être privilégiée. Le temps passé à la recherche pour les enseignants-chercheurs doit être amélioré et leur HDR passée. Le chercheur recruté comme CR1 en 2007 devrait avoir une responsabilité d'encadrement d'étudiants et passer son HDR au cours du prochain exercice 2012-2016. La participation des personnels non-statutaires (étudiants, post-doctorants) à des congrès internationaux devrait être augmentée. Le projet nécessite un nombre important de lignées transgéniques dont certaines bigéniques, ce qui requiert une capacité d'hébergement et d'élevage importante qui doit être prise en considération pour sa réussite.

-



Intitulé de l'équipe 3 : Interactions neurones-glie et neuropathologie

Nom du responsable : Mme Catherine FAIVRE-SARRAILH

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet :

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

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Le projet du groupe ambitionne de couvrir des problématiques fondamentales et physiopathologiques s'articulant autour de 2 axes principaux : i) la caractérisation des interactions axone/glie dans les nœuds de Ranvier du système nerveux périphérique en situation normal ou pathologique, ii) le rôle des cellules gliales et des interactions neurone/glie dans la maladie de Huntington. Les approches expérimentales sont nombreuses et complémentaires, utilisant notamment des modèles drosophiles et murins et des analyses sur prélèvements biologiques humains. Dans ces 2 axes thématiques, le groupe a obtenu des résultats importants et originaux.

Pendant la période précédente, l'équipe était composée de 5 chercheurs statutaires à plein-temps, de 4 ingénieur de recherche et de 2 étudiants. Au cours du dernier quadriennal, le groupe a produit 4 publications qui peuvent être considérées comme majeures : 1 Brain (IF 9), 2 Hum Mol Genet (IF 7,3) et 1 J Cell Sci (IF 6.1). Une publication collaborative dans J Neurosci (IF 7.1) est également à noter ainsi qu'un J Cell Biol (IF 9,5) publié par un des chargés de recherches avant qu'il rejoigne le laboratoire en 2008. Le nombre de communications orales sur invitation pour l'ensemble du groupe est limité à 2 ce qui est relativement faible au regard de la taille de l'équipe.

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

L'équipe a engagé de nombreuses collaborations en France, en Europe, aux USA et au Japon avec des équipes leader dans leur domaine de compétence. Ces collaborations constituent un socle solide sur lequel l'équipe pourra développer ses projets les plus transversaux.

Au niveau local, la venue dans le centre d'une équipe développant une thématique complémentaire représente un atout dont devrait bénéficier les 2 partenaires.



L'attractivité de l'équipe est forte puisque depuis 2006, 3 CR1 ont rejoint le groupe et apporté une contribution substantielle au projet. Un bémol toutefois au sujet du nombre relativement faible d'étudiants en thèse (seulement 2 entre 2006 et 2012), priorité ayant été donnée à l'attribution de CDD niveau IR à de jeunes post-doctorants. Il n'y a pas d'étudiants ou de post-docs étrangers.

Le travail de l'équipe a été financé par un contrat ANR et de nombreux contrats obtenus auprès de partenaires caritatifs ou privés. Certains de ces contrats sont très substantiels et ont été obtenus auprès de fondations étrangères. Cette capacité à lever des fonds témoigne de la reconnaissance dont bénéficie le groupe en France et à l'étranger.

Les collaborations engagées par l'équipe apparaissent comme durables et productives en terme de publications. En revanche, il n'y a pas de partenariat affiché avec l'industrie ni de valorisation sous forme de brevets.

- **Appréciation sur la stratégie scientifique et le projet :**

L'axe de recherche portant sur la caractérisation des interactions axone/glie dans les nœuds de Ranvier bénéficie d'une approche transdisciplinaire et de l'apport important de personnels ayant récemment rejoint l'équipe. Les conditions sont donc réunies pour que le projet tel qu'il est présenté se concrétise au plus au niveau dans les années à venir. Le projet concernant les interactions neurone/glie dans la maladie de Huntington s'appuie sur les travaux antérieurs de grande qualité issus de l'équipe et sur des approches transdisciplinaires qui restent toutefois exclusivement axées sur le modèle drosophile. La faisabilité et la valeur scientifique de ce projet ne font aucun doute de même que la capacité des personnels impliqués à produire des résultats à fort impact scientifique. Il faut toutefois apporter un bémol concernant le caractère très large du projet scientifique d'ensemble présenté par l'équipe. L'éventail des sous-thématiques abordées peut faire craindre un certain niveau de dispersion des forces et des ressources engagées.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

Cette équipe a produit des données importantes et des publications de haut niveau international dans des domaines où elle rivalise avec les meilleures équipes mondiales. Le projet scientifique à 5 ans est ambitieux et l'équipe dispose des moyens financiers et humains pour le mener à bien.

- **Points forts et opportunités :**

L'équipe a engagé des collaborations locales, nationales et internationales fortes ainsi qu'une stratégie très efficace d'obtention de subventions. L'arrivée de nouvelles recrues lors du dernier quadriennal est également un atout majeur.

- **Points à améliorer et risques :**

Le faible nombre de conférences invitées et l'absence d'étudiants et de postdocs étrangers dénotent une visibilité internationale encore relativement faible qui doit être améliorée. Il existe un risque de dispersion des ressources humaines et financières lié au nombre de thèmes abordés.

- **Recommandations :**

Après une phase d'exploration large, l'équipe doit renforcer sa cohésion et envisager de se concentrer sur les thématiques et sous-thématiques les plus importantes et porteuses.



Intitulé de l'équipe 4 : Transduction du signal dans les tumeurs neuro-endocrines

Nom du responsable : Mme Anne BARRIER

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	5	7
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1	2
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	0	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	3	3
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	1	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	1	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	4

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'équipe 4 dirigée par Anne Barlier, possède une expérience solide et reconnue dans l'étude des tumeurs hypophysaires neuroendocrines. Après avoir démontré l'origine de la dérégulation de la voie ERK dans ces tumeurs, l'équipe a mis en place des outils de transfert génique, démontrant que le gène du récepteur sst2 se comportait comme un suppresseur de tumeurs. Depuis 2006, cette équipe a publié 44 articles (ACL), soit une moyenne de 6,5 articles par chercheur ou enseignant-chercheur et par an. Parmi ceux-ci 15 ont un impact de très bon niveau dont 10 publiées dans J Clin Endoc Metabolism, le journal dont l'impact est le plus élevé dans le domaine de l'endocrinologie. Deux doctorants ont été encadrés sur la période 2006-2009 et trois sont en cours de thèse depuis 2009 ou 2010, ce qui souligne le dynamisme de la formation à la recherche, l'une des préoccupations de l'équipe.

Les principaux résultats concernent l'identification de nouveaux partenaires de ERK pour le contrôle de la prolifération cellulaire, pour lequel l'équipe renforce ses moyens par l'espoir proche du recrutement d'un chercheur et la mutation depuis Angers d'un enseignant-chercheur.

Lors de la visite, l'équipe a largement défendu ses stratégies de ciblage thérapeutique, et l'utilisation de molécules chimériques comme la dopastatine, dont un essai de phase clinique 2 est en cours. L'ambition de l'équipe est apparue importante avec une prise de risque raisonnée compte tenu de la collaboration étroite avec l'équipe 5 et la plateforme de Biologie moléculaire GeOnE, développée à l'Hôpital.

L'équipe dispose d'un budget adapté, et différents contrats obtenus avec des firmes pharmaceutiques, représentent l'essentiel de la contribution budgétaire (Novartis 150 000 Euros, Pfizer, 120 000 Euros, NovoNordisk, 40 000 Euros).



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

Le porteur de projet bénéficie d'une très bonne visibilité dans le domaine, surtout au plan national. Anne Barlier a participé à 19 conférences sur invitation entre 2006 et 2010 dont 2 dans des congrès internationaux. Alain Enjalbert, membre de l'équipe est d'une notoriété internationale dans le domaine de l'endocrinologie de l'hypophyse. Il fut président de la SFE (société Française d'Endocrinologie) de 2006 à 2009 et membre du CA de l'European Neuroendocrine Association, entre 2005 et 2008. Les chercheurs de l'équipe et notamment les doctorants et post-doctorants ont présenté leurs travaux à hauteur de 41 communications par posters dans des congrès et colloques essentiellement à portée nationale.

Un doctorant formé dans l'équipe, qui termine son post-Doc à Dublin, doit passer le concours de recrutement à un poste de C.R cette année. Il renforcera le projet d'analyse protéomique et d'identification de nouveaux partenaires de ERK.

L'équipe a mis en place des collaborations nationales avec Lyon et Toulouse, surtout sur la recherche de nouvelles mutations associées aux adénomes hypophysaires. Par contre mis à part une participation au réseau GEP-NET pour l'essai d'agonistes chimériques de la somatostatine, il n'existe pas de collaborations internationales de grande envergure.

La valorisation des recherches est ici concrétisée par l'interaction forte avec l'Hôpital (Services d'endocrinologie et laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire), notamment avec la plateforme de biologie moléculaire GeOnE, dirigée par le porteur de l'équipe, et qui apporte par son transfert au diagnostic, une reconnaissance nationale et internationale, dans le domaine des tumeurs hypophysaires.

- **Appréciation sur la stratégie scientifique et le projet :**

Les projets de l'équipe sont dans la continuité des thèmes développés par le porteur du projet ces dernières années. Ils sont centrés sur le mécanisme de transduction et de signalisation de l'hormone de croissance. Plusieurs axes ont été présentés ce qui pouvait apparaître ambitieux, mais finalement structuré et homogène compte tenu du dynamisme de l'équipe et du recrutement et l'arrivée prochaine d'un chercheur statutaire et d'un enseignant-chercheur. Le premier axe vise à identifier les partenaires moléculaires de la kinase ERK1/2 et leur rôle dans la sécrétion hormonale. Le deuxième axe vise à renforcer l'acquis et les résultats obtenus sur le transfert de gènes de la somatostatine et de la ghréline afin de poursuivre l'identification des mécanismes de transduction de ces hormones et leur dérégulation dans les tumeurs. Le troisième axe reste encore discret et vise à détecter des miRNA plasmatiques, biomarqueurs potentiels de la physiopathologie des adénomes.

Les contrats obtenus par l'équipe et la synergie forte à la fois avec la plateforme hospitalière GeOnE et les endocrinologies cliniciens, ont poussé le porteur de l'équipe à étoffer les moyens humains. Le recrutement prochain de deux chercheurs et l'implication actuelle de 3 doctorants dans l'équipe représentent un choix adapté et un bon témoin des efforts portés à dynamiser les projets actuels.

Le projet présente une prise de risque au plan fondamental, notamment au vu de la multiplicité des interacteurs impliqués dans la voie ERK1/2, mais ce risque est contrôlé. En effet, les compétences développées et la maîtrise des techniques utilisées, avec l'aide de la plateforme de protéomique de l'IFR Jean Roche, semblent de bon augure pour renforcer l'objectif présenté.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

Globalement, les membres du comité de visite ont souligné le dynamisme de l'équipe qu'ils ont jugé très bonne. Ceci concerne à la fois la quantité et la qualité de la production scientifique, ainsi que le dynamisme et l'ambition mesurée du projet en adéquation avec un renforcement affiché des moyens humains.



- Points forts et opportunités :

Le porteur du projet est nationalement reconnu dans son domaine. La recherche est originale et bien orientée au transfert vers le diagnostic. Des essais thérapeutiques sont en cours appuyés par un soutien adapté de contrats financiers.

- Points à améliorer et risques :

L'attractivité devra être améliorée, notamment par l'accueil d'étudiants étrangers, et une politique de recrutement plus marquée de même qu'une recherche de financements plus adaptées à une collaboration internationale.

- Recommandations :

L'accueil de doctorants et de post-doctorants devrait être privilégiée dans le plan quadriennal. Le chercheur recruté en 2011 en cas de succès devra apporter une responsabilité d'encadrement, notamment autour d'une meilleure structuration du projet fondamental de l'équipe.

Intitulé de l'équipe 5 : Rôle des facteurs de transcription et des gènes horloges dans la physiopathologie de l'hypophyse

Nom du responsable : M. Thierry BRUE

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

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



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

Par rapport au quadriennal précédent, l'équipe anciennement constituée de 4 enseignants-chercheurs, deux chercheurs, 2 ingénieurs et 1 technicien), s'est enrichie de 2 chercheurs et 2 ITA issus d'une équipe qui ne figure plus dans l'organigramme de l'unité. Les deux équipes collaboraient déjà sur le contrôle de l'expression du gène de la prolactine, ce qui fournit un socle scientifique convaincant pour la fusion des deux groupes.

Au cours du quadriennal précédent les chercheurs de l'équipe ont orienté leurs recherches autour de 3 grands axes que sont :

- l'identification des causes moléculaires des déficits hypophysaires,
- l'identification de partenaires du facteur de transcription Pit-1
- les mécanismes associés à la rythmicité de la sécrétion de prolactine (en collaboration avec le groupe de chronobiologie).

Ces trois axes de recherche ayant comme objectif d'améliorer la compréhension de la physiologie de l'antéhypophyse et d'appliquer ces résultats à la pathologie humaine. Les pathologies du développement hypophysaire sont des pathologies rares qui nécessitent donc une expertise et une organisation en réseau national et international qu'a su créer le responsable. Les résultats obtenus par l'équipe et la mise en place du réseau permettent d'améliorer le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de ces maladies génétiques rares.

Par ailleurs, la mise en évidence de nouvelles mutations affectant différents facteurs de transcription impliqués dans développement hypophysaire chez les patients a permis de mieux caractériser la fonction précise de ces gènes, en particulier en étudiant le phénotype moléculaire des formes mutantes dans des modèles murins ou de cellules en culture. L'équipe tire sa force et son originalité dans l'importance de la "collection" de patients d'une part, et du va et vient continu entre études cliniques et analyses moléculaires d'autre part.

Ces différents travaux ont abouti à de nombreuses publications dans des revues de référence de la spécialité, à défaut des revues générales les plus prestigieuses. Ces publications ont permis de placer cette équipe comme l'équipe de référence nationale et également parmi les équipes de référence européennes et mondiales.

L'obtention récente d'une ANR de 325 KEuros permettra de pérenniser cette recherche par l'identification de nouveaux déterminants moléculaires que l'équipe s'attachera à valoriser par des études fonctionnelles menées en interne ou avec l'aide de collaborations existantes. Ainsi les projets d'analyse moléculaire montés pour comprendre les fonctions de tPit pourront être étendus à d'autres gènes identifiés.

Au cours du quadriennal précédent, les chercheurs en provenance du groupe de chronobiologie ont pour leur part publié dans des revues d'assez bonne qualité en neurosciences (Glia, Eur J Neurosci), sur le contrôle circadien de la plasticité synaptique dans les noyaux supra-chiasmatisques. Ils ont récemment obtenu des données tout à fait intéressantes sur le contrôle circadien du transcriptome de l'adénohypophyse (collaboration avec un groupe expert en analyse transcriptomique) d'une part, et celui de l'expression du gène de la prolactine (en collaboration avec l'équipe 5) d'autre part. Ces données ne sont pas encore publiées, mais les résultats semblent prometteurs, mettant en évidence la régulation rythmique d'au moins deux facteurs de transcription qui participent au contrôle transcriptionnel du gène de la prolactine.

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

La renommée nationale et internationale de l'équipe ne fait pas de doute si l'on se réfère au nombre d'invitations à des congrès internationaux de son responsable et à sa capacité à créer un réseau de référence international (GENHYPOPIT). Par contre ce rayonnement ne se concrétise pas en termes d'attractivité pour les étudiants M2R ou PhD tant français qu'étrangers. Il faut toutefois souligner l'engagement d'un ingénieur de recherche au cours du quadriennat précédent, et le recrutement prévu d'un jeune hospitalo-universitaire.

L'obtention de l'ANR montre bien la capacité de l'équipe à obtenir des financements externes mais également des financements de l'industrie. Il n'y a toutefois aucun projet européen en cours.



Les résultats de la recherche sont valorisés par la mise en place du diagnostic au niveau du laboratoire de génétique moléculaire de l'AP-HM.

- **Appréciation sur la stratégie scientifique et le projet :**

Comme indiqué plus haut, la nouvelle équipe 5 a su intégrer un groupe de deux chercheurs et deux techniciens issus d'une équipe de chronobiologie, pour construire un projet cohérent liant analyse moléculaire, physiologie et pathologie.

Sur la partie proche de la clinique, l'ensemble du projet s'inscrit dans la suite de ce que l'équipe a déjà fait et sait faire (phénotypage et génotypage des patients, recherche de nouveaux gènes impliqués par approche gènes candidats). Les outils mis en place devraient permettre d'obtenir les résultats attendus au terme de cette période.

La partie plus fondamentale du projet vise à comprendre le rôle de PITX2 dans le développement hypophysaire et la régulation circadienne des facteurs de transcription hypophysaires. La recherche des interacteurs de PITX2 semble incontournable pour comprendre sa fonction transcriptionnelle et ainsi décrypter les bases moléculaires du développement hypophysaire, le projet est solide repose sur des techniques d'analyse protéique maîtrisées par l'équipe. Des collaborations sur l'analyse protéomique ainsi que sur les aspects plus développementaux seront pertinents abordés au travers de collaborations. Le projet sur la régulation circadienne du gène de prolactine s'imbrique parfaitement dans la thématique générale, en apportant un volet physiologique séduisant et complémentaire aux projets précédents. Il en partage par ailleurs l'essentiel des techniques, ce qui renforcera encore l'intégration de cette nouvelle partie de l'équipe. Ces projets ne sont sans doute pas de la plus grande originalité, mais ils visent à répondre à des questions pertinentes avec des outils en grande partie maîtrisés ou établis en collaboration, en rapport avec les forces disponibles dans l'équipe.

La prise de risque semble donc très raisonnable et concerne principalement l'analyse transcriptomique circadienne ainsi que la recherche de nouvelles cibles de PIT-1 et l'analyse du modèle murin R271W mutant.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

Equipe de référence au niveau national et international qui a prouvé sa capacité à mener une recherche productive pour répondre aux questions posées. Cette capacité doit beaucoup à la génération d'une "collection" exceptionnelle de patients. Le projet est ambitieux mais réaliste et s'appuie sur un excellent savoir-faire de l'équipe en termes d'interactions entre recherche clinique et fondamentale.

- **Points forts et opportunités :**

Cohorte de famille atteinte de pathologies rares parfaitement phénotypées

Modèle animal et cultures de cellules permettant de valider in vivo des résultats obtenus in vitro

Projet cohérent intégrant bien les différentes composantes de l'équipe.

- **Points à améliorer et risques :**

Nécessité d'assurer un meilleur recrutement d'étudiants

- **Recommandations :**

Poursuivre l'intégration entre les projets d'analyse transcriptionnelle (PIT-1, PITX2) et le projet de régulation transcriptionnelle circadienne afin d'être plus ambitieux en termes de publications.



Intitulé de l'équipe 6 : Interactions neuroimmunes et pathologies du système nerveux

Nom du responsable : M. José BOUCRAUT

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

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

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

Le groupe a une activité diagnostique forte associée à des fonctions hospitalières de centre de ressources biologiques (collecte et conservation de serum et de liquide céphalorachidien) pour les pathologies du système nerveux. S'adossant sur cette activité, l'équipe étudie le rôle des cellules de l'immunité innée (microglie et cellules NK) dans la physiopathologie de pathologies du système nerveux central sur des modèles murins. Enfin, ce groupe caractérise la fonction non-immune de certains membres de la famille du MHC-I exprimés dans le système nerveux central et dont les ligands sont exprimés par les cellules NK.

Pendant la période précédente, l'équipe était composée du chef d'équipe, d'une étudiante et d'une technicienne. Le porteur du projet a publié 4 articles en dernière position dans des revues d'impact facteur <5 (Mol Mem Biol ; J Leuk Biol ; Glia ; Plos One ; Brain Dev) et 10 articles en position intermédiaire. Il sera rejoint par des chercheurs qui ont publié en 5 fois en position majeure (1 article dans J Psychiatr Res ; 1 Cell Biol Int ; 1 Hum Mut ; 1 Clin Chem ; 1 BMC Cancer). Le porteur du projet n'a pas participé à des communications scientifiques internationales.

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

L'équipe a de fortes connections scientifiques locales et nationales. Le chef d'équipe est co-fondateur du Club Français de Neuroimmunologie et il a organisé un symposium lors du congrès des Neurosciences Française 2011. Il a de fortes interactions scientifiques avec un groupe d'immunologie basé à Lumigny et qui fait autorité à l'échelle internationale dans le domaine des cellules NK. Ces interactions ne se sont pas encore concrétisées par



des publications communes. Le porteur de projet à une forte activité d'enseignement (DCEM1-2-3 ; DES ; responsabilité d'un module de master ; coordonnateur d'un module DIU ; organisateur de formation continue).

Au niveau international, les membres de l'équipes ont participé à quelques des congrès européens. Aucune communication internationale n'a été faite. Le chef de l'équipe est membre de l'éditorial board de « Clinical Immunology ».

L'équipe a une forte attractivité car elle sera rejointe par deux CR1, deux Maitres de Conférences et deux Praticiens Hospitaliers qui apportent un PHRC. Aucun post-doc n'a été recruté, et aucun recrutement n'est prévu.

Le travail de l'équipe a été financé par des contrats obtenus auprès de partenaires caritatifs ou privés, mais pas auprès d'agences de moyen nationales ou internationales.

- **Appréciation sur la stratégie scientifique et le projet :**

La première partie du projet est d'ordre translationnel. Elle propose de caractériser des marqueurs diagnostiques, pronostiques et/ou physiopathologiques dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien de patients atteints de maladies neurologiques. Sur ce sujet hautement compétitif, le projet s'appuie sur l'expertise très ancienne et les réseaux du chef d'équipe ainsi que sur les compétences biocliniques des PH qui rejoignent l'équipe. Cette complémentarité est probablement un gage d'efficacité. La partie fondamentale du projet propose de comprendre le rôle de cellules de l'immunité innée, les cellules NK, dans deux modèles animaux de pathologies dégénératives du système nerveux, et d'étudier le rôle d'un membre de la famille du MHC-1 exprimé dans le système nerveux. Les questions posées par l'étude des cellules NK dans ces pathologies repose sur des résultats préliminaires encourageant et utilise des modèles maîtrisés et des outils génétiques et moléculaires (anticorps) uniques qui, nous le pensons, permettront de répondre aux questions posées. La possibilité que l'étude du MHC-1 aboutisse à des résultats innovants est, en revanche, plus incertaine.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

Cette petite équipe a produit des données intéressantes et son niveau de productivité peut être jugé comme satisfaisant si l'on tient compte du faible nombre de personnels engagés dans le quadriennal précédant (un enseignant-chercheur, une technicienne, 1 étudiant) Points forts et opportunités : Le porteur du projet est nationalement reconnu dans son domaine. La recherche est originale et bien orientée au transfert vers le diagnostic. Des essais thérapeutiques sont en cours appuyés par un soutien adapté de contrats financiers.

- **Points forts et opportunités :**

L'équipe va être considérablement renforcée et passer de 3 à 10 personnes ce qui lui donnera des moyens humains pour concrétiser ses projets.

- **Points à améliorer et risques :**

Une faible présence internationale, pas de post-docs; un projet sur le MHC-1 qui n'apparaît pas convaincant.

- **Recommandations :**

Se concentrer sur les points forts de l'équipe : la recherche translationnelle et le rôle des cellules de l'immunité innée dans les pathologies du système nerveux central.



Intitulé de l'équipe 7 : Architecture des Domaines Axonaux

Nom du responsable : Mme Bénédicte DARGENT

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet

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

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'équipe est au premier rang mondial dans son domaine d'expertise.

L'équipe étudie les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la mise en place du segment initial de l'axone à l'aide d'approches d'imagerie cellulaire. De plus au cours des dernières années elle a mis en place dans le laboratoire des approches d'imagerie dynamique à haute résolution (single particle tracking, STORM) permettant l'étude dynamique de la formation de la barrière membranaire (ankyrine G) du segment initial. Les méthodes et l'approche générale développées par le chef d'équipe sont rigoureuses, ambitieuses, et ont permis de réelles avancées dans le domaine.

Le travail effectué a conduit à la publication d'articles de premier plan, certains devenant classique dans le domaine. Plus de 24 publications de Rang A dans les 4 dernières années, incluant 3 J.Cell Biol (IF=12).

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

L'équipe et son chef sont de classe mondiale, parmi les leaders du domaine.

La reconnaissance internationale du chef d'équipe est reflétée par les différents grants, Prix, et invitations à des congrès internationaux prestigieux (ex. session organisée à American Society for Cell Biology, 2009). Le chef d'équipe a reçu la Médaille d'argent du CNRS. Elle est de plus membre de l'Institut Universitaire de France.

Le chef de groupe a attiré 3 chercheurs juniors et confirmés durant les 3 dernières années, permettant notamment l'émergence de nouveaux projets scientifiques ambitieux et d'une expertise médicale (1 PU/PH avec activité hospitalière). Globalement, l'équipe est passée de 3 statutaires en 2006 à 8 en 2010.



L'équipe est très bien soutenue au niveau financier, avec plus de 1.1 M€ obtenus dans des appels d'offres nationaux et internationaux (USA) très compétitifs (ex. AFM, FRM, ANR, ARSEP).

Le chef d'équipe a développé différentes collaborations avec des groupes nationaux et internationaux (USA).

Le chef d'équipe a une expérience indéniable dans la gestion de projets scientifiques ambitieux. Elle a tissé des collaborations avec des groupes de premiers plans afin d'optimiser la stratégie de succès de l'équipe. Dans tous les cas, les projets ont abouti à des résultats mis en valeur dans des articles publiés dans d'excellents journaux. Il paraît donc évident que le chef d'équipe a la capacité, la stratégie, et l'expérience pour manager l'équipe, les différents projets, et les collaborations nationales et internationales.

Il est à noter que l'équipe va s'installer au sein du CRN2M ou elle sera, à n'en pas douter, parmi les moteurs d'excellence

- **Appréciation sur la stratégie scientifique et le projet :**

Le projet de l'équipe consiste à identifier les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la formation et la plasticité du segment initial de l'axone. Les différents sous-projets posés sont clairement reliés à cette question centrale. Parmi les sous-projets, 5 sont au centre du travail de l'équipe pour les années à venir:

Projet 1:

Suite à l'étude de Brachet et al. (JCB 2008), l'équipe va étudier les mécanismes et conséquences de la régulation par des kinases au segment initial de l'axone. En particulier le recrutement de la CK2 et son rôle dans la formation et la plasticité du segment initial de l'axone sera étudié à partir de neurones hippocampaux en culture.

Les protocoles de plasticité synaptique utilisés seront identiques à ceux développés par le laboratoire de J. Burrone (USA). Les modifications d'emplacement du segment initial de l'axone seront mesurées dans des conditions de plasticité avec/sans modifications de l'activité de la CK2.

Projet 2:

L'équipe souhaite disséquer les mécanismes de la formation et de la maintenance du segment initial de l'axone in vivo. Afin de marquer des éléments du segment initial de l'axone in vivo l'équipe a mis en place des approches d'injection stéréotaxique de virus permettant la détection de neurones issus de la neurogenèse adulte dans le gyrus denté. L'expression de certaines protéines du segment initial de l'axone sera modifiée (ex. shRNA) et l'impact de ces manipulations sera observé par microscopie et immunohistochimie. Au niveau fonctionnel, les caractéristiques électrophysiologiques des neurones nouveau-nés avec/sans modification sera étudié par un collaborateur (M. Mantegazza, Nice).

Projet 3:

Identification et analyse fonctionnelle des liens moléculaires entre l'ankyrine G et les microtubules. Le rôle des EBs dans la formation du filtre de sélectivité du segment initial de l'axone sera étudié grâce à des approches d'imagerie (suivi de vésicules) sur des neurones d'hippocampe en culture. Comme dans les projets précédents, des manipulations d'expression de protéines (ex. shRNA) seront utilisées pour identifier le rôle des EBs. Ces approches seront aussi utilisées in vivo et l'organisation du segment initial de l'axone sera alors étudiée par microscopie électronique et supra résolutive (STORM, mis en place dans l'équipe). Cette partie du projet est une réelle extension des projets antérieurs et permettra à l'équipe d'apporter des résultats de tous premiers plans. La mise en place d'approches d'imagerie à haute résolution est aussi une priorité de la plate-forme d'imagerie sur le site, constituent un avantage indéniable pour ce projet de l'équipe.

Projet 4:

Dissection des mécanismes de l'établissement de la barrière de diffusion. L'équipe a démontré le rôle de l'ankyrine G dans la formation d'une barrière de diffusion membranaire au niveau du segment initial de l'axone. Ce travail sera poursuivi avec pour but l'identification d'autres composants critiques et la compréhension du rôle des EBs et de l'activité électrique. L'approche de particule unique est désormais opérationnelle au sein de l'équipe et le suivi de protéines comme NF-186 ou Nav1 apportera un réel éclairage sur les mécanismes



moléculaires et les interactions dynamiques entre les différents composants du segment initial de l'axone. Avec ce projet, l'équipe sera vraisemblablement en position de leader mondial.

Projet 5:

Rôle des kinases et des EBs dans l'organisation des nœuds de Ranvier. Le projet consiste à étudier avec les méthodes élaborées dans les projets précédents le rôle de protéines candidates (ex. EB3) dans la mise en place des nœuds de Ranvier. Ce projet sera réalisé en collaboration avec le groupe de Peles (Israël). De plus des interactions évidentes seront mises en place avec l'équipe Faivre-Sarrailh dont la thématique de recherche est très proche de ce projet.

- Conclusion :

- Avis global sur l'équipe :

En conclusion, le chef d'équipe est parmi les leaders mondiaux du domaine et propose de conduire des projets solides, ambitieux et innovants.

- Points forts et opportunités :

Le renforcement de l'équipe (+3 chercheurs) permettra de développer plus avant la thématique centrale et de renforcer le leadership de l'équipe dans un contexte international compétitif. L'implémentation de nouvelles techniques d'imagerie à haute résolution (ex. STORM, SPT) offre un atout indéniable dans l'exploration de nouveaux mécanismes moléculaires et cellulaires.

- Points à améliorer et risques :

Comme indiqué par le chef d'équipe le manque actuel d'une expertise en électrophysiologie peut constituer à terme un handicap pour l'exploration fonctionnelle de certains sous-projets. En conséquent, le recrutement d'un électrophysiologiste et/ou la collaboration avec un laboratoire avec cette expertise doit être une priorité pour le chef d'équipe, surtout qu'un poste d'électrophysiologie est déjà financé. La mobilisation de l'Institut et de son directeur dans cette quête sera aussi importante.

- Recommandations :

En raison de la reconnaissance internationale du chef d'équipe et de la grande qualité du projet, nous recommandons sans la moindre réserve le plus fort soutien à cette équipe.



Intitulé de l'équipe 8 : Gliotransmission and synaptopathies

Nom du responsable : M. Jean-Pierre MOTHET

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet :

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

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'équipe 8 est en cours de constitution autour de trois chercheurs statutaires (1 CR1 et 2 MdC) venant de laboratoires et de villes différentes (Bordeaux, Montpellier, Marseille). Sa thématique est la gliotransmission et plus précisément l'étude du rôle de la D-serine dans les interactions entre neurones et astrocytes dans le système nerveux.

Le responsable de l'équipe a été pionnier dans ce domaine et a contribué à l'émergence de cette thématique au cours des dix dernières années. Depuis 2006, il a signé sur ce thème une quinzaine d'articles référencés dans Pumed (Cell, TINS, Prog Br Res, Glia, JBC, Neurobiol Aging, Neuroscience) mais une seule en premier auteur (Aging Cell 2006) et une seule en dernier auteur (Glia 2008); ainsi que deux revues en dernier auteur (Neuroscience 2009; TINS 2006). Il a également déposé un brevet et rédigé plusieurs chapitres de livres.

Les principaux résultats concernent le rôle de la D-serine d'origine gliale dans les mécanismes de plasticité synaptique, notamment au cours du vieillissement, et la mise au point d'un micro-bio-senseur permettant de mesurer les concentrations intracérébrales de cet acide aminé. De nombreux résultats préliminaires sont présentés dans le document écrit et ont été discutés lors de la visite. Ils concernent le rôle de la dopamine et de la D-serine dans les interactions neurone-glie dans le cortex préfrontal, la caractérisation biochimique du transporteur vésiculaire de la D-serine mais également l'identification de nouveaux rôles de la D-serine dans la cochlée et dans le système nerveux entérique. Une partie de ces résultats sont en cours de publication (révision) et devraient sortir dans de bons journaux de la spécialité. Le travail sur la cochlée a été réalisé en collaboration avec un des autres statutaires qui rejoint l'équipe et qui a publié de son côté 8 articles depuis 2006, dont 4 en premier auteur (Am J Human Genet (IF 12); J Neurosci; Hear Res; J Neurochem) et un brevet.



Le troisième statutaire est une spécialiste de la signalisation glutamatergique dans les relations entre neurones et astrocytes. Elle a publié 4 articles depuis 2006 dont 2 en dernier auteur (Glia et J Neurochem).

Le porteur de projet encadre actuellement 2 postdocs et les trois chercheurs de l'équipe ont au total encadré ou co-encadré 4 thèses ces 4 dernières années. Leur implication dans l'enseignement est très bonne.

L'activité scientifique des membres de l'équipe est donc bonne mais les publications sur la D-serine avec des membres de l'équipe en premier et dernier auteurs sont maintenant attendues.

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

Le porteur de projet bénéficie d'une très bonne visibilité dans son domaine comme en atteste un nombre important d'invitations dans des conférences nationales et internationales (>10 depuis 2006) et l'organisation de cinq symposia dans des conférences internationales. Les deux autres statutaires de l'équipe ont également été invités et ont organisé des symposia internationaux. Ils ont tous les deux obtenu une Prime d'Excellence Scientifique du Ministère de l'Enseignement et de la Recherche. Ces trois chercheurs ont de nombreuses collaborations nationales et internationales qui ont donné lieu à des publications.

Bien que jusqu'à présent il n'ait pas exercé la pleine responsabilité d'une équipe, le porteur du projet a su assurer le financement de sa recherche grâce à l'obtention de plusieurs contrats publics (ANR, ARC, AFM, FRM, Région Aquitaine) et privés (Servier). La création de l'équipe est soutenue par l'Université pour permettre la rénovation des locaux, le recrutement d'un Maître de Conférence et un AI/IE du CNRS sera également attribué à l'équipe.

- **Appréciation sur la stratégie scientifique et le projet :**

Les projets de l'équipe sont dans la continuité des thèmes développés par le porteur du projet ces dernières années. Plusieurs de ces projets sont intéressants et novateurs mais le comité a jugé qu'ils étaient trop nombreux et pour certains d'entre eux trop risqués. De plus, plusieurs de ces projets reposent sur des collaborations et le risque est de voir ces projets échapper une nouvelle fois à l'équipe. Fort du soutien obtenu pour son installation et des compétences variées qu'il a su rassembler autour de lui, le porteur du projet devrait dans un premier temps recentrer beaucoup plus les thèmes abordés afin de permettre rapidement une meilleure valorisation de l'équipe. L'urgence n'est pas au développement de plus de collaborations mais à une production plus efficace.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

Globalement, l'activité passée des chercheurs de l'équipe est bonne et le projet de rassembler ces chercheurs autour du thème des interactions neurones-glie et du rôle de la D-serine est prometteur.

- **Points forts et opportunités :**

L'équipe est constituée autour de statutaires relativement jeunes ayant une solide formation dans des domaines de compétences variés permettant une approche multidisciplinaire du rôle de la D-serine. L'étude du rôle de la D-serine reste un sujet important et porteur. L'aide à l'installation de cette nouvelle équipe au sein du "crn2m" est une opportunité que l'équipe doit mettre à profit rapidement.

- **Points à améliorer et risques :**

Le principal écueil à éviter est la dispersion à travers un trop grand nombre de projets et de collaborations. Le niveau des publications clairement identifiées comme portées par l'équipe doit s'améliorer.

- **Recommandations :**

Le comité recommande fortement une limitation des projets abordés afin de permettre l'émergence rapide d'une cohésion et d'une visibilité encore meilleure de l'équipe.



Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
CRN2M - CENTRE DE RECHERCHE EN NEUROBIOLOGIE-NEUROPHYSIOLOGIE DE MARSEILLE	A	A	A+	A	A
TRANSDUCTION DU SIGNAL DANS LES TUMEURS NEUROENDOCRINES [ENJALBERT-BARLIER]	A+	A	Non noté	A	A
INTERACTIONS NEUROIMMUNES ET PATHOLOGIES DU SYSTÈME NERVEUX [ENJALBERT-BOUCAUT]	B	B	Non noté	B	B
RÔLE DES FACTEURS DE TRANSCRIPTION ET DES GÈNES HORLOGES DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPOPHYSE [ENJALBERT-BRUE]	A	A+	Non noté	A	A
ARCHITECTURE DES DOMAINES AXONAUX [ENJALBERT-DARGENT]	A+	A+	Non noté	A+	A+
CANAUX IONIQUES ET TRANSDUCTION SENSORIELLE [ENJALBERT-DELMAS]	A+	A+	Non noté	A+	A+
INTERACTIONS NEURONE-GLIE ET NEUROPATHOLOGIE [ENJALBERT-FAIVRE-SARRAILH]	A	A	Non noté	A	A
GLIOTRANSMISSION ET SYNATOPATHIE [ENJALBERT-MOTHET]	A	A	Non noté	A	A
INTÉGRATION DES INFORMATIONS VISCÉRALES [ENJALBERT-TELL]	A	A	Non noté	A	A

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

Objet : Réponse au rapport d'évaluation - S2UR120001641 - CRN2M - Centre de Recherche en Neurobiologie-Neurophysiologie de Marseille - 0131843H - de l'unité CRN2M - Centre de Recherche en Neurobiologie-Neurophysiologie de Marseille

Observations d'Aix-Marseille Université

D'un point de vue général sur le Centre, l'unité est consciente de la nécessité d'augmenter sa visibilité et son attractivité notamment envers les étudiants et les postdoctorants étrangers. Depuis la création, tous les efforts ont porté sur la mise en place du Centre d'abord, et sur la restructuration des équipes autour de nos principaux pôles de compétence. Le comité a bien voulu saluer ce travail. Il faut maintenant mettre en place une communication active et une politique de participation aux réseaux internationaux et notamment européennes en termes d'enseignement comme de recherche. C'est la raison pour laquelle, parmi les missions identifiées pour les membres du Comité de Direction, celle de la participation aux réseaux européens et internationaux a été identifiée comme une priorité.

Pour le prochain contrat la perspective d'un nouveau bâtiment et le soutien affirmé de l'Université et du CNRS doit permettre, comme le souligne le comité, d'accroître le rayonnement national et international du Centre.

- Concernant l'équipe 5 dirigée par Thierry Brue, les résultats qualifiés de prometteurs et non encore publiés, concernant le contrôle circadien de l'expression du gène de la prolactine, viennent d'être acceptés dans FASEB J.

- Pour l'équipe 6 dirigée par José Boucraut, créée en 2008, le rapport souligne bien qu'elle va bénéficier d'une forte croissance en 2012. Ses projets seront focalisés comme le suggère le comité sur les recherches concernant les cellules de l'immunité innée dans les pathologies dégénératives du système nerveux. Les aspects concernant les molécules MHC1 ne seront envisagés que comme un aspect de ce projet global.

- Concernant l'équipe 8, dirigée par Jean-Pierre Mothet, sa création ne sera effective qu'en 2012 sur le site. Elle pourra alors bénéficier de l'environnement scientifique du Centre, avec notamment une collaboration avec l'équipe 2 dirigée par Patrick Delmas. La focalisation de ses objectifs sera donc menée avec la même méthode que celle mise en place pour les autres équipes du Centre. Les collaborations engagées concernent prioritairement l'analyse protéomique nécessaire à l'identification du transporteur vésiculaire de la D Sérine. Pour le reste, Jean-Pierre Mothet se concentre dès maintenant sur la finalisation des projets en cours qui doivent conduire à trois publications dont une est en révision favorable à Cerebral Cortex.

En accord avec les deux autres établissements d'Aix-Marseille

Le Président
de l'Université de la Méditerranée


Yvon BERLAND



Le Vice-président du Conseil Scientifique
de l'Université de la Méditerranée


Pierre CHIAPPETTA