



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :
Enzymologie Interfaciale et Physiologie de la Lipolyse
sous tutelle des établissements et
organismes :
CNRS

Janvier 2011



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Enzymologie Interfaciale et Physiologie de la Lipolyse
sous tutelle des
établissements et organismes :

CNRS

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Janvier 2011



Unité

Nom de l'unité : Enzymologie Interfaciale et Physiologie de la Lipolyse

Label demandé : UPR CNRS

N° si renouvellement : UPR 9025

Nom du directeur : Frédéric CARRIERE

Membres du comité d'experts

Président :

Hugues LORTAT-JACOB, Institut de Biologie Structurale, Grenoble

Experts :

Nelly FROSSARD, Université de Strasbourg

Dominique LANGIN, Université de Toulouse

Maarten EGMOND, Université d'Utrecht, Pays-bas

Sandrine BOSCHI-MULLER, Université de Nancy, CoNRS

Jérôme NIGOU, Université de Toulouse, CoNRS

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

Jacques HAIECH

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

Florence NOBLE, CNRS, section science de la vie

Younis HERMÈS, Délégué Régional du CNRS



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

L'évaluation s'est déroulée devant l'ensemble du personnel, dans les locaux de l'Unité le mardi 25 Janvier 2011. Elle a débuté par une brève introduction et présentation des membres du comité. Le directeur, Frédéric Carrière a présenté l'organisation du laboratoire, et fait le bilan des résultats de l'unité depuis 2006 (9h15- 9h45). Les responsables des quatre groupes que constituent l'unité ont ensuite fait la présentation de leur résultats et de leurs projets, suivie d'une discussion avec les membres du comité (9h45 - 13h15).

Après le déjeuner, pris avec les responsables d'équipes pour prolonger les discussions, le comité a visité les installations, et a pu rencontrer les membres des équipes, en face de posters (14h - 15h).

Les rencontres avec les ITA et les étudiants ont été conduites en parallèle (15h - 16h) avec N. Frossard, J. Nigou, S. Boschi-Muller et MC. Slomianny pour les ITA, et D. Langin, M. Egmond, J. Haiech et H. Lortat-Jacob pour les étudiants.

La rencontre avec les tutelles (Y. Hermes pour le CNRS, et porteur d'un message de D. Bertin absent, pour l'université) s'est déroulée en présence du directeur de l'unité pendant une demi heure.

Le comité s'est ensuite réuni à huis clos, jusqu'à 18h pour délibérer.

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

Le Laboratoire d'Enzymologie Interfaciale et de Physiologie de la Lipolyse (EIPL) est une unité propre de recherche du CNRS (UPR 9025). Initialement créée sous le nom de Laboratoire de Lipolyse Enzymatique par Robert Verger en 1992, elle est installée sur le campus Joseph Aiguier à Marseille.

L'EIPL est un laboratoire de biochimie et d'enzymologie dont les travaux visent à comprendre le fonctionnement des enzymes lipolytiques. Les lipases étudiées à l'EIPL étant pour la plupart liées à des fonctions physiologiques importantes (digestion, métabolisme, captation de sources de carbone par les microorganismes) ou impliquées dans des pathologies (obésité, insuffisance pancréatique, diabète de type II, virulence bactérienne), et utilisables dans des procédés industriels (détergents, chimie fine) l'unité est également multidisciplinaire, et aborde des questions liées à la santé ou à des processus biotechnologiques.

Pour ce faire, le laboratoire (29 personnes au total) est organisé en quatre équipes, dont deux à caractère académique, intitulées :

- Lipides et Mécanismes Moléculaires de la Lipolyse Enzymatique
- Lipolyse et Pathogénie Bactérienne

une associée aux services d'hépatogastroentérologie et de pédiatrie de l'hôpital de la Timone :

- Etudes cliniques de la lipolyse gastrointestinale

et une associée à une société, GERME SA :

- Laboratoire coopératif société GERME-EIPL



De façon globale, l' E IPL est associée à 9 autres laboratoires dans le cadre de l'IFR88 "Institut de Biologie Structurale et Microbiologie", est une des composantes de l'Institut de Microbiologie de la Méditerranée (IMM) et est conventionnée avec les Universités de Provence et de la Méditerranée. L'unité est par ailleurs associée à d'autres laboratoires menant des travaux de recherches sur les lipides dans le cadre de l'Institut Multidisciplinaire de Biochimie des Lipides (GIS IMBL) et de l'Institut Carnot LISA (Lipides pour l'Industrie et la Santé) ayant pour vocation le partenariat avec l'industrie.

- **Equipe de Direction :**

L'unité est dirigée par Frédéric Carrière. L'existence de réunions hebdomadaires permet d'aborder avec l'ensemble de l'unité, ou les chefs d'équipes, les questions d'ordre général. Le conseil de laboratoire réunit l'ensemble du personnel.

- **Effectifs de l'unité : (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)	3	5
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)	2	4
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)	5	5
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	5	2
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	6	5



2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global sur l'unité:

L'unité regroupe de manière cohérente quatre équipes : -Lipides et Mécanismes Moléculaires de la Lipolyse Enzymatique ; -Lipolyse et Pathogénie Bactérienne ; -Etudes cliniques de la lipolyse gastrointestinale ; -Laboratoire coopératif société GERME-EIPL, lui permettant de couvrir des études allant de l'investigation biochimique approfondie des lipases jusqu'à des études cliniques et des applications à visée biotechnologique. Une association très originale entre des équipes de biochimistes de profil « fondamental », des médecins hospitalo-universitaires et des industriels permet à l'unité d'explorer des domaines très variés (santé, nutrition, applications biotechnologiques) de manière large, tout en conservant une forte identité thématique, centrée sur un savoir faire important dans le domaine de l'enzymologie des lipases. Ce faisant, elle génère à la fois des connaissances, permet un transfert de celles-ci important et explore de nombreux domaines d'application. Cette association est remarquable, et d'une manière générale, le comité a apprécié la pertinence et l'intérêt des recherches effectuées. L'expertise de l'unité en matière de lipases et analyse des produits de lipolyses est importante, originale et doit être préservée. L'unité dispose des modèles et des technologies pour avancer dans son domaine de recherche, soit en interne soit par le biais de collaborations. La production scientifique est globalement bonne, avec pour les quatre dernières années, 69 publications dans des revues à comité de lecture, le niveau de celles-ci étant assez différent selon les équipes.

L'unité a une politique active en matière de contrats, autant dans le secteur public que privé, et la valorisation des travaux est importante. Son orientation plus récente vers des aspects microbiologiques et biotechnologiques est particulièrement intéressante et doit être encouragée. Pour mener à bien l'ensemble de ses projets, l'unité devra développer une stratégie de recrutement de chercheurs (en particulier CNRS) de façon active.

- Points forts et opportunités :

Les points forts de l'unité sont la forte spécificité et originalité thématique, associées à une forte interdisciplinarité, rassemblant autour de mêmes questions des biochimistes, des médecins et des industriels. Cette association originale et bien équilibrée permet à l'unité d'explorer des champs assez divers (santé, nutrition, microbiologie, chimie) tout en restant thématiquement très cohérente et regroupée sur une famille enzymatique.

L'organisation de l'unité est fortement transversale, la plupart des moyens étant mutualisés. Ceci permet une bonne communication entre les équipes, et une valorisation croisée des résultats obtenus par chacune d'elles.

Les travaux menés par l'unité prolongent une longue tradition marseillaise, et ont une bonne visibilité, à la fois dans le domaine académique, et dans le domaine industriel (nombreux contrats de collaborations avec l'industrie). Le taux de succès aux appels d'offres ANR est bon.

Par sa participation aux instances du GIS IMBL et de l'institut Carnot LISA, l'unité contribue fortement à l'animation scientifique nationale dans son domaine. Localement, l'unité dispense 1100 heures par an de cours magistraux/travaux dirigés/travaux pratiques.

L'unité se situe favorablement pour poursuivre des travaux dans des domaines comme ceux de la chimie verte, le traitement des eaux et des détergents, la biotransformation des corps gras, la nutrition, ... devenus des enjeux de sociétés particulièrement importants.



- Points à améliorer et risques :

L'unité développe souvent avec enthousiasme de nombreuses activités. Le nombre de projets est important au regard de la taille modeste de l'unité et peut représenter un risque de dispersion.

Quantitativement, la production d'articles est très bonne. Compte tenu des moyens d'investigation dont l'unité dispose, en interne ou à travers ses collaborations, et de la qualité des données obtenues, elle doit faire un effort pour publier ses travaux dans des journaux de facteurs d'impact plus élevé ou à vocation plus généraliste.

- Recommandations:

La politique et la stratégie de l'unité sont jugées efficaces et pertinentes, tant dans les sujets développés que dans la mutualisation des moyens et des outils nécessaires à leur progression. Elles doivent être poursuivies, en veillant au nombre des actions de recherches, et des domaines d'application explorés qui est important au regard de la taille de l'unité.

Une démarche active devrait être mise en place pour attirer des chercheurs post-doctorants de bon niveau et renforcer le personnel de l'unité, notamment par une stratégie de présentation de candidats par exemple au CNRS.

- Données de production :

(cf. http://www.aeres-evaluation.fr/IMG/pdf/Criteres_Identification_Ensgts-Chercheurs.pdf)

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	7
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 $[A1/(N1+N2)]$	0,87
A4 : Nombre d'HDR soutenues	1
A5 : Nombre de thèses soutenues	8



3 • Appréciations détaillées :

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Les travaux sur les lipases menés par l'unité occupent une niche bien définie. L'ensemble des activités est relativement original ; cette unité a notamment tissé des liens particuliers et très étroits entre études fondamentales, recherches cliniques, et applications dans différents domaines.

L'EIPL possède un ensemble de méthodologies pour l'analyse des lipases et des lipides : systèmes d'expression/purification, analyse quantitative des produits de lipolyse. Une spécialité de l'unité est l'utilisation de films monomoléculaires de Langmuir pour étudier les propriétés interfaciales des lipides, des protéines amphiphiles.

En s'appuyant sur un savoir faire important et relativement unique dans ce domaine de l'enzymologie très particulier des lipases (lipases gastriques, pancréatiques ou microbiennes), l'unité développe des sujets dans des domaines concernant la santé (diabète de type II, obésité, tuberculose, insuffisance pancréatique) et la biotechnologie (traitement des détergents dans les eaux usées, transformation de la biomasse végétale, chimie fine).

La présence, au sein de ce laboratoire de biochimie, de médecins (voir équipe 2) pouvant réaliser des études cliniques (inhibiteurs de lipase pour le traitement de l'obésité ; nouvelles lipases pour l'enzymothérapie de substitution des insuffisances pancréatiques) et d'industriels (voir équipe 3) orientés vers l'utilisation des lipases dans les domaines de la biotechnologie et de l'environnement permet à l'unité de couvrir largement son champ disciplinaire.

La spécificité des travaux et leur visibilité sont importantes. Sur la période 2006-2010 on note que 23% des publications françaises sur les lipases sont marseillaises (13 % de l'EIPL), 66% sur les lipases pancréatiques (dont 39% pour l'EIPL), 83% pour les lipases gastriques (73% EIPL) et 100 % sur les lipases mycobactériennes (83% EIPL). Sur ces différents secteurs, la France produit 5 à 20 % des publications mondiales. L'unité se situe donc très bien dans ce panorama, et prolonge une tradition marseillaise (liée notamment à l'industrie des corps gras) vieille de 60 ans. Ces chiffres montrent que l'unité occupe une place importante, notamment dans les sujets les plus récents (lipases mycobactériennes par exemple) et qu'elle sait conserver une avance dans l'exploration de son domaine.

Celle-ci varie selon les équipes, certaines étant liées à l'industrie ou associées à des études cliniques. Pour les deux équipes de profil « recherche fondamentale » (E1 et E4), quantitativement, l'activité de publication est excellente (environ 60 et 12 articles pour des équipes de taille modeste, ou relativement récente). Qualitativement, le niveau est bon, mais l'unité aurait la capacité de publier certains de ses travaux dans des journaux plus généralistes et de plus haut facteur d'impact, et devrait faire un effort dans ce sens. Pendant la période sous revue, huit thèses ont été soutenues, démontrant le dynamisme de l'unité.

Au niveau local, l'unité est associée à 9 autres laboratoires dans le cadre de l'actuel IFR88 "Institut de Biologie Structurale et Microbiologie", et est une des composantes de l'Institut de Microbiologie de la Méditerranée (IMM). Elle a le soutien des Universités de Provence et de la Méditerranée avec qui elle est conventionnée. Au niveau national, l'EIPL fait partie du GIS : Institut Multidisciplinaire de Biochimie des Lipides (IMBL) et de l'institut Carnot : Lipides pour l'Industrie et la Santé (LISA). Par ailleurs, l'EIPL travaille sous contrat, de façon récurrente avec le secteur privé : Gattefossé, Mayoly-Spindler, ProteaBio, Germe S.A. ... , cette dernière dans le cadre d'un laboratoire coopératif (équipe 3).

La disparition des IFR, la fusion des universités de Marseille, et le renouvellement de l'institut Carnot LISA, demanderont à l'unité de se repositionner au regard de ces changements.

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

La médaille Chevreul (attribuée par l'Association Française pour l'Etude des Corps Gras) a été décernée à F. Carrière en 2007. Par ailleurs, 3 étudiants ont reçu un prix de thèse. Pendant la période sous revue, les membres de l'unité ont été invités 24 fois dans des congrès (dont 13 internationaux), ont donné 6 communications orales (5 internationales) et ont présenté leurs résultats sous forme de posters (35, dont 25 dans des congrès internationaux). Enfin, l'unité a également organisé un congrès international.



L'unité a recruté une jeune enseignant-chercheur en 2010. Un maître de conférences a également rejoint l'unité, et un chercheur, préalablement sous contrat avec la société Germe a obtenu un poste CNRS. Durant la période 2006-2010, un post-doctorant a également séjourné dans l'unité. Ainsi, malgré un nombre relativement important de départs (retraite, changement de laboratoire, ...), l'unité a réussi à maintenir ses effectifs constants. L'EIPL entretient des relations privilégiées avec une école d'ingénieurs de Sfax en Tunisie, et a recruté par ce biais plusieurs étudiants (master ; thèse).

L'unité est active avec 14 contrats obtenus pendant la période 2006-2010. Parmi ceux-ci on note en particulier 5 ANR (dont un ANR jeune chercheur), 2 contrats PIR-CNRS, 3 contrats internationaux et 4 contrats avec l'industrie. Le ratio entre coordinateur et partenaire est bien équilibré, montrant la bonne capacité de l'unité à financer ses propres projets, et à participer à d'autres travaux sous forme de collaborations.

Globalement, sur la période 2006-2010, l'unité a assuré 70 à 80 % de ses financements par des sources externes. L'analyse des contrats récemment obtenus ou en cours montre que 82, 58 et 52% des montants 2010 sont disponibles pour les années 2011, 2012 et 2013.

L'unité est membre d'un institut Carnot (LISA, dont F. Carrière est le directeur scientifique), et du GIS IMBL (Institut Multidisciplinaire de Biochimie des Lipides). Ce consortium réunit 11 laboratoires, localisés à Marseille, Lyon et Bordeaux. Le laboratoire entretient une collaboration avec un laboratoire à Dublin (étude de molécules uniques) et à Saint Louis USA (synthèse d'inhibiteurs de lipases).

La valorisation des recherches est importante. Une spécificité de l'unité est l'existence d'une équipe « laboratoire coopératif » qui inclut du personnel appartenant à une entreprise (société Germe). Cette association permet de développer des programmes conjointement, de valoriser directement les travaux de l'unité et d'offrir un portail d'entrée pour les entreprises extérieures souhaitant accéder aux savoir-faire et à l'expertise de l'unité. Ainsi, l'unité a plusieurs contrats avec le secteur privé (Gattefossé S.A.S., Mayoly-Spindler, ProteaBio Europe). En 2006, l'unité a déposé une extension mondiale d'un brevet, concernant un procédé de mesure à haut débit d'une activité lipase. L'unité a bénéficié de deux contrats CIFRE.

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

L'unité est organisée en quatre équipes bien individualisées. D'une manière générale, la vie de l'unité paraît très satisfaisante, avec une bonne communication interne, favorisée par la taille de l'unité et par la mutualisation très positive des moyens techniques et financiers et une bonne animation scientifique (réunion hebdomadaire pour l'ensemble du personnel). L'unité est dotée d'un conseil de laboratoire qui regroupe l'ensemble du personnel. Un conseil de direction a été également mis en place et comprend le directeur de l'unité, les chefs d'équipes, un ITA et un étudiant. La rencontre avec le personnel non statutaire (étudiants, post docs) et le personnel ITA, montre que de façon générale la gouvernance et la communication interne sont appréciées. Enfin, les actions concernant la prévention du risque, la communication, la formation et les questions européennes sont chacune prises en charge par un membre de l'unité.

Le comité a noté l'existence de collaborations nombreuses inter équipes, la participation des étudiants aux congrès, le bon esprit de groupe qui règne au sein de l'unité, un soutien à l'émergence de jeune chercheur (équipe 4) et le très bon travail accompli par le directeur pour la vie et l'organisation de l'unité en général.

En interne l'unité se réunit une fois par semaine, à l'occasion d'un journal club. En externe, l'unité a organisé un congrès international, en 2006 : 3rd GERLI lipidomics congress : from lipid analysis to genetic disorders. Le directeur de l'unité donne régulièrement des conférences grand public.

Les membres de l'unité (donc 5 MC/PR) sont fortement impliqués dans des activités d'enseignement, auprès des universités de Provence, de la Méditerranée - Faculté de Médecine, de l'école d'ingénieurs de Luminy, l'école Centrale Marseille. On note aussi des enseignements dispensés à l'université de Milano-Bicocca (Erasmus-Socrates) et à l'école nationale d'ingénieurs de Sfax. Globalement, cet enseignement représente chaque année 600 heures de cours magistraux, 200 heures de travaux dirigés et 300 heures de travaux pratiques.



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

De façon générale, le comité a apprécié la pertinence et l'intérêt des recherches menées dans l'unité. Le projet se situe majoritairement dans la continuité des actions menées au cours du contrat quadriennal précédent, sa faisabilité, avec un effectif et des moyens constants (voir ci-dessous) ayant été démontrée.

Par ailleurs, l'unité s'oriente maintenant plus fortement vers l'étude des lipases d'origines microbiennes et du métabolisme lipidique chez ces organismes. Un deuxième thème que l'unité souhaite également renforcer concerne l'utilisation de lipases à des fins biotechnologiques, comme la valorisation des lipides de plantes ou de microalgues, ainsi que dans le domaine de la chimie verte. Ces aspects correspondent à des questions d'intérêts actuels, et le savoir faire acquis par l'unité la prépare bien pour aborder ces aspects. Les cultures de microalgues et de cyanobactéries vont être implantées au laboratoire, avec l'arrivée d'un MCF (équipe 1) et un accès à une halle de fermentation.

La valorisation des lipides, et l'utilisation de procédés enzymatiques pour leur transformation imposent l'utilisation de méthodes analytiques puissantes. L'unité est bien équipée pour la production et l'analyse des lipases, et dispose également d'un plateau analytique (latroscan, chromatographie gazeuse et en couche mince) pour l'analyse des lipides. L'unité, par le biais de son appartenance au GIS IMBL, à l'Institut Carnot LISA, et à travers différentes collaborations a également accès aux techniques de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse. Le comité note le souhait - pertinent - de l'unité de se doter de cette technologie, permettant une analyse lipidomique approfondie, dont l'intérêt est transversal pour l'unité.

Dans le cadre du projet proposé, l'unité comprendra en moyenne 25 personnes, réparties en 4 équipes. En termes de ressource humaine, le directeur a parfaitement bien géré les départs relativement importants survenus au cours du contrat quadriennal 2006-2010. Des recrutements ou des mutations de jeunes chercheurs ou enseignant-chercheurs ont été effectués, permettant de conserver un effectif total de 13 permanents, et le renouvellement de l'effectif ITA (5). Avec des ressources prévisionnelles de 300 k€ par an jusqu'en 2013, une partie très significative ayant déjà été acquise, mutualisée entre les équipes, le budget de l'unité est constant.

L'unité développe un savoir-faire unique et original. A partir d'approches structurales et descriptives, l'unité explore des domaines très variés et aborde des questions fonctionnelles, allant du fondamental jusqu'aux applications industrielles. Ce faisant l'unité n'hésite pas à aborder des questions et des domaines très divers, tout en conservant une forte identité thématique.



4.1. Analyse équipe par équipe

- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :

Equipe 1 « Lipides et mécanismes moléculaires et interfaciaux de la lipolyse enzymatique » Frédéric Carrière

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

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Cette équipe a su se positionner dans un équilibre très intéressant entre recherche fondamentale et appliquée, tout en restant axée sur des problématiques d'intérêt pour l'unité. En effet, cette équipe s'intéresse à la compréhension du mécanisme d'action des lipases de diverses origines et impliquées dans le domaine industriel ou médical. L'équipe s'appuie sur son savoir-faire unique concernant les techniques d'étude en cinétique hétérogène et a un réseau de collaboration locale et nationale pour développer des approches de relation structure-fonction pertinentes. Elle a réussi au cours du précédent quadriennal à développer différents sujets autour de cette problématique.

Ainsi, elle a utilisé la technique de marquage de spin couplée à la RPE, technique encore peu utilisée en France, pour étudier les changements conformationnels du volet de la lipase pancréatique, qui sont par essence difficiles à appréhender. Elle a réussi à montrer, en solution, les différentes conformations du volet. Via la mise au point d'outils expérimentaux permettant de quantifier les produits d'hydrolyses, elle a caractérisé la stéréospécificité de substrat de diverses lipases et montré le rôle important dans cette spécificité du volet amphiphile contrôlant l'accès au site actif de la lipase pancréatique. La connaissance des bases structurales de la spécificité de substrat des lipases est un projet important qui pourrait permettre à terme d'utiliser les lipases pour la synthèse de triglycérides à façon.

Un autre projet concernait la caractérisation de la lipase LIP2 de *Yarrowia lipolytica* en vue de son utilisation en enzymothérapie de substitution dans le cadre de patients souffrants d'insuffisance pancréatique exocrine. Cette caractérisation a permis de montrer que LIP2 est un très bon candidat pour le développement d'un médicament puisque cette lipase est active sur les lipides à longue chaîne, non inhibée par les sels biliaires, résistante à la protéolyse, et qu'elle peut être produite à un taux élevé. Cette lipase va maintenant être testée par l'équipe 2 pour son efficacité in vivo.



Parallèlement, elle a développé les outils nécessaires pour caractériser in vitro l'activité galactolipase de la lipase pancréatique apparentée de type 2 (PLRP2) humaine au niveau propriétés catalytiques et structurales. Elle a ainsi développé le premier test permettant de mesurer une activité galactolipase et identifié les facteurs structuraux responsables de sa spécificité pour les galactolipides, qui sont les principaux lipides des membranes végétales. Ces travaux lui ont permis de se positionner favorablement dans ce domaine de recherche en émergence et très compétitif.

Elle a également initié un nouveau projet concernant l'action des lipases digestives sur les véhicules lipidiques utilisés dans les formes galéniques de médicaments. Elle a dans ce domaine également réussi d'une part à mettre au point les techniques d'étude et d'autre part à montrer que de façon inattendue les principales lipases digestives actives avec ces substrats sont la lipase gastrique, la carboxyle ester hydrolase pancréatique et la PLRP2. Ces travaux ont également permis à cette équipe de participer à un consortium international destiné à valider les méthodes d'étude et à les proposer comme des références de la pharmacopée internationale.

Le nombre de publications est exceptionnellement élevé compte tenu de la taille modeste de l'équipe puisqu'il compte 61 publications sur les cinq dernières années, dont 34 publications liées directement aux travaux de l'équipe (29 propres à l'équipe et 5 avec d'autres équipes de l'unité), et 27 liées à différentes collaborations et signées majoritairement uniquement par l'un des deux chercheurs de l'équipe. La plupart des travaux ont été publiés dans de bonnes revues pour la spécialité avec un facteur d'impact moyen de 3,43 dont: Biochemistry (6) ; J. Biol. Chem. (1), BBA Mol. and Cell Biol. of Lipids (12); J. of Lipid Research (1); J. Phys. Chem. (1); Anal. Biochem. (1); Pharma research (2) ; J. of Biotechnol (1)

Les membres de l'équipe participent régulièrement à des congrès nationaux et internationaux et contribuent ainsi à une excellente visibilité de leur recherche.

4 thèses ont été soutenues.

L'équipe dispose d'un réseau de collaborations locales (IFR 88 Institut de Microbiologie de la Méditerranée), nationales (GIS Institut Multidisciplinaire de Biochimie des Lipides, institut LISA Carnot) et internationales bien établi, ainsi que de bonnes collaborations avec le secteur privé (Gattefossé S.A.S., Mayoly-Spindler, Germe S.A., ProteaBio Europe).

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

Le responsable a eu la médaille Chevreul 2007, témoignage de sa reconnaissance par le domaine des lipases. Par ailleurs, 3 étudiants de l'équipe ont eu des prix de thèse. Le responsable d'équipe a reçu plusieurs invitations dans des manifestations scientifiques internationales et nationales.

L'attractivité de cette équipe l'a conduite à recruter une jeune enseignant-chercheur en 2010. Un maître de conférences a également rejoint l'équipe et 1 post-doctorant y a séjourné. Elle a ainsi réussi à maintenir ses effectifs constants malgré plusieurs départs (retraite, changement de laboratoire, décès).

Cette équipe a montré sa capacité à obtenir des crédits de recherche. En effet, elle a participé à un projet européen (EUREKA "LIPLANT" 2006-2009, 175585 €) et elle a obtenu 2 ANR (PCV "PHELIN" 2008-2011, 150970 €; CP2D "GALACTOLIPASE" 2009-2013, 239737 €) et un financement PIE CNRS (Energie 2009 "DIALOG" 2009-2012, 35100€). De plus, cette équipe a également eu plusieurs contrats avec des partenaires privés, Gattefossé SAS 2005-2008, 75000€, Mayoli Spindler 2004-2007, 60000 € + 2009-2011, 132000 €). Enfin, l'équipe est impliquée dans le pôle de compétitivité Eurobiomed.

Cette équipe a développé plusieurs collaborations nationales et internationales via son projet européen et ses projets ANR, mais également des collaborations hors projet avec différentes universités (Sofia, Brésil). De plus, elle fait partie du GIS Institut Multidisciplinaire de Biochimie des Lipides et de l'institut LISA Carnot.

L'équipe a déposé en 2006 une extension mondiale au brevet 0501425 concernant un procédé de mesure à haut débit d'une activité lipasique. L'équipe a 4 collaborations industrielles dont 2 contrats CIFRE (Gattefossé S.A.S., Mayoly-Spindler, Germe S.A., ProteaBio Europe).



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

Il s'agit d'un projet solide et bien conçu dont on peut anticiper la faisabilité et une bonne progression. Il permettra à l'équipe de se recentrer sur sa spécificité (étude cinétique des enzymes lipolytiques et de leur inhibition par la technique des films monomoléculaires de Langmuir) et de continuer à développer de nouvelles approches spectroscopiques (FTIR, ATR-FTIR, molécules uniques) notamment pour étudier les interactions lipides-protéines tout en continuant l'étude de différentes lipases d'intérêt. L'équipe va ainsi poursuivre les projets inhibiteurs de lipases d'intérêt médical, PHELIN, Galactolipase, LIP2 de *Yarrowia lipolytica* et lipolyse d'excipients lipidiques et développer un nouveau projet concernant la production et la valorisation des lipides de microalgues et de cyanobactéries. La poursuite de ces projets porteurs et bien conçus a été jugée pertinente par le comité.

La réalisation de ce projet sera facilitée par la reconstitution de l'équipe qui compte 4 chercheurs permanents (1 DR2, 1 CR1 et 2 MCF) et 3 ITA (1 IE, 2 AI). Cette reconstitution implique l'arrivée de deux nouveaux MCF (dont un récemment recruté) qui apportent leurs compétences dans les approches spectroscopiques et de culture de microalgues et de cyanobactéries, et l'accueil d'un CR1 (précédemment dans l'équipe E3) et elle permet à l'équipe de se maintenir en nombre malgré plusieurs départs (retraite, changement de laboratoire, décès).

L'équipe dispose de tous les moyens matériels nécessaires au développement des projets grâce à ses collaborations locales, nationales et internationales.

L'équipe a un savoir-faire unique dans l'étude des lipases et elle a su développer des projets ambitieux et novateurs. Le développement de nouvelles approches est toujours un risque mais il est nécessaire pour essayer de mieux comprendre au niveau moléculaire le comportement particulier des lipases qui agissent à l'interface solvant/lipides.

- **Conclusion :**

- **Avis :**

Cette équipe est reconnue dans son domaine, a eu un très bon niveau de production au cours du quadriennal précédent et le projet est pertinent et mérite d'être poursuivi.

- **Points forts et opportunités :**

- Leadership dans le domaine.
- Equipe jeune et motivée.
- L'équipe a été capable d'obtenir des financements.
- Dynamisme du responsable de l'équipe.

- **Points à améliorer et risques :**

- Equipe de petite taille par rapport aux projets à développer.
- Le niveau de production est très bon, mais les publications sont majoritairement dans des journaux très spécialisés.

- **Recommandations :**

- Veiller à ne pas trop se disperser.
- Veiller à ne pas s'enfermer dans des communications trop spécialisées.



4.2 • Analyse équipe par équipe

- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :

Equipe 2 « Etudes cliniques de la lipolyse gastrique » René LAUGIER

- 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	2
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	0	0
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)	0	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	2
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	1	0
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	2

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Les recherches de l'équipe 2 dirigée par René Laugier ont porté sur l'étude de la lipolyse gastrointestinale in vivo et in vitro. Chez l'adulte, une nouvelle formulation d'extraits pancréatiques a été testée pour le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine. Le savoir-faire de l'équipe a permis d'évaluer les niveaux de lipolyse au niveau gastrique et duodénale ainsi que les concentrations de lipases endogènes et exogènes. Ces études ont été utilisées et auditées par la Food and Drug Administration (FDA), organisme chargé de délivrer les autorisations de mise sur le marché (AMM) aux Etats-Unis. Différentes formes galéniques d'extraits pancréatiques ont été testées in vitro. Une étude clinique sur les nouveaux-nés a permis de montrer qu'il n'y avait pas d'augmentation de la lipolyse intragastrique chez ces enfants et aucun bénéfice à leur administrer une formule riche en triglycérides à chaînes moyennes.

La production liée à l'activité au sein de l'EIPL repose sur les publications suivantes:

- Tuvignon N., Abousalham A., Tocques F., De Caro J., De Caro A., Laugier R., Carrière F. Development of an indirect method for measuring porcine pancreatic lipase in human duodenal fluid. *Analytical Biochemistry* (2008) 383(2):289-295 (E2, E1, E3, IF=3.088)
- Ahmed Aloulou, Delphine Puccinelli, Jacques Sarles, René Laugier, Yves Leblond and Frédéric Carrière. In vitro comparative study of three pancreatic enzyme preparations: dissolution profiles, active enzyme release and acid stability. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* (2008) 27(3):283-92. (E2, E1 IF= 3.710)
- Céline Roman, Frédéric Carrière, Pierre Villeneuve, Michel Pina, Véronique Millet, Umberto Simeoni and Jacques Sarles. Quantitative and qualitative study of gastric lipolysis in premature infants: Do MCT-enriched infant formulas improve fat digestion? *Pediatric Research* (2007), 61:83-88 (E2, E1 IF= 2.604)



Une clinicienne a effectué une thèse de sciences durant le quadriennat. Les publications sont de niveaux corrects. La production est modérée à mettre au regard de la petite taille de l'équipe. Pour des raisons de confidentialité liées au dépôt d'AMM, la publication des résultats de l'étude in vivo sur la nouvelle formulation d'extraits pancréatiques a été retardée. L'article devrait être maintenant rapidement soumis.

Le savoir-faire de l'équipe dans l'investigation de la lipolyse et des lipases gastrointestinales a permis l'obtention de contrats avec la société Solvay Pharmaceuticals. Une partie des mesures a été réalisée dans le cadre du Laboratoire Coopératif de recherche avec la société GERME.

Deux chercheurs statutaires ont été invités à des congrès français et internationaux de gastroentérologie.

Une thèse de sciences et deux masters Recherche ont été obtenus par des médecins de l'équipe.

Les financements externes obtenus proviennent soit de contrats avec l'industrie pharmaceutique soit de contrats de recherche clinique de type PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique).

Aucune participation à des programmes nationaux ou internationaux n'est mentionnée.

Dans la période 2006-2010, il y a eu un partenariat fort avec la Société Solvay et le Laboratoire Coopératif de recherche GERME-EIPL.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet de l'équipe comporte trois parties. La première partie est l'évaluation clinique de la lipase LIP2 de *Yarrowia lipolytica* (YLLIP2) pour l'enzymothérapie de substitution chez les patients insuffisants pancréatiques. Cet enzyme dont les propriétés ont été caractérisées au sein du laboratoire possède une activité lipase élevée aux pH acides de l'estomac et de l'intestin grêle. Une première étude de phase 2 a débuté en juin 2010. La deuxième partie porte sur l'analyse des lipides présents dans les selles des patients insuffisants pancréatiques. La troisième partie s'inscrit en continuité des travaux antérieurs de l'équipe sur la « gastro-protection » des extraits pancréatiques.

L'essai sur YLLIP2 s'effectuera en partenariat avec les laboratoires Mayoly-Spindler et la société ProteaBio Europe.

L'évaluation clinique de YLLIP2 est très pertinente et peut potentiellement conduire à une nouvelle formulation pharmaceutique. L'analyse des lipides dans les selles reposant sur une technologie validée au laboratoire peut conduire à un nouvel outil diagnostique chez les patients insuffisants pancréatiques.

- **Conclusion :**

- **Avis :**

L'équipe 2 est une petite équipe qui dispose d'un savoir faire clinique de haut niveau. Elle a la capacité de valider chez l'homme les recherches sur la biochimie des lipases développées au sein de l'unité. La production scientifique passée est moyenne.

- **Points forts et opportunités :**

Les projets sur YLLIP2 et l'analyse des lipides des selles semblent avoir une véritable potentialité en matière d'applications thérapeutique et diagnostique et de valorisation. L'arrivée d'un chercheur et d'ingénieurs en CDD permettra de renforcer la partie analytique de l'équipe.



— Points à améliorer et risques :

La recherche des effets indésirables, en particulier lors de l'évaluation clinique de YLLIP2, n'a pas été mentionnée. Un recueil systématique est souhaitable. L'insertion de l'équipe pédiatrique ne ressort pas clairement dans le nouveau projet. Les perspectives en terme de formation de nouveaux doctorants, en particulier de cliniciens, n'ont pas été montrées.

— Recommandations :

L'existence d'un groupe clinique travaillant depuis plusieurs années en synergie avec les autres composantes de l'EIPL est à soutenir. On peut s'interroger de l'opportunité de l'existence de ce groupe comme équipe individualisée au sein de l'EIPL.



4.3 • Analyse équipe par équipe

- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :

Lipases et inhibiteurs de lipases d'origines microbiennes (Laboratoire coopératif GERME-EIPL) dirigée par Monsieur Jean-François CAVALIER

- 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	0
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1	1
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	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	1	0
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	1	1

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Cette équipe est un « laboratoire coopératif », créé en 2006 avec une société marseillaise (GERME SA), avec qui l'unité collaborait depuis plusieurs années. Cette association permet essentiellement les transferts de connaissance de l'unité vers la société, d'une part, et d'autre part permet la réalisation de prestations de service : dosage d'activité lipase, analyse de lipides (dans le cadre d'études cliniques réalisées par l'équipe 2 par exemple). Par ailleurs, des travaux visant (1) à utiliser des lipases d'origines microbiennes pour des procédés biotechnologiques (dépollution des eaux usées ...), et (2) rechercher des inhibiteurs de lipases pour des applications en santé humaine sont développés. Cette association est tout à fait pertinente dans le contexte des travaux de l'EIPL. L'équipe dispose ainsi des lipases produites par l'unité pour les opérations de criblage d'inhibiteurs, et propose différents outils analytiques utilisés par l'unité, en interne ou en externe par le biais de collaborations. Ce partenariat est de grand intérêt.

Le développement d'inhibiteurs de lipases est un sujet encore fondamental, dont l'application à court terme reste probablement incertain. Cette activité semble un peu éloignée de la philosophie générale de cette équipe.

Sur la période 2006-2009, on note une activité de publication moyenne : une dizaine d'articles, généralement dans des revues spécialisées, de niveau assez bon à bon. Ceci est à mettre en regard avec la taille relativement modeste de l'équipe, de sa nature partiellement industrielle, et de son activité pour une part importante tournée vers les activités de service. De fait, la plupart des publications répertoriées pour cette équipe concernent des méthodes de dosage d'activité enzymatique ou d'analyse des lipides, et sont communes à d'autres équipes de l'unité.



Le laboratoire coopératif de recherche est établi dans le cadre d'un contrat CNRS-entreprise, depuis 2006. Des locaux (70 m²) sont affectés à cette association, et un ingénieur et un technicien de l'entreprise sont présents dans l'unité. Les relations contractuelles sont donc importantes et reposent sur des bases solides.

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :**

Les compétences de l'équipe sont utilisées dans plusieurs études pré-cliniques (suppléments nutritionnels, caractérisation de lipases) ou cliniques (dont une phase III sur une nouvelle formulation d'extrait pancréatique selon les recommandations de la FDA, et en collaboration avec l'équipe 2).

Par nature, l'ensemble des activités de cette équipe est associé à une valorisation des travaux. Un brevet a été déposé, il concerne une méthode de dosage en microplaque d'activité lipase.

- **Appréciation sur le projet :**

L'équipe a été remaniée et ses projets recentrés sur des activités à l'interface entre laboratoire et entreprise. JF Cavalier, initialement personnel Germe, devenu CR1 CNRS en cours de mandat, quitte cette équipe pour rejoindre l'équipe 1 dirigée par F. Carrière. Ce faisant, il déplace le sujet « développement d'inhibiteurs de lipases » du Laboratoire coopératif Germe-EIPL vers l'équipe 1. Au vu du caractère académique des travaux sur les inhibiteurs de lipases, et des connaissances qu'il sera nécessaire d'acquérir avant de pouvoir les utiliser dans des applications biotechnologiques ou en santé humaine, le comité approuve cette modification. Dans le projet, l'équipe Germe-EIPL sera sous la responsabilité de F. Carrière (dir. de l'EIPL) et J. Giallo (PDG de Germe) et comportera un IE et un AI, tous les deux de la société Germe. L'équipe consacrera ses activités au développement et à la validation de méthodes analytiques dans le domaine des lipases. Cette validation est nécessaire, en particulier dans le cadre d'étude clinique, et les applications de ces méthodes sont nombreuses. Cette redéfinition des activités du laboratoire coopératif doit permettre à l'unité de développer ses contacts avec le monde socio-économique et de poursuivre ses efforts de valorisation.

Le personnel Germe affecté au laboratoire coopératif (un IE et un AI), permet un bon maillage avec les activités de l'unité.

- **Conclusion :**

- **Avis :**

Association forte entre l'entreprise Germe et l'unité permettant à la fois un transfert de savoir-faire de l'unité vers l'entreprise, la réalisation de prestations de service liées à différents projets, et un investissement en R&D. Ce partenariat, solidement éprouvé depuis plusieurs années déjà est remarquable, et a une grande pertinence vis-à-vis de l'activité scientifique de l'unité. Le comité approuve l'intégration de l'activité concernant le développement d'inhibiteurs de lipases et de son porteur (JF Cavalier) dans l'équipe 1.

- **Points forts et opportunités :**

Valorisation des travaux de l'unité, individualisations des activités de dosages et de criblages permettant une forte articulation avec l'ensemble des autres équipes. La présence d'un industriel doit permettre de répondre avantageusement à certains appels d'offres (ANR ...), ou d'engager des thèses en cotutelle (contrat CIFRE par exemple).



— Points à améliorer et risques :

Compte tenu des liens forts avec le secteur privé, le comité suggère qu'une attention particulière soit donnée aux stratégies de protections intellectuelles, celles-ci devant permettre des opérations avec le-, ou indépendamment du- laboratoire coopératif.

— Recommandations :

Poursuivre le développement d'outils analytiques performants et conserver ainsi une forte attractivité pour les industriels. Veillez à développer des activités pertinentes pour les deux facettes de l'équipe (académique et industrielle).



4.4 Analyse équipe par équipe

- Intitulé de l'équipe et nom du responsable :

Lipolyse et Pathogénie Bactérienne dirigée par Monsieur Stéphane CANAAN

- 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	1
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1	1
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)	1	1
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)	2	2
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	1	1

Post-doc CNRS ; \$ Post-doc financement ANR

* Financement ANR

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'équipe a transféré avec succès son expertise unique dans l'étude des enzymes lipolytiques au domaine de la biologie des mycobactéries. Cette implantation, qui coïncide avec l'essor de la lipidomique dans le domaine et la reconnaissance de plus en plus évidente que *Mycobacterium tuberculosis* adopte un métabolisme lipidique in vivo, permet à l'équipe de jouer un rôle de premier plan dans l'étude des enzymes lipolytiques mycobactériennes et de leur possible implication dans la virulence de ces agents pathogènes.

L'équipe a obtenu 12 publications dans des journaux de bonne qualité sur la période considérée (A noter un FASEB Journal, IF=7). 2 thèses ont été soutenues.

L'équipe a bénéficié et continue de bénéficier d'un fort soutien du laboratoire et du CNRS.

- Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :

L'équipe doit améliorer sa visibilité internationale par le biais de communications orales (et invitations) dans des congrès internationaux.

Les financements de post-doctorats obtenus par l'équipe n'ont pas donné lieu encore au recrutement d'étudiants étrangers de haut niveau. Il demeure toutefois extrêmement difficile d'attirer ce genre d'étudiants, et l'équipe est encore jeune.



L'équipe a obtenu avec succès plusieurs financements auprès de l'ANR et du CNRS, dont une ANR jeune chercheur portée par le responsable d'équipe.

Le responsable d'équipe a su tisser un réseau actif de collaborations au niveau national avec des équipes de référence dans le domaine de l'étude des mycobactéries, témoin de la reconnaissance de son expertise.

Un rapprochement avec Sanofi-Aventis, société avec laquelle le laboratoire a déjà travaillé, est envisagé.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet présenté se situe dans la continuité des travaux réalisés avec succès au cours du précédent quadriennal. Il est tout à fait pertinent, réaliste et s'inscrit parfaitement dans les grandes problématiques actuelles du domaine de la biologie des mycobactéries, notamment la compréhension du métabolisme lipidique mis en place par l'agent pathogène et permettant son développement chez l'hôte infecté.

L'équipe a su tirer le meilleur parti de sa maîtrise de la production d'enzymes lipolytiques recombinantes et de la caractérisation de leurs propriétés enzymatiques *in vitro* en l'appliquant à un domaine d'étude, les mycobactéries, qui lui était inconnu.

Cette prise de risque s'est avérée payante et l'équipe capitalise sur ce succès pour développer un projet dans la continuité des travaux réalisés jusqu'à présent.

- **Conclusion :**

- **Avis :**

Cette jeune équipe a parfaitement réussi son implantation dans le domaine de l'étude des enzymes lipolytiques des mycobactéries avec la publication de plusieurs articles sur le sujet, la mise en place de collaborations avec des équipes de référence au niveau national et l'obtention de financements dédiés à ces recherches. Les perspectives de développement semblent bonnes, l'équipe ayant atteint une masse critique garantissant sa pérennité à moyen terme et le développement de projets bien établis.

- **Points forts et opportunités :**

L'équipe, et son environnement, ont une expertise unique dans l'étude des enzymes lipolytiques. Elle constitue un véritable atout pour décrypter le rôle joué par le processus de lipolyse dans l'immunopathogénèse tuberculeuse. L'équipe a là une véritable niche à exploiter, avec l'essor de la lipidomique dans le domaine de la biologie des mycobactéries et la reconnaissance de plus en plus évidente que *M. tuberculosis* adopte un métabolisme lipidique *in vivo*, métabolisme requis pour la virulence et la persistance de cet agent pathogène chez l'hôte infecté.

- **Points à améliorer et risques :**

Le décryptage du rôle physiologique joué par les enzymes lipolytiques, la validation de ces enzymes comme cibles pertinentes d'antituberculeux et le test de molécules comme inhibiteurs de la croissance bactérienne conduiront très rapidement l'équipe devant la nécessité d'obtenir des données sur *M. tuberculosis*, agent pathogène requérant un laboratoire de sécurité biologique de niveau 3, équipement non-disponible au laboratoire, pour que l'équipe bénéficie des retombées les plus intéressantes de ce sujet original qu'elle a initié.

- **Recommandations :**

Une diminution de l'éventail de sujets et une consolidation des collaborations avec les équipes travaillant sur les mycobactéries pathogènes elles-mêmes est recommandée de façon à se concentrer sur les projets les plus prometteurs et à les valoriser au mieux. L'équipe pourra ainsi tirer les meilleurs bénéfices de son expertise unique dans le domaine de l'étude des enzymes lipolytiques, en termes de publications à haut facteur d'impact et de reconnaissance par la communauté des mycobactériologistes au niveau international.



Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
UPR9025 - LABORATOIRE D'ENZYMOLOGIE INTERFACIALE ET DE PHYSIOLOGIE DE LA LIPOLYSE	A	A	A+	A	A
LIPOLYSE ET PATHOGÉNIE BACTÉRIENNE [CARRIÈRE-CANAAN]	A	A	Non noté	A+	A
LIPIDES ET MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DE LA LIPOLYSE ENZYMATIQUE [CARRIÈRE-CARRIÈRE]	A	A	Non noté	A+	A
LABORATOIRE COOPÉRATIF SOCIÉTÉ GERME-EIPL [CARRIÈRE-GERME]	B	B	Non noté	Non noté	B
ETUDES CLINIQUES LIPOLYSE GASTROINTESTINALE [CARRIÈRE-LAUGIER]	B	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



À qui de droit

Réponse de l'UPR9025 suite au rapport d'évaluation établi par l'AERES

Le rapport d'évaluation de notre unité (Enzymologie Interfaciale et Physiologie de la Lipolyse) établi par l'AERES nous a été envoyé par l'Université de Provence le 1^{er} avril 2011. Ce rapport a été transmis pour information et avis à l'ensemble du personnel de l'unité. L'avis est unanime pour considérer ce rapport comme reflétant très justement nos activités de recherche et d'enseignement. Nous avons apprécié les commentaires du comité de visite et ses recommandations pour préserver notre expertise et l'originalité de nos travaux. Nous essaierons de suivre la majorité de ses recommandations.

En ce qui concerne l'équipe 2 (Etude clinique de la lipolyse gastro-intestinale), le comité s'est interrogé sur l'opportunité de conserver une équipe individualisée au sein du laboratoire EIPL, tout en soutenant cette activité réalisée en synergie avec les autres équipes du laboratoire. Nous souhaitons conserver le statut d'équipe pour cette activité sous la direction du Professeur René Laugier et nous allons travailler à son renforcement par l'accueil d'enseignants-chercheurs.

Le comité a indiqué (page 7, 3. Appréciations détaillées) que le laboratoire EIPL devrait se repositionner au regard de la disparition des IFR, de la fusion des universités marseillaises et du renouvellement de l'Institut Carnot LISA. Sur ce dernier point, notre laboratoire est associé à la demande de renouvellement en cours mais nous n'avons pas encore de retour sur l'évaluation du dossier par l'ANR. Dans le contexte local, et vu l'évolution du CNRS qui souhaite accompagner la fusion des universités et participer au PRES « post-fusion », nous sommes aujourd'hui préparés, et non-opposés, à une transition du statut d'UPR vers celui d'UMR, et cela dès le renouvellement de notre unité au 1^{er} janvier 2012. Nous sommes cependant très attachés à la structure fédérative qui a été mise en place au niveau de l'IFR88 et nous sommes solidaires de nos collègues des autres laboratoires pour demander la pérennisation de nos services communs et des emplois associés « hors unités ». Nous souhaitons le remplacement de l'IFR actuel par une structure de type FRC associant le CNRS et l'Université unique pour maintenir une structure efficace et source de collaborations, tout en préservant l'autonomie des unités.

Fait à Marseille, le 4 avril 2011

**ENZYMOLOGIE INTERFACIALE
ET PHYSIOLOGIE DE LA LIPOLYSE**
CNRS - Dr. Frédéric CARRIERE
31, Chemin Joseph Aiguier
13402 MARSEILLE CEDEX 20
Tél. 04 91 16 41 34 Fax 04 91 71 58 57
Email : carriere@ibsm.cnrs-mrs.fr

Frédéric Carrière

Directeur de l'EIPL-CNRS UPR 9025