



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

Section des Unités de recherche

Évaluation de l'AERES sur l'unité :

Neuroimagerie en psychiatrie

sous tutelle des

établissements et organismes :

Université Paris-Sud

Université Paris Descartes

Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies

Alternatives

Institut National de la Santé Et de la Recherche

Médicale - INSERM



Février 2014



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

Section des Unités de recherche

Pour l'AERES, en vertu du décret du 3 novembre 2006¹,

- M. Didier HOUSSIN, président
- M. Pierre GLAUDES, directeur de la section des unités de recherche

Au nom du comité d'experts,

- M. Olivier HALFON, président du comité

¹ Le président de l'AERES « signe [...], les rapports d'évaluation, [...] contresignés pour chaque section par le directeur concerné » (Article 9, alinéa 3 du décret n°2006-1334 du 3 novembre 2006, modifié).

Rapport d'évaluation

Ce rapport est le résultat de l'évaluation du comité d'experts dont la composition est précisée ci-dessous.

Les appréciations qu'il contient sont l'expression de la délibération indépendante et collégiale de ce comité.

Nom de l'unité :	Neuroimagerie en psychiatrie
Acronyme de l'unité :	U 1000
Label demandé :	
N° actuel :	U1000
Nom du directeur (2013-2014) :	M. Jean Luc MARTINOT
Nom du porteur de projet (2015-2019) :	M. Jean Luc MARTINOT

Membres du comité d'experts

Président : M. Olivier HALFON, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse

Experts :

- M^{me} Catherine BARTHELEMY, CHU de Tours (représentante des CSS INSERM)
- M. Jean-François DEMONET, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse
- M^{me} Diane PURPER OUAKIL, Hôpital Saint-Eloi, Montpellier

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Yves TROTTER

Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Etienne AUGÉ, Université Paris-Sud

M. Jean Claude DUCLOS-VALLEE, Faculté de Médecine Paris-Sud

M^{me} Anne FLÜRY-ERARD, CEA

M. Etienne HIRSCH, INSERM

M^{me} Catherine LABBE-JULLIE, Université Paris Descartes

M. Alain TREMBLEAU (représentant de l'École Doctorale ED3c)

1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

L'unité de recherche (U 1000) Neuroimagerie et psychiatrie a été créée en 2009. Cette unité est affiliée à l'INSERM par l'Institut Français "Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie et psychiatrie (ITMO Neurosciences), au Commissariat de l'Énergie Atomique et aux deux Universités Paris Sud et Paris Descartes. Au cours des 4 dernières années, l'U 1000 s'est focalisée sur des approches d'imagerie dans le domaine de la psychiatrie avec une composante développementale. Les recherches ont été réalisées en IRM sur des formes juvéniles de l'autisme et des pathologies neuro-génétiques, et chez des adolescents à risque de développer des troubles affectifs et addictifs. La biochimie cérébrale a été abordée chez les patients adultes par la technique de Tomographie par Emission de Positron. La localisation de l'unité à la fois à Orsay et à Paris remplit les conditions de transfert des connaissances et des technologies entre :

- a) la plateforme de Recherche en imagerie (Paris sud-site du CEA Orsay) ;
- b) les deux départements cliniques de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (site de Paris Descartes).

Le directeur, M. Jean-Luc MARTINOT, est assisté d'un conseil de laboratoire.

Nomenclature AERES

SVE1_LS7 recherche clinique, technologies biomédicales

Effectifs de l'unité

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	3	3
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	3	3
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	7	7
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	1	1
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	2	2
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	2	2
TOTAL N1 à N6	18	18

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	5	
Thèses soutenues	5	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *	3	
Nombre d'HDR soutenues	1	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	7	7

2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité

L'unité INSERM-CEA U 1000, également intitulée Unité Neuroimagerie et Psychiatrie, a été créée en 2009 (évolution de l'U 797). Elle s'attache depuis à étudier les troubles neurodéveloppementaux à l'origine des troubles mentaux chez les enfants, les adolescents et les adultes, à la fois en terme de corrélats neuroanatomiques, fonctionnels et neurobiologiques et de facteurs prédictifs de réponse thérapeutique grâce à des outils non invasifs d'imagerie cérébrale. Cette unité de recherche est composée de médecins chercheurs, de praticiens hospitaliers et d'ingénieurs biomédicaux, lui octroyant la légitimité et la collégialité nécessaire à la mission qui lui a été attribuée, à savoir l'étude longitudinale de cohortes de jeunes patients permettant une meilleure connaissance des symptômes prodromiques des troubles envahissants du développement. Cette unité s'est également investie dans l'identification de mécanismes cérébraux pouvant prédire l'émergence de comportements addictifs chez de jeunes adultes, ainsi que l'identification d'éléments d'imagerie cérébrale pouvant prédire une réponse antidépressive chez des patients résistants.

Au cours des quatre dernières années, l'U 1000 a contribué à la publication d'une soixantaine d'articles scientifiques, dont la moitié s'est faite dans des revues scientifiques à haut facteur d'impact. L'U 1000 fait non seulement partie du consortium européen Imagen, mais a également développé de nombreuses collaborations au plan local avec plusieurs services de psychiatrie, notamment de l'APHP (Assistance Publique Hôpitaux de Paris). L'U 1000 a développé des collaborations techniques avec plusieurs plateformes d'imagerie cérébrale et a récolté des financements substantiels, après des pouvoirs publics, d'associations caritatives et de partenaires industriels. L'U 1000 a enfin significativement contribué à promouvoir une meilleure information sur les troubles mentaux, tant au niveau du grand public qu'auprès des organismes d'état et des décideurs politiques.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'U 1000 est une unité de recherche spécialisée dans l'imagerie médicale (IRM, PET Scan). Son activité de recherche lui permet de rayonner au plan national et international, et de contribuer à la constitution d'une banque de données inégalée à ce jour. L'interaction entre les cliniciens et les chercheurs est un atout considérable pour cette unité de recherche, dont les efforts s'inscrivent essentiellement dans l'identification d'adaptations cérébrales (anatomiques et/ou fonctionnelles) chez des patients souffrant de troubles psychiatriques naissants ou avérés. Cette approche expérimentale représente une potentialité remarquable pour ajuster les critères diagnostiques et évaluer l'efficacité de certains traitements. En résumé, la contribution de l'U 1000 est autant remarquable sur le plan scientifique (permettant un rayonnement académique au niveau international) que pertinent sur le plan clinique pour éclairer les critères diagnostiques des troubles psychiatriques.

Points faibles et risques liés au contexte

L'U 1000 est, comme son nom l'indique, focalisée sur l'imagerie cérébrale. La collaboration entre praticiens hospitaliers, psychiatres, pédopsychiatres et ingénieurs biomédicaux est une force pour la qualité de la recherche dans ce domaine. Cependant, l'unité est de petite taille et à très peu de collaborateurs à temps plein. Elle est dispersée sur deux sites principaux à Orsay et à Paris et travaille avec de multiples services. Malgré cela, on ne peut que souligner la capacité de cette petite équipe à être très cohérente et soudée et sa détermination à construire ensemble un projet autour d'un chef d'unité. Par ailleurs, les travaux publiés sur l'identification des adaptations anatomiques et fonctionnelles des adolescents à risque de développer des troubles affectifs et/ou addictifs sont pour la grande majorité associées au consortium Imagen, et il est difficile d'identifier le rôle précis des membres de l'U 1000 dans la genèse et la réalisation de ces études.

Recommandations

Sauvegarder cette unité qui, malgré sa petite taille, fait un travail de recherche remarquable, en augmentant éventuellement les équivalents temps plein, car beaucoup de collaborateurs de cette unité ont de trop petits pourcentages de travail. Il faudrait éventuellement aussi réfléchir à la possibilité de plus de collaboration avec les autres unités INSERM travaillant sur ces mêmes thèmes.

3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production, la qualité scientifique, le rayonnement et l'attractivité académique

L'originalité des projets de recherche entrepris par l'U 1000 réside, pour partie, dans l'utilisation de techniques d'imagerie cérébrale chez des enfants et des adolescents. En ce sens, la collaboration entre pédopsychiatres, psychiatres et ingénieurs de recherche est tout à fait originale et remarquable en France. L'intégration de l'U 1000 au consortium européen Imagen a contribué à la réalisation d'avancées significatives dans le domaine de l'imagerie cérébrale dans le champ de la psychiatrie. En particulier, la mise en évidence d'adaptations anatomiques de la matière blanche et de la matière grise dans le cerveau d'adolescents à risque de développer des troubles bipolaires est particulièrement remarquable. Cette observation pourrait permettre une meilleure identification de cette population difficilement identifiable sur la base de critères purement cliniques. L'U 1000 a également identifié des critères de réponse à la stimulation magnétique transcranienne dans le cadre du traitement des dépressions résistantes. L'U 1000 a enfin contribué à identifier le rôle du gyrus temporal supérieur dans l'autisme, suggérant qu'une activité réduite au sein de cette structure pourrait représenter un biomarqueur du trouble autistique.

L'U 1000 participe à un effort international permettant la constitution d'une banque de données d'imagerie médicale hors pair. En outre, l'activité de recherche de l'U 1000 est indiscutablement à l'origine de percées significatives dans le champs de la psychiatrie, avec des implications cliniques directes à moyen terme. L'impact de ses recherches permet à l'U 1000 de rayonner au plan national et international, et confère aux chercheurs une notoriété indéniable avec 63 publications dans des revues internationales de haut niveau comme Molecular Psychiatry, Biological Psychiatry, Neuropsychopharmacology, Hum Mol Genet, Human Brain Mapping, Neuroimage, Neurology, PNAS, Nat Genet, Journal of Nuclear Medicine et un brevet international. Les membres de l'unité ont donné 90 conférences invitées, ont publié une douzaine de livres et chapitres de livres didactiques, 10 articles didactiques. Ils ont participé à une quinzaine d'expertises nationales et internationales et ont obtenu une vingtaine de contrats nationaux et internationaux.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

Il faut ici saluer l'effort considérable de l'U 1000 vis-à-vis de la communication de masse. Les membres de l'unité n'hésitent pas à participer et/ou à organiser des colloques destinés à des spécialistes, mais contribuent également à dispenser le fruit de leur travaux vers un public beaucoup plus large au travers d'interventions, colloques médiatiques et des expositions. Il est à noter que non seulement les membres de l'U 1000 participent à l'amélioration des connaissances du grand public sur les troubles psychiatriques - permettant la déstigmatisation d'une population souvent fragile - mais ils alimentent également des discussions au niveau politique permettant des évolutions sociétales significatives, avec la proposition notamment de résolution à l'Assemblée Nationale (2013) sur la consommation de cannabis.

Appréciation sur l'organisation et la vie de l'unité

Les activités de l'U 1000 sont principalement concentrées dans le service hospitalier Frédéric Joliot à Orsay (Essonne). Toutefois, on peut reprocher un éclatement des activités de certains membres de l'équipe sur plusieurs sites (Hôpitaux Necker, Paul Brousse, Cochin, Robert Debré, Salpêtrière ainsi qu'au centre Neurospin). Cette répartition sur plusieurs sites représente certainement un frein à l'interaction entre les personnes, mais s'explique en partie par les activités cliniques de certains membres de l'unité.

Le projet de règlement intérieur (en annexe 3) est satisfaisant et souligne une bonne concertation entre les différents membres de l'unité. Les prérogatives du conseil de direction sont clairement définies. L'animation scientifique et l'encadrement des étudiants semblent parfaitement appropriés pour assurer une bonne cohésion d'équipe et une collégialité satisfaisante pour le suivi administratif, scientifique et budgétaire de l'unité.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le budget prévisionnel, pour les quatre prochaines années, s'articule autour de coûts de fonctionnement (estimés à environ 110,000 €/an) et de coûts de renouvellement des équipements (estimés à environ 100,000 €).

Les thèmes de recherche identifiés pour la période à venir sont ceux présentés dans le bilan des quatre dernières années, à savoir le recours à l'imagerie médicale pour observer les caractéristiques cérébrales des jeunes patients souffrant d'autisme, des jeunes patients à risque de développer des troubles affectifs et addictifs et des patients répondant positivement aux prescriptions de psychotropes. Ces projets s'inscrivent clairement dans la continuité des recherches précédentes, l'expertise des membres de l'U 1000 ne faisant aucun doute quant à la faisabilité des expériences envisagées. Il est néanmoins regrettable qu'aucun projet réellement novateur n'ait été présenté dans le plan quadriennal.

4 • Déroulement de la visite

Date de la visite

Début : vendredi 14 février 2014 à 09H00

Fin : vendredi 14 février 2014 à 17H00

Lieu de la visite: Orsay

Institution : CEA-Orsay Service hospitalier Frédéric Joliot

Adresse : 4 place du général Leclerc
91401 ORSAY Cedex

Déroulement ou programme de visite

09h00	Accueil
09h15	Huis clos - Présentation de l'AERES au comité d'experts par le Délégué Scientifique de l'agence (DS)
09h30	Devant l'unité, présentation du comité d'experts et présentation de l'AERES par le DS
09h45-10h30	Présentation de l'unité, bilan et projet : M. Jean Luc MARTINOT

Auditions

10h30	M ^{me} Monica ZILBOVICIUS : Autisme, lésions cérébrales, et cognition sociale
11h00	M ^{me} Marie-Laure PAILLÈRE : Adolescents à risque
11h30	M. Eric ARTIGES : Modulation dopaminergique et patients traités
12h00	M. Hervé LEMAITRE : Développements méthodologiques, biomarqueurs multimodaux
12h30-13h30	Déjeuner sur place

Session rencontre avec le personnel permanent et non permanent

13h30	Rencontre avec les représentants des Tutelles: <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i>
14h00	Rencontre avec les ITA titulaires, CDD <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS, sans les tutelles, ni la direction</i> Rencontre avec les doctorants et post-doctorants et/ou CDD « chercheurs », ingénieurs <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS, sans les tutelles, ni la direction</i> Rencontre avec les chercheurs et enseignants chercheurs titulaires. <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS, sans les tutelles, ni la direction, ni les responsables d'équipes</i>
14h45	Rencontre avec le directeur de l'École Doctorale ED3c
15h00	Rencontre avec la direction de l'unité <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i>
15h30-17h00	Réunion du comité d'experts à huis clos <i>Présence : membres du comité d'experts et DS</i>



5 • Observations générales des tutelles

Le Président de l'Université Paris-Sud

à

Monsieur Pierre GLAUDES
Directeur de la section des unités de recherche
AERES
20, rue Vivienne
75002 Paris

Orsay, le 5 mai 2014

N/Réf. : 124/14/JB/LM/AL

Objet : Rapport d'évaluation d'unité de recherche
N° S2PUR150007981

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le 11 avril dernier, le rapport d'évaluation de l'unité de recherche « NEUROIMAGERIE EN PSYCHIATRIE » – N° S2PUR150007981, et je vous en remercie.

L'université se réjouit de l'appréciation portée par le Comité sur cette unité et prend bonne note de ses suggestions. Elle restera attentive à son implantation sur el site du SHFJ à Orsay.

Vous trouverez en annexe les éléments de réponse de Monsieur Jean-Luc MARTINOT, Directeur de l'unité de recherche.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de ma sincère considération.


UNIVERSITÉ
PARIS
SUD
Jacques BITTOUN
Président
PRÉSIDENCE
Bâtiment 300
91405 ORSAY cedex

Unité de Recherche U.1000
« Neuroimagerie & Psychiatrie »

Paris, le 28 4 2014

M. le Prof Pierre GLAUDES
Directeur de la section des unités de recherche
Agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur
20, rue Vivienne 75002 Paris

Ref : EV-0911101C-S2PUR150007981-004891-RT

Monsieur le Directeur,

Nous remercions sincèrement les membres du comité de visite pour leur investissement. Voici des précisions que nous souhaitons ajouter au rapport, sur des points que nous n'aurions pas détaillés au cours de leur visite.

1. – Si nos projets sont bien dans la continuité des thématiques abordées depuis la création de l'unité, nous voulons souligner qu'ils comportent tous une part d'innovation pour adapter de nouvelles méthodes de recherche en imagerie d'enfants, d'adolescents, ou d'adultes ayant des troubles psychiatriques. Nous sommes la seule unité en France qui: - mesurera le débit sanguin cérébral par IRM – ASL non invasive dans les troubles psychiatriques développementaux de l'enfant, - utilisera la TMS dans l'autisme en Europe (une autre seulement en cours à Harvard), - et nous avons pris le risque de participer activement à une base de données d'imagerie génétique et comportementale partagée internationalement, dont l'analyse représente un défi pour les années à venir, offrant de multiples possibilités d'innovation (p. ex. : Brainomics -investissement d'avenir- l'utilise). Nos projets ont tous été retenus lors d'appels d'offres compétitifs; par exemple coordination d'un projet translationnel Eranet-Neuron (taux de succès de l'appel : 3.7%). Nous participerons à la validation de la nouvelle IRM GE 3T de la fondation Imagine à Necker pour la recherche sur le cerveau des enfants, ainsi qu'à celle du nouvel appareil TEP - IRM GE 3T à Orsay.

- Nos thématiques demeurent focalisées sur des projets faisables afin d'éviter la dispersion, tenant ainsi compte des recommandations de l'AERES lors de la création de l'unité.

- Les délais administratifs de mise en place des recherches cliniques doivent être pris en compte: après l'obtention des financements, ces délais ont été de 4 ans, 3 ans, et 2 ans, pour des projets respectivement sur IRM et autisme, TMS et autisme, et IRM des adolescents. Le « timing » des recherches avec des volontaires suivis dans le temps et des patients est différent de celui des études précliniques, et les fruits des travaux mis en place devraient aussi être récoltés durant le prochain quadriennal.

2. La localisation de l'unité à Orsay et à Paris est conçue depuis sa création pour favoriser l'Interface entre plateforme d'imagerie et services hospitaliers universitaires. C'est un atout pour accéder aux méthodologies d'imagerie à jour, acquérir les données de patients mineurs et adultes en toute sécurité, et transférer les connaissances. Les activités de recrutement clinique impliquent donc des membres de l'unité associés bilatéralement avec chaque service hospitalier spécialisé (Cochin, Robert Debré, Paul Brousse, Salpêtrière, Orsay).

Cette organisation permet de focaliser de façon cohérente les interactions de pédopsychiatres, psychiatres, et ingénieurs de recherche autour de projets communs. Nous organisons les réunions bimensuelles du Club U.1000 alternativement à Paris ou à Orsay pour favoriser les interactions des personnels et étudiants de l'unité. Les étudiants peuvent se déplacer sur les deux sites de façon enrichissante. Il n'y a pas de nouveau site dans le Projet, afin d'éviter la dispersion.

3. Nous sommes conscients de la petite taille de l'Unité en termes de temps pleins statutaires, et en accord avec la remarque du comité. Une demande d'ingénieur a été déposée depuis plusieurs années. Plusieurs temps pleins ont des contrats à durée déterminée sur les financements de recherche. Mais il y a de réelles difficultés pour obtenir des chercheurs à temps plein en interface avec la clinique psychiatrique, car les étudiants médecins préfèrent poursuivre une carrière hospitalière plutôt qu'un poste de chercheur moins rémunéré. Ceci explique l'inscription des temps partiels au profil de l'unité. Ceux-ci sont investis : ces collaborateurs sont vraiment là quand il le faut, contribuant à la qualité scientifique.

4. Sur nos collaborations :

- l'unité est partenaire du consortium Imagen auquel plusieurs d'entre nous ont contribué dès sa genèse, et demeurent actifs pour le recrutement, l'évaluation, l'analyse et la rédaction scientifique¹.

- Les synergies loco – régionales avec des unités travaillant sur des thèmes analogues sont soit établies (équipes des unités U781, U930), soit envisagées dans le cadre de groupements en formation, p.ex. le DTRF Paris Sud incluant l'U669; pour le prochain quadriennal nous avons obtenu la promotion de la recherche sur les adolescents dépressifs par l'Hôpital Ste Anne, avec lequel nous collaborons sur l'autisme et avons des liens anciens. Nous avons participé à un rapport présentant des propositions pour la structuration des recherches en psychiatrie du développement en 2013 et souhaitons la poursuite des réflexions.

Demeurant à votre disposition pour toute information complémentaire, je vous prie d'agréer, Monsieur le directeur, l'expression de mes respectueuses salutations.



Dr. Jean – Luc Martinot, DR1 Inserm, Psychiatre, AIHP, ACCA.
Directeur Unité 1000

¹ Traduction et suggestion de questionnaires et autres variables pour le phénotypage, de types de séquences ; recrutement, évaluation multidisciplinaire et réévaluation 2 ans plus tard des participants Français, validation des diagnostics psychiatriques informatisés des participants de Paris, Nottingham et Dublin ; contrôle – qualité et prétraitement des images anatomiques et DTI que nous mettons à la disposition de l'ensemble du consortium ; mise au point des pipelines d'analyse au sein de l'unité pour les images anatomiques, fonctionnelles et DTI de plus de 2000 sujets. Au sein du consortium nous sommes en charge d'analyses : - sur l'imagerie structurale et fonctionnelle des troubles anxio-dépressifs, et de leur analyse longitudinale, -sur les effets de l'alcoolisation précoce sur l'imagerie structurale, -sur les liens entre données DTI et génétiques ; et de la rédaction d'articles sur ces sujets.