



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur  
l'unité :

Imagerie et cerveau

sous tutelle des établissements et  
organismes :

Université François Rabelais de Tours

INSERM

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 :

Imagerie et cerveau  
sous tutelle des établissements et  
organismes :

Université François Rabelais de Tours

INSERM

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités  
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Janvier 2011



## Unité

Nom de l'unité : Imagerie et cerveau

Label demandé : UMR\_S INSERM

Nom du directeur : M. Denis GUILLOTEAU

## Membres du comité d'experts

### Président :

M. Bruno GIROS, Université Pierre et Marie Curie (P6), Paris, France

### Experts :

M. Gilles BONVENTO, MIRCEN, CEA, Fontenay aux roses, France

Mme Marie-Odile KREBS, Université René Descartes (P5), Paris, France

M. Stéphane JAMAIN, Université Paris Est Créteil (P12), Créteil, France

M. Nicolas GRENIER, Université Bordeaux 2, Bordeaux

M. Dominique LEGULUDEC, Université Denis Diderot (P7) Paris, France

M. Marc SAVASTA, Université de Grenoble, Grenoble, au titre des CSS de l'INSERM

M. Pascal LE CORRE, Université de Rennes, Rennes, au titre du CNU

## Représentants présents lors de la visite

### Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Christian GIAUME

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

M. Michel ISINGRINI, Université de Tours

M. Bernard ROEHRICH, CHU de Tours

Mme Marie-José LEROY-ZAMIA, INSERM



# Rapport

## 1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La visite s'est déroulée sur la journée du Mardi 18 Janvier, au sein du Centre Hospitalier Universitaire Bretonneau à Tours. Environ un mois avant cette visite sur place, l'ensemble des experts avaient reçu les différents documents (Bilan, Projets, Fiches) préparés par l'Unité pour l'évaluation de l'AERES. Chacune des 5 équipes composant l'Unité ont été examinées par un des experts préalablement à la visite pour permettre la rédaction d'un pré-rapport destiné à préparer la visite sur place. Ces pré-rapports ont permis de cerner rapidement les questions à poser lors de cette visite, et ont servi de base pour la rédaction du rapport définitif.

Une première réunion de 30 minutes débutant à 9h00, à huis-clos, entre les experts et le délégué scientifique de l'AERES a permis de bien clarifier le cahier des charges et de répartir les rôles parmi les membres de la commission.

Le comité a ensuite changé de salle, pour rejoindre une grande salle de réunion, où étaient présents l'ensemble des personnels de l'Unité. Les auditions du porteur de projet et des 5 chefs de groupes (20 minutes de présentation et 20 minutes de discussion) se sont donc toutes faites dans cette salle devant l'ensemble des personnels, quatre présentations le matin et deux l'après-midi. Le repas de midi (13h00-14h00) réunissait les membres du comité de visite, les chefs de groupes et les représentants des instances, permettant de débattre de manière informelle sur des questions spécifiques. Puis à l'issue du déjeuner, et avant de reprendre les présentations, le comité s'est réuni à huis-clos en présence des instances pendant 30 minutes.

A l'issue des présentations, le comité s'est divisé en trois groupes pour se réunir pendant 40 minutes avec les ITA, les étudiants et post-docs et les chercheurs, enseignants-chercheurs et cliniciens -chercheurs statutaires.

Puis le comité et le délégué scientifique de l'AERES se sont retrouvés à huis-clos de 16h30 à 19h00 pour tirer le bilan de cette journée et s'accorder sur les évaluations pour les différents groupes et sur l'Unité.

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

Historiquement, cette Unité INSERM provient de l'Unité INSERM U-316 « Système nerveux du Fœtus à l'Enfant » créée en 1988 par Léandre Pourcelot, puis reprise en 2004 par Denis Guilloteau. L'Unité de Recherche dont la création est présentée maintenant repose sur l'association de cette Unité Inserm U-619 intitulée "Dynamique et pathologie du développement cérébral", du laboratoire CNRS FRE-2448 "Laboratoire Ultrasons Signaux et Instrumentation", de l'équipe d'accueil EA-3248 "Psychobiologie des émotions" et de la Jeune Equipe JE 2321 "Langage et Handicap". L'ensemble de ces équipes s'était fédéré en 2008 sous l'intitulé « Imagerie et Cerveau », labélisé par l'INSERM, et dirigé par D. Guilloteau. Il y avait également une équipe rattachée ERL-CNRS intitulée « Ultrasonic Localization and Piezoelectricity ; Dir : Guy Feuillard) qui ne fait plus partie de cette demande, rejoignant une Unité de recherche sur les Matériaux au sein de l'Université de Tours.

L'Unité est constituée de 5 équipes qui rassemblent une centaine de personnes (cf Formulaire S2 de l'AERES). Actuellement, les équipes 1, 2, 3, 4 et 5 sont reconnues par l'INSERM, l'équipe 5 est également reconnue par le CNRS. Pour la demande pour le prochain quadriennal, la labellisation est demandée seulement auprès de l'INSERM et de l'Université François Rabelais de Tours.



Comme cela est énoncé dans le projet de recherche, l'objectif scientifique général de l'unité est l'étude du développement cérébral normal et pathologique de la période périnatale à l'âge adulte, en associant recherche clinique et imagerie. L'approche des affections abordées dans l'unité mixte est multidisciplinaire et translationnelle, incluant 1) la recherche clinique, permettant à partir des problèmes rencontrés de poser les questions pertinentes et d'émettre les hypothèses physiopathologiques, 2) la recherche biologique intégrant la génétique, les modèles cellulaires et animaux, 3) les explorations fonctionnelles (ultrasons, imagerie moléculaire et électrophysiologique et IRM) à l'aide des outils spécifiques développés dans l'Unité.

La force de cette Unité et de la recherche qu'elle développe, réside dans une interconnexion très forte avec la clinique et la proximité des patients, ainsi que dans le développement et l'utilisation de l'imagerie médicale.

Les effectifs de cette Unité ont à leur disposition des surfaces assez importantes, mais qui présentent le relatif inconvénient d'être répartis sur plusieurs sites. Ainsi, pour un total d'environ 2700 m<sup>2</sup>, au sein de l'UFR de Médecine, il y a 300 m<sup>2</sup> dans le Bâtiment « RMN » et 920 m<sup>2</sup> dans le bâtiment « Vialle », 440 m<sup>2</sup> dans l'UFR de Sciences Pharmaceutiques, 720 m<sup>2</sup> dans l'UFR de Sciences et Techniques, et dans le CHRU, 50 m<sup>2</sup> dans le service de Pédopsychiatrie et 260 m<sup>2</sup> dans des locaux labellisés INSERM. Il faut également rajouter une surface de 370 m<sup>2</sup> qui est mis à la disposition de l'Unité sur le site du Centre de Recherche sur les Radiopharmaceutiques (CERRP), à proximité du laboratoire Cyclopharma sur le site où est localisé le cyclotron.

- **Equipe de Direction :**

L'équipe de direction est constituée du Directeur, M. Denis Guilloteau, et des 5 chefs de groupe. Cette équipe se réunira toutes les semaines, pour discuter des orientations stratégiques, de l'utilisation du budget, des investissements, des équipements, etc.... Un conseil de laboratoire sera mis en place, avec les membres de l'équipe de direction et des représentants de chaque catégories de personnels. La fréquence prévue des réunions du CL n'est pas affichée.

- **Effectifs de l'unité :**

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	51	47
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	6	6
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaire 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	49	12
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	27	28
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	6	5
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	41	12
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	42	49



## 2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global sur l'unité:

Il s'agit d'une Unité de recherche très solidement implanté dans un CHRU, qui joue un rôle local et national majeur pour le développement technologique dans le domaine de l'imagerie cérébrale et de l'utilisation des ultrasons pour la biologie. A cela s'ajoute une recherche plus conceptuelle sur l'autisme (clinique et génétique) et les troubles affectifs. La recherche qui est menée est de très bonne qualité, sans pouvoir néanmoins atteindre le 5-10% supérieur en terme d'impact et de visibilité.

- Points forts et opportunités :

Les points forts sont incontestablement un savoir-faire majeur dans les domaines cités plus haut, bénéficiant d'un très fort ancrage dans la clinique et l'accès au patients, et d'une infrastructure technologique de pointe. Pour l'essentiel, la recherche conduite dans cette unité est une recherche chez l'homme, et c'est aussi un point qu'il faut souligner.

- Points à améliorer et risques :

Cette unité souffre d'un relatif isolement en terme d'environnement scientifique, cet isolement affectant fortement sa visibilité. Ainsi par exemple, les recrutements « externes » et les arrivées de nouveaux chercheurs ou de nouveaux groupes n'existent pas. Cet isolement affecte également certaines des recherches qui pourraient être développées, par exemple, il n'existe pas de forces scientifiques pour l'étude des gènes identifiés par les généticiens, pour lesquels il faudrait des approches de biologie cellulaire, ou de génétique animale.

Cette unité possède des atouts incontestables, mais il existe un véritable risque qu'elle s'endorme sur ses « lauriers », dans un contexte de compétition internationale pour l'accès aux ressources financières et humaines.

- Recommandations:

Il faut mettre en place une véritable politique de recrutement externe, en utilisant tous les outils disponibles (région, ATIPE/Avenir, chaires d'excellences....) et en s'appuyant sur les plate-formes existantes, qui sont très performantes. Il est indispensable, pour que cette unité puisse jouer un rôle important dans le futur, de pouvoir attirer de nouvelles forces. Cela passe aussi par une direction un peu plus agressive, auprès de l'UFR de Science pour faire valoir son rôle de formation et améliorer la reconnaissance de ses enseignants-chercheurs auprès de toutes les composantes auxquels ils appartiennent (Science, pharmacie, physique). Il faudrait également que cette Unité fasse valoir ses atouts auprès de la région, pour mettre en place ces outils et aller chercher des financements régionaux incitatifs. Il serait également souhaitable de mettre en place une politique de communication en interne pour les chercheurs et les étudiants, permettant d'améliorer les relations scientifiques inter-équipes.

- Données de production :

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	53
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	26
A3 : Taux de producteurs de l'unité [ $A1/(N1+N2)$ ]	1
A4 : Nombre d'HDR soutenues (cf. Formulaire 2.10 du dossier de l'unité)	17
A5 : Nombre de thèses soutenues (cf. Formulaire 2.9 du dossier de l'unité)	18



### 3 • Appréciations détaillées :

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Le principal atout de cette Unité de Recherche est le développement, la validation et l'utilisation en recherche clinique de méthodes d'imagerie afin d'aider à la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement et le fonctionnement du cerveau. Les expertises qui existent dans les différentes équipes reposent sur un savoir-faire clinique et technologique assez unique en France (ie on peut compter 4 centres de cette envergure) construit sur un historique de plus de 30 ans.

Les 5 équipes faisant parti de ce projet ont des expertises complémentaires en imagerie (moléculaire, ultrasonore, IRM, électrophysiologique), en neurosciences, en génétique, en physique, en mathématiques et en recherche préclinique et clinique dans les domaines du neurodéveloppement (autisme, retard mental, prématurité), de la neurodégénérescence (Alzheimer, Parkinson, SLA) et des troubles affectifs.

Cette complémentarité des équipes offre un potentiel très fort pour une approche translationnelle permettant de développer de nouvelles méthodes de diagnostic et de promouvoir la mise en place de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Ce projet s'appuie sur un ensemble d'infrastructures de haut niveau, ce qui lui permet d'envisager une très bonne faisabilité. On peut noter, entre-autre, la présence de gros équipements comme des PET-scan pour l'homme et le petit animal, couplés à un laboratoire pour la préparation de ligands F-18 ayant un accès privilégié à un cyclotron proche ainsi que des IRM entièrement ou partiellement dédiés à des activités de recherche.

Au niveau local, l'impact des activités de ce laboratoire est majeur, il représente clairement l'essentiel de la recherche du CHRU, ce qui est répercuté par un soutien local très fort. Au niveau National, il s'agit donc d'un des 3-4 centres majeurs de recherche en imagerie cérébrale. Au niveau International, l'impact de cette recherche est un peu plus limité, d'une part par le relatif isolement de cette unité qui n'est pas dans un bassin Universitaire majeur, et d'autre part par le faible accès à des publications dans des journaux du top 5-10%. Ce dernier point trouve son explication dans le fait que l'essentiel du travail porte sur le développement technologique, et non par sur une recherche «hypothesis-driven».

L'ensemble des personnels de cette Unité de recherche a publié 370 Articles scientifiques dans des journaux à Comité de lecture entre 2006 et 2010. Les deux tiers de ces articles sont publiés dans des journaux à faible impact facteurs (245 avec  $IF < 3$ ) et seulement 15% des publications dans des journaux avec un IF supérieur à 5. D'une manière générale, les publications sont essentiellement dans des journaux de spécialités, avec certaines des publications dans de très bons journaux de spécialité (Mol Psy, Biol Psy, AM J Psy.....). Entre 2006 et 2010, 44 thèses ont été soutenues (ce qui est cohérent avec la présence de 41 détenteurs de HDR), et 17 HDR.

Il faut aussi noter un gros effort de cette Unité pour la valorisation, ce qui est cohérent avec le développement technologique et le développement de nouveaux ligands. Au total depuis 2006, 7 brevets ont pu ainsi être déposés.

Les différentes équipes de cette Unité ont de manière régulière accès à des financements contractuels publics (ANR, PHRC) et privés (Associations, Fondations d'entreprises, Compagnies Pharmaceutiques) et Européens (6ième et 7ième PCRD). Pour l'année 2010, l'ensemble du financement contractuel s'élève à plus de 800 k€.

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

L'ensemble des membres de cette unité ont cumulé 87 invitations pour des manifestations scientifiques nationales et internationales. Ils interviennent également régulièrement dans des comités d'experts, et sont présents dans des comités éditoriaux d'un grand nombre de revues de spécialités.



En raison probablement de son isolement relatif, et du manque de publications « majeures », cette unité a du mal à recruter des chercheurs ou des étudiants en dehors de son bassin régional. Ainsi, il n'y a eu aucune création de groupes Avenir/Atipe, de chaire d'excellences, ou encore d'arrivée d'équipes constituées, dans le courant du dernier quadriennal. De plus, et c'est un point qui doit être réfléchi, il n'y a pas de démarches pro-actives (appels d'offres pour des équipes, bourses post-doc, ....) qui soit mise en place.

En raison des différentes expertises qui sont présentes dans cette unité, il existe de nombreuses collaborations avec des laboratoires étrangers et des réseaux de recherche Européens. Le détail sera décliné pour chaque équipe.

Il y a une très forte connectivité de cette unité avec le monde socio-économique, et un débouché naturel vers la valorisation (7 brevets déposés entre 2006 et 2010). Ainsi, il existe un fort transfert technologique et méthodologique, pour ce qui concerne l'imagerie médicale et l'utilisation des ultrasons à usage médical. Cela s'est par exemple traduit par la forte participation de cette unité pour la création de deux entreprises, Cyclopharma pour le développement et la commercialisation de composés radiopharmaceutiques, et Rheacoustique pour l'utilisation des ultrasons dans la caractérisation des propriétés viscoélastiques de produits biologiques.

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

L'unité est organisée de manière « classique », presque « familiale », mais pourrait fortement bénéficier d'une gestion un peu plus « agressive » au bon sens du terme. Par exemple, si le soutien du CHRU est évident, il serait profitable de pouvoir faire un peu plus de « lobbying » auprès des UFR de Science et Pharmaceutiques, pour les campagnes de révision des effectifs, ou encore pour le soutien et la reconnaissance des enseignants-chercheurs (dont certains se sont plaints par exemple de l'absence de promotion ou de considération par leur hiérarchie administrative, lorsqu'ils ne travaillaient pas sur le site de l'UFR).

Les animations scientifiques, séminaires hebdomadaires ou réflexions stratégiques, semblent se faire correctement au sein de chaque équipe, mais il n'existe pas de séminaires réguliers (internes et externes) permettant de réunir l'ensemble de l'Unité. Il est donc conseillé, et cela est cohérent avec le paragraphe précédent, d'avoir une gestion un peu plus pro-active des échanges scientifiques entre les différentes équipes.

La participation des membres de cette unité (qui sont très majoritairement des enseignants-chercheurs) aux activités d'enseignements est absolument essentielle. Les membres de cette unité sont ainsi très fortement impliqués dans les masters Biologie-Santé et Physique-Imagerie, où ils dispensent plus de 500 heures d'enseignements et pilotent plusieurs modules. Ils sont également en charge de plusieurs DES, DESC ou DIU en pharmacie et en médecine. Il faut noter également, car ce n'est pas fréquent, l'implication des membres de cette unité dans des cursus d'enseignements Européens.

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

Globalement, le projet Scientifique repose essentiellement sur le maintien, le renforcement et développement des acquis, qui sont très significatifs. Ce projet est donc pertinent et faisable, mais il n'y a pas de projets réellement innovants ou de prises de risques, au niveau de l'Unité, pour aller explorer des terrains nouveaux en s'appuyant sur ces acquis. On pourra par contre retrouver, au niveau de certaines équipes, des prises de risques, essentiellement dans des domaines de développement technologique.

Cette Unité bénéficie d'un soutien extrêmement fort de l'Université de Tours et du CHRU. Ce soutien se traduit par une prise en charge de l'ensemble des frais de « locations » et d'entretien pour les différents équipements, ce qui permet la redistribution de 95% des ressources récurrentes (200 k€ INSERM et 200 k€ de l'UFRT) aux équipes.

Comme stipulé plus haut, il n'existe pas de politique volontariste de la part de cette Unité pour développer des nouveaux champs d'investigations, qui resteraient bien sûr cohérents avec ses missions de recherche. Ainsi, par exemple, et cela apparaîtra dans les recommandations, cette Unité qui dispose à la fois de plate-formes techniques (Imagerie, électrophysiologie chez l'homme, ultrasons...) de tout premier plan, d'un financement pérenne et de crédits propres de bon niveau, pourrait mettre en place un appel d'offre incitatif pour renforcer ou développer un domaine de recherche qu'elle aura identifié.



## 4 • Analyse équipe par équipe

Intitulé de l'équipe : Autisme

Nom du responsable : Mme Frédérique BONNET-BRILHAULT

- 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)	8	9
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 y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	7	3
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	2	2
N5 : 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 2.8 du dossier de l'unité)	7	2
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	7	8

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production

L'équipe 1 développe une recherche originale dans le domaine de l'autisme ayant pour but d'identifier les bases neurales et les troubles cognitifs de l'autisme, et les troubles de l'acquisition du langage. Cette approche a permis de produire des travaux dans de revues de haut impact facteur, en collaboration avec l'équipe 2, de développer de nouvelles modalités d'évaluation des troubles moteurs et des troubles de la communication et d'étudier les mécanismes du développement du langage.

Les explorations multimodales intégrées non invasives ont permis d'explorer les réseaux impliqués dans la perception visuelle des interactions socio-émotionnelles, et notamment, l'implication de l'amygdale, et d'étudier l'intégration des signaux auditif et la perception du changement dans l'autisme et la dyslexie. Les activités antérieures concernent également les thérapeutiques, avec des projets concernant l'analyse des corrélats cognitifs de la thérapie d'échange et de développement (Exchange and Development Therapy) et sur les modifications physiologiques et cognitives accompagnant les traitements par mélatonine.

L'équipe a une production importante et de qualité avec 42 publications originales incluant 37 publications dans des revues internationales et 5 publications dans des revues nationales. Les publications incluent les meilleurs journaux de la spécialité (Archive General of Psychiatry, Biological Psychiatry) et d'excellentes (Brain, Neuropsychologia, Cortex) ou très bonnes (Neuroimage, WJBP) revues de spécialité. L'équipe a participé à 22 livres et coordonné 2 livres. Nombreuses communications dans les congrès avec publication (26) ou non (58) et 62 posters.

Un total de 6 étudiants ont soutenu leur Thèse. Ils sont ensuite partis en stage postdoctoral ou en été recruté en CDI.



L'équipe bénéficie de collaborations inscrites dans la durée. Le travail de l'équipe est valorisé par la diffusion et la publication de tests pour l'évaluation cognitivo-social et le test audiométrique (contrat avec ECPA). L'équipe bénéficie d'une ANR dont elle promotrice. Elle bénéficie également de plusieurs contrats avec des fondations (fondation Orange), PHRI, et avec l'hôpital. Globalement, l'équipe réussit à obtenir les moyens qui lui sont nécessaires.

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

L'équipe est leader en France dans le domaine de l'autisme et de troubles du développement. Elle a une bonne visibilité internationale avec 20 conférences invitées, 4 symposiums organisés dans un congrès international. Deux membres de l'équipe ont reçu des distinctions en 2007 et 2008 (Planiol Foundation Young Researcher Awards).

L'équipe a recruté un post-doc étranger.

L'équipe obtenu des financements auprès d'appels d'offre compétitifs au niveau national, des bourses d'étudiants et des financements par la Fondation Orange.

L'équipe a des collaborations stables avec des leaders internationaux aux USA (UCLA), en Italie, au Royaume Uni (Cambridge).

L'équipe a un rôle important dans la diffusion des connaissances, l'information du public et les relations avec les associations d'usagers : organisation de conférences, DVD, communication à la presse. Issus des travaux antérieurs, la mise à disposition d'outil d'évaluation pour les praticiens participe à la valorisation clinique des travaux de l'équipe au bénéfice des patients et de la qualité de leur prise en charge.

La liste des communications et publications montre l'implication de plusieurs chercheurs de l'équipe, témoignant d'une bonne intégration des thématiques au sein de l'équipe. L'équipe est massivement impliquée dans l'enseignement au niveau local, national et international. Elle anime en particulier 3 programmes COST et une université d'automne ouverte à des participants internationaux.

- **Appréciation sur le projet :**

Dans la continuité des travaux antérieurs, les projets de l'équipe 1 d'étudieront les mécanismes et les déficits neurophysiologiques élémentaires qui se traduisent par les trois types d'anomalies affectées dans l'autisme sur le plan comportemental avec, comme objectif général, d'améliorer l'identification de biomarqueurs pour le diagnostic et le pronostic. Le projet examinera :

les troubles des interactions sociales dans l'autisme : seront étudiés l'hypothèse d'un déficit dans la perception du mouvement (collaboration + financement) et s'il existe un lien entre les troubles des habilités motrices et la réciprocité, ainsi que l'efficacité de stratégies thérapeutiques spécifiques visant les troubles moteurs pour diminuer les troubles des interactions sociales. Les potentiels évoqués visuels (ERP) et l'oculomotricité seront utilisés pour évaluer le traitement de l'information d'images représentant des visages ou des non-visages et pendant la thérapie sur la communication.

Les troubles de la communication seront explorés au travers de la question de la sensibilité sensorielle, la réponse cérébrale à la prosodie, la compréhension du langage chez les patients, en dehors de l'expression langagière, en couplant les tâches comportementales avec des enregistrements en ERP ou IRMf.

La similarité dans l'autisme : un instrument clinique spécifique sera validé explorant la résistance au changement ainsi que la perception élémentaire du changement, l'anticipation, la flexibilité cognitive.

Le projet s'intéressera également aux bases neurales des anomalies du développement cérébral en utilisant des évaluations structurées sur le plan clinique, métabolique (transmission glutamatergique via l'imagerie dans la spectrométrie par résonance magnétique) en utilisant la concentration métabolique absolue (collaboration avec l'équipe 5) et enfin, les potentiels évoqués auditifs et la polysomnographie.

La prévision des besoins, telle qu'elle est décrite, paraît réaliste.



L'analyse des caractéristiques cliniques permettra le développement de nouveaux outils d'évaluations basés sur des modèles cognitifs innovants, ainsi que sur une approche intégrative et permettra de collecter des descriptions de patients enrichies en même temps que des caractérisations fonctionnelles biologique et structurale (imagerie).

De plus, un projet particulièrement innovant du développement cérébral couplant l'approche métabolique et structurelle sera mis en place et bénéficiera de l'expertise de l'équipe 5, notamment au niveau technologie.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

Le projet repose, d'une part, sur une exploration détaillée des symptômes clés de l'autisme en utilisant une approche multidisciplinaire et systématique afin d'identifier le processus élémentaire sous-jacent aux processus complexes et d'autre part, sur l'intégration des trajectoires développementales de la maturation cérébrale. Le projet est extrêmement cohérent et s'appuie sur des projets phares rendus faisables, d'une part, par la haute expertise de cette équipe dans la réalisation pratique d'explorations complexes chez ces patients difficiles à évaluer et d'autre part, par le développement de l'expertise scientifique antérieure et grâce aux collaborations actives.

- **Points forts et opportunités :**

- \* Un très bon niveau d'intégration des neurosciences fonctionnelles en utilisant des méthodologies validées et solides avec un vrai potentiel d'améliorer les procédures diagnostiques, la compréhension physiopathologique et les stratégies thérapeutiques.
      - \* Les efforts pour améliorer la caractérisation des phénotypes et des processus cognitifs et fondamentaux sous-jacents aux dimensions principales de l'autisme.
      - \* Le contexte favorable avec les ressources technologiques pour la recherche clinique (CRB, CIC, CRA, imagerie cérébrale).
      - \* La bonne intégration des programmes de recherche dans un contexte clinique en lien avec les besoins cliniques et ceux exprimés avec les associations d'utilisateur.
      - \* La bonne visibilité nationale et internationale ainsi que l'implication importante dans la formation et l'enseignement.

- **Points à améliorer et risques :**

- \* Compte tenu de ses forces, l'équipe doit s'attacher à viser des publications de plus forts impacts factuels.
        - \* Le nombre de chercheurs à temps plein (compte tenu des départs prévus) et de techniciens.
        - \* Les études cliniques sont difficiles et fastidieuses à mettre en place et constituent en soi un risque, en particulier les études longitudinales, bien que ce choix ne soit pas à remettre en question compte tenu des atouts majeurs pour viser les objectifs scientifiques.
        - \* Le changement de coordinateur de l'équipe, bien que ceci ait été planifié et organisé et que le projet ait été réorienté dans les champs d'expertise du nouveau chef d'équipe.

- **Recommandations:**

L'équipe, pour l'essentiel basée sur des cliniciens, devra faire des efforts pour attirer des chercheurs ou post-doc étrangers ainsi que des chercheurs plein temps. L'adéquation entre le nombre, la taille du projet et les ressources humaines devra être examinée de façon attentionnée. Certaines priorisations pourraient être nécessaires. L'activité de l'équipe est basée sur des études cliniques et notamment longitudinale. L'équipe devra anticiper pour maintenir leur niveau de publication et leur visibilité malgré retard prévisible de valorisation en publications de telles études (études ancillaires, par exemple, valorisation de leurs collections). L'équipe bien intégrée sur le plan local et régional gagnera à s'intégrer à une échelle nationale afin d'augmenter le potentiel et d'augmenter la visibilité de l'équipe.



Intitulé de l'équipe : Génétique de l'autisme et du retard mental

Nom du responsable : M. Christian ANDRES

- 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	1
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	8	4
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	7	7
N5 : 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 2.8 du dossier de l'unité)	1	1
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	5	6

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Le principal objectif de cette équipe est d'identifier des gènes impliqués dans l'étiologie du retard mental et de l'autisme. Cette équipe est l'une des équipes fondatrices du consortium international sur le retard mental lié à l'X (EuroMRX), créé suite à un financement du 5ème programme cadre de l'Union Européenne et permettant le recrutement de grandes cohortes de familles de patients avec un autisme ou un retard mental lié à l'X. Au cours des 4 dernières années, cette équipe a utilisé de nombreuses approches génétiques, comme l'analyse de caryotypes, les analyses de liaison, les études d'association, l'analyse de séquence, etc., afin d'identifier des régions ou des gènes candidats qui pourraient jouer un rôle dans la vulnérabilité à l'autisme ou au retard mental. Ainsi, ils ont identifié plusieurs translocations suggérant fortement que les gènes interrompus pourraient être responsables du retard mental observé chez les patients. Par ailleurs, plusieurs mutations ont été observées chez des patients avec un autisme ou un retard mental, suggérant de nouveaux gènes candidats pour ces troubles. Pour certains de ces gènes, l'exploration est allée jusqu'à la validation fonctionnelle soit sur le matériel biologique des patients (lignées lymphoblastoïdes), ou en utilisant des modèles in vitro ou in vivo.

Le second objectif de cette équipe était d'identifier des gènes impliqués dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Cependant, les résultats concernant cette partie sont moins convaincants et le lien avec les autres parties du projet n'est pas clair.

Au cours des quatre dernière années, cette équipe a publié 88 articles dans des revues internationales à comité de lecture, dont 11 avec un fort facteur d'impact (2 Nat Genet, 4 Am J Hum Genet, 1 J Med Genet, 1 Arch Gen Psy, 1 Mol Psychiatry, 1 PNAS, etc.). Cependant pour la plupart d'entre-eux, les membres de l'équipe étaient impliqués comme collaborateurs et non comme investigateur principal. Les membres de cette équipe ont été invité à 8 conférences dans des congrès internationaux et 5 conférences dans des congrès nationaux.

Dans cette équipe, 6 étudiants ont soutenu leur thèse depuis 2006 et deux chercheurs ont soutenu une HDR.



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

Cette équipe a été l'une des équipes pionnières dans le consortium européen sur le retard mental lié à l'X. Ils ont développé de nombreuses autres collaborations internationales avec des instituts prestigieux, comme le Wellcome Trust, l'Institut Sanger, l'Institut Max-Planck de Dresde et le Medical Research Council.

En parallèle, ils ont également développé de nombreuses collaborations nationales ainsi qu'avec les autres équipes de leur unité, qui ont conduit à de nombreuses publications.

Cette équipe fait également partie d'un projet collaboratif européen financé pour 5 ans sur les réseaux génétiques et épigénétiques dans les troubles cognitifs (GENECODYS pour Genetic and Epigenetic Networks in Cognitive Dysfunction) et dans lequel ils participent à 3 groupes de travail, dont un qu'ils coordonnent.

Au cours des 4 dernières années, les membres de l'équipe ont été invités à 8 conférences internationales et 5 conférences nationales.

On peut regretter que les chercheurs recrutés au sein de cette équipe soient exclusivement français. Néanmoins, cette équipe s'est récemment renforcée en recrutant trois PU-PH, dont une généticienne clinicienne sur l'axe autisme et retard mental et un neurologue. Ils ont également renforcé leur équipe avec deux maîtres de conférence universitaire, un assistant hospitalo-universitaire et deux post-docs.

Dix bourses ont été obtenus au cours des quatre dernières années, dont deux de la Fondation ADN et du 7ème PCRD (GENECODYS), qui courent respectivement jusqu'en 2011 et 2015.

Cette équipe est l'une des équipes fondatrices du consortium européen sur le retard mental lié à l'X (EuroMRX). Par ailleurs, plusieurs collaborations stables avec l'université d'Adélaïde (Australie), le Greenwood Genetic Centre (U.S.A.), l'université de Tunis (Tunisie) et l'université McGill (Canada) ont conduit à de nombreuses publications. La participation au projet GENECODYS confirme leur implication dans des projets collaboratifs internationaux.

Six thèses ont été soutenues depuis 2006 dans l'équipe 2, avec en moyenne un article accepté dans une revue internationale à comité de lecture. Il faut cependant noter une grande disparité dans le nombre de publications des étudiants (de 0 à 7 publications en fonction de l'étudiant). Il est regrettable qu'aucun d'entre eux n'ait eu l'occasion de présenter ses travaux au moyen d'une communication orale dans un congrès international.

Il y a une forte contribution du responsable d'équipe dans l'enseignement et la structuration de la recherche. En tant qu'enseignant chercheur, il donne de nombreux cours magistraux de premier et deuxième cycle des études médicales. Il participe également à plusieurs M2 et plusieurs DU. Pour la structuration de la recherche, il est membre de plusieurs conseils (Faculté de Médecine, Université de Tours, Conseil scientifique de l'Unité Inserm, etc.) et assure ses fonctions de chef de service, de coordonnateur de pôle et de responsable d'équipe.

Concernant le reste de l'équipe, 4 autres membres ont des responsabilités d'enseignement et sont impliqués dans le master 2 de physiologie, biomolécules et thérapie de l'université de Tours.

- **Appréciation sur le projet :**

Cette équipe propose un projet de 4 ans basé sur trois axes principaux. Le premier de ces axes correspond au projet européen GENECODYS auquel ils participent au travers de trois groupes de travail. Le second axe est la continuation des stratégies qu'ils ont utilisées ces dernières années pour identifier des gènes de susceptibilité à l'autisme et aux retards mentaux. Dans ce domaine, ils proposent de se focaliser sur les mécanismes d'ubiquitination et sur la voie Ras-NF1 pour lesquels ils ont déjà suggéré une implication dans l'autisme et le retard mental. Le troisième axe de recherche est dédié à l'exploration des SLA, en se focalisant sur le métabolisme du fer, le système de réponse hypoxique-angiogénique et le métabolisme énergétique. Le projet global semble réalisable, à la vue de l'expertise de l'équipe même si les financements ne sont pas clairement identifiés pour la seconde partie du projet. En outre, le lien entre les études sur les SLA et les autres sujets de l'équipe ne sont pas clairs, ni même le lien avec l'ensemble de l'unité Inserm dont la thématique générale est basée sur l'imagerie et le cerveau.



Outre les ressources provenant du budget récurrent (60 k€/an), les principales ressources déjà obtenues par cette équipe pour les 4 prochaines années proviennent du projet européen GENECODYS, avec un budget annuel de 100 k€/an.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

En conclusion, l'équipe 2 a montré, au cours des quatre dernières années, sa capacité à prendre une place importante dans la recherche sur l'autisme et les troubles mentaux. Ils ont identifié plusieurs gènes, qui pourraient aider à comprendre les mécanismes moléculaires qui sous-tendent l'apparition de ces troubles. La stratégie proposée pour le futur est basée sur leur solide expertise en génétique, qui sera renforcée par le développement des analyses fonctionnelles qui ont déjà débuté dans l'équipe et qui devraient aider à la compréhension de la physiopathologie de ces troubles.

- **Points forts et opportunités :**

Les forces de cette équipe sont leur implication dans des consortiums européens, qui sont absolument nécessaires pour le développement des projets d'avenir en génétique.

L'autre point fort est l'interaction très étroite avec les projets de l'équipe 1, qui pourraient encore plus être développés en profitant des données de chacune des équipes pour développer l'analyse de corrélations entre les phénotypes et le génome des patients.

- **Points à améliorer et risques :**

L'axe développé autour de la SLA semble assez loin des thématiques de l'équipe et même de l'unité. Cet axe devrait être abandonné afin d'éviter une trop forte dispersion dans les thématiques de l'équipe et de renforcer la cohésion du groupe.

- **Recommandations :**

Comme indiqué ci-dessus, il est important que cette équipe se recentre sur sa thématique principale, à savoir la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'autisme et des retards mentaux. L'axe développé autour des SLA devant être abandonné, soit pour être individualisé, soit pour se rapprocher d'un autre groupe.

Une des forces de cette équipe est de pouvoir, en interaction avec l'équipe 1, mettre l'accent sur les corrélations qui existent entre le génome des individus et leurs caractéristiques cliniques. Il serait même souhaitable, à terme, d'envisager un rapprochement entre les équipes 1 et 2 pour faciliter leurs interactions et renforcer leur visibilité nationale et internationale.



Intitulé de l'équipe : Brain molecular imaging

Nom du responsable : Mme Sylvie CHALON

- 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)	12	10
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 y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	11	5
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	6	6
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	4	4
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	5	1
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	8	6

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production

Parmi les trois objectifs, le premier qui est consacré au développement de nouveaux ligands PET et SPECT et le troisième consacré au transfert clinique ont abouti à des résultats nouveaux et significatifs. L'activité de recherche pré-clinique sur des modèles de rongeurs n'était pas suffisamment ciblée pour pouvoir contribuer de manière significative au domaine. Plusieurs produits radiopharmaceutiques ont été développés dans le groupe (LBT-999, PE2I, FDDNP), et pour quelques autres, ils ont été les premiers à promouvoir les applications cliniques (phase 0 pour DPA-714, et FDDNP). L'équipe a également été en mesure, par l'intermédiaire de leurs collaborations internationales, à utiliser l'AV-45 en France, qui est un ligand très prometteur pour l'étude des maladies dégénératives comme la Maladie d'Alzheimer. Ils ont lancé plusieurs essais multicentriques et sont l'investigateur principal de 3 "PHRC".

La qualité des publications est bonne concernant le premier objectif, mais faible pour les deux autres. Le nombre de publications où un des membres de l'équipe est soit premier soit dernier auteur est de 35. Plusieurs membres de l'équipe sont régulièrement invités à présenter leurs résultats et certains sont membres des comités consultatifs scientifiques internationaux. Un nombre élevé (9) d'étudiants ont obtenu leur thèse dans les 4 dernières années.

Partenariat institutionnel de qualité (Sidney, Ann Harbor, Stockholm)

Partenariat industriel étroit (GIP with Cyclopharma)

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

L'équipe possède des collaborations internationales très intéressantes, ce qui leur permet de pouvoir bénéficier de nouveaux radiopharmaceutiques afin de promouvoir des études cliniques originales.



Trois membres de l'équipe sont régulièrement invités à des conférences internationales et nationales.

Bien que le nombre de doctorant formés (dont 3 en co-tutelle avec Sydney, Australie) ait été élevé au cours des 4 dernières années, seuls quelques post-docs et 1 scientifique de haut niveau ont été recrutés.

De nombreux financements ont été obtenus à partir de diverses sources nationales (ANR, FRM, Fondation de l'Avenir; PHRC ...) et quelques autres de l'UE ainsi que de certains partenaires industriels. Ils ont créé un GIP avec CYCLOPHARMA conduisant ainsi à une très bonne coopération.

Cette équipe a un grand nombre de collaborations avec des laboratoires situés en France et un lien de collaboration fructueuse avec deux laboratoires australiens.

Depuis Janvier 2008, l'équipe fait partie d'une structure privée (Cyclopharma)/publique (CERRP) qui vise à produire des produits radiopharmaceutiques pour un usage pré-clinique et clinique.

Les membres de l'équipe apportent une contribution très importante aux activités d'enseignement et de formation et collaborent avec de nombreuses équipes locales.

- **Appréciation sur le projet :**

Il s'agit d'un projet en continuité, avec les 3 mêmes objectifs (développement de produits radiopharmaceutiques, études pré-cliniques de différents modèles animaux de maladies du cerveau (AD, PD, neuroinflammation) et applications cliniques TEP / SPECT) que pendant les 4 dernières années. C'est un choix compréhensible au niveau de l'équipe. Toutefois, il est plus difficile de comprendre pourquoi il n'est pas plus axé sur les maladies du cerveau (déficience mentale, l'autisme) étudiées par l'équipe 1 et 2. Une évolution positive est la volonté de mieux focaliser les objectifs 2 et 3 en évaluant directement la pertinence biologique des produits radiopharmaceutiques sélectionnés (DPA, CLINDE et AV-45) dans des modèles rongeurs validés ainsi que les patients.

Le projet scientifique se situe dans le prolongement direct de leurs travaux antérieurs, et les ressources semblent être présentes pour permettre sa pleine réalisation.

Au moins deux nouveaux traceurs moléculaires sont originaux et prometteurs: LBT-999 et FDDNP. Ils offrent de nouvelles possibilités pour l'évaluation clinique de certaines maladies dégénératives.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

L'équipe a développé de nouveaux produits radiopharmaceutiques pour les maladies du cerveau avec un niveau élevé d'expertise en radiopharmacie et dans les applications cliniques. Ils ont d'excellentes collaborations, nationales et internationales et ils contribuent largement aux activités enseignement. Ils ont créé un GIP avec une société privée ce qui leur permet d'être leader dans l'utilisation clinique des produits radiopharmaceutiques.

- **Points forts et opportunités :**

Excellente expertise dans le développement de produits radiopharmaceutiques; opportunité unique de mettre en place des essais cliniques.

- **Points à améliorer et risques :**

Les études pré-cliniques sont moins pertinentes, probablement en raison du manque d'expertise locale et de masse critique. Des collaborations dans ce domaine devrait être encouragées. Les traceurs PET utilisés ou développés par l'équipe trouvent leurs applications plutôt dans le domaine des maladies neurodégénératives (MA, PD...) que dans le champ des troubles psychiatriques étudiées dans les autres équipes. Il y a un risque de limiter les échanges collaboratifs entre équipes à ce niveau.

- **Recommandations:**

Se focaliser plus sur la recherche clinique PET.

Des efforts devraient être fait pour attirer des chercheurs à temps plein (recrutement EPST, équipe ATIPE/AVENIR).



Intitulé de l'équipe : Affective Disorders

Nom du responsable : Mme Catherine BELZUNG

- 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)	8	9
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 y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	3	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	5	5
N5 : 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 2.8 du dossier de l'unité)	6	4
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	5	6

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

La recherche développée par l'équipe 4 porte sur la compréhension et la caractérisation des troubles affectifs (anxiété et dépression essentiellement). Ces études vont de l'étude des mécanismes chez l'animal, basé sur des traitements chroniques de stress et l'étude des mécanismes liés à la réponse aux antidépresseurs, jusqu'à la recherche de marqueurs biologiques chez l'homme, qui permettraient de mieux comprendre la vulnérabilité ou de mieux prévoir la réponse aux traitements.

Dans le passé, avec une accélération lors du dernier quadriennal, cette équipe a réalisé un travail remarquable en ce qui concerne la partie sur la recherche animale, avec y compris des avancées conceptuelles majeures dans la compréhension critique des relations entre neurogénèse, stress et réponse aux antidépresseurs. Ce travail a bénéficié d'une grande reconnaissance internationale dans ce domaine, et place cette équipe au tout premier plan, pour le sérieux et l'importance de ses découvertes.

Les pathologies anxieuses et dépressives sont au tout premier plan mondial pour leur prévalence en population générale, et cette prévalence va encore augmenter à l'horizon 2020. La pertinence de la recherche de l'équipe 4 est donc évidente. De manière spécifique, le travail conduit par cette équipe sur la compréhension des mécanismes d'action des antidépresseurs de la classe des « Inhibiteurs Spécifiques de Recapture de la Sérotonine », mais aussi l'étude sur les mécanismes de résistance à ces traitements pharmacologiques, à un impact conceptuel et pratique de tout premier plan.



L'ensemble des membres de cette équipe a publié 75 articles dans des revues scientifiques à comité de lecture, auxquels l'on peut rajouter 6 articles publiés par des membres de l'équipe avant qu'il ne la rejoigne au cours du dernier quadriennal. La plupart de ces publications sont dans des bons journaux de spécialité ( $3 < IF < 5$ ), il faut noter 2 publications dans des excellents journaux, dans Mol Psy et Biol Psy ( $IF > 10$ ). Il s'agit donc d'une bonne à très bonne liste de publication.

L'impact du travail conduit par cette équipe se reflète également dans de très nombreuses conférences invitées (20 au total) dans des congrès internationaux, mais également par l'organisation à Tours de deux congrès internationaux, European Association for Geriatric Psychiatry en 2009 et European Behavioural Pharmacological Society en 2010.

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

Comme stipulé, de nombreuses invitations à des conférences Internationales. On notera quelques prix obtenus par des membres de l'équipe, Prix de Thèse de la Société des Neurosciences, Prix de la Société Française de Psychiatrie Biologique, Prix de jeune Chercheur de la Fondation Bettencourt.

Pour ce qui concerne le recrutement d'étudiants ou de postdocs étrangers, on soulignera ici le problème général d'une Unité relativement isolée, qui n'est pas située sur un gros campus Universitaire. Malgré ce handicap structurel, durant le précédent quadriennal, cette équipe a pu recruter un étudiant en thèse Pakistanais avec une bourse du Pakistan, et une étudiante Post-doctorale ayant fait sa thèse en Australie.

Les membres de l'équipe 4 ont obtenus durant le dernier quadriennal 2 financements de l'ANR (en tant que partenaires), 4 contrats PHRC (2 nationaux et 2 régionaux), un financement de la MILDT, et plusieurs contrats avec l'Industrie. Le montant précis de ces financements n'est pas précisé. Néanmoins, il s'agit d'un ensemble homogène entre des financements publics (cliniques et fondamentaux) et privés, cohérents avec la thématique développée sur la dépression et l'effet des antidépresseurs.

Il existe des collaborations très fortes avec des laboratoires étrangers. On notera spécifiquement une collaboration de longue date avec un laboratoire Américain (Université de Columbia, New-York) qui a donné lieu à de très nombreuses publications de haut niveau, ou la complémentarité entre ces deux groupes est évidente, et fortement.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet scientifique est bien focalisé sur une recherche pour identifier des mécanismes ou des marqueurs de résistance aux effets des antidépresseurs « classiques » pour le traitement des troubles dépressifs. Plus précisément, cette recherche se divise en deux projets complémentaires chez l'homme et chez l'animal.

Pour le premier projet, il s'agira tout d'abord de rechercher chez l'homme des marqueurs cognitifs ou sensoriels, en se focalisant sur des patients avec une dépression majeure ou des troubles post-traumatiques. Il sera particulièrement recherché si l'expression de ces « marqueurs » (qui restent bien sur à identifier) est associée avec l'amplitude de la réponse aux AD. En parallèle, la pertinence de ces marqueurs sera confirmée par l'utilisation de modèles pré-cliniques chez l'animal pour la dépression et le stress post traumatique. Il est prévu de conduire sur certains de ces groupes de sujets, des études par imagerie cérébrale.

Le second projet visera à identifier les mécanismes pouvant être responsables de la résistance aux antidépresseurs, avec une attention plus focalisée sur la neurogénèse dans l'hippocampe. Plus particulièrement, en relation avec la première partie du projet, il s'agira de rechercher dans quelle mesure les changements d'expression des marqueurs qui auront été identifiés, sont corrélés avec les modifications de la neurogénèse.

Il existe de manière évidente un besoin majeur pour développer une recherche sur la dépression et les effets des antidépresseurs, mais pourtant très peu de groupes font cela en France, et sans aucun doute, l'équipe 4 est dans le peloton de tête pour cette recherche. L'approche est très solide, avec très clairement une prise de risque majeure sur la recherche de marqueurs (ie le risque étant ici de ne pas trouver de marqueur pertinent et utilisables).



- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

Il s'agit d'une équipe qui se répartie à la fois sur une recherche animale de très haut niveau, et une recherche clinique qui prend appui sur des approches en imagerie cérébrale, une force de cette Unité. Pris de manière individuelle, certains « seniors » de cette équipe sont extrêmement compétents, et ont montré dans le passé leur capacité pour mener des recherches de haut niveau. C'est une équipe qui est répartie sur deux sites (Universitaire et Hospitalier), avec seulement des enseignants/chercheurs ou des cliniciens/chercheurs, ayant donc à remplir des activités autres que de recherche. Il n'y a pas non plus de personnels de soutien (Techniciens ou Ingénieurs) qui ait une affectation de 100% dans cette équipe.

- **Points forts et opportunités :**

Grande reconnaissance et visibilité du leader de cette équipe dans le domaine de recherche sur la dépression. Il existe un vrai potentiel de développement d'une recherche chez l'homme, couplée à l'imagerie cérébrale et possiblement la génétique (en tous les cas sur l'identification de certains allèles connues pour avoir un rôle dans des tests cognitifs). La véritable force serait de permettre un rapprochement entre les modèles précliniques et les pathologies étudiées, pour permettre à terme d'aller vers la mise en place d'une recherche translationnelle intelligente.

- **Points à améliorer et risques :**

Il faut améliorer durant le prochain quadriennal la focalisation de la recherche de cette équipe en évitant le piège d'une juxtaposition opportuniste des projets cliniques et précliniques. La force et la visibilité de ce groupe réside dans une recherche sur les mécanismes et les marqueurs de la dépression, qui ont une très forte retombée en terme de publication par exemple, alors que les projets cliniques restent confinés à des publications avec un impact moyen. Les projets cliniques sur Alzheimer et PTSD doivent disparaître à terme, soit pour se recentrer véritablement sur la dépression, soit pour aller dans un autre groupe. Le risque d'un écartèlement des projets est réel, et le leader de cette équipe doit veiller à un recentrage thématique concret.

Il existe également un risque de dépassement technologique (génération de nouvelles souris transgéniques, transcriptomique, épigénétique, optogénétique.....), dans un environnement scientifique global qui est relativement pauvre en terme de masse critique. Par le passé, la mise en place de collaborations efficaces a permis de suppléer ce handicap, il faudra donc faire attention à rechercher de nouveaux appuis pour garder une avance conceptuelle.

- **Recommandations :**

Comme cela est développé ci-dessus, il est indispensable que cette équipe reste focalisée sur un axe de recherche « dépression ».

Sur un plan plus structurel, cette équipe doit pouvoir obtenir des appuis réels de l'Université en terme de soutien technique (ie affectation à 100% des personnels), en effet, les 5 ITA de ce groupe correspondent en fait à 1,7 ETP. Il faudrait à terme, si un projet immobilier le permet, regrouper la recherche animale et la recherche clinique dans un même lieu. Finalement, il faudrait viser pour le prochain contrat quadriennal, à proposer des candidats auprès des EPST, afin de renforcer le potentiel de recherche de cette équipe, et la pérennité des expertises présentes.



Intitulé de l'équipe : Imagerie et ultrasons

Nom du responsable : M. F PATAT

- 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)	12	12
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	0	1
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	15	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	7	8
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	2	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	17	5
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	17	13

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'activité de recherche de cette équipe est centrée sur la méthodologie en ultrasons avec des développements technologiques portant sur les capteurs (nouveaux transducteurs et transducteurs à très haute fréquence), des développements méthodologiques portant sur l'analyse et le traitement du signal (pour l'étude des propriétés biomécaniques des tissus en particulier) et les agents de contraste pour le diagnostic et la thérapie. Mais cette équipe ne se contente pas de développer les outils puisqu'elle les évalue en pré-clinique et en clinique (en relation avec le CIC-IT que F. Patat dirige) dans des contextes pathologiques appropriés, avec les cliniciens émergeant à l'organigramme. Il s'agit donc de véritables projets translationnels.

Les thèmes de recherche développés pendant ce quadriennal sont tout à fait pertinents, répondant à des problématiques tout à fait actuelles, tant dans le domaine diagnostique (caractérisation tissulaire) que thérapeutique (thérapies ciblées). Ils sont relativement larges, ce qui est souvent la caractéristique des équipes méthodologiques, pour répondre à plusieurs problématiques cliniques et pour faire tomber des barrières technologiques.

Les principaux résultats obtenus pendant ce quadriennal sont tout à fait significatifs et originaux, avec en particulier :

- le développement de nouveaux transducteurs : cette équipe est la seule en France à avoir cette compétence grâce à son savoir faire et aux relations qu'elle a tissé avec l'environnement local de micro-électronique et les industries dont elle a favorisé l'émergence (Vermon à Tours et Imasonic à Besançon) ; elle a ainsi développé des C-MUT (transducteurs de nouvelle génération), qui auront un impact sur les sociétés nationales qui développent ces transducteurs pour qu'elles restent compétitives dans le futur. Par ailleurs, le développement de transducteurs de très haute résolution pour les tissus superficiels (peau, œil), ouvrant des champs nouveaux d'investigation dans ces domaines cliniques.



- Dans le cadre des thérapies ciblées, l'équipe a considérablement investi dans la caractérisation des interactions entre les microbulles, utilisées ici comme vecteurs, soumises à une contrainte acoustique et la membrane cellulaire, afin d'optimiser l'intégration de drogues ou de matériel biologique. Cet aspect de la recherche en « Drug delivery » est essentiel pour mieux comprendre et optimiser ces voies d'intégration cellulaire à l'aide de véhicules acoustiques. Il n'y a, à la connaissance du comité, que 2 centres en France qui ciblent cette thématique et les résultats préliminaires présentés sur ce thème mettent en évidence un potentiel de reconnaissance internationale.
- La caractérisation des propriétés visco-élastiques des tissus. Ce domaine est beaucoup plus concurrentiel. Les principaux résultats de cette équipe sont : la caractérisation du tissu cérébral (ce qui est particulièrement difficile en ultrasons), grâce à une méthode originale (Tissue Pulsatility Imaging), mais qui ne prend pas encore en compte l'intensité de la contrainte appliquée (pulsatilité artérielle) ; la caractérisation du tissu osseux (avec un brevet en 2009).
- L'amélioration de la résolution d'images ultrasonores grâce à des techniques originales d'analyse et de traitement du signal (avec un brevet en 2007).

L'impact de ces résultats est important car ouvrant de nouvelles voies de développement industriel dans le domaine des transducteurs et de recherche dans le domaine des thérapies ciblées et de la caractérisation tissulaire où les champs d'application sont multiples en clinique.

La prise de risque a été importante dans le développement des C-Mut compte-tenu de la complexité de la technologie. Elle est aussi importante dans le domaine des thérapies ciblées car ce domaine de l'acoustique est un champ tout à fait nouveau.

Si l'on exclut les publications cliniques qui ne relèvent pas de l'activité du laboratoire, on compte 81 publications scientifiques dont 45 dans les journaux majeurs de la discipline ultrasonore : 14 IEEE (IF ), 10 Ultrasonics (IF ), 12 J Am Soc Acoustics (IF ), 9 UMB (IF ).

Au total, 11 thèses et 2 HDR soutenues pendant le quadriennal, et il faut également noter, car c'est important, que 5 brevets ont été déposés, et que ce groupe a également participé de manière importante à la création d'une start-up.

Les retombées directes sur la recherche clinique sont très importantes, puisque les développements technologiques et méthodologiques ont abouti à de nouvelles applications, en particulier : i) en imagerie de haute résolution : applications dermatologiques et ophtalmologiques ; ii) en élastographie : applications osseuses, musculo-tendineuses, cérébrales et hématologiques (1 contrat de recherche clinique) ; et iii) en traitement du signal : applications obstétricales

En ce qui concerne les contrats avec les entreprises, 3 contrats ont été obtenus avec des sociétés de cosmétique pour l'imagerie en haute résolution de la peau, 1 contrat Oseo avec la société Vermon sur les transducteurs haute résolution, 5 projets TecSan (qui impliquent toujours un industriel), et comme stipulé ci-dessus, 1 création d'entreprise innovante en émergence (Rheacoustic). Il existe également une collaboration avec la société Bracco, qui développe des produits de contraste (microbulles) ; cette collaboration porte sur les thérapies ciblées avec fourniture de produits.

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

Il faut souligner que cette équipe est l'une des trois seules équipes françaises ciblant sa recherche sur les développements de l'acoustique en santé. Elle a fait ses preuves depuis de nombreuses années en donnant naissance à un tissu industriel local et national reconnu. Le projet de leur voir confier l'organisation du prochain congrès d'IEEE à Tours en 2016 témoigne de cette reconnaissance. Organisation de sessions dans 6 congrès internationaux, d'un congrès international à Lyon (Signal processing) et d'un Tutorial dans le cadre du FP6.

Les collaborations internationales sont nombreuses dans les domaines des microbulles (Rotterdam, Twente, Eindhoven) (4 contrats) et des transducteurs (UK, Danemark, Tchéquie) (9 contrats). On notera 11 conférences invitées dans des congrès internationaux, en particulier dans les domaines des thérapies ciblées et des transducteurs. Il y a une distinction internationale pour l'un de membres : Distinguished scientist visitor of the Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization (CSIRO), Melbourne, Australie, 2009-2010.



En ce qui concerne la valorisation, on note 5 brevets déposés, dont un qui a donné naissance à une entreprise innovante (Rheacoustic) en émergence : Prix du « Concours national de création d'entreprises innovantes-catégorie émergence » (OSEO 2010).

Les relations avec le monde industriel sont nombreuses : Avec des industriels de l'imagerie ultrasonore : Vermon (Tours, 1 contrat), Philips Medical System (Best, 4 contrats), Bracco (Bâle, contrat sur la fourniture de produit innovant).

Participation au comité éditorial de 2 journaux majeurs dans le domaine des US (Ultrasound Med Biol, IEEE UFFC Transactions). Participation à des instances nationales et internationales d'évaluation (enseignement-recherche), un membre de cette équipe siège à la CSS3 de l'Inserm. Egalement participation à des comités AERES (expertise des Master), à des comité ANR et à l'étranger, à la British Heart Foundation.

On note un doctorant étranger (Roumanie) et un chercheur invité pendant 2 ans (Biélorussie).

- **Appréciation du projet :**

La présentation orale a permis de mieux cadrer les thématiques qui apparaissaient très dispersées dans le document écrit.

Pour le nouveau quadriennal, l'équipe a tenté de recentrer ses activités sur les développements méthodologiques destinés à la clinique, en abandonnant les développements technologiques à une équipe spécifique qui rejoint une unité CNRS.

Même si les thématiques se recentrent essentiellement sur 3 thèmes (l'imagerie de très haute résolution, les thérapies ciblées et la micro-mécanique des tissus), du fait des applications potentielles multiples, le projet reste relativement large ; le projet sur les thérapies ciblées est lui-même ambitieux, il nécessitera de focaliser sur un ou deux thèmes les plus innovants (e.g., microbulles et gènes/vecteurs nanoparticulaires) qui pourront permettre un positionnement international de premier plan. Cette stratégie nécessitera l'établissement de collaboration très forte avec un/des laboratoires très compétents dans le domaine des nanotechnologies. Un 4<sup>ème</sup> thème porte sur la neuroanatomie étudiée par neuroimagerie. Il s'agit essentiellement de développer des méthodes de segmentation automatique, et le développement de cet axe correspond à un besoin de participer aux thématiques générales du laboratoire.

Peu de ces développements porteront sur le cerveau (la biomécanique du parenchyme cérébral et le contrôle de l'ouverture de la BHE par US). Les autres porteront sur l'élastographie du foie (collaboration avec la société Echosens), de la peau, de l'os et du système musculo-tendineux.

Cette équipe ne fonctionne qu'avec un DR2 Inserm temps plein, les autres étant des enseignants-chercheurs ou des cliniciens-enseignants-chercheurs à temps partagé (3,5 ETP). Elle gagnerait beaucoup à pouvoir recruter d'autres chercheurs. Elle dispose toutefois d'un bon nombre d'ingénieurs (6) et techniciens (2). On note donc un certain déséquilibre entre l'éventail des projets et les forces en présence.

En ce qui concerne le projet de neuro-imagerie, si le projet de segmentation anatomique paraît bien maîtrisé, il manque d'experts chercheurs en IRM pour développer de nouveaux outils : il s'agira essentiellement de recherche clinique et anatomique.

Le renforcement de la thématique des thérapies ciblées par US paraît essentiel et constitue probablement le projet phare de l'équipe, avec une prise de risque calculée qui offre un très grand potentiel de développement.

L'équipe s'est séparée du groupe de recherche technologique pour donner plus de cohérence et bien afficher le caractère translationnel de sa recherche.

En ce qui concerne la politique de recrutement, Il est nécessaire de la renforcer pour recruter de jeunes chercheurs. Par contre, cette équipe apparaît très attractive pour les thésards et post-docs du fait essentiellement du faible nombre d'équipes spécialisées dans ce domaine en France, et de la qualité de l'encadrement.

Pour les projets du prochain quadriennal, chacun de ces projets s'intègre dans un ensemble de collaborations nationales essentiellement. Pour le moment, seul le projet des thérapies ciblées dispose de larges collaborations internationales avec intégration dans des réseaux européens.



- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

Il s'agit d'une équipe solide, qui demeure très attractive pour les étudiants et compétitive dans le domaine des ultrasons. Son bilan scientifique est très satisfaisant. Elle a tenté de recentrer ses thématiques vers des développements plus applicatifs dans un but de transfert vers la clinique. Ces thématiques demeurent encore larges, principalement orientées vers la neurologie, mais pas seulement.

- **Points forts et opportunités :**

L'équipe bénéficie d'un très bon positionnement international dans le domaine du « drug delivery », en particulier pour l'étude des interactions entre microbulles et cellules, projet porté par le seul chercheur DR de l'équipe. L'expérience de l'équipe dans le développement de nouveaux outils ultrasonores destinés à la clinique a largement fait ses preuves depuis de nombreuses années, ceci grâce à un positionnement situé à l'interface entre la recherche technologique du site en ultrasons et en microélectronique et les équipes cliniques ou les industriels. Ceci s'est soldé par des actions de valorisation industrielle qu'il faut préserver.

- **Points à améliorer et risques :**

Le risque principal est celui de la diversification vers des thèmes très fortement concurrentiels, comme celui portant sur les nanotechnologies. En effet, il est probable que les effectifs et les compétences locales ne suffisent pas à dégager une expertise de niveau international sans collaborations solides qu'on ne retrouve pas vraiment dans le projet. La présence d'un seul chercheur temps plein pour une équipe de cette taille en témoigne. Il est donc préférable de renforcer les thèmes forts de l'équipe.

- **Recommandations :**

Il faut que cette équipe reste positionnée à l'interface entre les fortes structures locales de recherche technologique qui font la spécificité de la région, et les applications cliniques pour continuer à faire émerger des industries nouvelles. Le domaine du développement de nouveaux véhicules pour le « drug delivery » utilisant des microbulles doit être préservé et renforcé car le potentiel de valorisation est important.

Comme mentionné plus haut, il faut éviter la dispersion des forces vers des thèmes trop concurrentiels, déjà portés par de très larges équipes à l'étranger, ceci en l'absence de partenariats adéquats. Enfin, il paraît indispensable de doter cette équipe d'autres chercheurs statutaires dans les domaines privilégiés.

<b>Intitulé UR / équipe</b>	<b>C1</b>	<b>C2</b>	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>Note globale</b>
IMAGERIE ET CERVEAU	A	A	B	A	A
NEUROGENETICS AND NEUROMETABOLOMICS [GUILLOTEAU-ANDRES]	A	A	Non noté	B	A
AFFECTIVE DISORDERS [GUILLOTEAU-BELZUNG]	A	A	Non noté	A	A
AUTISM [GUILLOTEAU-BONNET-BRILHAULT]	A	A	Non noté	A	A
BRAIN MOLECULAR IMAGING [GUILLOTEAU-CHALON]	A	A+	Non noté	A	A
IMAGERIE ET ULTRASONS [GUILLOTEAU-PATAT]	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
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>5</b>	<b>20</b>	<b>26</b>	<b>36</b>	<b>59</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	<b>29</b>	<b>239</b>
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

SERVICE DE LA RECHERCHE ET  
DES ETUDES DOCTORALES

## REPONSE DE L'UNITE : IMAGERIE ET CERVEAU S2UR120001556

L'unité remercie le comité de visite et a pris connaissance du rapport émis par les experts. Nous prenons acte des remarques et recommandations visant à améliorer le projet proposé.

### 1-Appréciation sur l'Unité

#### Locaux

« l'unité dispose de locaux avec de surfaces importantes mais répartis sur plusieurs sites »

R : Une action est engagée pour continuer le regroupement sur le site Tonnellé : 1400 m<sup>2</sup> vont être mis à disposition dans un même bâtiment totalement réaménagé pour le regroupement des équipes 2, 3 et 5 en 2012. A terme l'équipe 4 rejoindra ce site.

#### Gouvernance

##### - Direction

« La direction de l'Unité devrait être plus « agressive » en interne et vis-à-vis des autorités locales »

R : Nous renforcerons notre action de « lobbying » auprès des UFR de Sciences et Pharmacie pour améliorer le fléchage des postes vers l'Unité. Un poste MCU-PH est prévu par la faculté de Pharmacie pour 2012-2013.

##### - Animation

« Il est reporté qu'il existe bien des séminaires internes aux équipes mais pas au sein de l'unité »

R : Ces séminaires existent : 2 journées par an sont organisées: 1 pour les Doctorants, 1 pour l'ensemble de l'unité. Une réunion mensuelle du conseil de laboratoire a lieu et est suivie par une conférence ouverte à toute l'unité. L'unité est un membre actif de l'IFR 135 « Explorations fonctionnelles » qui organise des réunions scientifiques faisant intervenir des conférenciers extérieurs. Par ailleurs, le renouvellement de l'IFR en SFR a été demandé avec une orientation neurosciences et imagerie (« Imagerie et exploration fonctionnelle du système nerveux »). Un effort particulier sera fait pour augmenter et animer ces présentations et conférences avec d'une part l'implication des seniors et d'autre part la formalisation d'échanges entre les étudiants.

### Points à améliorer et risques

« l'unité souffre d'un relatif isolement en terme d'environnement scientifique et risque de s'endormir sur ses « lauriers » pour l'accès aux ressources financières et humaines »

R : Il existe plusieurs équipes dynamiques (INSERM et CNRS) à l'université de Tours, au CHRU et à l'INRA permettant des collaborations et échanges fructueux. De plus nous collaborons activement avec des entreprises et des start-up dont certaines sont issues des travaux de l'unité. Par ailleurs, comme cela a été remarqué par les experts, chaque équipe a noué de nombreuses collaborations nationales et internationales créant un environnement scientifique riche. En ce qui concerne l'obtention des ressources, comme nous l'avons montré dans notre rapport, nous avons obtenu dans les années passées des budgets importants. Nous continuerons avec le même dynamisme et depuis juin 2010 nous avons obtenu 1PHRC porteur, 1 ANR porteur, 1 ANR partenaire.

### Appréciation sur la stratégie

« il n'existe pas de politique volontariste de la part de cette Unité /.../. Ainsi, par exemple, et cela apparaîtra dans les recommandations, cette Unité qui dispose à la fois de plate-formes techniques (Imagerie, électrophysiologie chez l'homme, ultrasons...) de tout premier plan, d'un financement pérenne et de crédits propres de bon niveau, pourrait mettre en place un appel d'offre incitatif pour renforcer ou développer un domaine de recherche qu'elle aura identifié. »

R : Il sera comme suggéré mis en place un appel d'offre international, financé par un prélèvement sur chaque programme obtenu par l'ensemble des équipes, afin de proposer à un chercheur, un salaire et un budget pour « dynamiser » la recherche et développer de nouveaux champs d'investigation. Nous renforcerons nos demandes auprès des fonds spéciaux de la région («Le studium») pour accueillir des chercheurs étrangers de haut niveau, comme cela a déjà été fait pour deux chercheurs (A. Doinikov; biélorusse ; A. Darinskyi, russe),

### 2- Equipe 1

« L'équipe, pour l'essentiel basée sur des cliniciens, devra faire des efforts pour attirer des chercheurs ou post-doctorants étrangers ainsi que des chercheurs plein temps. »

R : Nous nous attacherons à mener une politique active de recrutement. Nous avons ainsi depuis l'expertise de janvier déposé des demandes de financement de post-doctorat auprès de la Région Centre, de l'ANR et en collaboration avec l'Université de Genève du Fonds National Suisse.

Par ailleurs, nous avons défini un profil de poste d'ingénieur pour lequel nous faisons la demande auprès de l'INSERM depuis 2 ans. L'optimisation récente de notre plateau technique rend d'autant plus légitime la nécessité de ce recrutement.

Enfin, nous allons anticiper le départ prévu d'un chercheur statutaire au cours du prochain contrat. Nous communiquons au plan national et international sur les possibilités d'accueil au sein de notre équipe. Au cours des travaux collaboratifs engagés avec les Universités de Cambridge et de Parme, nous essayons de repérer des candidats de valeur pour un recrutement EPST.

« *L'adéquation entre le nombre, la taille du projet et les ressources humaines devra être examinée de façon attentionnée....L'équipe bien intégrée sur le plan local et régional gagnera à s'intégrer à une échelle nationale afin d'augmenter le potentiel et d'augmenter la visibilité de l'équipe.* »

R : Les recrutements prévus, associés à la plateforme clinique et d'explorations dont nous disposons maintenant, nous permettront de réaliser notre projet ciblé sur des objectifs spécifiques dans l'autisme, notre domaine d'expertise. Ceci contribuera à améliorer l'impact de nos publications et ainsi notre visibilité au niveau international.

Concernant « *Le changement de coordinateur de l'équipe, bien que ceci ait été planifié et organisé et que le projet ait été réorienté dans les champs d'expertise du nouveau chef d'équipe.* »

R : Le futur coordinateur de l'équipe, psychiatre, vient d'être reçu au concours de PU-PH en Physiologie.

### **3-Equipe 2**

« *Il n'existe pas de forces scientifiques pour l'étude des gènes identifiés par les généticiens pour lesquelles il faudrait des approches de biologie cellulaire ou de génétique animale* »

R : Nous avons bien pris note que ce secteur devra être renforcé. Dans ce domaine nous avons déjà développé des modèles de culture cellulaire de cellules souches neurales de souris et de rats et de neurones primaires qui permettent de surexprimer les gènes d'intérêt normaux et mutés (par exemple Laumonier et al, 2010 ; Martin et al, 2009). Nous développerons les inhibitions d'expression par siARN et utiliserons aussi des modèles de lignées neuronales pour ces études. Des collaborations sont prévues avec Orléans (S. Briault) pour l'étude de modèles de souris transgéniques.

« *Il faut cependant noter une grande disparité dans le nombre de publications des étudiants (de 0 à 7 publications en fonction de l'étudiant). Il est regrettable qu'aucun d'entre eux n'ait eu l'occasion de présenter ses travaux au moyen d'une communication orale dans un congrès international.* »

R : Il n'y a aucun étudiant ayant soutenu sa thèse avec 0 publication internationale, ceci n'est pas possible avec les règles de l'Ecole Doctorale SST de l'université de Tours, la disparité apparente résulte des délais d'achèvement des articles. Tous les étudiants ont présenté un poster dans un congrès national ou international. Nous fixons comme objectif que chaque étudiant soumette systématiquement une proposition de communication orale à un congrès international.

« *Les financements des études sur ras et ubiquitine ne sont pas lisibles* »

R : - Pour le projet *ras* nous avons obtenu un financement de 150 000 euros de la région Centre et nous venons de redemander une somme similaire pour la poursuite de ce projet.

- pour le projet *ubiquitine* nous avons un financement de post doc de 40 000 euros de la fondation Orange et nous soumettrons des demandes cette année.

« L'axe développé autour de la SLA semble assez loin des thématiques de l'équipe et même de l'unité. Cet axe devrait être abandonné afin d'éviter une trop forte dispersion dans les thématiques de l'équipe et de renforcer la cohésion du groupe. »

R : L'axe SLA est financé spécifiquement par la fondation ARS et animé par les cliniciens neurologues impliqués dans les études de génétique et d'imagerie de la SLA. Seuls deux membres de l'équipe sont impliqués actuellement dans les deux axes. De cet axe devrait émerger une jeune équipe, dont un PUPH en neurologie sera le porteur. Il collabore déjà avec G. Rouleau (Montréal, Canada) et est impliqué dans la constitution d'un projet européen avec M. Turner comme leader.

#### 4- Equipe 3

**Qualité scientifique et production** : Il est mentionné que

« - parmi les trois objectifs le 1<sup>er</sup> (Développement de nouveaux ligands PET/SPECT) et le 3<sup>ème</sup> (Transfert clinique) ont abouti à des résultats nouveaux et significatifs. L'activité du 2<sup>ème</sup> objectif (Recherche préclinique sur modèles de rongeurs) n'était pas suffisamment ciblée pour pouvoir contribuer de manière significative au domaine ;

- la qualité des publications est bonne concernant le premier objectif mais faible pour les 2 autres. »

R : Il nous semble que la qualité scientifique de l'axe préclinique n'ait pas été estimée à sa juste mesure. En effet, comme indiqué dans le rapport, « le nombre de publications dont l'un des membres de l'équipe est soit 1<sup>er</sup> soit dernier auteur est de 35 ». Nous soulignons que parmi ces publications, 16 concernent le 2<sup>ème</sup> objectif « Recherche préclinique sur les modèles animaux ». De plus, les facteurs d'impact les plus élevés de nos publications (hors revues) se retrouvent dans cet axe préclinique (Rousset et al, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2008, IF=4.56 ; Vancassel et al. *J. Lipid Res.* 2008, IF=4.92 ; Arlicot et al, 2008, 2010, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, IF=4.53).

**Projet** : « ce projet, est en continuité avec les 3 mêmes objectifs....., axé sur les mêmes maladies du cerveau (Alzheimer, Parkinson, neuroinflammation)...et il est plus difficile de comprendre pourquoi il n'est pas plus axé sur les maladies du cerveau (déficience mentale, autisme) étudiées par les équipes 1 et 2. »

R : Les études d'imagerie moléculaire PET/SPECT chez le nouveau-né et l'enfant ont effectivement été limitées jusqu'à ce jour. Cependant, nous avons la volonté d'initier ces explorations chez les jeunes adultes et adultes souffrant de troubles neurodéveloppementaux (autisme, déficience mentale, troubles de l'attention), en collaboration avec les équipes cliniques concernées, en utilisant les traceurs (neurotransmission dopaminergique et sérotoninergique ; neuroinflammation) que nous maîtrisons dans l'équipe. Par ailleurs, les études PET appliquées à l'Alzheimer et la dépression sont déjà menées en forte interaction avec l'équipe 4 de l'unité (1 PHRC national, ASAP).

**Attractivité** : « des efforts devraient être faits pour attirer des chercheurs à temps plein. »

R : L'équipe a récemment recruté 1 chercheur expert en imagerie issu du CEA/SHFJ qui vient d'être nommé PU-PH. L'équipe a aussi présenté un jeune chercheur au concours CR2 Inserm en 2009 et 2010, et prépare avec ce même chercheur un projet Avenir pour 2011.

#### 5- Equipe 4

*«Le montant précis de ces financements n'est pas précisé»*

R : Nous précisons que les montants des ressources financières de l'Equipe étaient indiqués en page 76, paragraphe 6.1 du « Projet de l'Unité ». En particulier, le PHRC National financé à hauteur de 500 000 euros et qui est piloté par un membre de l'équipe porte sur le lien entre résistance aux antidépresseurs et plaques amyloïdes.

*« Il existe un risque de dépassement technologique (...). Par le passé, la mise en place de collaborations efficaces a permis de suppléer ce handicap, il faudra donc faire attention à rechercher de nouveaux appuis pour garder une avance conceptuelle. »*

R : Nous prenons bonne note de cette suggestion. Des contacts ont d'ores et déjà été pris pour poursuivre les collaborations avec l'Université de Pittsburgh autour des analyses transcriptomiques. Une collaboration nouvelle s'est mise en place avec le Neuroscience Research Institute de l'Université d'Ottawa, concernant la méthylation du gène du récepteur 5-HT1A en relation avec les effets des antidépresseurs, à la fois chez l'animal et chez le sujet déprimé. Enfin, suite à la discussion avec le comité de visite AERES concernant l'apport de l'optogénétique, des contacts ont été pris avec un partenaire industriel envisageant l'acquisition de ce type de plateforme dans le but de collaborations avec des partenaires académiques.

*« Comme cela est développé ci-dessus, il est indispensable que cette équipe reste focalisée sur un axe de recherche « dépression ».*

R : Nous sommes conscients du risque de dispersion, et veillerons à centrer les travaux sur les troubles affectifs et les effets des antidépresseurs.

*« Il faudrait à terme, si un projet immobilier le permet, regrouper la recherche animale et la recherche clinique en un même lieu »*

R : Le déménagement de l'équipe dans de nouveaux locaux du site Grandmont est prévu en novembre 2011 ; il permettra d'accueillir les bureaux des cliniciens et donc d'améliorer grandement la collaboration scientifique en attendant le regroupement sur le site Tonnellé.

*« Il faudrait viser, pour le prochain contrat quadriennal, à proposer des candidats auprès des EPST, afin de renforcer le potentiel de recherche de cette équipe ; et la pérennité des expertises existantes. »*

R : Nous envisageons de présenter un candidat comme CR2 en janvier 2013. Ce candidat apportera aussi une expertise nouvelle, complémentaire et nécessaire en électrophysiologie *in vivo*.



### 6-Equipe 5

« Même si les thématiques se recentrent essentiellement sur 3 thèmes (l'imagerie de très haute résolution, les thérapies ciblées et la micro-mécanique des tissus), du fait des applications potentielles multiples, le projet restera relativement large »

R : Sur ce plan de la largeur thématique du projet, nous insistons sur le fait que la pluralité des organes cibles ne doit pas masquer l'unicité des concepts et développements méthodologiques.

« Enfin, il paraît indispensable de doter cette équipe d'autres chercheurs statutaires dans les domaines privilégiés »

R : Les possibilités de renforcement de l'équipe avec des chercheurs statutaires sont bien sûr un point essentiel. Nous mènerons une politique de recrutement en proposant des candidatures externes en impliquant les seniors de l'équipe.

Denis Guilloteau  
Directeur Unité « Imagerie et Cerveau »

Le Vice-Président,  
Chargé de la Recherche

Michel ISINGRINI