



HAL
open science

Centre de recherche de psychiatrie et neurosciences

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Centre de recherche de psychiatrie et neurosciences. 2009, Université Paris Descartes, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02031865

HAL Id: hceres-02031865

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02031865v1>

Submitted on 20 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche

Centre de Psychiatrie et Neurosciences

de l'Université Paris 5



Mars 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche

Centre de Psychiatrie et Neurosciences

de l'Université Paris 5



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mars 2009



Rapport d'évaluation



L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Centre de Psychiatrie et Neurosciences

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement : U894

Nom du directeur : M. Jacques EPELBAUM

Université ou école principale :

Université Paris 5

Autres établissements et organismes de rattachement :

INSERM

Dates de la visite :

23 et 24 février 2009



Membres du comité d'évaluation

Président :

M. Serge RIVEST, Université Laval, Québec, Canada

Experts :

M. Rémi QUIRION, Institut Douglas, Montréal, Canada

M. Joel BOCKAERT, Institut de Génomique Fonctionnelle, Montpellier

M. Jean Pol TASSIN, Collège de France, Paris

Mme Dominique JOUBERT, Institut de Génomique Fonctionnelle, Montpellier

M. Yvon TROTTIER, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Illkirch

M. Alain ENJALBERT, Université de la Méditerranée, Marseille

M. Luc MALLET, Centre d'Investigation Clinique, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

Mme Vanessa SOUBEYRE, Université Pierre et Marie Curie, Paris

M. Marc SAVASTA, Université Joseph Fourier, Grenoble

Expert(s) représentant des comités d'évaluation des personnels (CNU, CoNRS, CSS INSERM, représentant INRA, INRIA, IRD.....) :

M. Florian LESAGE (CSS INSERM)

M. Patrick HARDY (CNU)

Observateurs

Déléguée scientifique de l'AERES :

Mme Jocelyne CABOCHE

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Bruno VARET, Université Paris 5

Mme Marie-Claude LABASTIE, Université Paris 5

Représentants des organismes tutelles de l'unité :

M. Catherine LABBE-JULLIE, INSERM

M. Alexis BRICE, Institut des Neurosciences



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

- Effectif de l'unité: 190 personnes dont :
 - 30 enseignants-chercheurs
 - 31 chercheurs
 - 24 cliniciens
 - 34 doctorants
 - 24 ingénieurs
 - 18 techniciens et administratifs
 - 8 IATOS psychologues
- Nombre de HDR :40 dont 27 encadrent des thèses
- Nombre de thèses soutenues depuis 4 ans : 38, d'une durée moyenne de 50 mois
- Nombre d'abandons des étudiants en thèse depuis 4 ans : 2
- Nombre de membres bénéficiant d'une PEDR : 3
- Nombre de membres bénéficiant d'un contrat interface : 4
- Nombre de publiants : 61 sur 61

2 • Déroulement de l'évaluation

Le comité qui a été formé de scientifiques ayant une expertise complémentaire dans les différents domaines de la psychiatrie et des maladies du cerveau a reçu les documents papiers accompagnés d'un CD-rom plusieurs semaines avant la visite.

Les réalisations accomplies durant les dernières années (2005-2009) et les projets proposés pour les années 2010-2013 ont été présentés dans les documents écrits pour ainsi préparer le comité à la rencontre avec le directeur et les membres du centre. La tâche du comité a été clarifiée au début de la journée par le délégué scientifique de l'AERES et le comité a décidé de la marche à suivre pour les deux journées d'évaluation. Quelques documents supplémentaires ont été demandés au directeur du centre afin de faciliter l'évaluation de la production scientifique, en particulier la liste des dix plus importantes publications de chaque équipe et des budgets pour chaque projet. Le directeur du centre a été invité à faire une présentation générale avec l'aide de diapositives pour introduire le centre et ses chercheurs. Par la suite, les directeurs de chaque équipe ont présenté avec diapositives les réalisations, les projets futurs et ont répondu aux questions du comité. À la fin des présentations, le comité a été divisé en trois pour rencontrer les étudiants et les post-doctorants, le personnel technique (ingénieurs, techniciens et administratifs de Paris 5 et de l'INSERM) et les chercheurs.

Finalement, les représentants administratifs de Paris 5 et de l'Hôpital Sainte-Anne sont venus expliquer l'importance du centre en Psychiatrie et Neurosciences et le projet d'agrandissement qui devrait voir le jour d'ici quelques années. Le comité accompagné de plusieurs chercheurs du centre a aussi procédé à une visite des laboratoires et des plateformes technologiques (imagerie, comportement, animalerie, ...).



3 • Analyse globale de l'unité, de son évolution et de son positionnement local, régional et européen

Ce centre de recherche en psychiatrie et neurosciences est composé de 11 équipes menées par des chercheurs chevronnés travaillant à mieux comprendre les mécanismes impliqués dans le comportement de la dépendance aux drogues et l'alcool, les maladies psychiatriques, les accidents vasculaires cérébraux, les tumeurs au cerveau, la neurobiologie du vieillissement, la neuroendocrinologie de la croissance et de la sénescence, des maladies neurodégénératives, de l'Alzheimer, le comportement dépressif, la douleur et les troubles de l'humeur.

Les sujets sont très variés et il y a une différence notable entre la taille et la performance des équipes. À ce propos, le processus de formation des équipes et de recrutement des membres n'est pas clair dans le dossier et n'a pas été bien expliqué lors de la visite du comité. Il y a des équipes plus performantes que d'autres et il faudra probablement retravailler la composition de certaines équipes afin de regrouper les forces des membres du centre. Il ne semble pas y avoir de barrières à l'entrée des chercheurs dans les différentes équipes. Bien qu'il y ait une certaine discordance entre les sujets, le comité a été convaincu de l'équilibre et de la qualité de vie dans ce centre. Il y a une évolution certaine et une intégration des chercheurs de l'université Paris 6 dans les locaux de Sainte-Anne. Le tout devait s'harmoniser avec la construction d'un nouveau bâtiment d'ici quelques années. Ce projet est fortement supporté par la direction de l'Hôpital et de Paris 5 que le comité a rencontré lors de sa visite. Ce groupe est depuis plusieurs années très bien positionné au niveau national pour la qualité de ses travaux sur les maladies du cerveau et restera fort compétitif dans les années à venir avec la construction d'un nouveau bâtiment, la réorganisation de certaines équipes et l'amélioration des plateformes technologiques. La qualité de ce centre est indéniable, mais certains éléments devront s'améliorer pour augmenter sa visibilité et son impact au niveau international.

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Equipe 1 : Analyse phénotypique, développementale et génétique des comportements addictifs

L'objectif de l'équipe est d'explorer la survenue, le développement et le maintien ou la disparition de comportements addictifs ou apparentés et regroupés selon un continuum, en se basant sur la constitution de banques de données phénotypiques et génétiques, visant à identifier notamment des facteurs de vulnérabilité. Un développement original consiste à appliquer cette approche aux troubles de conduite alimentaire, en s'adossant sur l'expertise dans ce domaine d'un des services universitaires de l'hôpital. Enfin, une dernière partie concerne la recherche d'endophénotypes non spécifiques du phénotype clinique, et le développement récent d'approches fonctionnelles notamment génomique permettant d'envisager l'effet d'expression de gènes identifiés dans les cohortes. Le projet s'appuie sur une démarche ayant produit des résultats dans le passé, toutefois, la pertinence de la caractérisation des sujets constituant les cohortes pourrait être discutée (par exemple dépendants vs consommateurs non dépendants).

Points forts :

- Constitution d'une base de données cliniques et biologiques s'appuyant sur un savoir-faire éprouvé et la capacité à constituer des réseaux nationaux et internationaux.
- Recherche translationnelle.

Points faibles :

- Dispersion des thématiques.
- Absence de projet structuré à orientation physiopathologique clairement exprimée.
- Le nombre des publications à fort impact doit être renforcé.

Équipe à fort potentiel. Doit mieux cibler une ou deux thématiques, s'appuyant sur la collection de données, en structurant des projets à orientation physiopathologique. Les aspects translationnels sont à renforcer, notamment dans le domaine de la génomique fonctionnelle. Le développement d'une plus grande interaction avec d'autres équipes du centre est également recommandé, pour renforcer la transversalité des méthodes et des évaluations.



Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	B	A	A	A

Equipe 2 : Physiopathologie des maladies psychiatriques

Ses recherches sont centrées sur les phénomènes impliqués dans la prédisposition de certains individus aux maladies mentales (psychoses, dépression, troubles bipolaires et autres). Les divers projets incluent aussi bien la contribution de facteurs génétiques, environnementaux et sociaux. L'équipe s'intéresse aussi au développement d'interventions cliniques permettant de stopper le développement ou l'évolution de ces maladies.

Divers modèles animaux originaux ont été développés par l'équipe, en particulier concernant l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie. Un autre projet porteur concerne les bases neurophysiologiques reliées aux problèmes cognitifs observés dans la schizophrénie, un domaine de recherche très compétitif où l'équipe a déjà faite ses preuves avec quelques publications importantes. Le rôle de l'amygdale est aussi étudié par rapport aux maladies dépressives, en particulier quant à l'intégration du réseau hippocampe-cortex frontal. Le rôle de neurotransmetteurs comme la dopamine et le glutamate de même que les cannabinoïdes est exploré à l'aide de divers modèles. L'équipe s'intéresse aussi à l'identification de biomarqueurs pouvant prédire la vulnérabilité face à ces maladies.

Globalement, l'équipe est bien reconnue internationalement et compétitive. Une de ses grandes forces réside dans l'aspect translationnel de la majorité des projets proposés. L'accessibilité à de grandes cohortes de patients est aussi un atout très important. Toutefois, bien qu'en progrès, l'articulation des deux pôles majeurs de l'unité pourrait encore être améliorée. L'unité gagnerait aussi en compétitivité en se concentrant sur un nombre plus limité de projets compte tenu de la forte compétitivité dans ce domaine, la taille de l'équipe et le financement disponible.

Points forts :

- Leadership évident et dynamique.
- Aspect translationnel de la majorité des projets.
- Larges cohortes de patients.
- Liens assez bien développés avec les autres équipes.
- Formation d'étudiants et implication sociale.

Points faibles :

- Un peu trop dispersé compte tenu des ressources humaines et financières disponibles.
- Liens à améliorer avec l'équipe spécialisée en imagerie.
- Absence de structure de soutien de type CIC.

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	B	A	A	A



Equipe 3 : Accidents vasculaires cérébraux. Déterminants du pronostic, imagerie

Cette équipe est en fait entièrement sous la responsabilité du porteur du projet, un chercheur clinicien qui travaille sur les accidents vasculaires cérébraux en utilisant une approche épidémiologique, de recherche clinique et d'analyse statistique. Les travaux de cette unité portent sur la revascularisation de l'artère carotidienne, en particulier sur les effets du stenting carotidien comparativement à l'endocardectomie chirurgicale pour une prévention à moyen terme de l'AVC ipsilatérale. L'imagerie en résonance magnétique à haute résolution de la carotide sert aussi d'outil de diagnostic pour la sténose carotidienne athérosclérotique. La relation entre les maladies coronariennes et les AVC est étudiée avec l'aide d'une méta-analyse pour déterminer le risque d'événements coronariens. D'autres aspects corrélatifs des attaques ischémiques transitoires sont utilisés pour mieux prévenir les AVC. Enfin l'optimisation de la prévention des AVC secondaires est réalisée grâce à l'identification des facteurs de risques et des recommandations actuelles à être améliorées pour l'identification de nouvelles procédures à suivre dans des cas particuliers. La distinction entre une hémorragie intracérébrale et l'AVC reste présentement un défi de taille dans le soin des patients et ce groupe a développé un protocole d'imagerie pour identifier les sous-populations de patients.

De façon générale, ce groupe est fort productif dans le domaine de la recherche descriptive sur différents aspects des AVC et d'établir un diagnostic plus précis et ciblé. Les travaux sont publiés dans les meilleures revues en médecine (NEJM, Stroke, ...) et il ne fait aucun doute que les résultats sont très bénéfiques aux patients. Le rapport productivité/sommes accordées à l'unité est bien au-dessus de la moyenne, en fait exceptionnel. Le directeur de l'équipe possède une grande notoriété internationale. Le projet proposé se divise en 2 grandes sections, i.e., identifier d'autres marqueurs du pronostic et prévention et développer de nouvelles avenues de recherche. Bien que le projet reste directement dans l'expertise du directeur, il n'y a pas d'hypothèses claires à être testées dans les différentes sections et l'étude du phénomène reste encore très descriptive et manque un peu de profondeur. Il aurait été intéressant de développer un aspect plus fondamental avec des modèles animaux et des mécanismes plus spécifiques. Il n'y a pas vraiment de relève et l'équipe dépend grandement de son directeur. Il aurait été fort souhaitable d'envisager le recrutement d'un(e) chercheur(se) en recherche fondamentale dans l'unité pour amener une expertise supplémentaire et complémentaire. Ceci reste un point à développer pour les prochaines années.

En résumé, nous avons ici une équipe très performante en recherche clinique sur les AVC et qui restera fort compétitive durant les années à venir. Le développement d'une plateforme de recherche fondamentale serait souhaitable et complémentaire à l'équipe.

Points forts :

- Leadership évident et dynamique.
- Très productifs et dans d'excellents journaux de médecine.
- Télé recherche clinique descriptive de bon niveau.
- Recherche ayant des bénéfices directs pour les patients.

Points faibles :

- Ras d'hypothèses de recherche claires.
- Pas de relève et de modèles animaux pour étudier les AVC sur un plan plus fondamental.
- Les projets ne sont pas développés et sont dispersés.
- La thématique est isolée du reste du centre.
- Pas vraiment d'intégration avec les autres équipes ou projets.

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	B	B	A

Equipe 4 : Plasticité gliale et tumeurs cérébrale

L'objectif de cette équipe est centré sur la compréhension des mécanismes permettant de relier la plasticité gliale à la transformation néoplasique dans le système nerveux central.



L'activité est fondée sur une très solide connaissance de la physiologie de l'astrocyte, notamment dans ses aspects liés à la plasticité de son phénotype. Ceci, associé à des études sérieuses et originales sur la différenciation des cellules souches neurales normales, a permis l'émergence d'un projet sur les gliomes et en particulier sur l'origine des gliomes chez l'adulte et chez l'enfant. Une analyse de l'expression des GPCR est à la base de la recherche de nouvelles drogues anti tumorales. De même, une recherche de nouvelles molécules ayant pour cible le EGF-R est en cours. Le profil protéomique des gliomes est également un axe fort de ce projet. Une hypothèse conceptuelle forte et originale sous-tend ces travaux : le phénotype « cellule souche cancéreuse » ne serait pas un phénotype stable dans la tumeur, des cellules non souches pouvant redevenir des cellules initiateuses de tumeur.

Points forts :

- Ce travail est porté par des financements adéquats, des relations nationales et internationales solides.
- La valorisation est une préoccupation majeure du porteur de projet dont la notoriété dans le domaine est montante.
- Les relations avec la clinique sont très fortes, notamment, au travers de la constitution d'une banque de gliomes avec plus de 1500 tumeurs annotées.
- L'ouverture vers la société un souci affiché.

Points faibles :

- Le travail réalisé et la qualité des résultats méritent des publications de plus haut niveau.

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	A	A	A+

Equipe 5 : Neurobiologie du vieillissement normal et pathologique

Cette équipe s'intéresse au déclin cognitif lié à l'âge et en particulier aux mécanismes cellulaires dans l'hippocampe qui sont à l'origine des déficits mnésiques. Les points abordés concernent plus particulièrement la plasticité synaptique et les récepteurs au glutamate (et les cascades intracellulaires qu'ils contrôlent), la D-sérine et la communication neurone-glie, l'hypertrophie astrocytaire dans l'hippocampe âgé et l'altération des rythmes de la voie septo-hippocampique au cours du vieillissement et dans un modèle de pathologie amyloïde. Ces questions sont étudiées grâce à des approches multidisciplinaires en utilisant des modèles animaux. De ce point de vue, l'équipe a des compétences très rares en électrophysiologie aussi bien sur animal vivant âgé que sur tranches ex vivo. Elle a su aussi développer un nouveau modèle de déficit mnésique par injection de peptide β -amyloïde dans l'hippocampe de rat.

L'équipe a une production scientifique correcte, mais elle pourrait être plus compétitive en se concentrant sur certains projets et en limitant ses collaborations. Cela permettrait d'améliorer le niveau des publications et le financement qui est aujourd'hui trop limité pour assurer le développement de cette équipe.

Points forts :

- Les chercheurs sont expérimentés.
- Les membres de l'équipe ont une bonne expertise technique.

Points faibles :

- Dispersion thématique compte tenu des ressources financières disponibles.
- Absence de financements type ANR.
- Les chercheurs de l'équipe ne sont pas invités dans les congrès internationaux.
- Pas assez de jeunes chercheurs.



Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
B	B	B	B	B

Equipe 6 : Neuroendocrinologie de la croissance et de la sénescence

Deux projets de recherche majeurs sont développés par cette équipe concernant deux domaines pouvant avoir d'importantes retombées en termes de santé publique.

Le premier est centré sur l'étude des mécanismes neuroendocriniens contrôlant la croissance, la composition corporelle et l'équilibre énergétique. Les approches expérimentales sur des modèles animaux sont originales en particulier concernant l'équilibre ghréline/obéstatine.

Elles sont complétées par des interactions avec des services cliniques qui permettent de transférer les données acquises.

Le deuxième projet concerne le vieillissement. Il est essentiellement centré sur l'analyse des interneurons somatostatinerigiques dans le bulbe olfactif chez la souris. Ce projet s'inscrit en continuité des études antérieures de l'équipe sur ce peptide et après formation d'un jeune chercheur dans une équipe de référence dans le domaine de l'olfaction.

L'autre aspect plus clinique concerne l'IGF1 en collaboration avec des spécialistes du domaine.

Points forts :

- Bonne notoriété scientifique du responsable de l'équipe.
- Approches originales et de qualité en neuroendocrinologie.
- Bonnes interactions avec la clinique.
- Financement approprié des projets.
- De jeunes chercheurs prennent en charge les aspects essentiels du projet.

Points faibles :

- Deux projets plus parallèles que complémentaires.
- Collaboration avec d'autres équipes du Centre à renforcer.
- Le niveau de publications à fort impact peut être amélioré.

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	A	A+	A

Equipe 7 : Le modèle C. Elegans et l'approche systématique dans le cadre des thérapies de pathologies dégénératives

L'objectif de cette équipe est d'identifier et de mettre en oeuvre des stratégies protectrices dans le cadre de maladies neurodégénératives et neuromusculaires. L'originalité des travaux réside dans l'utilisation combinée d'une approche systématique, à l'échelle du génome chez *C. elegans* pour identifier des voies protectrices contre la protéotoxicité à l'origine de processus dégénératifs, de la bioinformatique pour la priorisation de gènes protecteurs d'intérêt et de modèles mammifères pour les études de validation. L'approche s'est avérée efficace et profitable comme le montre la découverte d'une voie protectrice impliquant les gènes de longévité et le réseau Foxo. Le laboratoire a su tirer profit de ces informations afin d'identifier un gène modificateur dans la maladie de Huntington et de nouvelles drogues agissant sur la



voie de longévité. Les travaux futurs s'orientent de façon pertinente vers une analyse approfondie des mécanismes de neuroprotection du réseau Foxo et d'une voie neurodéveloppementale interagissant avec ce réseau. De plus, en collaboration et avec le soutien de l'AFM, un criblage de molécules protectrices contre des pathologies neuromusculaires modélisées chez *C. elegans* va être initié.

Points forts :

- Les activités de cette équipe sont solidement ancrées au sein de réseaux nationaux et internationaux, et sont soutenues par des financements très importants en provenance d'agences de moyen et de fondations américaines.
- La valorisation des travaux continue d'être une priorité du porteur de projet. Celui-ci bénéficie d'une bonne visibilité comme l'attestent les nombreuses interventions dans des congrès nationaux et internationaux.
- Les publications sont peu nombreuses mais dans des journaux d'excellent niveau.

Points faibles :

- Le comité d'évaluation s'interroge sur le faible niveau de citation des travaux de l'équipe, niveau de citation qui contraste avec les fonds considérables levés par le porteur de projet.
- Une validation des découvertes (notamment du rôle protecteur de la voie de longévité) sur des modèles murins des maladies à l'étude se fait attendre, ce qui peut expliquer en partie le niveau de citations.
- Un autre point d'interrogation concerne l'incapacité du porteur de projet à attirer au sein de son équipe de jeunes chercheurs pouvant faciliter la direction des travaux et le développement de l'équipe.

Recommandations :

- Accélérer l'évaluation des voies protectrices dans des modèles souris adéquats. Recruter un ou deux jeunes chercheurs. Renforcer l'intégration de l'équipe au sein du CPN.

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
B	A	B	B	B

Equipe 8 : Signalisation du précurseur de la protéine amyloïde

Cette équipe est centrée sur la compréhension des processus de maturation de la protéine précurseur des amyloïdes (APP) et des rôles antagonistes de deux sous-produits, les fragments Jcasp et sAPP, soupçonnés d'être impliqués, respectivement, dans la mort et la survie neuronale dans la maladie d'Alzheimer. Notamment, les travaux récents démontrant l'importance du facteur de transcription SET comme effecteur de la neurotoxicité de Jcasp et les propriétés neurotrophiques et neuroprotectrices de la sAPP, sont novateurs et ouvrent de nouveaux champs d'investigation dans le cadre de la maladie d'Alzheimer. Cette nouvelle équipe s'intéresse aussi au rôle des rafts dans la transduction du signal induit par l'APP et le clivage de la protéine amyloïde. Les projets futurs proposent de poursuivre les mêmes axes de recherche. Ces projets, ambitieux et certainement très intéressants, font face à une compétition internationale très forte. Considérant la taille plutôt restreinte de l'équipe et de son financement limité, il serait probablement judicieux de se concentrer sur les projets SET et sAPP. Il serait important d'en retirer le plus de bénéfice possible (i.e., renommée internationale, financement de projets majeurs, etc).

Points forts :

- Originalité des sujets de recherche.
- Découvertes récentes de l'équipe.
- Dépôt d'un brevet.

Points faibles :

- Projets très ambitieux avec financement assez limité dans un domaine très compétitif.
- Manque de spécialisation considérant la taille de l'équipe.
- Manque de publication avec un facteur d'impact de haut niveau surtout considérant l'intérêt de certaines découvertes de l'équipe.



Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
B	B	B	B	A

Equipe 9 : Mécanismes cellulaires de la neurotransmission

Cette équipe étudie la neurotransmission sérotoninergique et plus particulièrement la mise en jeu de trois récepteurs de la sérotonine (5-HT) : 1) 5-HT1A impliqué dans les mécanismes d'action des antidépresseurs de type ISRS; 2) 5-HT1B, principale cible des médicaments anti-migraineux et 3) 5-HT3, dont le blocage via des antagonistes spécifiques induit des effets anti-émétiques.

Le travail de recherche de cette équipe s'est particulièrement intéressé au trafic cellulaire des récepteurs 5-HT1A/B avec plusieurs axes comprenant :

- la désensibilisation de ces récepteurs
- l'analyse de l'interaction Yif1B/5HT1A
- la recherche de nouveaux interacteurs de 5HT1B et 5HT3

Un axe de recherche parallèle vise à caractériser un mutant (KO) pour l'enzyme GLS1 chez la souris.

L'équipe issue de l'ex-unité Inserm U677 a des compétences indiscutables dans le domaine de la biologie cellulaire et moléculaire des récepteurs 5-HT.

La production scientifique de l'équipe est correcte, mais reste limitée. Beaucoup d'articles sont issus de collaboration et ne sont pas signés par les membres de l'équipe aux meilleures places. Cette production scientifique pourrait être améliorée si l'équipe se focalisait sur certains axes de recherche. Le projet présenté est apparu trop vaste par rapport à la taille de l'équipe et sa cohérence, en particulier le lien entre la souris GLS et le trafic intracellulaire des récepteurs 5HT, peut-être questionné. Il faut approfondir le travail. Une focalisation sur les partenaires et le trafic des récepteurs semblerait appropriée. De plus, le financement est très limité pour assurer le développement de cette équipe.

Points forts :

- Chercheurs expérimentés.
- Bonne formation par la recherche des étudiants.

Points faibles :

- Pas d'hypothèse de travail ni de « grande ligne » directrice dans le projet.
- Financement insuffisant pour un projet aussi vaste.
- Peu d'invitations dans les congrès internationaux.
- Pas encore de marque claire d'indépendance et de reconnaissance du chef d'équipe.

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
B	B	B	B	B

Equipe 10 : Mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent la douleur chronique

Plus particulièrement la douleur neuropathique causée par une lésion de nerfs périphériques, et aux voies de signalisation de la sensibilité douloureuse. La douleur chronique, en dehors de ses aspects mécanistiques, est liée à un tableau symptomatique qui associe des troubles de l'humeur et une comorbidité importante avec la dépression. En utilisant un certain nombre de modèles animaux de douleurs diverses incluant des souris transgéniques et/ou KO (souris GR-i et divers KO pour récepteurs/transporteurs) présentant des états de dépression et/ou d'anxiété, et toute une panoplie d'outils multidisciplinaires allant du comportement à la biologie et pharmacologie moléculaires, l'équipe



œuvre à évaluer de nouvelles stratégies thérapeutiques en identifiant les acteurs cellulaires et moléculaires de cette douleur chronique, et a contribué de façon majeure à l'avancement des connaissances dans ce domaine.

Le projet de recherche s'inscrit dans la continuité des travaux antérieurs et s'articulera sur 4 axes principaux :

- mécanismes physiopathologiques des douleurs céphaliques et extra-céphaliques avec un intérêt particulier pour l'implication de cytokines et facteurs trophiques et une approche pharmacologique ciblée sur les récepteurs 5HT1B/1D, les antagonistes au CGRP et les récepteurs opioïdes.
- poursuite des investigations concernant les modulations nociceptives dans les modèles animaux de dépression et/ou anxiété.
- étude de l'influence des aires corticales et des noyaux hypothalamiques dans la douleur trigéminal.
- mécanismes sous-tendant les effets du stress sur les réponses nociceptives et leurs interactions avec les réponses neurovégétatives principalement cardiovasculaires.

Globalement, l'équipe bien que nouvellement restructurée, semble compétitive et s'appuie largement sur la notoriété internationale de son chef d'équipe dans le domaine de la pharmacologie et de la transmission sérotoninergique. Une de ses grandes forces repose dans l'aspect transversal de la majorité des projets proposés.

Points forts :

- Bonne visibilité internationale du chef d'équipe.
- Projet de recherche bien ciblé.
- Bonnes publications.
- Financement approprié des projets : nombreux contrats de recherche en relation avec des réseaux nationaux et internationaux.
- Excellente interaction avec le monde industriel.

Points faibles :

- Le niveau de publications à fort impact doit être amélioré
- Du fait du départ du chef d'équipe actuel dans 2 ans, le « leadership » du successeur annoncé n'étant pas clairement apparu lors de la visite du comité, du moins en ce qui a trait à l'ensemble des projets proposés et l'expertise ciblée du prochain leader.

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A+	A+	A+	A	A

Equipe 11 : Physiopathologie des troubles de l'humeur : dépression et addiction

Cette équipe est centrée sur le rôle des systèmes sérotoninergiques chez les rongeurs dans les pathologies de type dépression, anxiété et addiction.

Le travail passé comporte des résultats intéressants concernant :

- la différence de signalisation (couplage aux protéines G) des récepteurs 5-HT1A localisés sur les corps cellulaires des neurones 5-HT du raphé d'une part et ceux localisés sur les neurones post-synaptiques de l'hippocampe, d'autre part. Rappelons que les récepteurs du raphé se désensibilisent mais pas ceux localisés en situation post-synaptique.
- la co-désensibilisation des récepteurs GABA B et 5-HT1A du raphé.
- la recherche de nouveaux anxiolytiques et anti-dépresseurs (avec les laboratoires Servier).
- le rôle des récepteurs 5-HT2c et leur régulation pour le traitement de la dépression.
- le développement de modèles de dépression (comme souris GT-i (-) et divers KO pour récepteurs transporteurs).
- le rôle des systèmes dopaminergiques D2/D3 et cannabinoïdes et neurotrophines dans l'addiction et l'alcoolémie.

Le programme n'a pas entièrement convaincu. Il a paru vaste mais souvent peu approfondi.



Les questions posées ne sont pas assez claires. Une partie importante de « protéomique et schizophrénie » a été supprimée du projet avec le départ du responsable.

Il comprend :

- une étude des récepteurs 5-HT2c (désensibilisation, editing, etc...) cibles d'antidépresseurs atypiques dans différents modèles (y compris souris transgéniques disponibles présentant des modulations de la transmission 5-HT).
- interactions des systèmes GABA_B/5-HT_{1A} récepteurs, essentiellement à un niveau fonctionnel (comportement).
- interactions gènes/environnement. Entre autres, en fonction de la période du développement à laquelle l'animal est mis en contact avec l'alcool.
- l'arrivée d'un chercheur compétent ayant découvert des antagonistes des récepteurs BDNF ouvrira un projet sur BDNF et dépression. Thème intéressant mais pas développé dans l'exposé oral.

Points Forts :

- L'équipe est bien connue sur le plan international et fait partie de réseaux européens.
- Elle est raisonnablement financée.
- Des collaborations industrielles fortes existent.
- L'équipe est bien impliquée dans l'enseignement et a formé des thésards.
- Au total les compétences sont bien présentes.

Points faibles :

- Le comité a trouvé que les recherches ne sont pas mises en valeur, à la fois dans les publications dont la production est abondante mais souvent de niveau moyen, la majorité en collaboration.
- L'équipe pourrait aborder des questions « sélectionnées » en allant du moléculaire à la clinique en passant par les modèles animaux. Elle en a les capacités. Ceci lui permettrait de faire des contributions plus ambitieuses.

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	B	B	A

5 • Analyse de la vie de l'unité

Le centre « Psychiatrie et Neurosciences » est constitué de 11 équipes de recherche et de 7 plateformes (6 plateformes techniques et 1 plateforme administrative) où se répartissent 43 ITA, IATOS, ITRF dont 26 ont une position permanente et 17 sont en contrat à durée déterminée.

Les informations concernant la formation du personnel INSERM sont diffusées par mail via la plateforme administrative, toutefois il n'y a pas de correspondant de formation « local » sur le site.

Le personnel INSERM a l'obligation de suivre la formation destinée aux nouveaux entrants à son recrutement. Même s'il y a sur l'ensemble du site, un correspondant hygiène et sécurité, trois personnes en charge de la radioprotection, et un comité hygiène sécurité le personnel semble peu informé à ce sujet.

Le personnel technique et administratif a deux représentants au conseil de centre, ils sont co-auteurs sur les papiers publiant le travail auquel ils ont contribué, ils participent aux réunions, aux journaux club et ont l'opportunité d'assister à des congrès s'ils le souhaitent.

A l'heure actuelle il n'existe pas de « règlement intérieur » du centre sauf sur certaines plateformes (expérimentation animale, L2 cellules humaines).

En ce qui concerne les promotions, les personnels ont un entretien avec leur chef d'équipe chaque année. Certains des personnels en contrat à durée déterminée envisagent de postuler aux concours, mais la plupart n'ont pas de plan de carrière précis.



On remarque de façon générale que le centre est en structuration et qu'il existe peu ou pas d'interaction humaine entre les équipes (peut être dû au fait qu'ils sont répartis sur plusieurs sites). Il manque également des éléments clés pour une meilleure interaction et évolution du personnel technique (correspondant formation, correspondant hygiène sécurité, règlement intérieur, salle commune...).

Les étudiants et les post-doctorants ont un représentant au conseil du centre. Ils ont la possibilité de présenter et discuter leurs travaux dans les séminaires internes du centre et les congrès extérieurs. Le déroulement des thèses se fait selon les règles des universités auxquelles les étudiants sont inscrits. Les étudiants et post-doctorants souffrent d'un manque de structures et de locaux leur permettant d'améliorer les interactions humaines et de créer une « vie étudiante » dynamique. Dans ce cadre, leur attente envers le futur bâtiment prévu pour 2012 est très forte, ne serait-ce que pour disposer de bureaux isolés ou de cantine/coin repas, la cantine n'étant pour l'instant accessible qu'aux chercheurs des organismes. Une formation aux techniques utilisées par les plateformes du centre fait également partie de leur attente.

6 • Conclusions

– Points forts :

- Historique d'une recherche de grande qualité par plusieurs membres actifs du centre.
- Une très bonne productivité scientifique au niveau du nombre de publications dans des journaux spécialisés.
- Implication dans la collectivité.
- Bonnes interactions avec l'hôpital.
- Soutien de l'hôpital.
- Masse critique de patients pour la recherche clinique.
- Nouveau bâtiment.

– Points à améliorer :

- Plateformes technologiques communes aux équipes.
- Les équipements dans les laboratoires ne sont pas à la fine pointe de la technologie.
- Il semble y avoir une certaine difficulté à recruter des scientifiques jeunes compétitifs pouvant prendre la relève.
- Il manque une vision à long terme pour certains thèmes de recherche.
- Les projets ne sont pas rassembleurs et ils sont trop dispersés.
- Les équipes sont inégales.
- Le niveau des publications dans des revues avec un facteur d'impact élevé est insuffisant.

– Recommandations :

Si l'ambition est de permettre à Sainte-Anne de devenir un centre d'excellence de niveau international sur les recherches en psychiatrie, la structure de direction pourrait définir de façon collégiale les critères nécessaires à l'intégration de chaque équipe au sein du centre (reconnaissance internationale du chef d'équipe, financement, masse critique en fonction du nombre de thèmes développés). Ce travail pourrait conduire à des rassemblements ou des restructurations d'équipes. Dans ce contexte, il serait nécessaire que le centre recrute de jeunes équipes. Au cours du prochain quadriennal, le centre pourrait enfin afficher quelques thèmes prioritaires qui faciliteraient la production de publications de haut niveau.

Note de l'unité	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	B	A	A	A

Le Président
Axel KAHN

Paris, le 14 avril 2009

DRED 09/n° 156

Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des unités de l'AERES
20 rue Vivienne
75002 PARIS

Monsieur le Directeur,

Je vous remercie pour l'envoi du rapport du comité de visite concernant l'unité « **UMR-S 894 Centre de recherche en psychiatrie et neurosciences** » rattaché à mon établissement.

Ce rapport n'appelle pas à ce stade de commentaire particulier de la part de l'Université qui en tiendra le plus grand compte lors de la concertation à venir avec l'INSERM.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur, à l'expression de ma meilleure considération.

Le Président de l'Université


Axel Kahn

Réponse du rapport du comité d'experts Unité de recherche Centre de Psychiatrie et Neurosciences de l'Université Paris Descartes rattaché à l'Inserm

1. Présentation succincte de l'unité

L'effectif de l'unité comprend également cette année 12 post doctorants et 9 étudiants de master.

2. Déroulement de l'évaluation

Etant donné l'horaire très serré de la visite, celle des laboratoires n'a pas vraiment eu lieu.

3. Analyse globale de l'unité, de son évolution et de son positionnement local, régional et européen

« sujets très variés »

Les sujets (et les approches) sont variés mais complémentaires puisque l'objectif du centre et de réaliser des recherches translationnelles en Psychiatrie et neurosciences.

« différence notable entre la taille des équipes »

A part l'équipe 2, les équipes du centre sont toutes du format requis par l'Inserm lors de l'évaluation de la création du centre, il y a un an et demi. L'équipe 2 comprend un grand nombre de cliniciens et cliniciens chercheurs ; ce qui explique sa taille plus importante ce format lui permet d'assurer une formation en recherche qui est particulièrement nécessaire en psychiatrie.

« processus de formation des équipes »

La formation des équipes a été discutée en conseil de centre lors de la création du centre, il y a un an et demi. Les critères sont 1) l'intégration du thème de recherche dans les objectifs du centre, 2) l'expertise scientifique du responsable, 3) sa capacité à financer sa recherche.

« certains éléments devront s'améliorer pour augmenter sa visibilité et son impact au niveau international »

Nous sommes prêts à relever ce défi.

4. Analyse équipe par équipe et par projet

Equipe 1

Nous remercions le comité de visite pour cette évaluation de l'équipe comme ayant un fort potentiel. Cette évaluation fait suite à celle de l'an dernier, avant notre arrivée au centre en janvier 2008.

« pertinence de la caractérisation des sujets constituant les cohortes pourrait être discutée (par exemple dépendants vs consommateurs non dépendants) »

le reproche de ne pas prendre en considération le phénotype "consommation" s'explique par le fait que nous n'avons pas eu le temps de développer nos différentes analyses. La consommation, l'âge de début, les modalités, l'impact des premières consommations, les premières intoxications, et une vingtaine d'autres variables sont TOUTES évaluées dans nos cohortes françaises (home made, c'est-à-dire SAGE-N=3000- et ECSA-N=800) et américaines (importées, c'est-à-dire COGA).

« dispersion des thématiques »

La dispersion est un reproche entendu, même l'équipe a déjà beaucoup progressé depuis son évaluation AERES de l'an dernier.

« absence de projets structurés à orientation physiopathologique clairement exprimée » et « renforcement des publications à fort impact »

-Nous avons maintenant une ossature autour du passage de la consommation initiale au développement d'une dépendance et de ses complications. Pour se faire, nous nous basons sur trois cohortes analysant les consommations de substances addictives (ECSA, SAGE et COGA) qui nous permet de recentrer les études cliniques, épidémiologiques (facteurs de risque et prospectif), génétiques (association et liaison), mais aussi de comportement animal (préférence de place gérée par Sabah Kelaï), phylogénétique (Jean-Marie le Moalic) et de génomique fonctionnelle (travaux chez la souris (Aude-Marie Bestel et Michel Simonneau). Ceci n'était pas le cas, il y a un an. Nous avons donc fortement tenu compte de l'évaluation de l'AERES faite l'année précédente.

-Autre point, la notion même d'"addiction" est extrêmement large. Elle est présente dans de nombreux troubles, d'où une apparence de dispersion. Les travaux sur l'anorexie ont été notés comme un aspect très positif de notre activité mais le développement de la pharmacogénétique dans le labo (de plus en plus important) y est beaucoup plus directement relié.

-Pour l'axe physiopathologie, nous aurions vraiment apprécié une proposition plus détaillée. La thématique du laboratoire s'organise de plus en plus autour du concept des effets des premières consommations (pour alcool, cannabis et tabac). Si ma recommandation est que cet axe doit être développé notamment pour ses aspects physiopathologiques, c'est-à-dire plus fondamentaux, alors nous sommes tout à fait d'accord, et nous allons effectivement vers cela.

« aspects translationnels à renforcer notamment dans le domaine de la génomique fonctionnelle »

La critique pour la génomique fonctionnelle est peu appropriée, c'est justement ce sur quoi nous investissons depuis 2 ans avec l'arrivée d'Aude-Marie Bestel et Michel Simonneau. Les travaux sur les gènes impliqués dans la neuroplasticité et les puces à ARN des animaux avec préférence de place sont directement de ce registre, et ont accessoirement donné lieu à deux publications à fort impact en 2008 (Lepagnol-Bestel AM, Maussion G, Boda B, Cardona A, Delezoide AL, Moalic JM, Muller D, Gorwood P, Buxbaum J, Ramoz N, Simonneau M (2008) SLC25A12 expression is associated with neurite outgrowth and is upregulated in the prefrontal cortex of autistic subjects. *Mol Psychiatry*, 13:385-397) et 2009 (Lepagnol-Bestel AM, Zvara A, Maussion G, Quignon F, Ngimbo B, Ramoz N, Imbeaud S, Loe-Mie Y, Benihoud K, Agier N, Salin PA, Cardona A, Khung-Savatovsky S, Kallunki P, Delabar JM, Puskas LG, Delacroix H, Aggerbeck L, Delezoide AL, Delattre O, Gorwood P, Moalic JM, Simonneau M. DYRK1A interacts with the REST/NRSF-SWI/SNF chromatin remodelling complex to deregulate gene clusters involved in the neuronal phenotypic traits of Down syndrome. *Hum Mol Genet*. 2009 Feb 12. [Epub ahead of print]).

« plus grande interaction avec d'autres équipes du centre »

Il n'est pas très juste de nous reprocher le manque de collaborations avec les autres équipes. (3 collaborations actives et publications communes, ce jour avec Epelbaum, Hamon et Lanfumey), et lors de la visite de l'AERES, nous n'étions installés sur le site que depuis 4 semaines...

De plus, notre collaboration sur les TCA ne s'adosse pas à « un des services » universitaire de l'hôpital, mais dans le service où 3 PUPH de l'équipe (FR, RD, PG) travaillent tous les jours, service dirigé par l'un d'entre eux (FR). C'est donc un vrai témoin de l'interface recherche/clinique, qui aurait pu être soulignée.

Equipe 2

Nous remercions le comité de visite pour ses commentaires positifs sur notre démarche translationnelle et la reconnaissance de notre compétitivité.

« Un peu trop dispersé compte tenu des ressources humaines et financières disponibles. »

Les financements obtenus antérieurement et la mise en place de collaborations ont permis de mener les projets de recherche présentés lors de la visite AERES. Durant le prochain quadriennal, nous ne maintiendrons que les projets financés et veillerons à resserrer le nombre de projets.

Par ailleurs, certains projets seront réalisés principalement dans le cadre de collaborations internationales (projet génome Canada chez l'homme; collaborations sur le projet MAM chez l'animal)

En termes de ressources humaines, nous avons pleinement conscience de la nécessité, déjà exprimée dans le dossier, de recruter au cours du prochain quadriennal un chercheur qui deviendra l'investigateur principal du projet sur le dysfonctionnement des interactions hippocampe-amygdale-préfrontales et émotions.

Nous souhaitons également renforcer l'équipe dans le domaine de la génétique humaine. En termes techniques, nous avons formulé une demande d'ingénieur gestionnaire de bases de données pour renforcer le plateau de recherche clinique, qui bénéficiera à l'ensemble du site.

« Liens à améliorer avec l'équipe spécialisée en imagerie. »

Les liens de l'équipe avec l'équipe d'imagerie sont déjà effectifs, mais peut être insuffisamment exposés lors de l'audition. Ils se développeront au cours du prochain quadriennal, grâce à l'intégration des deux cliniciens chercheurs formés en imagerie, Marion Plaze et Raphael Gaillard, et qui renforceront l'axe cognitif et imagerie (tout en veillant à ne pas diverger des axes du laboratoire). Deux projets déjà réalisés avec cette équipe ont donné lieu à publications - dans la dépression vasculaire, (Fabre I, Galinowski A, Oppenheim C, Gallarda T, Meder JF, De Montigny C, Olié JP, Poirier MF. Antidepressant efficacy and cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in vascular depression: an open trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004 Sep;19(9):833-42) et - dans les premiers épisodes psychotiques (Mouchet-Mages S, Cachia A, Canceil O., Rodrigo S, Willard D, Oppenheim C, Meder JF, Martinot JL, Krebs MO : Sensory dysfunction is correlated to cerebellar volume reduction in early schizophrenia. *Schizophrenia Res* 2007;91:266-269). Un autre papier soumis à publication et un autre en préparation associent les 2 équipes. Enfin, nous avons un projet d'imagerie fonctionnelle en cours d'analyse (Parilex, IP C Oppenheim; participation de R Gaillard).

Au cours du prochain quadriennal, nous prévoyons de réaliser, tel que mentionné dans le dossier, deux projets en collaboration avec l'équipe d'imagerie : l'un dans le cadre de l'ANR CIMOCS explorant plusieurs facettes des processus inhibiteurs dans la schizophrénie (IP A Galinowski, participation de M Plaze), et le PHRC ISAUME, explorant la mémoire autobiographique chez les patients déprimés âgés (IP T Gallarda, en collaboration avec P Piolino, Inst de Psychologie). Enfin, nous participons au PHRC sur l'efficacité de la TMS sur les hallucinations dans la schizophrénie (IP S Dollfus, Caen), qui implique les 2 équipes et à l'étude "dépression post AVC" qui est coordonnée par l'équipe 3 (Pr JL Mas et impliquant l'équipe d'imagerie).

« Absence de structure de soutien de type CIC »

L'équipe 2 a mis en place, sur ses moyens propres et en collaboration avec le Service Hospitalo Universitaire, un plateau d'exploration clinique chez l'homme pour la psychiatrie, structure dédiée à la recherche clinique (Centre d'Etude et de Recherche Clinique ou CERC). Cette structure a été visitée par le comité d'experts lors de la visite AERES le 23 et 24 février, qui a pu apprécier les outils de caractérisation psychiatrique, oculomotrice, motrice, psychologique et cognitive. La mise en place du CERC a permis d'acquérir une expérience importante (environ 500 patients inclus par an, une dizaine de protocoles) et constitue l'amorce d'une structure CIC.

Le développement et surtout la pérennité requièrent néanmoins que cette structure soit soutenue par les instances pour obtenir une véritable structure de type CIC. C'est clairement la démarche entreprise ces dernières années par la communauté médicale et scientifique du site. Nous avons programmé une réunion à ce sujet avec Mr Gérard Bréart à l'INSERM le mercredi 8 avril.

Equipe 3

Nous remercions le comité d'évaluation d'avoir mis en exergue les points forts de notre équipe. L'évaluation témoigne cependant d'une méconnaissance par les évaluateurs du champ et des méthodes de l'épidémiologie clinique. Le résumé des objectifs et thématiques de l'équipe rédigé par le groupe d'évaluateurs est un reflet très réducteur de ce qui était écrit et a été exposé. Ceci s'explique par la composition du jury dont aucun membre n'est impliqué dans la Recherche Clinique et par le nombre très limité de questions que le jury a posé après l'exposé du bilan et des perspectives de cette équipe.

L'équipe a pour principal objectif d'identifier des sous-groupes de patients à haut ou faible risque de récurrence d'accident vasculaire cérébral en utilisant les différentes méthodes de l'épidémiologie

clinique allant de l'étude cas-témoins jusqu'à l'essai contrôlé randomisé. Elle est formée de cliniciens chercheurs, dont le champ d'expertise est l'épidémiologie clinique et l'imagerie, pas la recherche fondamentale ou les modèles expérimentaux. Elle dépend de l'école doctorale ED 420 Santé Publique, dont la formation concerne notamment la biostatistique, l'épidémiologie, la génétique, la recherche clinique, l'économie de la santé.

« Pas d'hypothèses de recherche claires »

L'objectif de notre équipe est précisément de formuler des hypothèses basées sur l'observation clinique ou des considérations physiopathologiques, et d'apporter la preuve que ces hypothèses sont valides ou non. La question posée, qui correspond à une situation clinique fréquente, est délibérément simple, ce qui ne veut pas dire simpliste, car la réponse a souvent une application de type « oui-non ». En revanche, la démonstration fait appel à des méthodes plus ou moins complexes à mettre en œuvre, comme par exemple un essai contrôlé randomisé.

Comment peut-on imaginer que notre équipe publie dans les meilleures revues de médecine (NEJM, Lancet, JAMA, Stroke...) des travaux qui seraient basés sur des hypothèses floues ?

« Pas de relève »

Le Pr Touzé, âgé de 39 ans, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, a une formation de haut niveau en épidémiologie clinique. Il a reçu une formation complémentaire pendant un an, dans l'équipe du Pr PM Rothwell à Oxford, qui est actuellement la plus productive du monde dans le domaine de la recherche clinique sur les AVC. La production scientifique du Pr Touzé peut être qualifiée d'excellente (voir liste des publications). Le Pr Oppenheim, âgée de 43 ans, Professeur des Universités- Praticien Hospitalier, a aussi toutes les qualités requises pour « assurer la relève » sur le plan neuroradiologique. Son dossier de publications est également excellent. Plusieurs étudiants en PhD (Dr Calvet, Dr Guiraud, Dr Naggara), sont ou seront intégrés comme statutaires (Praticien-Hospitalier, MCU-PH ou autre statut) dans notre équipe clinique et de recherche.

« Pas de modèles animaux pour étudier les AVC sur un plan plus fondamental »

Comme cela est indiqué plus haut, notre domaine d'expertise est l'épidémiologie clinique. Cette critique amène à conclure qu'il faut reprocher à tous les chercheurs précliniques de ne pas faire de recherche clinique. Si nous nous mettions à faire de la recherche préclinique, nous accepterions alors qu'on nous reproche d'être dispersés et de prétendre à des compétences que nous n'avons pas.

En revanche, nos travaux nous amènent souvent à formuler des hypothèses que nous souhaiterions développer avec des équipes de recherche précliniques sur le centre. Il s'agit là d'un projet de notre centre, mais qui n'a pu pour l'instant se concrétiser.

« Les projets ne sont pas développés et sont dispersés »

Là encore, notre dossier apporte des arguments contre cette critique. Notre recherche porte sur une maladie, l'accident vasculaire cérébral, et nos recherches ont comme fil d'Ariane l'identification des sous-groupes à haut risque de récurrences. Les différents projets sont pris en charge par différents membres de l'équipe. Notre travail sur les anomalies du septum interauriculaire s'inscrit contre la critique de l'absence de développement. Notre contribution a débuté il y a plus de vingt ans par l'identification d'une nouvelle cause d'infarctus cérébral du sujet jeune (NEJM 1988), puis nous avons publié toute une série de travaux pour préciser divers aspects physiopathologiques de cette relation (NEJM 2001, plusieurs Stroke etc..) et nous venons de mettre en place un essai contrôlé randomisé sur ces patients, grâce à un financement institutionnel de plus de 2 millions d'euros. Les résultats ne seront pas disponibles avant plusieurs années, soit un développement sur plus de 25 ans de cette thématique de recherche. Notre objectif est précisément de mener jusqu'au bout nos thématiques de recherche, mais dans notre domaine d'expertise, et si cela est possible avec l'aide d'équipes de recherche préclinique qui souhaitent s'y intéresser.

« La thématique est isolée du reste du centre. Pas vraiment d'intégration avec les autres équipes ou projets »

Ce jugement est un peu trop tranché. Nous avons notamment développé des collaborations avec les deux équipes de Psychiatrie du centre. L'une d'entre elles s'est concrétisée par un sujet de thèse d'un

membre de notre équipe, dont les résultats sont en cours d'écriture. D'autres projets avec les équipes de recherche préclinique du centre sont en préparation, par exemple identification de biomarqueurs d'une ischémie cérébrale rapidement réversible ou la modulation pharmacologique de la neurogénèse induite par l'ischémie cérébrale.

Notre thématique de recherche sur la pathologie vasculaire cérébrale correspond à une activité importante du pôle de neurosciences du CHSA, qui reçoit près de 1000 AVC chaque année.

Enfin, nous pensons contribuer par notre production scientifique à la renommée de notre centre.

Equipe 4

Points faibles équipe Plasticité Gliale et Tumeurs Cérébrales :

« Le travail réalisé et la qualité des résultats méritent des publications de plus haut niveau »

Nous remercions le comité pour cet encouragement. Les concepts nouveaux (cellules souches tumorales, différenciation des astrocytes) à une interface (neuro/oncologie) conduisent les experts des meilleurs journaux à un niveau d'exigence de preuve, en particulier avec des modèles *in vivo*, que les conditions matérielles récentes (déménagement, absence de moyens de l'animalerie du CPN) n'ont pas permis de satisfaire. La structuration des plateaux techniques du CPN et le futur bâtiment, ainsi que notre intégration dans le réseau CSC île de France, nous permettront d'atteindre le niveau exigé et tel est bien notre objectif pour le prochain quadriennal.

Equipe 5.

Nous remercions les membres du comité de visite pour les remarques et encouragements concernant l'activité de notre équipe. Sur un plan général, le travail en collaboration est essentiel à la recherche pour avoir accès à des méthodologies et approches complémentaires et pour ainsi renforcer la compréhension des mécanismes que nous étudions. Les collaborations sont indispensables du fait de l'évolution des techniques et nous ne pensons pas qu'elles puissent nuire à notre compétitivité.

« Dispersion thématique et ressources financière »

Nous développons seulement 3 thèmes forts et complémentaires et l'impression de dispersion thématique tient au fait que nous utilisons deux types d'approches électrophysiologiques très différentes : l'approche *in vivo* chez le rat anesthésié ou non, et l'approche *ex vivo* sur des tranches d'hippocampe. Ces deux approches ont été menées de façon parallèle depuis plusieurs années, chacune reflétant un savoir faire essentiel de l'équipe. Nous sommes en effet presque seuls au monde à pratiquer à la fois des enregistrements *in vivo* sur des animaux âgés non anesthésiés et des enregistrements en patch-clamp sur des tissus âgés. La dispersion thématique nous semble plus une dispersion technologique car ces deux techniques sont appliquées à l'étude d'une même structure (la voie septo-hippocampique) et apporte des informations complémentaires. Ainsi, nous avons publié des articles à partir des informations obtenues à partir de ces deux approches.

D'autre part, les ressources financières sont suffisantes pour développer l'ensemble de nos projets. Nous disposons de 113 000 euros pour l'année 2009 dont une part importante est acquise par une subvention de fondation (France Alzheimer) et par un contrat avec l'industrie (Unilever). Si l'équipement coûte cher en électrophysiologie, le fonctionnement ensuite est moins onéreux.

« Absence de financement ANR »

Cette année nous avons déposé 3 demandes ANR (dans les programmes blanc, MNP et Alia). L'année précédente, l'absence d'ANR a été compensée par d'autres types de financement industriels ou associatifs tout aussi respectables.

« Invitation dans les congrès internationaux »

Il y a eu effectivement peu d'invitations au cours de ces 4 dernières années. Nous proposons cette année l'organisation d'un symposium sur le thème « synapse glutamatergique et vieillissement » au prochain congrès ECNP à Amsterdam.

« Pas assez de jeunes chercheurs »

La vie d'une équipe est en perpétuel mouvement et en 2008, 3 jeunes chercheurs ont quitté l'équipe : un postdoctorant qui a été recruté sur un poste de maître de conférence à Strasbourg (Département Neurobiologie et Génétique, IGBMC), un doctorant qui après passage de sa thèse a été immédiatement recruté par l'industrie pharmaceutique (Laboratoires Servier). Pour ces deux jeunes qui ont passé plus de 3 ans dans notre équipe, on peut penser que notre implication dans leur formation a été profitable. Un jeune CR a du quitter la recherche expérimentale pour des raisons de santé, alors que ce chercheur était le plus jeune recruté INSERM de notre équipe, en 2002. Dès cette année, nous enregistrons l'arrivée d'un nouveau postdoctorant (en collaboration), de 2 étudiants en M1, d'un étudiant en M2 et d'un étudiant en thèse.

Equipe 6

Nous remercions les membres du comité de visite pour leur évaluation positive concernant l'originalité et la qualité de nos approches et l'interaction avec la clinique, ainsi que nos efforts pour responsabiliser les jeunes chercheurs de l'équipe.

Pour les points faibles :

« deux projets plus parallèles que complémentaires » Nous sommes d'accord avec cette évaluation qui tend, à terme, à l'individualisation des jeunes chercheurs cités ci-dessus. Il ne nous semble pas que deux projets soit un nombre trop élevé pour une équipe de notre taille ; certains des aspects faisant intervenir des collaborations à l'intérieur, comme à l'extérieur du centre (cf ci-dessous).

« collaboration avec d'autres équipes du centre à renforcer ». Notre équipe est probablement celle qui collabore le plus dans le centre. Nous collaborons avec quatre équipes du centre comme ceci est attestée par des publications communes ou des projets en cours ou déposés (Eq :1 Dardennes et al, 2007 ; PHRC ENDEANO en cours, ; Eq. 2 Sentissi et al, 2008, Etude METAB ; Eq.5 : Kollen et al, 2008 ; Modèle animal désordres cognitifs induits par le peptide β amyloïde ; Eq 8, Projetde PHRC nationale Biomarqueurs). Des équipes extérieures au centre viennent également vers nous en raison de notre expertise spécifique en neuroendocrinologie et en neuropeptides.

« le niveau de publications à fort impact peut être amélioré » Nous remercions le comité pour cet encouragement. Comme de nombreuses équipes, nous cherchons bien évidemment à améliorer ce paramètre. Nous y réussissons en collaborant avec des équipes qui présentent des expertises complémentaires (Pantel et al, 2006 JCI ; Kappeler et al, 2008 PLoS Biology ; dans ce dernier cas, le premier auteur de la publication a été formé au laboratoire et poursuit une thématique débuté pendant sa thèse). On peut également noter que certaines de nos publications dans des journaux d'impact moins élevé sont plutôt bien citées (Zizzari et al, Endocrinology 2007 et 2005, cité 44 et 22 fois soit 4 et 2 fois, respectivement au dessus de l'impact du journal). C'est également le cas pour nos articles de revues (Olias et al, J Neurochemistry 2004, cité 81 fois, soit 2,5 fois au dessus de l'impact du journal).

Equipe 7

« niveau de citation des travaux de l'équipe »

il est vrai que certains de nos papiers sont pour l'instant relativement peu cités soit parce qu'ils sont récents (exemple: Catoire et al, Hum Mol Genet 2008) soit parce qu'ils concernent un secteur très pointu de la recherche (exemple: méthode originale d'intégration de données publiée par Lefebvre et al, Bioinformatics 2005). Nous attirons l'attention du comité sur le fait que les papiers majeurs de l'équipe sont beaucoup cités, par exemple Parker et al Nature Genetics 2005, cité plus de 100 fois depuis 2006, ces travaux ont ouvert un champ de recherche aujourd'hui très populaire sur le rôle neuroprotecteur des sirtuines dans les maladies neurodégénératives; ainsi que Holbert et al PNAS 2001: cité 111 fois et Parker et al PNAS 2001: cité 62 fois.

« validation génétique des découvertes dans les modèles murins des maladies »

Ce type d'approche n'a pu être envisagé jusqu'à un temps récent du fait de l'impossibilité d'accéder à une animalerie dans notre centre de recherche et ailleurs (saturation des animaleries). Néanmoins, la validation de nos découvertes dans les modèles murins est aujourd'hui une démarche effective comme

l'atteste notre deuxième subvention ANR (2009-2010) qui comprend la validation de cibles thérapeutiques du réseau sirtuines-FoxO comme le co-récepteur de la voie Wnt RYK et l'AMPK. Remarquons par ailleurs que nous disposons aujourd'hui d'un modèle murin de la maladie de Huntington (souris BAC-HD) dans notre animalerie de centre qui a été agrandie et améliorée, ce qui nous permet de procéder à des tests sur neurones en cultures primaires, et d'envisager des études pharmacologiques. Enfin, nous soulignons qu'en collaboration avec l'industrie disposant de molécules originales et les laboratoires disposant de modèles murins, notre laboratoire pilote l'évaluation préclinique de molécules neuroprotectrices (inhibiteurs de la GSK3) pour la maladie de Huntington. Ces tests sont concluants et ouvrent aujourd'hui la voie à des études cliniques.

« recrutement de jeunes chercheurs »

Cette démarche est fortement dépendante de la conjoncture extérieure. Une autre difficulté est le profil rare de l'équipe qui utilisent des approches peu répandues pour l'étude des maladies comme la modélisation chez *C. elegans* ou la biologie-bioinformatique des réseaux (network biology). Toujours est-il que le laboratoire est activement engagé dans une démarche visant à atteindre cet objectif le plus rapidement possible. Cette démarche comprend la recherche de jeunes chercheurs statutaires susceptibles de rejoindre l'équipe (annonces, contacts), la présentation de candidats aux concours CR1 Inserm (Nicolas Offner) et l'accueil de jeunes chercheurs en provenance de l'Université de Montréal, partenaire institutionnel auquel nous sommes affiliés par convention (1 Poste Vert disponible dans l'équipe en 2009).

Equipe 8

Nous remercions les membres du comité de l'AERES pour la considération et les commentaires encourageants apportés à notre travail sur SET et le sAPP.

Points faibles :

« Projets très ambitieux avec financement assez limité dans un domaine très compétitif »

Nos projets visent à garder notre avancée sur SET et le sAPP avec les compétences de l'équipe, en renforçant nos moyens humains et financiers. Notre ANR sur SET se termine en décembre 2009. Depuis la visite du comité nous avons déposé d'autres demandes de financements, une sur SET et deux autres sur le sAPP, dont une ANR.

« Manque de spécialisation considérant la taille de l'équipe »

Nos projets pour les 4 années à venir seront centrés sur SET et le sAPP, comme suggéré par le comité.

« Manque de publication avec un facteur d'impact de haut niveau surtout considérant l'intérêt de certaines découvertes de l'équipe »

Nous espérons également pouvoir atteindre des journaux à facteur d'impact supérieur à 10 (5 à 7 actuellement) en validant nos travaux avec des approches *in vivo* qui seront facilitées dans le cadre de l'animalerie attendue dans le futur bâtiment.

Equipe 9

Nous remercions les évaluateurs de leurs remarques concernant la compétence des chercheurs, la qualité des publications de l'équipe et la qualité de la formation donnée aux étudiants.

Et nous sommes convaincus que c'est précisément l'implantation de notre équipe émergente au sein de cette nouvelle structure qui permettra l'épanouissement des chercheurs avec plus de visibilité, de reconnaissance du chef d'équipe, avec un rayonnement international, et l'obtention des financements nécessaires au développement de nos projets. Plusieurs demandes de crédits sont en cours d'évaluation pour financer ces projets.

L'objectif de l'équipe est d'identifier les mécanismes du trafic des récepteurs de la sérotonine. Notre hypothèse de travail est que les mouvements d'un récepteur et sa localisation subcellulaire sont fondamentaux pour comprendre sa fonction et certaines de ses altérations pathologiques,

particulièrement dans une cellule polarisée comme le neurone. En effet, les variations de réponse individuelles ou pathologiques à de nombreux médicaments qui agissent au niveau des récepteurs peuvent avoir pour base moléculaire non seulement des mutations affectant la fonctionnalité directe des récepteurs (affinité, vitesse de désensibilisation, couplage aux protéines effectrices, conductance ...), mais aussi des mutations affectant leur adressage et leur localisation subcellulaire ou synaptique. C'est pourquoi la compréhension de ces mécanismes d'adressage peut avoir un impact décisif sur les stratégies de développement de nouveaux médicaments. Or, toutes les étapes du trafic des récepteurs sont franchies grâce à des interactions spécifiques avec des protéines partenaires que notre projet cherche à caractériser.

En accord avec la remarque des évaluateurs, le projet est essentiellement focalisé sur les partenaires de trois récepteurs de la sérotonine, leur trafic et leur adressage neuronal. Une étape a été franchie récemment lors de la caractérisation de Yif1B, protéine partenaire du récepteur 5-HT_{1A} et responsable de sa compartimentation dendritique (Carrel et al, J Neurosci, 2008).

Les projets pour les quatre prochaines années comprennent :

- 1) L'analyse de l'interaction entre le récepteur 5-HT_{1A} et Yif1B pour son adressage dendritique, in vitro et in vivo avec le développement d'une souris KO Yif1B (financée) qui est presque achevé.
- 2) La recherche de protéines partenaires des récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT₃,
- 3) L'analyse du lien entre internalisation et désensibilisation du récepteur 5-HT_{1A}, et la recherche des protéines impliquées dans l'internalisation.

Concernant le projet sur les souris KO GLS1, projet rapporté de post-doc par le dernier chercheur recruté, la caractérisation phénotypique a *déjà* été effectuée par l'équipe (Masson et al, J Neurosci, 2006). Deux équipes du centre sont très intéressées par cette lignée de souris, qui est un modèle de neurotransmission glutamatergique atténuée et nous leur fournirons pour des investigations électrophysiologiques et physiopathologiques, effectuées intégralement par ces équipes du centre (équipe 5 et équipe 10), dans le cadre de leur thématique de recherche. La continuation de ce projet permettra donc d'augmenter les échanges avec d'autres équipes du centre de recherche et de favoriser l'intégration de notre équipe dans le centre.

De plus, un de nos collaborateurs, Zsolt Lenkei se présente sur le poste avenir du Centre ce qui devrait accentuer les collaborations que nous avons actuellement avec lui.

Equipe 10

Nous remercions le comité d'évaluation de l'AERES qui a bien perçu les grandes directions de notre recherche pour le prochain quadriennat.

A propos de nos « points faibles »,

1 - Notre objectif est bien évidemment de publier dans les meilleures revues, et nous recevons pleinement le message concernant « le niveau de publications à fort impact » qui « doit être amélioré ». Néanmoins, au cours des 5 dernières années, nous avons publié 4 articles dans J. Neurosci. (IF=7,5) et 4 articles dans la meilleure revue de la spécialité (Pain, IF=5,3 ; la revue la mieux diffusée dans le domaine de la nociception et des douleurs), ce qui est pour beaucoup dans l'invitation de membres de l'équipe 10 à participer à des symposia internationaux et à des comités (de programme de congrès : M. Hamon ; de sélection de projets scientifiques : L. Villanueva ; etc) de la Fédération Européenne des Recherches sur la Douleur (EFIC : European Federation of International association for the study of pain' Chapters) Par ailleurs, il convient de souligner que M. Hamon est également co-détenteur de 4 brevets internationaux.

2 – En réalité, la question de la succession de M. Hamon comme chef d'équipe n'a pas été discutée par le comité d'évaluation lors de sa visite du centre. La situation est la suivante. M. Hamon aura 65 ans en 2011, et c'est logiquement Luis Villanueva (DR2 CNRS) qui assurera alors le « leadership » de l'équipe. L. Villanueva a rejoint l'U677 INSERM (Unité de Neuropsychopharmacologie, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière), dont M. Hamon était à l'époque le directeur, en mars 2007. Un contentieux qui a duré pendant plus d'un an avec le directeur de son unité d'origine (R. Dallel, U929 INSERM, Clermont-Ferrand), a entraîné des difficultés lorsque L. Villanueva a souhaité récupérer les

matériels qu'il y avait apportés (de l'ex U161 dirigée par J.M. Besson). Une fois – une partie de - ces matériels reçus à l'U677, M. Hamon a apporté tout le soutien nécessaire pour que L. Villanueva puisse disposer des moyens indispensables à la poursuite de ses recherches *en complète autonomie* (c'était la règle à l'U677, pour *TOUTES* les équipes de l'unité, avec pour objectifs le développement optimal de leurs programmes de recherche et la progression de leurs carrières). Depuis septembre 2008, L. Villanueva et L. Bourgeois disposent d'un poste d'électrophysiologie adapté, et leurs recherches concernant les influence corticales sur le complexe trigéminal chez le rat progressent de façon tout à fait remarquable. Par ailleurs, L. Villanueva s'implique pleinement dans les réunions scientifiques de l'équipe 10, et son apport aux autres thématiques de recherche est toujours très positif. Il jouit d'une très bonne réputation internationale (cf ci-dessus, ses activités à l'EFIC), et son dynamisme est illustré par sa volonté (et ses succès en la matière) de développer des collaborations internationales (Belgique, Chili, Mexique). Enfin, L. Villanueva a été choisi à l'unanimité par l'équipe 10.

L'intégration est donc pleinement effective, et les deux ans à venir permettront à L. Villanueva d'asseoir complètement son « leadership » de l'équipe 10, M. Hamon souhaitant y rester en tant que chercheur émérite.

Equipe 11

Nous avons lu avec attention les remarques du comité et avons noté en particulier que notre projet a été perçu comme trop vaste et pas assez approfondi, et nos recherches pas mises convenablement en valeur.

Avant tout, nous aimerions revenir sur deux décisions qui ont récemment modifié l'organisation de l'équipe et l'équilibre du projet initialement formulé, l'arrivée de Joël Prémont et le départ de Claudine Laurent. L'accueil dans l'équipe de Joël Prémont a été décidé en septembre 2008 au moment de la soumission du projet. L'urgence nous a probablement privé du temps nécessaire à l'intégration complète de son thème de recherche dans le projet déposé. Depuis son arrivée effective, nous avons modifié notre approche afin d'intégrer complètement son activité au sein de notre groupe.

Par ailleurs, la décision de Claudine Laurent en janvier 2009, de ne pas poursuivre son association à notre équipe, nous a permis de limiter la diversification de notre activité, en accord avec les remarques du Comité.

Comme ce dernier nous le suggère, nous recentrons actuellement notre projet sur nos questions principales, à savoir quels sont les rôles i) des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} et 5-HT_{2C} (responsables de l'autorégulation du système 5-HT) et ii) du récepteur TrkB du BDNF, dans la physiopathologie des troubles anxio-dépressifs. Il est bien établi dans la littérature que, aussi bien les systèmes sérotoninergiques que neurotrophiques, et leurs interactions, sont impliqués dans les pathologies qui nous intéressent. Ces questions sont approfondies grâce à des modèles murins pertinents. Par exemple, afin de savoir si les composés qui agissent sur les systèmes neurotrophiques ou sérotoninergiques passent par des mécanismes d'action communs, l'étude du récepteur TrkB sera menée à bien grâce aux outils développés par Joël Prémont. La collaboration qu'il poursuit avec une équipe de chimistes à Strasbourg nous permet de disposer de modulateurs et ligands de TrkB tout à fait originaux (et uniques) et dont l'intérêt est évident dans la perspective d'une approche thérapeutique innovante.

Nous pensons effectivement que nous avons les moyens de développer une recherche approfondie dans notre axe de recherche grâce à l'association des compétences complémentaires et reconnues internationalement de Joël Prémont en biologie cellulaire, de Raymond Mongeau, en matière d'analyse comportementale, et de Laurence Lanfumey, en électrophysiologie et pharmacologie.

L'association de nos compétences et notre intégration dans le centre nous permettront de développer encore plus nos recherches translationnelles (avec, en particulier, Frédéric Rouillon dans le domaine de la dépression). La synergie ainsi réalisée aura un effet positif sur le niveau des publications. C'est notre objectif.

Ainsi que le rapport du Comité le souligne, notre projet, dans toutes ses composantes, a été évalué favorablement à plusieurs reprises (CEE, MILDT, PNR INSERM, associations : FRC, IREB), ce qui nous vaut de bénéficier de contrats, notamment sur des programmes translationnels au sein même du centre (avec les équipes 1 et 3). En particulier, l'Europe nous soutient régulièrement depuis le 4^e plan cadre (1996), avec des contrats dont L. Lanfumey a été soit partenaire (FP5, FP7) soit coordinateur (FP4, FP6).

Il a été noté que notre activité de formation a permis aux plus anciens de nos doctorants (dans le cadre du dernier quadriennat) de s'intégrer durablement dans la vie professionnelle. Il en est de même d'ailleurs pour les étudiants formés auparavant.

Enfin, parmi les 10 meilleures publications de l'équipe depuis 4 ans, il est vrai qu'un tiers est issu de collaborations. En réalité, ceci reflète le principe et la vitalité des consortiums que nous avons contribué à développer ces dernières années dans le cadre des contrats avec la Communauté Européenne. A titre indicatif, les nombres H de L Lanfumey: 29, J. Prémont: 34 et MH. Thiébot: 29, sont tout à fait honorables, et l'enrichissement de nos compétence nous permettent d'envisager des contributions encore plus ambitieuses dans un proche avenir.

5. Analyse de la vie de l'unité

« Il n'y a pas de correspondant de formation « local » sur le site. »

C'est Maurice Nakache, notre secrétaire général, qui coordonne les demandes de formation sur le site. A titre indicatif, lors de la première année du centre 38 formations ont été suivies par 25 personnes (2 étudiants boursiers, 5 CDD techniciens, 2 IATOS, 2 AI, 1AT, 6T, 1IE, 1IR, 2 CR, 2DR).

« à l'heure actuelle, il n'existe pas de règlement intérieur du centre sauf sur certaines plateformes ». la question du règlement intérieur n'a pas été soulevé lors de la visite l'aurait-elle été que le dit règlement intérieur aurait été fourni aux évaluateurs (cf annexe).

« il existe peu ou pas d'interaction humaine entre les équipes (peut-être dû au fait qu'ils sont répartis sur plusieurs sites) ».

Et « les étudiants souffrent d'un manque de structures et de locaux leur permettant ...de créer une vie étudiante dynamique... une formation aux techniques utilisées par les plateformes du centre fait également partie de leur attente »

Il est vrai que la localisation actuelle sur deux sites ne simplifie pas la vie d'un centre comme le nôtre. Il existe cependant deux types de conférences mensuelles (toutes les semaines du centre, tous les mois et les jeudi de la CMME, celles-ci plus ciblées sur la formation), les journal club et progress reports pris en charge par un étudiant et un chercheur, toutes les deux semaines, la journée annuelle du centre le 3eme vendredi de novembre, la journée des nouveaux entrants fin janvier début février pendant laquelle tous les nouveaux entrants, de l'étudiant en M2 au responsable d'équipe présentent leurs projets. Des réunions de formation par les responsables des plateaux techniques ont lieu annuellement ce qui permet aux étudiants et aux nouveaux arrivants d'être au courant des possibilités du centre en terme d'expérimentation. Un livret du nouvel entrant est également remis (cf annexe). Les étudiants (et tous les personnels) ont accès à la cafétéria du centre où la plupart d'entre eux déjeunent tous les jours ainsi que plusieurs chercheurs. Depuis cette année (mais le centre n'a qu'un an et demi), ils bénéficient d'un financement de 3 k€ par an pour la vie étudiante. Un des projets à l'étude est l'invitation d'un scientifique de haut renom qui viendrait passer trois jours sur le centre et qui serait entièrement pris en charge par les étudiants afin qu'ils se renseignent sur son parcours scientifique et ses choix.

6. Conclusions

Nous remercions le comité pour son évaluation globalement positive de notre centre et de la grande majorité des équipes qui le composent. Nous prendrons en compte les commentaires qui nous permettront d'améliorer encore la qualité de nos recherches et surtout la visibilité du centre et son impact au niveau international de la manière suivante :

« Plateaux techniques et équipements à la fine pointe de la technologie »

Nous sommes impressionnés par la performance d'évaluation du comité de viste en ce qui concerne les plateaux techniques et le parc d'équipement du centre puisque le format de la visite n'a pas permis une visite complète de celui-ci, à part le chantier de l'IRM 3T, le centre dévaluation et de recherche clinique et une toute petite partie des plateaux d'imagerie cellulaire et d'expérimentation animale. La jouvence des équipements est bien entendu un des points importants que nous devons constamment traités lors de chaque appel d'offres.

Dans le cadre du développement des plateaux techniques du Centre, déjà amorcé avec la mise en place des plateaux d'exploration fonctionnelle du petit animal, de tri cellulaire et de protéomique, la prochaine étape est la mutualisation et l'enrichissement des appareils de génotypage et de séquençage des différentes équipes, afin de faciliter l'essor de la génomique fonctionnelle autour d'un seul plateau technique intégré et automatisé de biologie moléculaire. Ce plateau technique sera en interface avec le Centre de Ressources Biologique (tumeurs cérébrales, neuropathologie, lymphocytes immortalisés et plasma de patients schizophrènes, toxicomanes ou dépressifs, ou post AVC) et réalisera à haut débit et avec des standards de haute qualité les extractions d'ADN et d'ARN des cohortes (population/cas témoin en addiction, trouble du comportement alimentaire, dépression) et collections,

« Difficulté à recruter des scientifiques jeunes compétitifs pouvant prendre la relève »

L'aspect démographique n'est certainement pas à négliger et se pose dans la plupart des structures de recherche française, étant donné la difficulté actuelle des concours de recrutement chercheurs. Les équipes du centre ont quand même recruté trois chargés de recherche (eq 2, 6 et 10), 1 MCU (eq 4) et surtout 3 PUPH (eq 1 et 3) dans les quatre dernières années et il n'y a pas de raison de penser que cette dynamique diminue dans les prochaines années.

	Age (mean±SD)			
	2010	2014		Δ
CR :	48,2± 9,4 (15)	50,8± 8,8 (14)	-1	
DR:	59,0± 5,0 (16)	59,3± 3,8 (9)	-7	
MCU/MCUPH:	45,7±16.0 (3)	42,5± 1,5 (2)	-1	
PH:	51.5±10.4 (19)	46.5± 2.9 (18)	-1	
PU/PUPH:	58,0± 8,3 (22)	58,5± 5,2 (17)	-4	
TR:	45.0±10.6 (17)	46,0± 9.6 (15)	-2	
IR:	48.5±10,3 (10)	50.4± 9,2 (8)	-4	

« il manque une vision à long terme pour certains thèmes de recherche » et « projets non rassembleurs et trop dispersés »

Il aurait été plus opérationnel de citer les thèmes et projets ciblés pour une réponse précise. On peut cependant indiquer que la politique d'intégration des équipes dans le centre est menée à long terme en fonction des objectifs affichés dans trois grands domaines :

-Epigénétique en psychopathologie

- Vieillesse, accidents vasculaires cérébraux et démences

- Approches systémiques pour définir de nouveaux marqueurs et de nouvelles cibles pharmacologiques

c'est en fonction du premier thème que l'équipe de Ph Gorwood vient de rejoindre le centre. Et d'autres recrutements sont envisagés à court terme.

C'est en fonction du deuxième, qu'un axe thématique prioritaire de l'Université a été défini (coordonateur J. Epelbaum et AM Ergis) et qu'un PHRC national, lancé à l'initiative du centre, a été obtenu sur la recherche de biomarqueurs dans la maladie d'Alzheimer cette année. C'est aussi en fonction de ce deuxième axe que nous souhaitons mettre en place une structure de recherche préclinique sur les accidents vasculaires cérébraux, complémentaire de la recherche clinique sur cette thématique.

Enfin, une interaction plus forte sera développée entre les équipes dans les analyses systémiques en génomique protéomique et transcriptomique avec l'expertise clinique et épidémiologique également présente sur le centre.

« équipes inégales »

Pour que l'excellence existe, l'inégalité est indispensable... Ce point sera traité en fonction des notations attribuées par l'AERES.

« le niveau des publications dans des revues avec un facteur d'impact élevé est insuffisant »

Augmenter le facteur d'impact est un processus de longue haleine qui est déjà engagé dans notre centre. Ce n'est pas le seul index bibliométrique à prendre en compte. Le nombre de citations en est un autre. La reproductibilité des résultats publiés nous paraît également à prendre en compte et, dans notre domaine l'intérêt pour les malades et la société est certainement le gold standard.

Recommandations.

Rassemblement ou restructuration d'équipes

Nous travaillons sur ce point.

Recrutement de jeunes équipes

Recruter de jeunes équipes, selon les recommandations du comité est la vie naturelle d'un centre comme le nôtre. Ceci sera certainement plus facile lorsque nous disposerons de locaux réaménagés dans le bâtiment de la rue de la Glacière. Il est cependant clair que notre centre, même dans les conditions déplorables qui sont les nôtres, reste attirant. Ainsi, après audition par notre conseil de centre, une demande de contrat avenir sera déposée cette année par Zsolt Lenkei ce qui renforcera notre impact dans la biologie cellulaire des récepteurs d'intérêt en psychiatrie par des techniques d'imagerie à la fine pointe de la technologie.



Jacques EPELBAUM, *Dr Es Sci*
Directeur
Centre Psychiatrie & Neurosciences
UMR 894 Inserm
Faculté de Médecine, Université Paris Descartes
tel: 331 (0) 40 78 92 82
e-mail: jacques.epelbaum@inserm.fr