



HAL
open science

Centre d'études d'agents pathogènes et biotechnologies pour la santé

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Centre d'études d'agents pathogènes et biotechnologies pour la santé. 2010, Université Montpellier 1 - UM1, Université Montpellier 2. hceres-02032320

HAL Id: hceres-02032320

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032320>

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 de l'AERES sur l'unité :
Centre d'études d'agents pathogènes et
biotechnologie pour la santé
Sous tutelle des établissements et
organismes:

Université de Montpellier 1, Université de Montpellier 2,
CNRS

Mai 2010



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :
Centre d'études d'agents pathogènes et
biotechnologie pour la santé
Sous tutelle des établissements et
organismes

Université de Montpellier 1, Université de Montpellier 2,
CNRS

Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mai 2010



Unité

Nom de l'unité: Centre d'études d'agents pathogènes et biotechnologie pour la santé (CPBS)

Label demandé: UMR CNRS

N° si renouvellement : UMR5236

Nom du directeur : M. Christian DEVAUX

Membres du comité d'experts

Président:

M. Jean DUBUISSON, Institut Pasteur de Lille

Experts:

Mme. Carine VAN LINT, Université Libre de Bruxelles, Belgique

Mme Eliane MEURS, Institut Pasteur, Paris

M. Michel DESMADRIL, Université d'Orsay

M. Alain BAULARD, Institut Pasteur de Lille

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

M. Jérôme ESTAQUIER, Centre Henri Mondor, Créteil (CoNRS)

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES:

M. Yves GAUDIN

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

Mme Evelyne JOUVIN-MARCHE (DSA, INSB, CNRS)

Mme Ghislaine GIBELLO (Déléguée régionale, DR13, CNRS)

M. Jacques MERCIER (Vice-Président Université Montpellier-1)



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite:

Le comité a visité le laboratoire les 28 et 29 janvier 2010 dans les locaux de l'Université de Montpellier. L'un des experts n'a pu y participer pour des raisons de santé et avait transmis préalablement son rapport au président du comité. La visite a été bien préparée grâce à un document détaillé fourni à l'avance à l'ensemble des membres du comité. Ce document incluait une partie bilan d'activité de chacune des équipes constitutives, un document bilan global sur la période 2007-2010, et un document projet pour la période 2011-2014. La visite a commencé le 28 janvier par une présentation du directeur en présence des autres membres de l'Unité et s'est poursuivie par les présentations des chefs d'équipe. Le comité a eu le temps d'adresser un certain nombre de questions après chacune des présentations. Le 29 janvier, le comité a pu rencontrer (i) les chercheurs, (ii) les post-doctorants et doctorants, (iii) le personnel ITA/IATOS. L'ensemble du comité a ensuite pu rencontrer l'équipe de direction puis les représentants des tutelles avant de se réunir à huis clos pour délibérer. Le déroulement de la visite dans sa globalité a été jugé excellent.

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

L'unité UMR 5236 (Centre d'études d'agents Pathogènes et Biotechnologie pour la Santé ou CPBS) a été créée en 2007 et demande un renouvellement dans le cadre du quadriennal 2011-2014. Il s'agit d'une unité CNRS en partenariat avec l'Université (Montpellier 1 et 2) dont les activités de recherche sont axées sur l'étude d'agents infectieux (virus et bactéries) et le développement de molécules anti-infectieuses. Il y avait au départ 11 équipes localisées sur trois sites différents. Une réorganisation d'équipes a eu lieu depuis la création en 2007 et l'unité propose aujourd'hui une structuration en 9 équipes dans le cadre de son renouvellement. Les équipes sont actuellement dispersées sur plusieurs sites, mais elles devraient se regrouper au cours de l'année 2010 dans un bâtiment unique dont la construction et les aménagements se terminent.

- Equipe de Direction:

Cette unité est dirigée par Christian Devaux assisté par un Directeur Adjoint (Stephan Köhler) ainsi qu'une IE (Nathalie Pasqualini) pour la partie administrative. La direction est également assistée d'un comité des responsables d'équipes.



- Effectifs de l'unité : (sur la base du dossier déposé à l'AERES):

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	5	4
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	19	18
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	6	3
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	14,2	14,2
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	2	1
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier bilan de l'unité et formulaire 2.7 du dossier projet de l'unité)	12	11
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	16	14

2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global:

Malgré les conditions difficiles liées à son implantation sur plusieurs sites, cette unité présente un bon niveau de production scientifique aussi bien en terme de publications que de valorisation de ses résultats. De façon globale, le projet de cette unité est structurant et s'intègre bien dans le tissu de recherche local et national. L'installation du CPBS dans un nouveau bâtiment dans le courant de l'année 2010 offre une nouvelle opportunité pour son fonctionnement global. De plus, l'accueil de nouvelles équipes, prévu au cours des deux années à venir, devrait également donner une dynamique supplémentaire au projet du CPBS. Enfin, le directeur d'unité possède un bon sens du management. Il faudra cependant qu'il veille au renforcement des équipes les plus fragiles. De façon globale, l'avis du comité sur cette unité est favorable.

- Points forts et opportunités:

Après avoir vécu sur trois sites différents, les équipes du CPBS vont enfin se retrouver dans un seul bâtiment nouvellement construit. Cette nouvelle localisation offre une nouvelle opportunité aux équipes constituantes de cette unité. En effet, l'aboutissement du projet d'infrastructure va offrir, dès les mois qui viennent, une meilleure dynamique d'interactions, le développement de nouveaux projets, ainsi que des possibilités d'accueil de nouvelles équipes. L'unité a d'ailleurs anticipé ce déménagement en lançant un appel d'offre international pour l'accueil de nouvelles équipes (potentiellement 4 d'ici la fin 2011). De plus, l'intégration du CPBS au sein de l'infectiopôle Sud montre également une volonté de s'intégrer dans une structuration nationale de la recherche dans le domaine des maladies infectieuses. Le développement d'une plateforme de biosécurité de niveau NSB3 (CEMIPAI) permettant le criblage de molécules anti-infectieuses prévue dans un futur proche devrait également offrir une attractivité supplémentaire pour l'installation de nouvelles équipes. Enfin, le regroupement sur un site unique des Laboratoires CPBS, CRBM et IGMM dans le cadre du regroupement futur dans un institut unique offre une opportunité scientifique supplémentaire aux équipes du CPBS. On peut noter une production globale de qualité et une visibilité internationale de quelques uns de ses chercheurs ainsi que des thématiques innovatrices. On peut également constater une bonne politique de valorisation de la recherche au sein de l'unité. En effet, un total de 9 brevets ont été déposés. De plus,



L'unité a incubé une start up et hébergé un laboratoire coopératif issu d'une collaboration entre le CNRS et un partenaire industriel.

- **Points à améliorer et risques:**

D'un point de vue général, la visibilité internationale de l'unité est à améliorer afin qu'elle se montre plus attractive. Bien que les travaux de certaines équipes soient reconnus au niveau international, aucun chercheur n'est impliqué dans des projets de l'Union Européenne. On peut également constater une faiblesse importante à attirer des post-doctorants français et étrangers. Ceci est probablement lié à l'installation de l'unité dans des bâtiments vétustes, ainsi qu'à la dispersion des équipes sur trois sites différents. Nous espérons que l'installation dans un nouveau bâtiment au cours de l'année 2010 rendra cette unité beaucoup plus attractive. La petite taille de certaines équipes les rend potentiellement fragiles. La direction limite la surface des locaux disponibles pour chaque équipe. Pour cela, elle impose une règle restreignant l'effectif maximal d'un groupe à 8 personnes. Ceci est susceptible de limiter le développement de certains projets. Enfin, certaines synergies potentielles entre équipes ne sont pas suffisamment exploitées.

- **Recommandations au directeur de l'unité:**

Il est important de profiter de l'intégration dans les nouveaux locaux pour renforcer ou créer plus d'interactions entre les équipes. Il faudra également veiller à ce que les sujets de recherche de certaines équipes actuelles ainsi que des nouvelles équipes soient en cohérence avec les thématiques de l'unité. Nous suggérons également au directeur de renforcer les équipes les plus fragiles. Enfin, nous suggérons d'explorer toutes les possibilités qu'offre l'Union Européenne dans le soutien financier de la recherche.

- **Données de production:**

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

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	22
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	NA
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	100%
Nombre d'HDR soutenues	1
Nombre de thèses soutenues	13



3 • Appréciations détaillées:

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production:

Le CPBS développe une recherche dans le domaine des maladies infectieuses et plus particulièrement dans les domaines de la virologie et de la bactériologie. En effet, un certain nombre d'équipes de cette unité ont pour objectifs d'étudier au niveau moléculaire et cellulaire la réplication de rétrovirus (HIV, MLV et HTLV-1), et d'étudier les interactions entre certains virus et l'immunité innée. Les équipes s'intéressant aux bactéries travaillent essentiellement sur le modèle *Brucella*. Ces équipes étudient la réponse immunitaire et la pathogénèse. Une autre thématique de l'unité consiste à développer de nouvelles molécules anti-infectieuses et à comprendre certains mécanismes de résistance aux antibiotiques. Certains résultats obtenus par des membres de l'unité peuvent être considérés comme pionniers dans leur domaine. C'est le cas notamment de la caractérisation du processus d'autophagie induit par le VIH ainsi que des études de la transcription antisens chez les rétrovirus. L'unité a également été à l'origine de la première description du virulome de *Brucella*.

Nous constatons un bon niveau de publications avec un total de 172 publications dans des revues à comité de lecture, dont 83 issues directement de l'unité. Un grand nombre de ces articles sont publiés dans des revues spécialisées de bon ou très bon niveau : *Blood* (3, dont 1 issue de l'unité), *Cancer Res.* (1), *AIDS* (1), *J. Immunol.* (1, issue de l'unité), *J. Virol.* (4, dont 1 issue de l'unité), *Cell Microbiol.* (3, dont 1 issue de l'unité), *Oncogene* (3), *Nucleic Acid Res.* (6, toutes issues de l'unité), *RNA* (1, issue de l'unité), *Dev. Biol.* (1), *J. Mol. Biol.* (4, dont 1 issue de l'unité), *J. Cell Sci.* (2, issues de l'unité), *Infect. Immun.* (11, dont 9 issues de l'unité), *J. Med. Chem.* (1, issue de l'unité), *Proteomics* (3, toutes issues de l'unité), *J. Bacteriol.* (2), *Antimicrob. Agents Chemother.* (5, toutes issues de l'unité), *Biochemistry* (4, dont 3 issues de l'unité), *Virology* (4, dont 3 issues de l'unité), *J. Gen. Virol.* (5, dont 2 issues de l'unité), *Retrovirology* (10, dont 6 issues de l'unité), *Proteins* (1), *Autophagy* (4, dont 3 issues de l'unité),... On peut également compter une publication dans une revue générale prestigieuse (*J. Clin. Invest.*, issue de l'unité) ainsi que quelques publications dans d'autres revues générales: *EMBO J* (2), *PNAS* (2), *EMBOrep.* (1), *J. Biol. Chem.* (11, dont 6 issues de l'unité), *Mol. Cell. Biol.* (1), *PloS ONE* (1, issue de l'unité). Il est à remarquer que cette unité se soucie également de la valorisation de ses résultats. En effet, 9 brevets sont rapportés dont 4 sont actuellement exploités. De plus, l'unité a incubé une start up et hébergé un laboratoire coopératif issu d'une collaboration entre le CNRS et un partenaire industriel.

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

L'unité accueille actuellement 11 étudiants en thèse pour 22 chercheurs. De plus, 13 thèses ont été défendues au cours du contrat quadriennal précédent. Le nombre de post-doctorants est par contre très faible. On ne compte en effet que 3 post-doctorants actuellement présents dans l'unité et seulement 6 post-doctorants ou chercheurs invités ont séjourné dans le CPBS au cours du quadriennal précédent. De façon générale, l'attractivité internationale de l'unité est faible. Cette situation est peut-être associée à la vétusté des locaux ainsi qu'à l'éparpillement des équipes sur plusieurs sites. Elle pourrait s'améliorer avec l'installation dans un nouveau bâtiment. Le directeur de l'unité est conscient de ce problème et essaie de développer de nouvelles mesures pour attirer de jeunes chercheurs, notamment en recrutant de nouvelles équipes dans le cadre de l'installation dans le nouveau bâtiment. Il a également initié un partenariat avec la Chine dans ce sens. Quelques projets de type PICS (en collaboration avec l'Espagne, l'Angleterre ou le Québec) ainsi qu'un projet avec l'Allemagne devraient également renforcer les collaborations avec l'étranger. On peut cependant regretter le manque d'implication des membres de l'unité dans des projets de l'Union Européenne qui permettraient d'offrir un plus grand éventail pour l'accueil de jeunes chercheurs. Au niveau national, l'unité est intégrée dans le cadre du RTRS Infectiopôle Sud impliquant également les sites de Marseille et Nice. Il fait également partie du pôle de compétitivité EuroBioMed.

Un grand nombre de projets sont soutenus par des ressources propres. Les membres de l'unité ont été actifs pour l'obtention de financements de l'ANRS et de Sidaction. D'autres soutiens financiers ont également été obtenus auprès de l'ANR, l'ARC, la LRCC, le CNRS, la FRM,... Des collaborations industrielles sont également rapportées. Au total, ces rentrées financières représentent environ 50% des crédits de l'unité. Le développement de nouvelles thématiques hors HIV devrait offrir la possibilité d'obtenir davantage de contrats de type ANR qui exclut le soutien aux projets finançables par l'ANRS. En plus de la valorisation par le dépôt et l'exploitation de brevets, un partenariat



industriel fort a récemment permis d'engager 10 jeunes scientifiques. Enfin, deux étudiants issus de cette unité ont créé une start up dans le domaine de la recherche de nouveaux antibiotiques.

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

La stratégie d'organisation scientifique des équipes ainsi que les propositions d'accueil de nouvelles équipes montrent de façon globale une bonne vision scientifique de la direction de l'unité ainsi qu'un souci de maintien, voire d'amélioration, de la qualité des productions scientifiques. De même la réunification des équipes en un seul bâtiment indique que le directeur d'unité possède un bon sens du management. On peut cependant regretter que la direction limite la surface des locaux disponibles pour chaque équipe en autorisant un maximum de 8 personnes par groupe. Ceci est susceptible de limiter le développement de certains projets. Les discussions avec le personnel (ITA, Etudiants et Chercheurs) ont fait apparaître une bonne cohésion et une bonne ambiance au sein de cette unité, ce qui est remarquable compte tenu de sa dispersion géographique.

Le projet, en cours, d'accueillir de nouvelles équipes au sein du CPBS est ambitieux. En fonction de la qualité des équipes qui seront accueillies, cela devrait amener une dynamique nouvelle au sein de cette unité. A moyen terme, cela devrait également augmenter l'attractivité nationale et internationale du CPBS. Le projet CEMIPAI de plateforme de criblage en laboratoire de niveau de sécurité biologique de type NSB3 devrait également offrir l'opportunité de rendre l'unité plus attractive.

- **Appréciation sur le projet:**

Le CPBS propose de poursuivre ses recherches dans le domaine des maladies infectieuses sur 3 axes d'activité : virologie, bactériologie et pharmacologie. En plus des sujets de recherche actuellement développés, cette unité a l'ambition de renforcer sa visibilité en attirant 4 nouvelles équipes de recherche travaillant dans le domaine de maladies infectieuses à l'exclusion de la parasitologie et de la rétrovirologie. De façon globale, le projet de cette unité est structurant et s'intègre bien dans le schéma local et national d'organisation de la recherche. Il faut cependant noter que la petite taille de certaines équipes les rend fragiles, à la fois scientifiquement et humainement.



4 • Analyse équipe par équipe

Equipe 1: Autophagie et infection

Responsable de l'équipe: Mme Martine BIARD-PIECHACZYK

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

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	0	0
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	2	2
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	1	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	1	0.8
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 bilan de l'unité et formulaire 2.7 du dossier projet de l'unité)	1	2
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	1	1

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production:

L'objectif principal de cette équipe, au cours du quadriennal précédent, était d'étudier l'autophagie dans le contexte des interactions hôte-pathogène. Cette équipe a démontré qu'indépendamment de l'infection par le VIH, la fusion entre la protéine d'enveloppe et des lymphocytes T CD4 non infectés ou des lignées cellulaires induit un processus d'autophagie. Cependant, aucune autophagie n'est déclenchée dans les lignées de type monocyte/macrophage ainsi que dans les lymphocytes T CD4 infectés. Les membres de cette équipe proposent que l'autophagie représente un mécanisme majeur responsable de la pathogenèse induite par le VIH. De façon intéressante, des données croissantes indiquent également un rôle majeur de l'autophagie dans le contexte d'autres infections et montrent que les agents pathogènes peuvent détourner l'autophagie pour leur propre survie.

Cette équipe a publié 20 articles dont 11 issus de l'équipe et parmi ceux-ci, un article publié dans J. Clin. Invest. a été très cité et représente une avancée majeure de l'équipe. La responsable d'équipe a été invitée à plusieurs congrès internationaux (dont 2 Gordon conferences).

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

L'attractivité de cette équipe l'a conduite à recruter une jeune chercheuse auprès du CNRS. Cette équipe a montré sa capacité à obtenir des crédits de recherche. En effet, elle a obtenu plusieurs financements (ANRS, Sidaction, Aventis). De plus, cette équipe a développé plusieurs collaborations nationales et internationales.



- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet:**

Cette équipe est de petite taille mais la gouvernance est bonne.

- **Appréciation sur le projet:**

Le projet vise à poursuivre les travaux sur le rôle de l'autophagie dans la pathogenèse de l'infection par le VIH. Il s'inscrit naturellement dans la suite des observations originales faites par l'équipe. Il s'agit d'une nouvelle voie très intéressante. Le projet est ambitieux, dans un domaine émergent mais qui devient très compétitif à la suite des travaux publiés par l'équipe.

- **Conclusion:**

- **Avis:**

Il s'agit d'une excellente équipe ayant publié des résultats majeurs au cours du dernier quadriennal, ce qui a ouvert une nouvelle voie de recherche sur le VIH. Le projet s'appuie fort logiquement sur les acquis de l'équipe pour poursuivre cette recherche d'excellence.

- **Points forts et opportunités:**

-Equipe leader dans le domaine de l'autophagie et du VIH.

-Bonne capacité à obtenir des financements d'origines diverses (ANRS, Sidaction, Aventis).

-Equipe apparemment soudée et motivée.

- **Points à améliorer et risques:**

Equipe de taille trop petite par rapport à l'ambition du projet.

- **Recommandations:**

Renforcer les collaborations pour la réalisation des projets.



Equipe 2 : Retroviruses assembly and replication

Responsable de l'équipe : Mme Marylène MOUGEL

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

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

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production:

Les travaux effectués durant le dernier quadriennal ont porté sur l'étude des mécanismes requis pour l'assemblage de la particule rétrovirale et plus particulièrement sur le mécanisme de l'encapsidation du génome nécessaire à la production de virus infectieux. Plus spécifiquement, cette équipe a démontré que la dimérisation de l'ARN viral est couplée à la transcription de cet ARN et à son export nucléaire. Il a également été montré que les ARN viraux épissés et certains ARN cellulaires sont spécifiquement encapsidés dans des particules infectieuses en plus de l'ARN génomique. Les membres de cette équipe ont également identifié un nouveau rôle de la protéine de nucléocapside du VIH-1 dans le contrôle temporel de la transcription inverse. Cela fait d'eux une équipe leader dans ce domaine. Le comité a apprécié la production soutenue et de qualité de cette équipe. Seize publications sont rapportées dont 10 directement issues de l'équipe. Parmi celles-ci, 3 apparaissent dans NAR, 1 dans RNA et 1 dans J. Mol. Biol.

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

La responsable d'équipe a reçu plusieurs invitations dans des manifestations scientifiques nationales. Un maître de conférence de l'université de Bordeaux a rejoint l'équipe et trois post-doctorants y ont séjourné. Enfin, plusieurs financements ont été obtenus au cours du quadriennal (ANRS, Sidaction, ACI/ANR,...).

- Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet:

La responsable d'équipe est dynamique et fait preuve de leadership.



- **Appréciation sur le projet:**

Le programme quadriennal proposé poursuit la même thématique centrée sur les mécanismes moléculaires nécessaire à une encapsidation efficace et spécifique de l'ARN viral dans les particules en cours d'assemblage sur deux modèles rétroviraux (MLV et HIV). Il s'agit d'un projet solide et bien conçu dont on peut anticiper la faisabilité et une bonne progression. Le comité a apprécié le caractère original et évolutif de la thématique de recherche.

- **Conclusion:**

- **Avis:**

Cette équipe a obtenu des résultats originaux.

Le projet est pertinent et mérite d'être poursuivi.

- **Points forts et opportunités:**

-Leadership dans le domaine.

-Originalité de la thématique.

-L'équipe a su trouver une niche intéressante et porteuse.

-Dynamisme de la responsable de l'équipe.

- **Points à améliorer et risques:**

-Equipe de petite taille.

-La taille de l'équipe est sous-dimensionnée par rapport à son projet.

- **Recommandations:**

Une synergie avec l'équipe 3 pourrait s'avérer bénéfique. Le comité recommande de renforcer les interactions entre les équipes 2 et 3.



Equipe 3: Molecular host-pathogen interactions

Responsable de l'équipe : Mme Laurence BRIANT

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

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

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production:

Un des axes prioritaires de cette équipe concerne l'étude du rôle fonctionnel de la protéine de capsid du VIH1 (CAp24) au cours des étapes précoces de l'infection. Les membres de cette équipe ont démontré que l'inhibition de phosphorylation de CAp24 altère d'une part l'assemblage et/ou la stabilité des capsides virales et d'autre part inhibe l'infectiosité virale et la transcription inverse du génome du VIH. Ces résultats sont un préalable à l'analyse des relations existant entre les propriétés structurales des cores viraux, régulées en particulier par la phosphorylation de CAp24, et les processus précoces de l'infection par le VIH impliquant particulièrement le trafic intracytoplasmique des complexes viraux et la transcription inverse du génome viral. L'équipe a également caractérisé l'activité anti-VIH de la protéine UNG2 contrecarrée au cours de l'infection par la protéine virale Vpr. A noter que l'équipe a également développé un projet de recherche sur le Chikungunya. La production globale est bonne avec une évolution positive des publications au cours de la dernière année (1 NAR et 1 Virology en 2009). Au total, sur 25 publications rapportées, 5 ont porté sur la thématique (2 Retrovirology et 1 Virology en plus des deux précédemment citées). A noter également plusieurs revues.

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

Plusieurs financements ont été obtenus (ANR, ANRS, Sidaction).

- Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet:

L'équipe a montré une certaine dispersion au cours du quadriennal précédent. En effet, deux thématiques non complémentaires sur le VIH ont été menées de front. De plus, un projet Chikungunya a été développé en parallèle.



- **Appréciation sur le projet:**

Le projet de l'équipe vise à poursuivre l'analyse de la fonction de deux protéines cellulaires pouvant être spécifiquement incorporées dans le virus VIH-1 : la kinase PKA, démontrée par l'équipe comme ayant un rôle dans les étapes précoces de l'infection et l'enzyme de réparation de l'ADN UNG2, démontrée par l'équipe comme ayant un rôle dans la transcription virale. Une partie intéressante du projet vise à étudier la contribution des PKA cellulaires et associées au virus et la contribution de la phosphorylation PKA-dépendante de la CAp24 dans les étapes post-entrée du cycle viral.

- **Conclusion:**

- **Avis:**

Globalement les projets sont porteurs et leur faisabilité semble bonne. Cette équipe a eu un niveau correct de production au cours du quadriennal précédent. Compte tenu de la taille de l'équipe, l'arrêt de la thématique Chickungunya constitue une bonne décision.

- **Points forts et opportunités:**

- La thématique sur la PKA est très originale et prometteuse.
- La collaboration avec l'équipe 9 a été fructueuse.
- Bon niveau de financement auprès de l'ANRS.

- **Points à améliorer et risques:**

Le comité a noté un risque de dispersion. De façon générale sur le VIH, la thématique sur l'editing faisant face à une forte compétition au niveau international, le comité estime que le projet UNG2 est risqué, compte tenu de l'investissement humain consacré au sein de l'équipe. Une collaboration rapprochée avec l'équipe 2 serait souhaitable.

- **Recommandations:**

Le comité recommande de concentrer les efforts sur la thématique la plus originale (PKA). Une synergie avec l'équipe 2 pourrait s'avérer bénéfique.



Equipe 4 : Host-viruses interactions and innate immunity

Responsable de l'équipe : M. Nadir MECHTI

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

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

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production:

Cette équipe étudie la fonction de deux protéines cellulaires antivirales ISG20, et TRIM22, initialement clonées et caractérisées par le responsable de l'équipe. L'action antivirale de ISG20, a été démontrée par l'équipe dans l'infection à VIH et a été confirmée au niveau international pour d'autres infections virales telles que HCV et le virus Sindbis. En accord avec l'homologie de ISG20 avec la famille des protéines Rex DEDD de la levure qui sont impliquées dans le processing des ARNs 5S, rRNAs et snRNAs, l'équipe a maintenant montré la localisation de ISG20 dans les corps de Cajal, des sous-organelles nucléaires impliquées dans la maturation post-transcriptionnelle des snRNAs et snoRNAs, indiquant ainsi une nouvelle voie d'action antivirale au niveau du processing des ARNs. En ce qui concerne TRIM22, l'équipe a démontré son rôle répresseur dans la transcription du VIH, puis son rôle antiviral dans l'infection par le virus EMCV. Ces dernières études ont aussi conduit l'équipe à l'observation originale que RIG-I pourrait être un récepteur intracytosolique pour induire l'interféron en réponse à ce virus, en addition au récepteur MDA5, actuellement uniquement reconnu comme senseur d'EMCV. Sur un total de 13 publications, le responsable de l'équipe est premier ou dernier auteur sur 6 articles dont 2 dans J. Gen. Virol. et 1 dans Virology.

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

L'équipe montre des difficultés à recruter des jeunes chercheurs de niveau post-doctoral et doctoral. Au cours du quadriennal précédent, le responsable d'équipe a montré une bonne capacité à financer ses projets (ARC et ANRS). L'équipe a des collaborations fructueuses avec des groupes étrangers spécialisés en immunologie et oncogénèse. Néanmoins, au cours du dernier quadriennal, l'équipe n'a pas participé de façon active à la présentation de ses résultats sur la scène internationale.



- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet:**

La taille de l'équipe est très petite, d'autant plus qu'un des membres de l'équipe est très impliqué dans l'enseignement.

- **Appréciation sur le projet:**

Le projet principal pour la période 2011-2014 est de comprendre les mécanismes sous-jacents à l'existence de cellules T quiescentes, réservoirs du VIH, en examinant le rôle des facteurs de transcription FoxO. Ce projet fait suite à une observation originale de l'équipe montrant l'interaction de TRIM22 avec le facteur FoxO4. Les facteurs de transcription FoxO sont impliqués dans le contrôle de la croissance cellulaire et de l'inflammation en relation avec l'infection et la prolifération des lymphocytes. Le rôle particulier de FoxO4 est encore mal connu. Le groupe a des résultats préliminaires intéressants dans le cadre de l'infection par le VIH et aussi pour HTLV-1, montrant les interactions entre FoxO4, et Tat, et aussi entre FoxO4 et Tax qui se réguleraient par un jeu de dégradation réciproque, suggérant un mécanisme subtil de contrôle du provirus vers une infection productive ou latente.

- **Conclusion:**

- **Avis:**

-La taille de l'équipe la rend fragile.

-L'équipe n'a pas produit au maximum de ses capacités durant le quadriennal précédent.

-Le projet proposé est très intéressant.

- **Points forts et opportunités:**

-Le projet FoxO4, financé par l'ANRS, est novateur et ambitieux.

-Le projet est basé sur une bonne expertise de l'équipe.

-Les collaborations avec des équipes internes sur HTLV-1 et locales sur le VIH devraient porter leurs fruits.

- **Points à améliorer et risques:**

-L'équipe est fragile et elle doit améliorer la visibilité de son travail.

-La taille de l'équipe est sous-dimensionnée par rapport à son projet.

-Les modèles utilisés ne sont pas toujours physiologiquement appropriés.

- **Recommandations:**

Il est souhaitable que l'équipe valide ses observations dans des systèmes physiologiques d'infection qui pourront être mis en place dans la nouvelle structure NSB3 (L3).



Equipe 5 : HTLV-1 and leukaemia

Responsable de l'équipe : M.Jean-Michel MESNARD

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

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	0	0
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	3	4
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	0	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	0.8	0.8
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 bilan de l'unité et formulaire 2.7 du dossier projet de l'unité)	1	2
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	3

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production:

L'équipe avait précédemment caractérisé un nouveau gène du HTLV-1 (HBZ), le seul gène dont l'expression est contrôlée par transcription antisens à partir du LTR 3' et qui s'exprime dans toutes les cellules d'ATL. Dans la période quadriennale précédente, les travaux de l'équipe ont permis de démontrer que HBZ contrôle négativement l'expression des autres protéines virales. En interagissant avec des membres de la famille CREB/ATF, HBZ empêche leur recrutement sur le LTR 5' et de ce fait diminue la transcription des autres gènes viraux.

Le niveau de publication de cette équipe est très bon. Sur 15 publications mentionnées sur la thématique locale, neuf d'entre elles, dont 2 revues, font apparaître un membre de l'équipe en position clé, dont 2 JBC, 1 J Cell Sci ainsi qu'une revue dans Blood. Cette équipe a été rejointe par un chercheur qui travaillait sur les toxines et le trafic cellulaire. Ce chercheur a publié 9 articles dont 6 en premier ou dernier auteur. Ces 6 articles ont été publiés dans J. Biol. Chem. (2), NAR (1), J. Cell. Sci. (1), J. Virol. (1) et Virology (1).

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

Le responsable d'équipe a été lauréat du Prix FRM de la Région Languedoc-Roussillon-Rouergue. On note également une invitation dans un congrès international (Japon). De plus, le responsable d'équipe est président d'une commission au CNRS et est membre du comité éditorial de la revue Retrovirology. Cette équipe montre une très bonne attractivité. En effet, sa taille s'est accrue par l'arrivée de 3 chercheurs dont un recruté récemment. De plus, elle est soutenue par de nombreux contrats d'origines diverses (ANRS, ARC, INCA, PICS, ...). Enfin, de nombreuses collaborations avec des équipes étrangères se sont traduites par des publications.

- Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet:

Le chef d'équipe fait preuve de leadership et l'équipe montre un bon dynamisme.



- **Appréciation sur le projet:**

Les objectifs du projet sont en continuité directe avec les résultats obtenus durant le précédent quadriennal et visent à étudier la régulation des deux LTR (impliqués dans la production de Tax pour le LTR 5' et de HBZ pour le LTR 3') dans le cycle viral et surtout dans le développement des pathologies liées à une infection par HTLV-1. L'équipe étendra également ses travaux à d'autres virus tels que HTLV-2 et HIV-1 d'autant plus qu'une équipe collaboratrice canadienne a récemment montré que la transcription antisens existe aussi dans les cellules infectées par ces autres rétrovirus humains. La réalisation de ce projet sera facilitée par l'arrivée de trois chercheurs dont un récemment recruté ayant de fortes compétences dans le domaine du HTLV-1. La poursuite de ce projet porteur et bien conçu a été jugée pertinente par le comité.

- **Conclusion:**

- **Avis:**

- Très bonne équipe reconnue dans son domaine.

- Très bonne productivité scientifique.

- **Points forts et opportunités:**

- Trois chercheurs ont récemment rejoint cette équipe.

- Le responsable de l'équipe fait preuve de dynamisme et de leadership.

- L'équipe a été capable d'obtenir des financements.

- Thématique en pleine expansion sur laquelle le groupe a été pionnier.

- **Points à améliorer et risques:**

L'équipe a déjà atteint la taille maximale de 8 personnes. Selon les règles de l'Unité (voir plus haut), elle ne peut donc plus s'étoffer. Ceci va limiter le développement ultérieur de son projet.

- **Recommandations:**

Le comité n'a aucune recommandation particulière pour cette équipe.



Equipe 6 : Immunity and infection

Responsable de l'équipe : Mme Virginie Lafont

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet:

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

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production:

L'équipe étudie le rôle des cellules T non conventionnelles dans le contrôle de l'infection par la bactérie *Brucella Suis*. L'équipe a montré que les lymphocytes T Vgamma9Vdelta2 inhibent la multiplication intramacrophagique de *Brucella*. L'équipe a également montré que les lymphocytes NKT sont capables de présenter une activité cytotoxique envers les cellules infectées et inhibent le développement intramacrophagique de *Brucella*. L'originalité de ce projet vient de la mise en place d'un système in vitro utilisant des cellules dendritiques naïves ou des macrophages provenant de donneurs sains. Sur un total de 8 publications sur la thématique majeure de l'équipe, la responsable d'équipe en a signé 4 en dernier auteur (1 J. Immunol., 1 Eur. J. Immunol., 2 J. Leuc. Biol.)

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

La chef d'équipe a été invitée par Current Immunology Reviews pour être éditeur d'un numéro spécial sur les lymphocytes non conventionnels. L'équipe a accueilli un post-doctorant espagnol sur un programme d'échange en 2006. Le comité s'inquiète cependant sur la capacité à attirer des jeunes chercheurs. Enfin, l'équipe a été financée par un PEPS du CNRS et un crédit de l'institut de recherche scientifique sur les boissons (IREB).

- Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet:

La taille de l'équipe est trop petite pour un développement optimal des projets.

- Appréciation sur le projet:

Le projet de recherche basé sur les travaux précédents de l'équipe vise à étendre les études effectuées sur les cellules T Vgamma9Vdelta2 ainsi que sur les cellules iNKT dans la réponse anti-infectieuse. Les modèles infectieux choisis sont *Brucella* et *Coxiella*. Afin de caractériser plus précisément le rôle de ces lymphocytes non conventionnels dans la réponse anti-infectieuse, cette équipe propose d'étudier les mécanismes régulant leur activation ainsi que les



réponses biologiques induites. Ce projet bien qu'intéressant semble trop lourd par rapport à la taille de l'équipe. L'identification de glycolipides responsables de l'activation des cellules iNKT semble risquée au vu des échecs qu'ont essayés dans le passé des équipes de taille plus importante sur ce type de sujet.

- Conclusion:

- Avis:

Malgré sa petite taille, cette équipe a obtenu de bons résultats au cours du dernier quadriennal. Cependant, compte tenu de son effectif actuel, les projets abordés sont trop nombreux.

- Points forts et opportunités:

Modèle physiologiquement approprié.

Collaborations avec de très bonnes équipes dans le domaine.

- Points à améliorer et risques:

-L'équipe est minuscule.

-La taille de l'équipe est sous-dimensionnée par rapport à son projet.

-Les axes du projet sont trop nombreux.

-La complexité de certains projets (identification de glycolipides) a été sous-estimée.

- Recommandations:

L'équipe devrait se focaliser sur un seul axe de recherche parmi les trois proposés.

Equipe 7 : Bacterial pathogeny and anti-infectious strategies

Responsable de l'équipe : M. Stephan KÖHLER

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

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



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

En peu de temps (depuis 2005) l'équipe a acquis une expertise importante sur le pathogène *Brucella*. L'originalité de cette bactérie est sa capacité de persistance dans les phagosomes du macrophage. Le groupe s'intéresse à comprendre les mécanismes d'adaptation de la bactérie lors du passage de la forme extracellulaire à la forme intramacrophagique. Les outils utilisés sont pertinents : Tn5 mutagenèse, identification des gènes de virulence en modèle macrophage. Les efforts se sont d'abord concentrés sur le gène *rsh* impliqué dans la réponse au stress. Le groupe a élargi ses études sur le virulome obtenu en condition d'hypoxie. Des résultats obtenus ont permis au groupe de proposer des modèles intéressants d'adaptation de la bactérie à ce stress. L'équipe s'est également intéressée à la caractérisation d'une espèce nouvellement décrite de *Brucella* et en particulier à sa possible virulence pour l'homme. Les résultats obtenus n'ont pas permis de conclure à la pathogénicité de cet organisme pour l'homme mais sont néanmoins très intéressants car le comportement de cette bactérie dans l'animal de laboratoire est très différent de celui de son cousin *B. suis*. Depuis 2005, l'équipe a produit 16 publications sur la thématique locale dans des revues spécialisées. Parmi celles-ci, 12 font apparaître un membre de l'équipe en position clé, dont 5 *Infection & Immunity*, 2 *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2 *Proteomics* et 1 *Trends Microbiol.* De plus, l'équipe a déposé un brevet sur des inhibiteurs de l'histidinol deshydrogénase qu'ils projettent d'utiliser à des fins thérapeutiques.

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

L'équipe a développé un travail cohérent qu'elle a publié dans les revues phares de la discipline, ce qui lui donne certainement une aura claire aux yeux de la communauté des microbiologistes nationaux et internationaux. L'équipe forme ou a formé 2 étudiants en thèse et 1 en cotutelle. L'accueil d'un Post-doctorant qui sera financé par le projet ANR (2010-2012) va renforcer l'équipe et bénéficier à sa dynamique. Plusieurs financements ont été obtenus dont 1 ANR MIE en 2009 et un projet soutenu par le Ministère de la défense allemand qui souligne une bonne visibilité internationale.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet:**

Cette équipe de taille moyenne est bien organisée.

- **Appréciation sur le projet:**

Le projet se dessine dans une logique de continuité des résultats obtenus au cours de la période précédente d'une part, et dans l'élargissement des concepts mis en œuvre à un second pathogène (*M. tuberculosis*) d'autre part. Les trois projets présentés sont intégralement construits sur les résultats du précédent quadriennal. La pertinence de ce projet d'élargissement est certainement logique : il existe un parallélisme fort entre les stratégies infectieuses de *Brucella* et de *M. tuberculosis*. De plus, suite aux résultats déjà obtenus sur le virulome, le groupe a fait logiquement évoluer une partie de ses thématiques vers le développement de nouveaux inhibiteurs de *Brucella*. Au cours du précédent quadriennal, l'équipe a « débroussaillé » des concepts importants et prometteurs, structurés en trois axes principaux. Le choix de continuation de ces axes de recherche pour le prochain quadriennal est raisonnable. Les difficultés technologiques principales ont été surmontées à ce stade du travail, ce qui devrait permettre à l'équipe de rapidement rentrer dans le vif du sujet et de s'affirmer aux yeux de la communauté scientifique nationale et internationale. Les axes restent très prometteurs et d'actualité, dans une niche compétitive. Il faut ajouter qu'il existe un très bon équilibre entre recherche fondamentale et appliquée.

- **Conclusion:**

- **Avis:**

Le comité émet un avis favorable sur le projet.

- **Points forts et opportunités:**

Très bonne structuration du projet.

Compétences internes et externes réunies pour que ce projet se développe correctement.

Maîtrise technologique.

Association avec des chimistes locaux.



– Points à améliorer et risques:

Le risque principal est sans doute lié au côté ambitieux du projet par rapport à la taille du groupe.

– Recommandations:

La taille de l'équipe est sous-dimensionnée par rapport à l'ambition du projet. Pour atteindre ses objectifs, l'équipe devra s'agrandir ou accroître ses collaborations extérieures avec des groupes possédant des compétences complémentaires. Enfin, les résultats obtenus sur le virulome mériteraient d'être mieux exploités.

Equipe 8 : Transcription and antibiotic resistance

Responsable de l'équipe : M. Jean-Paul LEONETTI

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

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	1	0
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	2	2
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	1	1
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	1,8	1,8
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	1	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier bilan de l'unité et formulaire 2.7 du dossier projet de l'unité)	1	1
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	1

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

L'ARN polymérase est une des cibles antibiotiques les plus pertinentes dans le traitement de nombreuses affections bactériennes. En outre de nombreuses questions fondamentales restent ouvertes sur les mécanismes moléculaires de la transcription. Ce domaine de recherche continue de produire d'excellentes publications à haut facteur d'impact autant du côté fondamental que du côté thérapeutique, et l'équipe participe à cette production de façon significative. En particulier, le groupe développe des approches originales et innovantes visant à comprendre la spécificité d'interaction entre drogues et ARNP, ainsi que l'impact des mutations de résistance sur la spécificité de reconnaissance des promoteurs par l'ARNP. L'équipe a également participé à la mise en place de la plateforme de résonance plasmonique de surface PBia. Enfin, cette équipe participe à l'activité d'un laboratoire coopératif entre le CNRS et une société privée. Le nombre des publications est de 33 dont 15 en premier ou dernier auteur (parmi eux : 3 Antimicrob. Agents Chemother., 2 J. Antimicrob. Chemother.) et leur qualité est bonne. En outre, cette qualité est globalement en hausse.

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

L'équipe possède une visibilité reconnue qui lui a permis de recruter un chercheur de renommée internationale et spécialisé dans le domaine de la transcription, ce qui va sans conteste permettre d'encore renforcer qualité et valorisation du projet.



Cette équipe montre une très bonne capacité à obtenir des financements externes, y compris au travers de contrats industriels et de retour sur licence de brevets. La valorisation des résultats au travers des brevets est un fait marquant de cette équipe. Huit brevets ont été déposés au cours des 5 dernières années et 4 sont actuellement valorisés. Un partenariat avec une société privée a conduit à la création de 10 nouveaux emplois. Enfin, l'équipe a incubé une start up issue des activités et du personnel du groupe.

On peut suggérer de développer des connexions avec le travail de l'équipe 7 sur les alarmones qui sont connues pour interagir directement ou indirectement avec la RNAP.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet:**

On peut constater un bon équilibre entre recherche fondamentale et appliquée.

- **Appréciation sur le projet:**

Très logiquement, le projet propose de prolonger les aspects de recherche développés au cours du premier quadriennal. Sur l'axe fondamental, le renforcement de l'équipe par le recrutement d'un chercheur CR1 expert dans le domaine de l'ARNP va permettre d'aborder des questions originales concernant les mécanismes de reconnaissance des promoteurs. L'équipe propose également d'aborder la cristallisation d'ARNP de bactéries plus proches d'agents pathogènes. L'équipe prend soin de s'associer à des groupes spécialisés en la matière. Enfin, ce groupe propose d'identifier de nouveaux antibiotiques en partant de souches de *Deinococcus*. Ce travail est mené en collaboration avec un industriel.

- **Conclusion:**

- **Avis:**

Cette équipe a su se positionner dans un équilibre très intéressant entre recherche fondamentale et appliquée, tout en restant axé sur des problématiques d'intérêt pour l'unité.

- **Points forts et opportunités:**

-Bon équilibre entre recherche fondamentale et appliquée.

-Recrutement récent d'un chercheur étranger de qualité.

-Partenariat industriel assurant de bonnes rentrées financières et pouvant servir de tremplin au développement d'anti-infectieux pour le reste de l'unité.

- **Points à améliorer et risques:**

Les collaborations avec l'équipe 7 devraient être renforcées. Certains aspects mécanistiques pourraient également être abordés avec l'équipe 9.

- **Recommandations:**

Au vu de sa taille limitée, nous invitons l'équipe à rester concentrée sur son savoir-faire et à sélectionner en priorité les molécules qui affecteront des mécanismes impliquant des protéines interagissant avec l'ADN.



Equipe n°9 : Biophysique et Bioinformatique

Responsable de l'équipe : Mme Corinne LIONNE

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

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	0	0
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	2	2
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	0	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	1	1
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	1	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier bilan de l'unité et formulaire 2.7 du dossier projet de l'unité)	0	0
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	0	0

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production:

Le groupe de Biophysique et Bioinformatique travaille sur le mécanisme enzymatique de la PGK pour mieux comprendre comment elle peut activer des pro-drogues L-nucléoside en L-nucléoside triphosphate actifs. Parmi les principaux résultats, on note l'identification des résidus essentiels pour la fixation des nucléotides et l'étude de l'influence des substrats sur la fermeture des domaines. Un autre aspect de ces travaux est la recherche d'inhibiteurs de la cytosolic nucleotidase II, enzyme impliqué dans la déphosphorylation de certaines drogues comme l'AZT. Ceci s'effectue en collaboration via différentes approches dont un criblage virtuel qui est réalisé au sein de l'équipe. Ces études ont été développées en combinant des approches expérimentales et théoriques. Sur un total de 13 publications, l'équipe présente 5 articles en premier ou dernier auteur dans des revues spécialisées (3 Biochemistry, 1 NAR) dont une revue (CMLS).

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

L'équipe est reconnue dans le domaine de l'enzymologie, principalement dans celui des techniques de « quench flow ». Elle a une bonne réputation dans le « réseau PGK » et a développé plusieurs collaborations nationales et internationales qui se sont traduites par des publications. Le savoir-faire de l'un des membres dans le domaine de la cinétique rapide l'a conduit à donner des cours pratiques EMBO sur cette technologie. L'équipe anime également un programme bilatéral avec la Hongrie (programme Balaton). Au cours des 4 dernières années l'équipe a obtenu 3 contrats. La difficulté à recruter des étudiants est liée à l'absence d'HDR. Ce problème devrait cependant être résolu prochainement.

- Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet:

Cette équipe est apparue extrêmement isolée concernant la thématique développée.



- **Appréciation sur le projet:**

Le projet consiste en la continuation des travaux réalisés au cours des dernières années : optimisation de prodrogues en tant que meilleurs substrats de PGK et conception de nouveaux inhibiteurs de la nucléotidase II cytosolique. Ce dernier aspect est développé en collaboration avec 4 autres laboratoires, l'équipe ayant en charge la modélisation de nouveaux inhibiteurs et la production de la protéine pour évaluation de l'activité inhibitrice des composés sélectionnés. Sur la PGK, l'équipe propose d'étudier la fixation et les cinétiques de phosphorylation de plusieurs substrats et de réaliser les calculs de dynamique moléculaires pour rationaliser les données expérimentales. Il s'agit d'approches que l'équipe possède parfaitement. De façon globale, le comité a jugé que ce projet est trop éloigné des centres d'intérêt de l'unité.

- **Conclusion:**

- **Avis:**

Il s'agit d'une équipe possédant un savoir-faire dans le domaine de l'enzymologie et en particulier dans les techniques de cinétique rapide. Le projet, bien que de qualité, est trop éloigné des centres d'intérêt de l'unité. L'équipe devrait travailler sur des systèmes enzymatiques correspondant aux problématiques de l'unité, en particulier celles des équipes 7 et 8.

- **Points forts et opportunités:**

Cette équipe possède des savoir-faire spécifiques, uniques dans l'unité et qui devraient lui permettre d'établir des collaborations avec les autres équipes du CPBS.

- **Points à améliorer et risques:**

Beaucoup de travaux sont effectués en collaboration et il est parfois difficile d'identifier quelle est la contribution réelle de l'équipe.

La visibilité de l'équipe doit être améliorée.

L'absence de chercheur titulaire d'une HDR a constitué un handicap pour accueillir des doctorants.

L'isolement de la thématique.

- **Recommandations:**

Cette équipe doit se recentrer afin de répondre aux questions biologiques en rapport avec les thématiques de l'unité.

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	A	A	A	A



Nom de l'équipe : AUTOPHAGIE ET INFECTION

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+

Nom de l'équipe : RETROVIRUSES ASSEMBLY AND REPLICATION

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

Nom de l'équipe : MOLECULAR HOST-PATHOGEN INTERACTIONS

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

Nom de l'équipe : HOST-VIRUSES INTERACTIONS AND INNATE IMMUNITY

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



Nom de l'équipe : HTLV-1 AND LEUKEAMIA

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

Nom de l'équipe : IMMUNITY AND INFECTION

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

Nom de l'équipe : BACTERIAL PATHOGENY AND ANTI-INFECTIOUS STRATEGIES

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



Nom de l'équipe : TRANSCRIPTION AND ANTIBIOTIC RESISTANCE

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

Nom de l'équipe : BIOPHYSIQUE ET BIOINFORMATIQUE

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



Montpellier, le 10 mars 2010

Le Président

Ph A/NG

Départ 2010 - 71

Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des unités
de recherche
Agence d'Evaluation de la Recherche et de
L'Enseignement Supérieure (AERES)
20, rue Vivienne
75002 PARIS

Monsieur le Directeur,

Je m'associe aux remerciements formulés par l'ensemble de la direction de l'unité de recherche
« **Centre d'Etudes d'Agents Pathogènes et Biotechnologies pour la santé** » pour la qualité du
rapport d'évaluation fourni à l'issue de la visite du comité d'expertise.

Au titre de l'établissement, le Vice Président du Conseil Scientifique et moi-même n'avons
aucune remarque particulière à formuler en complément de celles exprimées par le Directeur
de l'unité dans les documents joints à ce courrier.

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



Philippe AUGE



CNRS UMR 5236 - UM1 - UM2

« Centre d'études d'agents Pathogènes et Biotechnologies pour la Santé »

Tel : 04 67 60 86 60 - Fax : 04 67 60 44 20 – E-mail : dir-cpbs@univ-montp1.fr

Directeur :

Dr Christian DEVAUX

Directeur- Adjoint :

Dr Stephan KÖHLER

Montpellier, le 10 mars 2010

Responsables
d'équipe :

Affaire suivie par : N. Pasqualini

04 67 60 05 73

Dr Bruno
BEAUMELE

nathalie.pasqualini@univ-montp1.fr
réf. 33-NP-aeres réponse aux observations

AERES

20 Rue Vivienne

75 002 PARIS

Dr Martine
BIARD

Objet : Réponse aux observations du comité d'experts

Dr Laurence
BRIANT

Dr Stephan
KÖHLER

Mesdames, Messieurs,

Dr Virginie
LAFONT

L'UMR5236 UM1, UM2, CNRS (CPBS) souhaite remercier le comité d'experts, le délégué AERES et les représentants du CNRS et de l'UM1 présents lors de la visite sur site, pour la qualité des échanges, la rigueur du travail réalisé par les experts, et les recommandations qui ont été adressées.

Dr Corinne
LIONNE

L'avis global du comité est favorable à la demande de renouvellement de l'unité. Le projet, la production scientifique, la valorisation, la visibilité internationale de plusieurs équipes, et le management en sont ses atouts.

Dr Nadir
MECHTI

La réponse du CPBS se focalisera donc sur les points de fragilité du CPBS soulignés par le comité d'experts dans le rapport.

Dr Jean-Michel
MESNARD

Dr Marylène
MOUGEL

L'équipe de direction partage le constat du comité que plusieurs équipes doivent être renforcées (y compris avec des post-doctorants étrangers), en particulier les deux équipes les plus fragiles au niveau des ETP (Equipes 4 et 6) qui malgré leur très petite taille présentent des projets reconnus par le comité comme intéressants. Il faut sans doute signaler que depuis le 1^{er} mars 2010, l'équipe 6 accueille pour 2 ans un chercheur post-doctorant chinois, Mme Ming NI impliquée dans le développement du projet sur Coxiella. L'équipe 6 a également pris l'engagement de limiter le nombre de ses projets afin d'améliorer la faisabilité. L'équipe 4 a, quant à elle, plusieurs demandes de financement en cours pour l'accueil d'un doctorant (CNRS, UM1, Sidaction).

Adresse administrative : Institut de Biologie (2^{ème} étage gauche) – 4 Boulevard Henri IV – CS69033 - 34965 Montpellier Cedex 2 - France
Laboratoire provisoirement implanté sur 3 sites : Faculté de Médecine, Faculté de Pharmacie, Faculté des Sciences.



Dans les points à améliorer le comité souligne l'importance de participer à des projets européens. Le CPBS dispose de nombreuses collaborations internationales, a obtenu plusieurs PICS internationaux du CNRS (le dernier en date vient d'être accordé post-visite AERES à l'équipe 7 avec l'Espagne) et des contrats européens (ex : Armée Allemande). Mais effectivement jusqu'à présent les équipes n'ont pas eu besoin de se tourner vers l'Europe pour étoffer leur budget, les financements publics et privés (50 % de ressources propres) permettant un fonctionnement correct. Un effort particulier sera fait dans le sens d'une participation aux programmes européens, en particulier dans le domaine de la résistance aux antibiotiques (Joint programming initiative-Antimicrobial resistance).

La difficulté à attirer des post-doctorants (hors Europe de l'Est et Asie), a été mentionnée par le comité d'experts. Depuis un an, le CPBS travaille dans le cadre d'un accord de coopération avec l'Institut de Virologie de Wuhan en Chine et le flux de chercheurs post-doctorants chinois doit augmenter significativement au cours des prochaines années. Le comité a également bien noté que la vétusté des locaux actuels de l'UMR n'est pas propice à une très grande attractivité pour les post-doctorants qui se dirigent en général vers les laboratoires les plus modernes et les mieux équipés. L'installation du CPBS dans un nouveau bâtiment dès 2010, avec la possibilité d'accueillir de nouvelles équipes de haut niveau et la programmation de la construction de la plateforme CEMIPAI, sont des éléments de nature à très fortement renforcer l'attractivité de l'unité. Par ailleurs, le CPBS projette de devenir un centre de formation national. Dès cette année, une formation nationale CNRS-entreprises (auditeurs du public et du privé) aux expérimentations sur des agents de classe 3 sera pilotée par le CPBS ce qui devrait également contribuer à la visibilité nationale et à l'attractivité du CPBS (Cette formation sera ultérieurement rattachée à la plateforme CEMIPAI). Le CPBS sera aussi un acteur majeur d'une formation commune sur le travail en confinement de niveau 3 (Laboratoire L3, animalerie A3, insectarium I3), pour Montpellier. Enfin la participation de membres de l'équipe 9 à l'enseignement de l'EMBO devrait attirer de jeunes scientifiques européens au CPBS.

La synergie entre les équipes doit être mieux exploitée en particulier en ce qui concerne l'équipe 9. Si pour éviter le risque d'apparaître comme une plateforme technologique de biophysique et enzymologie, maintenir sa compétitivité, et développer une thématique propre à court terme, l'équipe a choisi de se focaliser sur un créneau porteur (métabolisme des pro-drogues antivirales) financé par l'ANRS, elle sera vivement encouragée par la direction à développer dans les deux ans des collaborations étroites avec les équipes 7 et 8. Cette évolution vers un programme plus intégré dans les objectifs scientifiques de l'unité sera facilitée par la relocalisation sur le campus de la route de Mende.

Le comité d'experts souligne souvent dans son rapport la taille trop restreinte des équipes actuelles du CPBS comme étant un risque de fragilité pour mener à bien des sujets très compétitifs et il s'interroge également sur le choix de la direction du CPBS de limiter la taille des équipes.

Pour le premier point, il est évident que certaines équipes sont trop fragiles et doivent être consolidées avec des chercheurs juniors et des chercheurs post-doctorants mais chaque équipe est au moins composée d'un chercheur senior et dispose de son propre ingénieur ou technicien. C'est finalement assez proche de ce qui a existé au Basel Institute for Immunology en Suisse avec le succès que l'on connaît. Notre installation sur le campus CNRS de la route de Mende, outre nos propres locaux neufs, va favoriser et faciliter nos interactions et collaborations avec les plateformes du site CNRS et de l'UM2 déjà existantes puis à plus long terme CEMIPAI. Cela contribuera donc au développement des projets au travers des ressources matérielles, techniques et humaines externes qui auront un impact direct sur la compétitivité des équipes du CPBS.

Pour le second point, il s'agit d'un choix managérial qui a été largement discuté. Aux yeux de la direction du CPBS, une équipe de 9-10 personnes n'est pas une « petite équipe ». Cette contrainte a été imposée par la configuration des locaux dans le futur bâtiment CPBS : chaque équipe disposera d'un laboratoire en propre et de deux bureaux permettant l'accueil de 9 personnes plus 2 stagiaires dans le local laboratoire et elle bénéficiera également du potentiel des plateformes communes. Ce format est celui qui a fait ses preuves au CIML à Marseille et dans plusieurs autres instituts prestigieux. Un tel modèle favorise principalement des équipes jeunes et performantes, permettant une dynamique de renouvellement des équipes et une liberté pour celui ou celle qui a les capacités d'attirer autour de lui une équipe plus grande et les crédits nécessaires d'essaimer et d'aller créer ailleurs une équipe ou une unité, plutôt que de figer la structure.

Veillez agréer, Mesdames, Messieurs, au nom de la direction du CPBS, l'expression de mes salutations distinguées.



Christian DEVAUX, Directeur UMR 5236

Copies :

CNRS INSB et Délégation Languedoc-Roussillon

Adresse administrative : Institut de Biologie (2^{ème} étage gauche) – 4 Boulevard Henri IV – CS69033 - 34965 Montpellier Cedex 2 - France
Laboratoire provisoirement implanté sur 3 sites : Faculté de Médecine, Faculté de Pharmacie, Faculté des Sciences.

