



HAL
open science

Laboratoire adaptation et pathogénie des microorganismes

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Laboratoire adaptation et pathogénie des microorganismes. 2010, Université Joseph Fourier - Grenoble - UJF. hceres-02032381

HAL Id: hceres-02032381

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032381>

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 :
Laboratoire Adaptation et Pathogénie des
Microorganismes
sous tutelle des
Établissements et organismes :
CNRS
Université Grenoble 1

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 :
Laboratoire Adaptation et Pathogénie des
Microorganismes
Sous tutelle des établissements et
organismes
CNRS
Université Grenoble 1

Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mai 2010



Unité

Nom de l'unité : Laboratoire Adaptation et Pathogénie des Microorganismes

Label demandé : UMR CNRS

N° si renouvellement : 5163

Nom du directeur : Mme Marie-France CESBRON-DELAUW

Membres du comité d'experts

Président :

M. Christian DOERIG, Université de Glasgow, Royaume-Uni

Experts :

M. Marc BLONDEL, Faculté de Médecine, Brest

M. Shaynoor DRAMSI, institut Pasteur, Paris

M. Alain FILLOUX, Imperial college of London

M. Laurent GUTMANN, Hopital Européen, Georges Pompidou

Mme Dominique SOLDATI-FAVRE, Université de Genève

Mme Joëlle CHABRY, université de Nice - Sophia Antipolis (absente lors de la visite, mais a contribué à l'évaluation)

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

M. Shaynoor DRAMSI, membre du CoNRS

Représentants présents lors de la visite

Déléguée scientifique représentant de l'AERES :

Mme Claire POYART

Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

Mme Evelyne JOUVIN-MARCHE, CNRS

M. Laurent DAUDEVILLE, Université Grenoble 1



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

4 février 2010 : Dîner de travail préparatoire du comité, en présence de la déléguée scientifique de l'AERES ;

5 février 2010 :

Matin : Présentations par la Directrice de l'Unité et les chefs d'équipe, chacune suivie de discussions ;

Déjeuner et discussion avec les représentants des Institutions de tutelle :

Après-midi : Présentations par les chefs d'équipe, discussions avec les personnels (ITA, Doctorants, post-doctorants et chercheurs statutaires en dehors des chefs d'équipe) ; Délibérations du comité et rédaction préliminaire du rapport.

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

Création de l'UMR5163 en 2003, sous la direction de la directrice actuelle.

Pour le second mandat (2007-2010), l'unité FRE 2685 « Transmission et Pathogenèse des maladies à prions » rejoint l'UMR5163, dont elle devient la 6ème équipe, en accord avec la politique de regroupement de l'Université visant à faire émerger un centre multidisciplinaire en microbiologie sur son campus « Santé ».

L'Unité est implantée dans le bâtiment Jean Roget du campus « Santé » de l'Université Joseph Fourier. Une partie des locaux a été rénovée récemment. Les infrastructures comprennent des laboratoires de confinement L2 et L3A3.

Domaine d'activité centré sur la microbiologie, essentiellement dans le contexte de l'infection (biologie cellulaire de pathogènes eucaryotes et procaryotes, relations hôtes-pathogènes [y compris génétique de la susceptibilité à l'infection chez l'hôte], prion), avec une équipe travaillant sur un modèle d'évolution expérimentale chez *E. coli*. Très bonne multidisciplinarité dans les approches (biologie des systèmes, modélisation, évolution expérimentale, imagerie, biologie cellulaire et moléculaire)

- Equipe de Direction :

Directrice : Mme Marie-France Cesbron-Delauw

Le Conseil de Direction est constitué de la Directrice et les chefs d'équipe.



- Effectifs de l'unité :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	15	16
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	8	8
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)	9,6	5,8
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	3	1
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	9	2
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	12	11

2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global :

Cette Unité regroupe six équipes travaillant sur plusieurs pathogènes et modèles (bactéries, apicomplexes et prions), en utilisant une large variété d'approches, de la biologie des systèmes à la génétique de l'hôte vertébré en passant par la biologie moléculaire, l'évolution expérimentale ou la transgénèse. Toutes les équipes ont apporté des contributions originales dans tous les sujets d'investigation.

Sont à noter en particulier : (1) le développement d'outils de modélisation (Equipe 1) ; (2) l'analyse à très long terme de l'évolution de populations bactériennes (Equipe 2) ; (3) l'identification d'un locus sur le génome du rat qui contrôle la susceptibilité à *Toxoplasma* (Equipe 3) ; (4) des investigations pionnières sur le contrôle épigénétique de l'expression des gènes chez *Toxoplasma*, et des études translationnelles subséquentes sur des inhibiteurs de la modification de la chromatine (Equipes 4 et 5) ; (6) l'interaction entre les prions et le complément (Equipe 6).

La productivité et la visibilité nationale et internationale sont variables selon les équipes ; le regroupement d'équipes travaillant déjà en synergie sur des thématiques voisines et complémentaires serait souhaitable.

- Points forts et opportunités :

- Synergie entre équipes évidente et fructueuse ;
- Présence de plusieurs chercheurs de haut niveau et de renommée internationale ;
- Thématiques et approches originales ;
- Multidisciplinarité ;
- Infrastructures et équipement adéquat pour la conduite des projets ;
- Encadrement de bonne qualité sur les plate-formes techniques existantes ;



- Les membres des équipes sont satisfaits des conditions au sein de leur équipe (mais voir ci-dessous l'impact causé par le problème de cohésion entre certains chefs d'équipe).

- Points à améliorer et risques :

- Manque de cohésion entre les chefs des équipes travaillant sur les apicomplexes, ce qui est perçu comme délétère par les personnels concernés ;
- Attractivité pour post-doc limitée, due en partie à l'isolement relatif du laboratoire, comme explicité par la Directrice (pas d'intégration réelle dans un Institut) ;
- Certaines équipes ont peu de chercheurs à plein temps, et un regroupement avec leurs équipes collaboratrices au sein de l'Unité serait judicieux ;
- Les activités des équipes 3, 4 et 5 gagneraient à une certaine focalisation sur les objectifs pour lesquels elles sont particulièrement bien positionnées. Le besoin d'une certaine priorisation est d'ailleurs reconnu par certains chefs d'équipe.

- Recommandations au directeur de l'unité :

Fusionner les équipes qui travaillent sur des thématiques identiques et notamment les équipes 4 et 5.

Focaliser les thématiques de plusieurs équipes, notamment :

- Equipe 3: Mettre l'accent sur l'aspect «génétique de l'hôte» ;
- Equipe 4: Focaliser sur les projets les plus porteurs ;
- Equipe 5: Clarifier et focaliser les objectifs sur une question bien définie.
- Equipe 6 : Recentrer les activités sur l'étude C1/complément.

Résoudre le problème de communication/cohésion entre les différentes équipes, surtout celles travaillant sur Toxoplasma.

- Données de production :

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	24
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	7,8
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	1
Nombre d'HDR soutenues	1
Nombre de thèses soutenues	10
Autre donnée pertinente pour le domaine (à préciser...)	



3 • Appréciations détaillées :

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Tous les sujets de recherche sont parfaitement pertinents dans le contexte de la recherche biomédicale et microbiologique fondamentale actuelle, avec quelques composantes en recherche translationnelle (inhibiteurs de HDAC, diagnostic de la toxoplasmose). Plusieurs publications, issues de diverses équipes, ont eu un impact certain dans leur domaine.

Le nombre de publications est variable selon les équipes. Quelques publications de haut niveau au cours des années récentes assurent la visibilité internationale de l'Unité.

Durant la période 2005-2010, on recense :

- 131 publications, dont certaines sont dans d'excellents journaux à noter: 1 Nature (collaboration), 3 PNAS, 2 PLoS Genetics, 2 Traffic (dont une revue), 2 Mol Cell Proteomics, 3 Mol Cell Biol, 1 J Exp Med, 3 J Immunol, 1 Cellular Microbiol.
- 25 invitations à des congrès (relativement peu au niveau international, variable selon les équipes)
- 3 participations à l'organisation de congrès
- 4 brevets déposés
- 10 thèses soutenues

Le fait que l'Unité ne soit pas rattachée à un Institut ou à un centre de Recherche représente, selon la directrice, un réel problème d'attractivité pour les post-docs. Des perspectives de réorganisation initiées par l'Université et de la Région pourraient atténuer ce problème au cours des prochaines années. Par ailleurs, le représentant de l'UJF a fait part de l'importance pour l'université du maintien d'une unité sur la thématique microbiologique.

Concernant le financement des activités de l'Unité, durant la période 2005-2010, en bref :

- 25% du financement est récurrent, 75% sont des contrats externes obtenus.
- Financements externes 550 k€/an en moyenne.
- contrats ANR (taux de succès des demandes déposées à l'ANR par cette unité : 80%)
- 3 contrats EU, tous terminés en 2008 ou 2009 :
 - HYGEIA (2005-2008) (équipe 1 « participant »)
 - EC-MOAN (2006-2009) (équipe 1 « participant »)
- OXPRIION (2005-2007) (équipe 5 « coordinateur »).
- La directrice de l'Unité exprime une certaine frustration quant à la difficulté de développer de nouveaux projets à cause du manque de financements suffisants.



La participation à des programmes internationaux ou nationaux, et les collaborations avec des laboratoires étrangers est également variable selon les équipes. Bon taux de succès concernant les demandes nationales, en particulier auprès de l'ANR. Par contre, la faible implication dans les programmes européens peut paraître surprenante (trois projets EU terminés en 2007, 2008 et 2009, aucun en cours).

Une partie des projets a une composante à haut potentiel de valorisation : développement d'inhibiteurs des histones déacétylases de *Toxoplasma*, développement d'outils de diagnostic de la toxoplasmose basés sur les protéines GRA. Les relations avec des partenaires industriels sont toutefois peu apparentes.

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

Le système de gouvernance est classique, avec un Conseil de Direction hebdomadaire mené par la directrice et comprenant tous les chefs d'équipe. Il semble exister un problème de communication interne dû à une dégradation des relations entre les deux équipes principales travaillant sur la toxoplasmose. Ceci affecte la vie de l'Unité et a été le point principal de discussion avec les ITA.

Un séminaire hebdomadaire avec orateurs invités externes a été organisé. Des liens avec d'autres laboratoires à thématique proche dans le périmètre régional (Inserm U823, IBS, UVHCI, INRIA) ont été développés. Le laboratoire participe également au « Cluster 10 », une initiative régionale chargée de coordonner les activités en infectiologie en Région Rhône-Alpes.

Pour certaines équipes, il est à souligner une très forte implication des personnels seniors de l'Unité dans l'enseignement et certaines équipes n'ont pas de chercheur à plein temps.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet pour le prochain quadriennal reprend dans les grandes lignes les thématiques et les approches de la période précédente. Les observations positives du comité concernant la pertinence de la recherche effectuée (voir ci-dessus) s'appliquent également au projet. Les objectifs des projets de chaque équipe sont en général originaux, et plusieurs projets sont particulièrement innovateurs.

Des développements spécifiques sont envisagés, qui permettront de renforcer certaines thématiques, ou d'en introduire de nouvelles (arrivée d'un Professeur de Mycologie). L'équipe 1 rejoindra le projet IBIS mené par l'INRIA, et l'équipe 2 sera renforcée par l'arrivée d'une équipe hospitalo-universitaire de microbiologie médicale.

Les moyens récurrents sont en grande partie attribués au fonctionnement des plateformes technologiques de l'Unité (labo L3, FACS, High content screening). Le manque d'ITA pour les plateaux techniques est relevé comme un facteur très négatif. En revanche chaque équipe bénéficie d'un ITA dédié aux projets de l'équipe concernée.



4 • Analyse équipe par équipe

Intitulé de l'équipe 1: Control of Gene Expression

Responsable : M. Johannes GEISELMANN

- 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)	3	3
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	0	0
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	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 2.7 du dossier de l'unité)	3	1
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	1	1

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

Le groupe occupe une niche très originale et possède un savoir faire indiscutable dans le domaine de la modélisation. Le système d'étude est *Escherichia coli* et les questions biologiques sont essentiellement axées sur la reconstruction des réseaux de régulation. L'approche système est dans un premier temps focalisée sur les réseaux de régulation chez *E. coli*, et tout particulièrement la réponse au stress (facteur sigma RpoS) et l'adaptation à des changements nutritionnels et à la source de carbone.

L'équipe a construit une stratégie d'étude cohérente, et étudie la dimension dynamique de l'adaptation de la transcription en réponse à des changements de source de carbone ou au stress. L'idée est de mesurer les dynamiques d'expression, d'en faire une représentation formelle, et d'utiliser cette représentation pour faire des prédictions.

Au cours des années passées, l'équipe a donc constitué plusieurs outils qui ont permis de collecter et d'entreprendre l'analyse des données. L'idée directrice est de postuler que si l'approche transcriptome permet d'identifier tous les gènes qui répondent à l'action d'un régulateur, elle ne permet pas d'identifier tous les régulateurs qui contrôlent l'expression d'un même gène. Les outils développés sont essentiellement des fusions transcriptionnelles utilisant comme modèle de gène régulé, une enzyme clé du métabolisme, l'acétyl-CoA synthetase (Acs). Le comportement des fusions est alors étudié dans des centaines de mutants différents. Par cette approche un nouveau rôle pour la protéine Fis a pu être mis en évidence et caractérisé.



Le nombre de publications au cours de la précédente période est d'un niveau raisonnable, puisque l'on en compte 11 sur 4 ans (Bioinformatics (3) ; Mol Cell Proteomics (2) ; Genetics (2) ; Biosystems (1) ; J Mol Biol (1) ; NAR (1) ; BMC Microbiol (1) ; BBRA (1)), la dernière remontant à 2008, ce qui peut s'expliquer par la mise en place des outils nécessaires qui seront bénéfiques aux futures études. La plupart de ces publications sont signées par le responsable de l'équipe, mais la productivité des autres membres du groupe est moins apparente. Il faut constater également une bonne synergie avec l'équipe 2 puisque l'on dénombre 3 publications communes. Les facteurs d'impact de ces publications se situent entre 1,6 et 9,4, avec en particulier deux publications dans Mol. Cell Proteomics en 2007.

Cette équipe a fait preuve d'une bonne capacité à générer des fonds et compte des contrats auprès de la commission européenne (non coordinateur), avec l'ANR et également l'INRIA qui est un partenaire privilégié de cette équipe.

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

La participation à des manifestations internationales n'apparaît pas clairement.

En plus de plusieurs étudiants de master, l'organigramme de l'équipe sur la période écoulée inclut 3 étudiants en thèse et 1 post-doctorant.

Un total de 450 keuros de contrats sur la période. Apparemment peu de ressources acquises pour les années à venir (un contrat INRIA de 15 k€ pour 2008-2011). Participation comme partenaire à deux projets EU durant la période concernée: HYGEIA (2005-2008) et EC-MOAN (2006-2009). Un Projet ANR (Biosys), 2006-2009.

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

L'équipe est bien structurée. Les échanges scientifiques sont importants, en particulier avec l'équipe 2.

L'équipe est une équipe exclusivement constituée d'enseignants-chercheurs (1 PR , 2 MCU) et d'un ITA

- **Appréciation sur le projet :**

L'approche globale proposée dans le projet vise à générer des hypothèses de travail sur des régulateurs spécifiques. Elle fait intervenir de nombreuses interactions avec des modélisateurs, et doit déboucher sur une approche expérimentale. De ce point de vue il semble nécessaire que des collaborations supplémentaires sur les approches expérimentales soient mises en jeu pour compléter le savoir-faire « modélisation » de l'équipe.

L'expertise de l'équipe et les données préliminaires obtenues au cours des années précédentes ne laissent que peu de doutes sur la qualité des données qui pourront être générées par cette équipe au cours du prochain quadriennal.

- **Conclusion :**

– **Avis :**

Un bon groupe de recherche, qui possède un savoir faire unique.

De bonnes collaborations avec l'INRIA qui méritent d'être renforcées et approfondies. L'approche système est par essence une prise de risque et la mise au point des outils effectuée durant la période du dernier quadriennal devrait permettre la concrétisation des objectifs affichés.



– Points forts et opportunités :

- Une très bonne synergie avec l'équipe 2
- Des collaborations avec l'INRIA
- Une thématique porteuse
- Pluridisciplinarité
- Leader charismatique et très dynamique

– Points à améliorer et risques :

Le nombre de publications doit très clairement être amélioré. Cette recommandation étant plus particulièrement destinée aux Maîtres de conférences de l'équipe.

– Recommandations :

Augmenter l'attractivité pour permettre le recrutement d'un chercheur permanent. Développer et participer à un nombre accru d'appels d'offres de financement.

Intitulé de l'équipe 2 : Dynamique et Evolution des Génomes microbiens

Responsable : M. Dominique SCHNEIDER

- 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)	4	6
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1	1
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	0	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	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 2.7 du dossier de l'unité)	3	1
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	2



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

Le projet est basé sur l'évolution de plusieurs espèces bactériennes, sous différentes pressions, et la recherche de mutations compensatrices susceptibles d'expliquer leur adaptation aux conditions de culture. Selon la question posée il peut s'agir de milieux artificiels modifiés, mais aussi de milieux cellulaires ou environnementaux.

A cet effet, l'équipe possède plusieurs souches d' E. coli issues d'un ancêtre commun, qui peuvent être comparées tant pour les mutations spontanées que pour différents éléments de régulation. Ainsi, il est envisagé d'analyser plus de 100 génomes pour mieux définir les adaptations spontanées, l'ordre de ces mutations et les

régulations de diverses voies métaboliques au cours de l'évolution. Ce projet bien conduit bénéficie de collaborations avec des équipes dont la notoriété est très bonne.

Au total 46 articles ont été publiés dans des journaux à comité de lecture. Cette liste inclut des publications de l'équipe hospitalo-universitaire qui s'associe pour le futur quadriennal. 11 articles peuvent être considérés comme de bon ou très bon niveau ((Nature (1) ; Plos Genet (2) ; J Bacteriol (1) ; Genetics (3) ; Bioinformatics (1)) ; J Mol Evol (1) ; Biosystems (1) ; PNAS (1) et sont surtout liés aux travaux du responsable de l'équipe réalisés pour certaines en collaboration avec une excellente équipe américaine du domaine.

Cette équipe collabore et interagit avec l'équipe 1.

3 post Doc de la future équipe ont été recrutés sur l'ANR et 1 par la FRM.

Excellente capacité de financement grâce à l'obtention de plusieurs contrats ANR.

Ainsi que d'autres contrats (Royal Society de la Nouvelle Zélande, FINOVI, Région Rhône-Alpes, Afsset)

Nombreuses collaborations nationales et internationales et notamment une équipe américaine leader dans leur domaine.

Le rapprochement avec une équipe hospitalo-universitaire est une stratégie adaptée qui permettra de mettre en pratique un savoir faire unique sur des bactéries pathogènes rencontrées en pathologie humaine.

- **Appréciation sur le projet :**

Dans le prochain quadriennal l'intégration d'une équipe universitaire de bactériologie médicale (Pr. Max Maurin) est prévue. Celle-ci apportera son savoir-faire et ses compétences sur L. pneumophila, P. aeruginosa (mucoviscidose) et F. tularensis (CNR). Dans ce contexte les connaissances acquises sur E. coli pourront être appliquées à ces pathogènes. Les facteurs d'adaptation de certains de ces organismes seront identifiés en comparant la croissance des bactéries cultivées dans leur milieu naturel (intracellulaire, environnement) ou dans des conditions artificielles (laboratoire). L'impact sur la croissance et la virulence sera déterminé. Ces derniers sujets sont une variante (technologiquement et conceptuellement parlant) pertinente de leur modèle E. coli, qui permettra d'aborder des questions scientifiques importantes sur des organismes pathogènes.

C'est un projet original d'excellente qualité qui bénéficie d'un modèle expérimental d'évolution pertinent et fiable. De nouvelles techniques (de biologie cellulaire en particulier) devront être introduites pour mener à bien le projet. La prise de risque est limitée car les bases (intellectuelle et techniques) des projets sont en place.



- Conclusion :

- Avis :

Très bon niveau

- Points forts et opportunités :

- Transfert de savoir-faire d'E. coli sur des bactéries pathogènes.
- Leadership enthousiaste
- Association pertinente avec une équipe hospitalo-universitaire de bactériologie.

- Points à améliorer et risques :

- Risques : Si l'intégration de la nouvelle équipe (HU) amène de vraies opportunités pour l'étude de nouveaux pathogènes, il est important de veiller à l'efficacité de chacun des partenaires.

- Recommandations :

- La mixité des chercheurs de la nouvelle équipe imposera un suivi des projets pour que l'équipe garde son niveau actuel.

Intitulé de l'équipe 3 : Intracellular Parasitism

Responsable : Mme Marie-France CESBRON-DELAUW

- 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)	3	3
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	1
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	0	1
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	4	4



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

Cette équipe a largement contribué à l'identification et la caractérisation des protéines des granules denses chez le toxoplasme et a acquis une renommée ainsi qu'une visibilité mondiale sur cette thématique. L'ébauche et la maturation de la membrane parasitophore et du réseau tubulaire sont essentielles à l'établissement du parasitisme intracellulaire et sont intimement liées à la sécrétion des protéines stockées dans les granules denses (GRAs). Le trafic et les propriétés biochimiques de ces protéines sont uniques et complexes. Les travaux émanant de cette équipe ont conduit à une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires d'adressage des GRAs. De part leur abondance et leurs fortes propriétés antigéniques, les GRAs constituent des antigènes de choix pour l'élaboration de sérodiagnostics plus performant pour la toxoplasmose. L'équipe a exploité cette voie de recherche ainsi que le potentiel immuno-modulateur de certaines GRAs telle que GRA5 dans une collaboration dans la région Rhône-Alpes avec une équipe à Lyon.

La pertinence et l'originalité des travaux de cette équipe se sont tout particulièrement manifestées dans l'étude des facteurs génétiques impliqués dans la pathogénèse du Toxoplasme. Des travaux effectués chez le rat (un modèle pour la toxoplasmose plus proche de l'homme que celui la souris) ont abouti à l'identification d'un locus de résistance au toxoplasme Toxo1 de 1.6Mb. Plus récemment, l'équipe a mis en évidence deux aspects distincts contrôlant l'infection chez les macrophages de rats résistants. En effet, ce locus induit à la fois un effet cytotoxique rapide sur le parasite et la résistance à la nécrose de la cellule hôte induite par le parasite. L'équipe a mis en place une stratégie cohérente afin d'identifier les gènes impliqués dans cette résistance. Ce projet est très prometteur et d'une haute relevance dans le contexte de la compréhension de la susceptibilité et de la résistance de l'hôte aux maladies infectieuses.

Le nombre de publications au cours de la précédente période est satisfaisant puisqu'il compte 21 publications sur les cinq dernières années. La plupart des travaux ont été publiés dans de bonnes, voire excellentes, revues spécialisées avec notamment une publication phare dans PNAS. Les principales publications sont : (Traffic (1) ; Microbes&Infect (4) ; Diag Microbiol Inf Dis (2) ; J Lip Res (1) ; Int J Parasitol (1) ; Mol Bioch Parasitol (1) ; Mol Cell Biol (1) ; Inf&Immu (1) ; Cytokines (1) ; Vaccine (1) ; Parasitol (1) ; PNAS (1)).

Cette équipe offre un excellent encadrement pour les étudiants ; 4 thèses et un master ont été défendus durant la période.

Cette équipe a fait preuve d'une bonne capacité à générer des fonds de diverses provenances mais n'incluant pas la communauté européenne. Le financement actuel auprès de l'ANR ainsi que des fonds régionaux est inférieur à ce qui serait nécessaire à la réalisation des projets.

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

Les membres de l'équipe participent régulièrement à des congrès nationaux et internationaux et contribuent ainsi à une excellente visibilité de leur recherche. La responsable de l'équipe a participé au cours de ces dernières années à l'organisation de trois congrès internationaux de Parasitologie et sur le Toxoplasme, illustrant sa renommée dans le domaine.

L'équipe est dynamique et bien équilibrée par la présence d'étudiants motivés. Recrutement de post-docs de haut niveau rendu difficile par l'isolement géographique et institutionnel (pas d'implantation dans un Institut) de l'Unité, selon la directrice.

Recherche translationnelle en cours (développements de nouveaux outils pour le diagnostic).

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

L'équipe est dirigée par la responsable de l'unité dont les charges administratives ont certainement un impact sur l'implication dans l'activité de recherche sensu stricto.



- **Appréciation sur le projet :**

L'équipe a décidé de se focaliser essentiellement sur le projet « génétique de l'hôte », tout en maintenant une partie de son activité sur la biologie cellulaire du parasite. Le projet GRA est pertinent dans l'étude de la paroi kystique. Il gagnerait si de la génétique inverse était utilisée. Il est conduit mais souffre clairement d'un manque de moyens financiers et de ressources humaines.

- **Conclusion :**

- **Avis :**

Equipe de bon niveau, menant un projet original et à fort impact potentiel sur la compréhension des relations hôte-parasite.

- **Points forts et opportunités :**

Le projet en collaboration avec un généticien sur le rat est très pertinent mais de longue haleine.

- **Points à améliorer et risques, recommandations :**

Quelques bonnes publications (PNAS, Traffic) mais une productivité récente relativement plus modeste. L'identification des gènes responsables de la résistance au toxoplasme dans le locus Toxo1 nécessiterait une approche de plus grande envergure visant à tester chacun des gènes présents dans le locus directement dans les macrophages. Par exemple une stratégie de siRNA screen de tous les gènes candidats, ou séquençage du locus dans les rats phénotypés, etc...

Intitulé de l'équipe 4 : Epigenetics and Parasites

Responsable : M. Ali HAKIMI

- **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	3
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 2.7 du dossier de l'unité)	1	0
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	1	1



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

Cette équipe s'intéresse en général aux mécanismes de régulation de l'expression génique chez *Toxoplasma gondii* qui possède très peu de régulateurs transcriptionnels dans son génome. L'équipe de MA Hakimi a mené des études pionnières sur le rôle des modifications épigénétiques dans la régulation de l'expression des gènes chez *T. gondii* et y a acquis une visibilité internationale. Le remodelage de la structure de la chromatine fait intervenir une machinerie cellulaire spécialisée comportant des enzymes capables de modifier covalamment les histones par acétylation, phosphorylation ou méthylation. Cette équipe a largement participé au décryptage du code histone chez *T. gondii* grâce à la méthode d'immunoprécipitation de la chromatine (chIP) couplé à des localisations sur le chromosome à l'échelle du génome (tiling arrays) pour analyser la dynamique de l'acétylation et de la méthylation des histones au cours du cycle de différenciation du parasite. L'équipe possède également une forte expertise en biochimie pour isoler et caractériser les complexes protéiques associées aux enzymes de modification des histones. Il est intéressant de remarquer que contrairement aux modifications génétiques, les modifications épigénétiques sont dynamiques et réversibles. La caractérisation d'inhibiteurs spécifiques de certains effecteurs épigénétiques a ouvert une nouvelle voie thérapeutique, la thérapie épigénétique, qui semble très prometteuse (Bougdour et al. 2009 J. Exp. Med.). Deux autres volets plus récents concernent la régulation de l'expression génique par les ARN non codants et la SUMOylation, des thématiques en plein essor mais fortement compétitives. En conclusion, les projets menés dans cette équipe sont novateurs et ambitieux.

Le nombre de publications est tout à fait satisfaisant puisqu'il compte 17 publications sur les cinq dernières années. La plupart des travaux ont été publiés dans d'excellentes revues dont pour la plupart les membres de l'équipe signent en premier ou dernier auteur. Depuis 2005, sur la thématique *Toxoplasma*: Mol Cell Biol (2) ; Cell Micro (2) ; J Exp Med (1) ; Mol Micro (2) ; Gene&Dev (2) ; PNAS (1) ; Microbes&Infect (1) ; Int J Parasitol (1) ; 3 revues : Curr Op Microbiol ; Parasite ; Mol Bioch Parasitol. Depuis 2005, en dehors de la thématique *Toxoplasma* : Cancer Res (1) ; Gene&Dev (1) ; Nat Cell Biol (1) ; Cell (1).

Cette équipe démontre une bonne attractivité avec le recrutement d'un Chargé de Recherche 2e classe (INSERM) et la demande de mobilité d'un Chargé de Recherches 1e classe durant la période examinée. Deux thèses ont également été soutenues.

Cette équipe a fait preuve d'une bonne capacité à générer des fonds de diverses provenances avec un total de 815 k€.

De très bonnes collaborations tant au niveau national qu'international.

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

- 10 invitations à des congrès internationaux.
- De nombreux financements obtenus (FRM, CNRS, ANR, Contrat d'interface INSERM) pour un total de 815 k€
- Valorisation de la recherche avec une demande de brevet "Peptides cycliques à activité antiparasitaire" et collaboration avec l'industrie (Astellas Pharma US, Inc).
- le responsable de l'équipe 4 est titulaire d'un contrat d'interface INSERM

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

L'équipe composée de 3 chercheurs statutaires et d'une assistante-ingénieur - qui a une activité de chercheur à part entière - est soudée et efficace.

Le leader du groupe est apprécié par l'ensemble de son équipe. Il sait mettre en valeur les membres qui la composent.



- **Appréciation sur le projet :**

De nombreux projets originaux et ambitieux ont été entrepris au cours de ces 4 dernières années en utilisant *Toxoplasma gondii* comme modèle d'étude.

1) Mise en évidence de nombreux mécanismes épigénétiques permettant la régulation de l'expression des gènes (méthylation et acétylation des histones). Cette étude a également permis de montrer qu'une nouvelle classe d'inhibiteurs appartenant à la famille des tetrapeptides cycliques a pour substrat une histone deacetylase (Bougdour et al., J. Exp. Med., 2009).

2) Le second volet important concerne la caractérisation des ARN non codants dans la régulation de l'expression des gènes chez *T. gondii*. Caractérisation biochimique d'une machinerie originale de silencing d'ARN (origine animale, végétale, et champignon).

La dispersion des moyens humains sur plusieurs projets pourrait nuire à la productivité et au leadership de l'équipe sur les projets les plus porteurs.

- **Conclusion :**

- **Avis :**

L'avis du comité sur cette équipe est très favorable.

- **Points forts et opportunités :**

Jeune équipe brillante et prometteuse comprenant au total 3 chercheurs statutaires CNRS et INSERM et une assistante ingénieur très productive. Le responsable de cette équipe est charismatique, dynamique, et créatif.

- **Points à améliorer et risques :**

Veiller au recrutement d'étudiants et de post-doctorants sérieux et motivés pour la conduite de l'ensemble des projets proposés.

- **Recommandations :**

Plusieurs pistes scientifiquement très prometteuses sont explorées. Cependant la dispersion des moyens humains sur plusieurs projets n'est pas sans danger dans un contexte international très compétitif. Il est recommandé de se focaliser sur les projets les plus porteurs.



Intitulé de l'équipe 5 : Differentiation and Host cell

Responsable : M. Hervé PELLOUX

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

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Cette équipe est impliquée dans trois projets principaux: (1) une étude fondamentale centrée sur l'étude de la sécrétion de cytokines déclenchée par l'infection par *T. gondii*; (2) un projet consistant en une approche exploratoire de "drug discovery", fermement ancré dans les résultats de recherche de l'équipe 4 sur la modification de la chromatine chez *T. gondii* ; et (3) un projet de développement d'outils diagnostics, centré sur les protéines GRAs étudiées par l'équipe 3.

Le projet fondamental sur la sécrétion des cytokines suit en partie une approche de génétique inverse : il a été montré qu'une lignée KO pour SAG1 cause une sécrétion de CCL2 plus faible que celles de lignées contrôles, et que le traitement avec SAG1 recombinante augmente cette sécrétion. Dans une autre approche, l'effet de certaines cytokines (IFN-g, IL-10, IL-12) sur l'infection a été évalué. IL-10 et IL-12 n'ont pas d'effet, contrairement à l'IFN-g. L'infection de monocytes (ou leur traitement avec des parasites tués ou des lysats) stimulent la sécrétion d'IL-12. Dans une troisième partie, des études phénotypiques (invasion, réplication et formation de kystes) sont conduites sur des isolats cliniques. Des variations significatives ont été observées entre isolats au niveau du taux d'invasion et de formation de kystes, mais pas au niveau de la prolifération.

Dans l'ensemble, ces projets présentent un intérêt indubitable dans le contexte des relations hôtes-parasite. Toutefois, les objectifs de certaines des études ne sont pas clairement apparents dans le document, et il est à craindre que la multiplicité des projets n'impactent défavorablement sur la production de l'équipe.

Voir ci-dessous (Valorisation) pour l'appréciation des projets translationnels de l'équipe.

Le nombre de publications est élevé, considérant la taille relativement restreinte de l'équipe : 35 publications 2005-2009, ayant des impact factors entre 0.5 et 15. Quatre articles sont co-signés par les équipes 3 ou 4. On notera 1 *J Exp Med* (2009) (les auteurs principaux sur ces papiers sont des membres d'autres équipes de l'Unité).



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

Le chef d'équipe est régulièrement invité à des conférences internationales

Pas de post-doc étranger dans cette équipe.

Cette équipe ne bénéficie que d'un budget en ressources externes minimales (25 keuros mentionnés).

Deux projets de l'équipe sont de nature clairement translationnelle :

Recherche de médicaments (« Drug discovery »). Ce projet est clairement en synergie avec la recherche fondamentale en cours dans l'équipe 4. Des dérivés de FR235222, un inhibiteur des HDAC, ont été utilisés dans des tests cellulaires sur *T. gondii* et sur des lignées humaines, et leur index thérapeutique a été déterminé. Quelques dérivés se sont avérés supérieurs à FR235222. Ceci a conduit au dépôt d'une demande de brevet (mais il n'est pas fait mention d'un partenaire industriel éventuel).

Développement d'outils diagnostics. Ce projet est en claire synergie avec la recherche fondamentale en cours dans l'équipe 3. Des tests Elisa ont été développés pour la détection d'IgG et IgM contre des protéines GRA recombinantes, et les résultats de criblage de sera de patients montrent que ceci permet la distinction entre infections récentes ou ancienne chez la femme enceinte. Ceci représente une contribution potentielle remarquable à la clinique. Il n'est pas fait mention de demandes de brevets ou d'un partenaire industriel sur ce projet.

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

L'équipe est constituée presque entièrement de personnel hospitalo-universitaire : 1 Professeur PUPH1, 1 Assistant Professeur MCUPH 1, 2 étudiants en thèse au bénéfice de poste "Assistant hospitalo-universitaire", et d'un ITA, universitaire et 1 ITA du CHU. Un second Professeur contribue à hauteur de 10% ETP. A l'exception d'un ITA qui contribue 80% ETP, tout le reste du personnel est à 50% ETP recherche.

Les membres de l'équipe sont en général très impliqués dans des activités hospitalo-universitaires.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet contient trois parties, dont une est centrée sur une recherche fondamentale et les deux autres sur des projets de nature translationnelle. La recherche fondamentale proposée souffre d'un certain manque de focalisation. La plus prometteuse est celle concernant la recherche d'inhibiteurs des HDACs, relation directe avec le projet de l'équipe 4 (« Development of therapeutic targets »). La partie concernant le développement d'outils diagnostiques (GRA) est également tout à fait intéressante.

- **Conclusion :**

– **Avis :**

Bonne équipe de parasitologie médicale hospitalo-universitaire.

– **Points forts et opportunités :**

Le travail de l'équipe complète parfaitement les études fondamentales conduites par les équipes 4 et 3: en particulier sur le développement d'inhibiteurs basés sur les résultats en recherche fondamentale de l'équipe 4 et apparemment dans une moindre mesure avec l'équipe 3 sur le développement d'outils diagnostiques.



– Points à améliorer et risques :

Le projet de recherche fondamentale spécifique « cytokines » est relativement peu convaincant et une focalisation est indispensable pour la poursuite éventuelle de ce projet dans le cadre du prochain quadriennal.

En revanche la partie « recherche translationnelle » du projet est hautement complémentaire et synergique avec celles d'autres équipes travaillant sur *Toxoplasma*, en particulier l'équipe 4.

– Recommandations :

Fusionner avec l'équipe 4

Intitulé de l'équipe 6 : Transmission and Pathogenesis of prion diseases

Responsable : M. Jean-Yves CESBRON

- 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)	1	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	1	0
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	2

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Depuis quelques années les maladies à prions sont moins sous les feux de l'actualité, cependant la recherche sur ces maladies reste très pertinente car les mécanismes biologiques originaux mis en jeu restent très mal connus. En outre, les liens clairs et croissants entre les maladies à prions et d'autres maladies neurodégénératives liées à des problèmes de repliements protéiques alternatifs, et même plus généralement avec l'ensemble des chaperonopathies, rendent pertinent ce type de recherches qui constituent un angle d'attaque souvent original pour répondre à ces questions. En ce sens, les résultats obtenus par l'équipe sur la protéine C1, le complément et la protéine PrP sous forme de petits oligomères sont intéressants et prometteurs, d'autant plus qu'ils pourraient être éventuellement extrapolés à d'autres maladies neurodégénératives associées à des fibres amyloïdes telles que les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson. Le comité a plus de mal à appréhender l'impact de la partie consacrée l'expression de protéines chimériques PrP-Dpl chez la souris.



La production scientifique est moyenne dans l'ensemble : 14 publications avec un IF moyen d'environ Sur l'aspect prion 6 publications dont 3 issues de l'équipe (J Cell Microbiol (1) ; BBRC (1) ; JID (1) ; J Biol Chem (en révision), 4 en collaboration (J Immunol (1), Plos One (1), Epidémiol et Santé Publique (1) ; Les compétences sur l'aspect immunologie/complément apparaissent dans la liste de publications (7 articles (J Immunol (2) ; J Biol Chem (2), BBRC (1), Peptides (1), Ann Allergy Asthma and Immunol (1).

5 Master 2 et une thèse soutenus depuis 2004, une thèse en co-tutelle en cours.

Trois communications orales à des congrès (un en France, deux à l'étranger) en 2006 et 2007.

Participation aux Journées nationales de l'APBG à Paris en 2007

Activités d'enseignement de différents membres de l'équipe.

Le responsable de l'équipe est co-auteur de deux rapports pour des agences gouvernementales françaises (AFFSAPS & DGS).

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

2005-2008 : 341045 € collecté de différentes sources, notamment 212918 € d'un projet CE (2005-2007 OXPRION dont l'équipe a été coordinatrice)

212918 € d'un projet CE (2005-2007 OXPRION dont l'équipe a été coordinatrice)

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

Plusieurs membres de l'équipe sont impliqués dans différentes activités d'enseignement.

- **Appréciation sur le projet :**

La partie prion sur modèle animal, notamment sur les souris transgéniques exprimant des chimères PrP-Dpl paraît un peu hasardeuse dans ses perspectives et surtout peu en adéquation avec les ressources financières du laboratoire qui n'a obtenu aucun financement majeur d'agences nationales depuis 2007 et qui n'a apparemment pas beaucoup de perspectives positives dans cette direction pour les années à venir. La prise de risque sur le projet souris transgénique exprimant les chimères PrP-Dpl est élevée au regard des retombées scientifiques possibles et du coût d'un tel projet (animalerie A3).

- **Conclusion :**

– **Avis :**

Les projets « prion » à proprement parler sont des projets à investissement lourd tant d'un point de vue financier qu'en termes de temps et d'énergie à y consacrer, surtout quand ils impliquent des expérimentations sur des modèles animaux (animalerie A3). Le projet C1/complément est plus en adéquation avec les ressources humaines et financières de l'équipe et doit être poursuivi.



– Points à améliorer et risques :

Projet « prion » difficile et sous intense compétition. Par ailleurs, étant donné les résultats récents présentés dans la littérature, notamment la démonstration qui vient tout juste d'être publiée sur la génération in vitro de matériel infectieux, il apparaît préférable de recentrer l'activité sur l'aspect C1/complément.

Financements faibles pour une recherche coûteuse.

Perspectives de financement additionnel faibles vu le niveau de publication sur ce sujet par l'équipe depuis 2005.

L'équipe a concrétisé pour partie les projets qu'elle a explorés au cours des dernières années. Les projets à venir restent aussi risqués avec des résultats préliminaires moyennement convaincants.

– Recommandations :

Aux vues des risques associés à ce projet, l'intense compétition internationale, l'absence de résultats convaincants et de financements ciblés, le comité émet un avis réservé sur le devenir de cette équipe pour le prochain quadriennal si les projets sont maintenus en l'état.

La recommandation générale est donc de finaliser au mieux et au plus vite le projet sur les souris transgéniques exprimant les chimères entre la partie N-terminale de PrP et la protéine Dpl, en particulier la chimère C3 qui conduit à un phénotype d'ataxie à apparition rapide, afin de se recentrer sur l'aspect C1/complément plus en adéquation avec le savoir faire et les compétences du directeur du laboratoire et avec les moyens financiers limités obtenus ces derniers temps par l'équipe.

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	B	A



Nom de l'équipe : INTRACELLULAR PARASITISM

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	B	A

Nom de l'équipe : TRANSMISSION AND PATHOGENESIS OF PRION DISEASES

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	B

Nom de l'équipe : CONTROL OF GENE EXPRESSION

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 : EPIGENETICS AND PARASITES

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 : DIFFERENTIATION AND HOST CELL

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	A	B

Nom de l'équipe : DYNAMIQUE ET EVOLUTION DES GÉNOMES MICROBIENS

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+

Grenoble, le 12 Avril 2010,

AERES

Monsieur le Président Jean François Dhainaut

**Objet : Réponse de l'Université Joseph Fourier Grenoble 1 au Rapport du Comité de Visite
Laboratoire Adaptation et Pathogénie des Microorganismes–UMR 5163–Directrice : M-F. Cesbron**

Monsieur le Président, Cher Collègue,

Nous avons examiné le rapport préliminaire d'évaluation mis en ligne sur votre application le 29/03/2010 pour :
Laboratoire Adaptation et Pathogénie des Microorganismes – UMR 5163

Au nom de l'établissement et de l'ensemble des membres de ce laboratoire, nous tenons à vous faire part de nos remerciements pour cette évaluation approfondie et globalement très positive sur les bilans et projets. Cependant, nous tenons ici à apporter quelques éclairages sur deux points particuliers :

1°) Résoudre le problème de communication/cohésion entre les équipes travaillant sur Toxoplasma.
Ce point n'a pas été abordé lors de la visite ni avec le directeur de l'Unité ni avec les chefs d'équipes. Nous sommes donc surpris qu'il soit mentionné à trois reprises dans le rapport. Il fait effectivement l'objet de discussions entre nous et avec les tutelles depuis décembre dernier, et nous espérons tous y trouver une solution rapidement.

Par ailleurs, la recommandation du comité de fusionner *les équipes 4 et 5*, a reçu l'aval des deux chefs d'équipe concernés.

2°) Appréciation globale sur la qualité scientifique et la production de l'équipe 6

Si nous sommes d'accord avec la présentation générale en page 19, et avec l'avis du comité qui recommande de centrer les efforts sur l'aspects C1q / PrP (c'est d'ailleurs, cet aspect qui est mis en avant dans le projet), nous sommes surpris du décalage de l'avis écrit avec celui de la visite.

En effet, la synthèse des publications en page 20 est incomplète. En page 21, on lit aussi « l'équipe n'a pas concrétisé la plupart des projets qu'elle a exploré au cours de ces dernières années ». Ce point n'est pas exact. Un seul projet a été abandonné (celui lié aux petits ARNs). Les autres projets ont amené des résultats qui soit ont été publiés (1 Cellular Microbiol , 1 BBRC, 1 J Inf Dis) ou sont en révision dans

JBC ou sont en cours de rédaction (2 articles). Le temps d'obtention des animaux transgéniques, puis des inoculations à la souris qui dépasse souvent les 500 jours, explique que les résultats publiés sont des projets initiés il y a plus de 5 ans. Enfin, la pertinence des résultats, mise en doute par le rapport, est discutable. A titre d'exemple, l'étude sur l'influence du sexe dans le temps d'incubation du prions, a été acceptée pour publication après la visite de l'AERES, dans Journal of Infectious Disease (IF 5,7) avec des commentaires élogieux des reviewers.

Nous vous prions de recevoir, l'expression de nos cordiales salutations.

**P/ Le Président de
l'Université Joseph Fourier Grenoble I
Farid OUABDESSELAM**

**P/O Le Vice-président
du Conseil Scientifique de
l'Université Joseph Fourier Grenoble I
Laurent DAUDEVILLE**



PJ : Courrier mentionnant les erreurs factuelles relevées dans le rapport préliminaire