



# Laboratoire de neurophotonique

## Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Laboratoire de neurophotonique. 2013, Université Paris Descartes, Centre national de la recherche scientifique - CNRS. hceres-02032557

**HAL Id: hceres-02032557**

**<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032557>**

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

Evaluation de l'AERES sur l'unité :  
Laboratoire de Neurophotonique  
sous tutelle des  
établissements et organismes :  
Université Paris Descartes  
Centre National de la Recherche Scientifique



Février 2013



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

Section des Unités de recherche

Le Président de l'AERES

**Didier Houssin**

Section des Unités  
de recherche

*Le Directeur*

**Pierre Glaudes**



# Notation

À l'issue des visites de la campagne d'évaluation 2012-2013, les présidents des comités d'experts, réunis par groupes disciplinaires, ont procédé à la notation des unités de recherche relevant de leur groupe (et, le cas échéant, des équipes internes de ces unités). Cette notation (A+, A, B, C) a porté sur chacun des six critères définis par l'AERES.

NN (non noté) associé à un critère indique que celui-ci est sans objet pour le cas particulier de cette unité ou de cette équipe.

**Critère 1 - C1 :** Production et qualité scientifiques ;

**Critère 2 - C2 :** Rayonnement et attractivité académique ;

**Critère 3 - C3 :** Interaction avec l'environnement social, économique et culturel ;

**Critère 4 - C4 :** Organisation et vie de l'unité (ou de l'équipe) ;

**Critère 5 - C5 :** Implication dans la formation par la recherche ;

**Critère 6 - C6 :** Stratégie et projet à cinq ans.

Dans le cadre de cette notation, l'unité de recherche concernée par ce rapport et ses équipes internes ont obtenu les notes suivantes.

- Notation de l'unité : **Laboratoire de Neurophotonique**

C1	C2	C3	C4	C5	C6
A+	A+	A+	A	A	A

- Notation de l'équipe : **Wave front engineering microscopy**

C1	C2	C3	C4	C5	C6
A+	A+	A+	NN	A	A

- Notation de l'équipe : **Membrane Transport**

C1	C2	C3	C4	C5	C6
A+	A+	A	NN	A	A

- Notation de l'équipe : **Synaptic trafficking**

C1	C2	C3	C4	C5	C6
A+	A	A	NN	A	A



# Rapport d'évaluation

Nom de l'unité : Laboratoire de Neurophotonique

Acronyme de l'unité :

Label demandé : UMR

N° actuel :

Nom du directeur  
(2012-2013) :

Nom du porteur de projet  
(2014-2018) : M<sup>me</sup> Valentina EMILIANI

## Membres du comité d'experts

Président : M<sup>me</sup> Marie-Claire SCHANNE-KLEIN, Ecole Polytechnique, Palaiseau  
(représentante du CoNRS)

Experts :

- M<sup>me</sup> Sophie BRASSELET, Institut Fresnel, Marseille
- M. Dominique DEBANNE, Unité de Neurobiologie des canaux ioniques et de la Synapse, Marseille
- M. Oussama EL FAR, Unité de Neurobiologie des canaux ioniques et de la Synapse, Marseille
- M. Roland LE BORGNE, Institute of Genetics and Development of Rennes
- M. Valentin NAGERL, Institut interdisciplinaire de Neurosciences, Bordeaux

Délégué scientifique représentant de l'AERES :  
M. Serge BOUFFARD

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

- M. Frédéric DARDEL, Président de l'Université Paris-Descartes
- M. Stefano MARULLO, VP-CS de l'Université Paris-Descartes
- M. Charbel MASSAAD, directeur de l'UFR des Sciences Fondamentales et Biomédicales
- M. Bernard POULAIN, Directrice Adjointe Scientifique ISB - CNRS
- M<sup>me</sup> Pascale ROUBIN, Directrice Adjointe Scientifique INP - CNRS



## 1 • Introduction

### Historique et localisation géographique de l'unité

Cette unité est une nouvelle entité créée à partir de trois équipes pré-existantes. La première est l'équipe "Wave front engineering microscopy" de M<sup>me</sup> Valentina EMILIANI, créée en 2006 grâce à un financement EURY (précurseurs des ERC) à l'arrivée de cette dernière dans le laboratoire de Neurophysiologie et Nouvelles Microscopies dirigé par M. Serge CHARPAK (UMR CNRS 8154, U603 Inserm, Paris Descartes). Les deux autres sont les équipes "Membrane transport" et "Synaptic trafficking", dirigées par F. DARCHEN et B. GASNIER, initialement dans le Laboratoire de Dynamique Membranaire et Maladies Neurologiques (depuis 2010 UMR 8192, ex UPR CNRS1929).

Ces trois équipes sont localisées dans les locaux de l'université Paris-Descartes, rue des Saints-Pères. Les locaux de l'équipe de M<sup>me</sup> Valentina EMILIANI, ainsi que les locaux réservés pour les futures équipes (400 m<sup>2</sup>) sont rassemblés au 3e étage. Les deux autres équipes partagent des locaux au 6e étage, où elles ont aménagé des espaces communs. L'ensemble de ces locaux est en excellent état du fait des rénovations récentes, mais la recherche des équipes a été ralentie lors des travaux. Il faut noter que les équipes de B. GASNIER et F. DARCHEN ont ainsi été amenées à déménager 5 fois sur une période de 6 ans ! Enfin, il est regrettable que toutes les équipes ne soient pas rassemblées au même étage, et ceci d'autant plus que les ascenseurs ont une capacité bien trop faible dans le bâtiment.

### Équipe de Direction

La nouvelle unité sera dirigée par une directrice, M<sup>me</sup> Valentina EMILIANI, DR2 CNRS en section 04, et un co-directeur, B. GASNIER, DR2 CNRS en section 25.

### Nomenclature AERES

ST2 et SVE\_LS5

### Effectifs de l'unité :

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014	2014-2018 Nombre de produisants du projet
<b>N1</b> : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	4	2	2
<b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	9	8	8
<b>N3</b> : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	7	9	
<b>N4</b> : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)			
<b>N5</b> : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	2	5	
<b>N6</b> : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	1		
<b>TOTAL N1 à N6</b>	23	24	
<b>Taux de producteurs</b>	<b>100 %</b>		



Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014
Doctorants	3	
Thèses soutenues	6	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *	6	
Nombre d'HDR soutenues	1	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	5	4



## 2 • Appréciation sur l'unité

### Points forts et possibilités liées au contexte

Le personnel est dans son ensemble enthousiaste, que ce soit les techniciens, les étudiants et post-docs, ou les chercheurs permanents. Cette adhésion de tous au projet de nouvelle unité devrait permettre de réaliser des projets novateurs en commun.

Cette nouvelle unité bénéficie d'un fort soutien de Paris 5 (postes + locaux) et de l'ensemble des tutelles qui ont porté ce projet.

Les équipes ont dans leur ensemble un excellent niveau scientifique.

### Points à améliorer et risques liés au contexte

Les locaux non connexes, aux 3e et 6e étages alors que la capacité des ascenseurs est notoirement insuffisante, pourraient limiter les interactions entre les équipes au quotidien.

Les projets communs à plusieurs équipes ne sont pas totalement aboutis.

Le financement de certains projets, heureusement minoritaires, n'est pas assuré.

Le faible nombre d'HDR parmi les chercheurs permanents pourrait limiter le recrutement des doctorants.

### Recommandations

Le comité recommande

- de continuer la réflexion sur les projets collaboratifs au sein de cette nouvelle unité dans le but de concrétiser la formation d'un laboratoire de "Neurophotonique" ;
- de continuer à nouer des collaborations, plus largement au sein de la Fédération de Recherche ;
- d'augmenter le nombre d'HDR parmi les permanents ;
- que les tutelles du laboratoire assurent un financement aux nouvelles équipes qui seront prochainement recrutées ("start-up package").





### 3 • Appréciations détaillées

#### Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'ensemble des trois équipes a conduit des travaux d'un excellent niveau scientifique, sur des sujets très compétitifs. L'équipe "Wave front engineering microscopy" a obtenu des résultats remarquables sur la génération de motifs d'illumination optique pour le contrôle spatio-temporel de l'activité neuronale. L'équipe "Membrane transport" a eu une très forte contribution sur l'identification de nouvelles classes de transporteurs lysosomiaux, et l'équipe "Synaptic trafficking" sur les mécanismes d'exocytose. Les publications propres de l'unité comprennent plusieurs journaux de très haut niveau (3 J. Neurosci., 2 Nat. Methods, 2 PNAS, 1 Nat. Photonics, 1 Human Mol Genet), ces articles sont beaucoup cités. Il s'y ajoute des articles en collaboration dans d'excellentes revues (Nat Cell Biol, Immunity, Angewandte Chemie, Nat Genet, Nat Neurosci.).

#### Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Le rayonnement des trois équipes est très important comme l'atteste le nombre important de collaborations nationales et internationales, d'exposés invités dans des conférences internationales et l'appartenance à divers réseaux scientifiques et médicaux. Les financements sont dans l'ensemble importants, même si certains projets, plus fondamentaux, ont bénéficié d'un moindre succès.

Les trois équipes montrent aussi une attractivité académique importante puisque plusieurs chercheurs permanents ont rejoint ces équipes, notamment l'équipe "Wave front engineering microscopy", sur la période 2007-2012. De nombreux doctorants et post-docs ont aussi été recrutés. On peut regretter cependant que certains des post-docs n'aient pas publié en premier auteur sur la période considérée.

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

Une des équipes, plus technologique, a déposé deux brevets sur la période 2007-2012, et a conclu un contrat de licence de savoir-faire avec la société "3i" pour le développement d'un système commercial de façonnage spatial holographique. Cette équipe a aussi noué des collaborations avec 2 autres industriels ("Mauna Kea" et "Phasics").

Les deux autres équipes travaillent sur des projets pouvant avoir un impact sociétal à travers une meilleure prise en charge des maladies lysosomiales ou neurodégénératives.

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

Cette nouvelle unité est formée autour de l'équipe "Wave front engineering microscopy", jusqu'à présent dans l'UMR 8154 dirigée par M. Serge CHARPAK, et les équipes "Membrane transport" et "Synaptic trafficking", initialement dans l'UMR 8192. Les équipes "Membrane transport" et "Synaptic trafficking" partagent les mêmes locaux au 6<sup>e</sup> étage, ont de fréquentes discussions scientifiques et semblent très soudées. L'interaction avec l'équipe "Wave front engineering microscopy", située au 3<sup>e</sup> étage, ne va pas être facilitée par l'éloignement des locaux. Cependant, tous les personnels semblent d'excellente volonté pour interagir les uns avec les autres, et leur enthousiasme sur le projet de nouvelle unité laisse présager une vie d'unité riche et intéressante au plan informel. Sur un plan plus formel, deux réunions seront organisées chaque mois autour d'une table ronde et d'une présentation scientifiques accessible à l'ensemble de l'unité. Des réunions plus classiques sur des sujets plus pointus seront aussi organisées régulièrement et ouverts à toutes les personnes intéressées.

Sur le plan de la gouvernance de l'unité, il est prévu une grande autonomie des équipes qui conserveront et géreront en propre leurs contrats, et partageront les crédits récurrents. Il est difficile à ce stade d'anticiper comment cette organisation pourra résoudre d'éventuels conflits, permettre une position commune à l'échelle de l'unité face aux tutelles ou offrir une masse critique sur certaines problématiques.



### Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Le nombre de soutenances de thèses est très satisfaisant dans les trois équipes. De nombreux stagiaires ont aussi été formés. Les chefs d'équipe, chercheurs CNRS, sont de plus impliqués dans l'enseignement universitaire. On peut cependant regretter que le nombre d'HDR ne soit pas suffisant en regard de la maturité de certains chercheurs, ce qui pourrait être préjudiciable à la fois à la carrière des chercheurs concernés et au recrutement de doctorants.

### Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet à 5 ans comporte des parties en continuation avec les activités précédentes, qui devraient fournir de très bons résultats, et des parties plus risquées, souvent en cours de maturation et pas toujours financées, dont le succès est plus difficile à évaluer. L'équilibre entre projets déjà opérationnels et projets plus risqués est globalement satisfaisant et permet de donner un caractère ambitieux au projet d'équipe, tout en assurant une bonne productivité scientifique à cinq ans. Les projets de neurophotonique visant à appliquer les méthodes optiques innovantes développées sur la période précédente à des problématiques spécifiques en lien avec les autres équipes ne sont pas encore complètement aboutis. Certains de ces projets seront sans doute précisés avec l'arrivée de nouvelles équipes en 2013 et 2015 (2 professeurs et 2 maîtres de conférences dont un pour compenser un départ dans l'équipe Synaptic trafficking ).

Cependant, l'enthousiasme de l'ensemble des personnels pour ces projets collaboratifs de neurophotonique, et le fort soutien des tutelles, notamment de l'université Paris-Descartes qui assure 4 postes permanents et 400 m<sup>2</sup> pour les nouvelles équipes, laisse présager de très bons résultats à cinq ans et l'avènement d'un laboratoire de neurophotonique de très haut niveau international.



## 4 • Analyse équipe par équipe

**Équipe 1 :** Wave front engineering microscopy

Nom du responsable : M<sup>me</sup> Valentina EMILIANI

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014	2014-2018 Nombre de producteurs du projet
<b>N1</b> : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	3	2	2
<b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	3	2	2
<b>N3</b> : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	1	2	
<b>N4</b> : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)			
<b>N5</b> : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	2	4	4
<b>N6</b> : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	1		
<b>TOTAL N1 à N6</b>	10	10	

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014
Doctorants	1	
Thèses soutenues	2	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	2	
Nombre d'HDR soutenues	1	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	2



## • Appréciations détaillées

### Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Cette équipe a été créée relativement récemment en 2006 grâce à un financement EURY (ERC) de V. Emiliani dans le laboratoire de Neurophysiologie et Nouvelles Microscopies dirigé par M. Serge CHARPAK (UMR CNRS 8154, U603 Inserm, Paris Descartes). Sur la période 2007-2012, l'équipe s'est étoffée par le rattachement d'un PR Paris-Descartes et par les recrutements d'un CR2 CNRS et d'un IR en 2007, d'un MCU Paris-Descartes en 2008 et en 2009, d'un technicien Paris-Descartes en 2010 et d'un CR1 INSERM en 2011. L'ensemble de ces trois chercheurs CNRS/Inserm et trois enseignants-chercheurs, ainsi que les cinq doctorants et quatre post-doctorants a étudié essentiellement la génération de motifs d'illumination optique adaptés à des applications en neurobiologie par mise en forme spatiale de front d'onde. Cette équipe a obtenu des résultats remarquables sur le contrôle spatio-temporel de l'activité neuronale par photostimulation holographique de multiples dendrites en trois dimensions, tout d'abord par excitation à un photon (publications dans Nature Methods, PlosOne, J. Neuronal Eng. et PNAS) puis par excitation à deux photons combinée à une mise en forme temporelle -"temporal focusing"- (3 publications dans Opt. Express) et à un façonnage spatial par la méthode "Generalized Phase Contrast" (publications dans Nat. Methods et tout récemment dans Nat. Photonics). L'équipe a aussi développé un microscope STED (stimulated emission depletion), fonctionnel à présent, ce qui a conduit au dépôt d'un brevet pour l'implémentation d'un "Spiral Phase Contrast" et à la soumission d'une publication à Nat. Methods. Enfin, des techniques similaires de façonnage de front d'onde ont permis de développer un fibroscope à illumination structurée permettant la photoactivation d'un ensemble de cellules chez des animaux éveillés (1 publication soumise à Nat. Methods).

L'ensemble de ces travaux a conduit à la publication de 15 articles dans des revues à comité de lecture du meilleur niveau dans le domaine de la biophotonique et de la neurobiologie. Le rayonnement scientifique de cette équipe est de plus attesté par 41 exposés invités dans les meilleures conférences nationales et internationales.

### Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'attractivité de l'équipe et son rayonnement sont indéniables, comme l'attestent les recrutements récents venus étoffer l'équipe, ainsi que les nombreuses collaborations nationales et internationales concrétisées par des publications communes, l'obtention de financements et l'appartenance à divers réseaux scientifiques. En pratique, environ 250k€ ont été obtenus chaque année de divers programmes de financement (Eury grant, Human Frontier, FRM, ANR...) et viennent compléter les soutiens de base.

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

Deux brevets ont été déposés par l'équipe sur la période 2007-2012, et un contrat de licence de savoir-faire a été conclu avec la société « 3i » pour le développement d'un système commercial de façonnage spatial holographique. Un premier prototype a été installé dans l'équipe en 2011. L'équipe a aussi noué des collaborations avec deux autres industriels (Mauna Kea et Phasics). L'interaction de cette équipe avec le monde économique est donc d'un excellent niveau.

### Appréciation sur l'organisation et la vie de l'équipe

La vie de l'équipe semble bien structurée via des réunions hebdomadaires. On peut cependant regretter qu'un enseignant-chercheur n'ait pas été associé aux activités de recherche de l'équipe, et n'ait pas pu développer en propre une activité de recherche importante, en raison de charges d'enseignement visiblement très lourdes. Il serait souhaitable de mieux l'intégrer, ce qui semble effectivement prévu à la lecture du projet de l'équipe et après discussion lors de la visite.

Il est par ailleurs tout à fait positif que les IR voient leur implication reconnue par leur nom sur les publications.



## Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'équipe a encadré les stages de 7 étudiants et formés 5 doctorants sur la période considérée. Elle a aussi participé à l'organisation de 4 conférences ou ateliers, et donnés divers cours en école d'été ou équivalent (EMBO practical courses, ENP Spring School...) et en master. Cette implication est par conséquent d'un bon niveau.

Par ailleurs, l'un des enseignants-chercheurs du laboratoire est très impliqué dans des responsabilités au niveau de la PACES, de la licence biomédicale et du master "Physique Médicale et du Vivant". Cette implication semble toutefois trop prenante dans la mesure où cela semble affecter (voire ralentir fortement) son activité de recherche.

## Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Parmi les chercheurs statutaires, un CR CNRS et un MCU ne rejoindront pas la nouvelle unité en création, mais un technicien sera recruté courant 2013 par l'Université Paris-Descartes; l'équipe sera donc composée début 2014 d'un PR2, un IR et deux T de l'Université Paris-Descartes, un DR2 CNRS, un CR1 Inserm, ainsi que d'un doctorant et trois post-doctorants.

Le projet de cette équipe est en continuation directe avec ses activités antérieures, mais bénéficiera de la proximité des autres équipes, notamment l'équipe « Synaptic trafficking », pour développer des applications plus ambitieuses en neurobiologie à l'échelle sub-cellulaire (application de la microscopie STED essentiellement). En ce qui concerne le contrôle spatio-temporal de l'activité neuronale par photoactivation holographique, il comprend à la fois des développements optiques visant à améliorer les microscopes existants et des applications biologiques collaboratives déjà financées. Il est parfois difficile d'évaluer les choix techniques des développements optiques proposés, qui sont décrits de manière très succincte et ne sont pour l'instant pas reliés à des questions biologiques précises. Cependant, les compétences de l'équipe ne laissent aucun doute sur la pertinence des réalisations futures. Le deuxième volet du projet de l'équipe concerne l'imagerie et la photoactivation in vivo, et semble tout aussi convaincant. Cependant, on peut s'inquiéter du fait que le chercheur CR1 en charge de ces activités sur la période 2007-2012 n'ait pas demandé son rattachement à l'unité, ce qui pourrait induire une perte de savoir-faire malgré les dispositions prises par la responsable d'équipe pour transférer les compétences nécessaires à ce projet. Enfin, le dernier volet du projet est centré sur la microscopie STED, avec là encore une combinaison de développements optiques et d'applications en biologie. Le projet HOLOSTED en collaboration avec « Synaptic trafficking » est tout à fait convaincant dans la mesure où les développements optiques seront directement liés à des applications biologiques sur des protéines impliquées dans la maladie d'Alzheimer. Des financements ont de plus été obtenus pour ce projet comme pour tous les autres projets présentés. Peu d'indications sont données en revanche sur l'interaction envisagée avec les thématiques de l'équipe « Membrane transport » avec qui les discussions sont clairement engagées mais ne se sont pas encore concrétisées sur un projet prioritaire à moyen terme.

## Conclusion :

### ● Points forts et possibilités liées au contexte :

Cette équipe est très dynamique, avec une excellente production scientifique et un grand rayonnement aux plans national et international. Une très forte progression a été observée ces cinq dernières années en matière de recrutement, collaborations, publications et rayonnement.

### ● Points à améliorer et risques liés au contexte :

La continuité du projet micro-endoscopie est fragilisée par le départ d'un CR1 et prochainement d'un étudiant, entraînant une perte de savoir faire aussi bien sur la technique que sur l'expérimentation sur animal éveillé. Ce manque devrait pouvoir être compensé par le recrutement prochain d'un ingénieur.

Une inquiétude est perçue quant au recrutement d'étudiants physiciens et à leur financement dans un environnement sans Ecole Doctorale dédiée à la physique.

La participation d'un enseignant chercheur aux activités de recherche de l'équipe les trois dernières années est inexistante, ce qui semble essentiellement lié à une surcharge de responsabilités en enseignement.



- **Recommandations :**

En ce qui concerne le recrutement d'étudiants physiciens, il serait bénéfique de se rapprocher des Ecoles Doctorales de physique des universités voisines. Une source de financement complémentaire des voies classiques pourra être trouvée en répondant aux appels d'offre interdisciplinaires de l'Idex qui peuvent inclure des bourses de thèses.

Il est important de conforter la participation d'un des enseignants chercheurs dans les activités de l'équipe, ce qui semble amorcé, et d'alléger ses responsabilités en enseignement. Il faut espérer que le recrutement d'un nouveau professeur de physique dans l'équipe permettra de mieux répartir ces lourdes charges d'enseignement.

La poursuite de la progression de l'activité scientifique est en partie conditionnée par l'identification d'applications biologiques permettant d'exploiter pleinement les développements optiques effectués. Ce processus, en cours à l'heure actuelle comme le montrent les nouvelles collaborations, n'est pas encore complètement abouti. Il paraît important de poursuivre cet effort et de relever les défis technologiques appropriés. L'interaction avec les nouvelles équipes du laboratoire, ainsi que le fort rayonnement international acquis ces dernières années devrait permettre l'émergence à court terme de projets d'envergure.



**Équipe 2 :** Membrane transport

**Nom du responsable :** M. Bruno GASNIER

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014	2014-2018 Nombre de producteurs du projet
<b>N1</b> : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés			
<b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	4	4	4
<b>N3</b> : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	5	2	
<b>N4</b> : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)			
<b>N5</b> : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	3		
<b>N6</b> : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)			
<b>TOTAL N1 à N6</b>	12	6	

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014
Doctorants	1	
Thèses soutenues	2	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	3	
Nombre d'HDR soutenues		
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	1	1



## • Appréciations détaillées

### Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Au cours de la période 2007-2012, l'équipe « Membrane transport » était composée d'un DR, trois CR1 (dont une arrivée en 2011), cinq post-doctorants (environ 10 années de salaire), cinq doctorants et était assistée d'un AI CNRS, un AJT (Univ. Paris Descartes) et un technicien (ANR depuis 2008). Le groupe « Membrane transport » étudie le transport de molécules de petites tailles à travers les membranes intracellulaires avec une emphase plus particulière sur les neurotransmetteurs pour le remplissage des vésicules synaptiques et l'export de métabolites à partir du lysosome, ainsi qu'aux conséquences physiopathologiques en cas de dérégulation de ces processus. Le groupe a une très forte contribution dans l'identification de nouvelles classes de transporteurs lysosomiaux CLN-7, la famille de protéines à 'PQ-loop' dont la cystinosin et PQLC2, ainsi que LMBD1. Plus récemment, une analyse en spectrométrie de masse réalisée en collaboration avec le CEA Grenoble a conduit à l'identification d'une cinquantaine de transporteurs. Il s'agit d'un champ de recherche relativement peu exploré mais très compétitif, ce groupe a su cependant établir un réseau de collaborations internationales de haut niveau et est invité aux meetings phares du domaine.

Ces travaux ont conduit à la publication de 7 articles en propre dont deux articles avec dans un journal à impact facteur supérieur à 10 (PNAS) et deux articles avec IF>7 (Human Mol Genet., J. of Neuroscience).

De très nombreuses collaborations nationales et internationales ont été établies et conduit à la publication de 12 articles dont deux articles avec IF>15 (Nature Genetics, Nature Neurosc.) et un article avec IF<7 (J. of Neurosc.).

Rapporté à la taille de l'équipe, le niveau de publication est par conséquent très bon malgré les conditions difficiles liées aux nombreux changements de locaux. La reconnaissance internationale des travaux sur les transporteurs lysosomaux est indéniable et est validée par le niveau des collaborations effectuées ou en cours. Cette reconnaissance est par ailleurs attestée par le fort niveau de financement obtenu sur fonds américains, et français (ANR).

### Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'équipe est membre du groupe européen d'études des maladies lysosomales. Son responsable est membre de plusieurs sociétés scientifiques et appartient au conseil scientifique de l'association « Vaincre les Maladies Lysosomiales ».

Douze collaborations internationales (ayant conduit à la publication de deux articles avec IF>15) et neuf collaborations nationales, attestent de la reconnaissance des travaux du groupe. De plus, le responsable de l'équipe est régulièrement invité dans les conférences internationales du domaine (11 invitations sur la période).

L'attractivité de l'équipe est indéniable : un chercheur statutaire a rejoint le groupe en 2011. Les financements obtenus ont contribué à attirer et recruter trois chercheurs post-doctorants sur la période. Toutefois, se pose la question de la qualité de ces recrutements puisqu'à l'issue des contrats d'une durée de 3 années, aucun des post-doctorants ne publie en premier auteur (il est possible que des articles soient en préparation et non renseignés dans le document).

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

L'équipe « Membrane transport » travaille en étroite 'symbiose' avec l'équipe « Synaptic trafficking » depuis de nombreuses années. Ces deux équipes partagent leurs réunions hebdomadaires, les moyens humains (administratifs, ACO, achats et entretien/responsabilité des équipements). Depuis le déménagement aux Saint Pères, l'équipe « Membrane transport » a initié une collaboration avec l'équipe « Pharmacochimie des récepteurs et des transporteurs des  $\alpha$ -aminoacides » du LCBPT (Université Paris-Descartes) pour développer de nouvelles approches pharmacologiques par modélisations moléculaires (une publication en commun dans J.B.C) qui sont à la base d'une partie du projet de prochain contrat.

Il est toutefois à déplorer qu'il n'existe pas encore de projets communs avec l'équipe « Wave front engineering microscopy » sur l'utilisation des dispositifs de microscopie développés par cette dernière équipe pour les études d'optogénétiques in vivo du groupe « Membrane transport ».





### Appréciation sur l'organisation et la vie de l'équipe

L'équipe « Membrane transport » n'est pas une nouvelle équipe, les différents membres ont déjà publié ensemble et pour la plupart travaillent ensemble depuis plusieurs années. L'équipe apparaît soudée et a démontré par le passé sa capacité à produire de la très bonne science. Néanmoins, la composition de l'équipe apparaît à ce stade mal équilibrée : pas assez de cadres A et manquant de post-doctorant (0 contre 3 par le passé). La stratégie envisagée pour recruter de nouveaux post-doctorants n'est pas explicitée. Deux doctorants viennent d'être recrutés, dont un qui s'intéressera à l'analyse phénotypique des souris knock-out conditionnels.

Le passage d'une à deux HDR supplémentaires apparaît aussi essentiel vis à vis de l'Ecole Doctorale. Il est toutefois à noter que les CR1 INSERM n'ont publié que deux articles en co-premier auteur ou un seul article en premier auteur sur la période 2007-2012. Ceci pose la question de l'ordre des signataires des articles et la contribution exacte des CR1 dans les travaux. Les CR1 peuvent se retrouver pénalisés pour leur carrière, notamment pour l'obtention de l'HDR.

A aucun moment, le nom des personnes qui réaliseront les différentes parties des projets n'est mentionné. L'attribution d'un 'project manager' pour chacune des tâches paraît indispensable aux membres du comité.

### Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Au cours du précédent contrat, deux thèses ont été soutenues, trois sont en cours. Trois post-doctorants ont également été accueillis et formés, avec le bémol mentionné plus haut sur le niveau des publications produites pour un éventuel recrutement académique.

Seul le responsable de l'équipe est impliqué dans l'enseignement universitaire (15 à 20 heures de cours de Master), mais, de très nombreux stagiaires à différents niveaux de leur carrière (20 MSc, et 10 tech) ont été encadrés, ce qui atteste de la réelle implication de l'équipe dans la formation et le transfert de compétences.

### Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet présenté par l'équipe « Membrane transport » se divise en trois axes principaux :

Le premier qui vise à caractériser les transporteurs lysosomiaux orphelins identifiés au cours du précédent contrat est dans la continuité directe et constitue le cœur de métier du groupe. Les approches utilisées pour identifier les ligands de ces transporteurs (fractionnement d'extraits par biochimie classique, métabolomique par MS/MS (collaboration CEA Saclay) avec ou sans source radiomarquées) sont justifiées et pertinentes. Nul doute que cet axe produira des résultats à court et moyen termes. L'analyse fonctionnelle des transporteurs de la famille PQ-Loop in vivo est in fine essentielle. Cette analyse est assujettie à l'obtention de souris simple KO pqlc2 (en cours, out-sourcé aux USA). En cas de redondance fonctionnelle entre transporteur, il est envisagé de réaliser des souris double mutant pqlc2, ctns ou triple mutant pqlc2, cat2, ctns, ce qui rendrait l'étude plus complexe.

Le second axe a pour objectif de développer des 'fluorescent false neurotransmitters' pour pouvoir visualiser en temps réel sous le microscope le transport de neurotransmetteurs à travers le transporteur du glutamate vésiculaire (VGLUT). Il s'agit d'une approche très en vogue déjà validée pour le transporteur des monoamines, mais peu triviale puisqu'il s'agit de générer un petit ligand fluorescent qui rapporte l'activité du transporteur sans bloquer l'activité de ce dernier. Le projet s'appuie sur la collaboration avec une équipe du LCBPT (article JBC, 2012) (Le ligand de type sialin développé dans cette étude se lie au transporteur mais ne semble pas pouvoir se transloquer). Les ligands synthétisés seront initialement testés sur des vésicules synaptiques purifiées (méthodologie maîtrisée par l'équipe), puis validée à terme in vivo sur des cultures primaires de neurones (le ligand devra être 'membrane permeant'). Cette partie du projet est un challenge technologique considérable et est assujetti à plusieurs leviers de verrous méthodologiques. Toutefois l'équipe apporte des éléments qui permettent de présager la faisabilité et la réussite de cette tâche. Cet axe de recherche nécessitera néanmoins des sources de financements (non encore acquis).

Dans le troisième volet du projet, l'équipe propose de développer des approches d'opto-chemo-genetics pour moduler in vivo l'activité d'hydrolases lysosomiales (Cathepsine D et TPP1) impliquées dans la lipofuscinose neuronale (accumulation de lipopigments), l'idée princeps étant de comprendre les causes premières de la pathologie. La stratégie consiste à incorporer des acides aminés photoactivables engagés (nécessité d'expression de transgènes codant des protéines photoactivables idéalement dans des fibroblastes de patients (et de culture de neurones dont l'origine n'est pas précisée), permettant ainsi le suivi spatio temporel du sauvetage de phénotype. Cette approche ambitieuse devrait selon les auteurs permettre de définir les causes premières des phénotypes de surcharge



lysosomiale. La situation de départ est la situation 'mutante' et l'équipe propose de suivre la récupération phénotypique (jusqu'à une situation 'normale') après décaageage, i.e. production d'hydrolases fonctionnelles. Il nous semble qu'il serait plus judicieux de partir de la situation sauvage et de déclencher le défaut par décaageage pour comprendre les défauts neuronaux initiaux causés par la dérégulation lysosomiale. L'approche proposée est très bonne, adaptée à ce type de défaut, le bémol est de partir de la situation mutante et d'essayer de sauver le phénotype. Néanmoins, cette étape apparaît être une étape de preuve de concept de l'approche optogénétique, le but ultime étant de générer des outils d'optogénétiques pour contrôler de façon spatio-temporelle fine l'activité des transporteurs lysosomiaux. A ce stade, le projet n'est pas encore totalement mature. Il requiert une meilleure compréhension des changements conformationnels des transporteurs lors du passage des ligands pour définir la stratégie à employer pour moduler leur activité par le biais de l'optogénétique.

En conclusion, les projets développés par l'équipe apporteront de précieuses informations quant à la compréhension des mécanismes de dysfonctionnements lysosomiaux conduisant à des effets dans le système nerveux central. Il y a un bon équilibre entre le projet qui est déjà opérationnel (axe 1) et les projets à risques (axes 2 et 3). Les approches proposées semblent réalisables par l'équipe (même s'il eut été bon de préciser qui fait quoi dans les trois axes proposés).

### Conclusion

- Points forts et possibilités liées au contexte :

L'axe 1 du projet présente beaucoup de potentiel et la promesse de très bons résultats et d'une très bonne productivité.

- Points à améliorer et risques liés au contexte :

L'axe 2 du projet a un fort potentiel, il est très ambitieux, risqué mais bien construit.

L'axe 3 du projet est en cours de maturation, il est difficile à évaluer, mais très original sur le fond. Il sera difficile à concrétiser à moyen terme.

Le manque d'interaction avec l'équipe « Wave front engineering microscopy » ainsi qu'avec les laboratoires de Neurophysiologie du site est un point à améliorer. Cependant, la maturation de l'axe 3 sera l'occasion d'interactions avec l'équipe « Wave front engineering microscopy ».

- Recommandations :

Il serait souhaitable que les chercheurs titulaires de l'équipe portent des projets bien identifiés (projects managers) et participent aux enseignements universitaires.

Vu le potentiel important du premier projet dans l'amélioration de la prise en charge des maladies lysosomiales, il serait intéressant que l'équipe réfléchisse à la valorisation des résultats par le dépôt de brevets.

Il est aussi souhaitable de mettre en place un groupe de réflexion appartenant aux trois équipes et chargé de créer des liens avec l'équipe « Wave front engineering microscopy ».



**Équipe 3 :** Synaptic trafficking

**Nom du responsable :** M. François DARCHEN

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014	2014-2018 Nombre de producteurs du projet
<b>N1</b> : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	1		
<b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	2	2	2
<b>N3</b> : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	1	2	
<b>N4</b> : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)			
<b>N5</b> : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)		1	
<b>N6</b> : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)			
<b>TOTAL N1 à N6</b>	4	5	

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014
Doctorants	1	
Thèses soutenues	2	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	1	
Nombre d'HDR soutenues		
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	



## • Appréciations détaillées

### Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe « Synaptic trafficking » a une production scientifique de très haut niveau malgré les conditions difficiles liées aux nombreux changements de locaux. En particulier, l'équipe a signé plusieurs articles en collaboration d'excellent niveau (Nat Cell Biol 2010; Immunity 2011; Angewandte Chemie 2011). Les publications propres à l'équipe sont très bonnes (J Neuroscience 2012; J Neurosci 2008) sur des sujets qui sont très compétitifs. Ces publications sont très bien citées. On peut remarquer que les chercheurs seniors occupent une place de dernier auteur dans certains articles clés de l'équipe.

### Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Le rayonnement et l'attractivité académique de cette équipe sont très bons. Un projet ANR a été obtenu comme partenaire pour les années en cours (2013-2016). L'équipe entretient de nombreuses collaborations nationales et internationales (10 au total). Les responsables de projet ont été invités dans 15 conférences (8 internationales et 7 séminaires). L'équipe a accueilli un professeur de haut niveau de Simon Fraser University, Canada.

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

Certains aspects du projet peuvent avoir un impact sur la société (maladie d'Alzheimer).

### Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'équipe a encadré quatre étudiants en thèse et plusieurs stagiaires. Le responsable de l'équipe intervient dans deux masters de neurosciences. L'implication dans la formation par la recherche est donc très satisfaisante.

### Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet de l'équipe « Synaptic trafficking » fait l'objet d'une réorientation assez importante par rapport à l'activité antérieure. Le projet s'articule en trois parties. La première partie qui est la poursuite des projets antérieurs est centrée sur l'étude du trafic des endosomes et lysosomes. Cette partie est déjà financée par une ANR (2013-2016). La seconde partie du projet est centrée sur la synthèse protéique et la plasticité synaptique. Ce projet s'appuiera sur certains outils mis à disposition par l'équipe « Wave front engineering microscopy » (microscopie STED). La dernière partie du projet est focalisée sur certains aspects de déficits synaptiques dans la maladie d'Alzheimer. Ce projet est ambitieux mais extrêmement compétitif et présente donc un risque assez important.



### Conclusion :

- Points forts et possibilités liées au contexte :

L'équipe « Synaptic trafficking » possède une excellente expertise en neurobiologie moléculaire et cellulaire et en biophysique.

L'excellent niveau des publications (Nat Cell Biol, J Neurosci, Development, Immunity,...), des citations et des invitations à des séminaires et congrès démontrent le rayonnement de cette équipe au niveau national et international.

L'implication de l'équipe « Wave front engineering microscopy » dans certains aspects du projet représente un atout pour l'équipe. De même l'excellent environnement scientifique en neuroscience sur le site des Saints-Pères est une chance. Enfin, les nombreuses collaborations nationales et internationales représentent une force appréciable pour l'équipe.

- Points à améliorer et risques liés au contexte :

Les axes 2 et 3 du projet présentent un certain nombre de risques liés à la réorientation générale des questions posées par l'équipe.

L'équipe « Synaptic trafficking » a obtenu des contrats externes compétitifs comme une ANR en 2013 sur le sujet 1 (Endosome/Lysosome trafficking) mais les deux autres projets (Synthèse protéique/LTP et Maladie neurodégénérative) n'ont pas encore obtenus de soutien spécifique.

Le recrutement d'un post-doctorant est prévu pour l'année 2013 mais le nombre de post-doctorants pourrait être plus élevé.

- Recommandations :

La collaboration prévue avec un spécialiste de la plasticité synaptique est vivement encouragée pour mener à bien l'axe 2 du projet. En raison de la taille de l'équipe, de la compétitivité et de l'absence de financement spécifique, l'axe 3 apparaît très risqué. L'équipe devra veiller à ne pas disperser ses efforts sur plusieurs projets très compétitifs.

Au vu de son excellence scientifique, l'équipe devrait pouvoir obtenir rapidement des financements externes supplémentaires (ANR, FRM,...) pour lui permettre d'engager un post-doctorant supplémentaire sur l'axe 2 du projet.



## 5 • Déroulement de la visite

Dates de la visite :

Début : mercredi 13 février 2013 à 13h00

Fin : jeudi 14 février 2013 à 16h00

Lieu de la visite : Université Paris-Descartes,

Adresse : rue des St Pères, 75005 Paris

Locaux spécifiques visités : laboratoires

Déroulement ou programme de visite :

Mercredi 13 février	
13h00 - 13h15	accueil
13h15 - 13h45	réunion comité à huis-clos
13h45 - 14h25	présentation du DU
14h25 - 15h10	présentation de l'équipe « Wave front engineering microscopy »
15h10 - 15h30	pause
15h30 - 16h15	présentation de l'équipe « Membrane transport »
16h15 - 17h00	présentation de l'équipe « Synaptic trafficking »
17h00 - 17h20	pause
17h20 - 18h00	rencontre avec les tutelles
18h00 - 18h40	rencontre avec le personnel
18h40 - 19h10	réunion comité à huis-clos
Jeudi 14 février	
08h30 - 11h50	visite des équipes
11h50 - 12h30	rencontre avec le DU
12h30 - 13h30	déjeuner
13h30 - 16h00	réunion comité à huis-clos



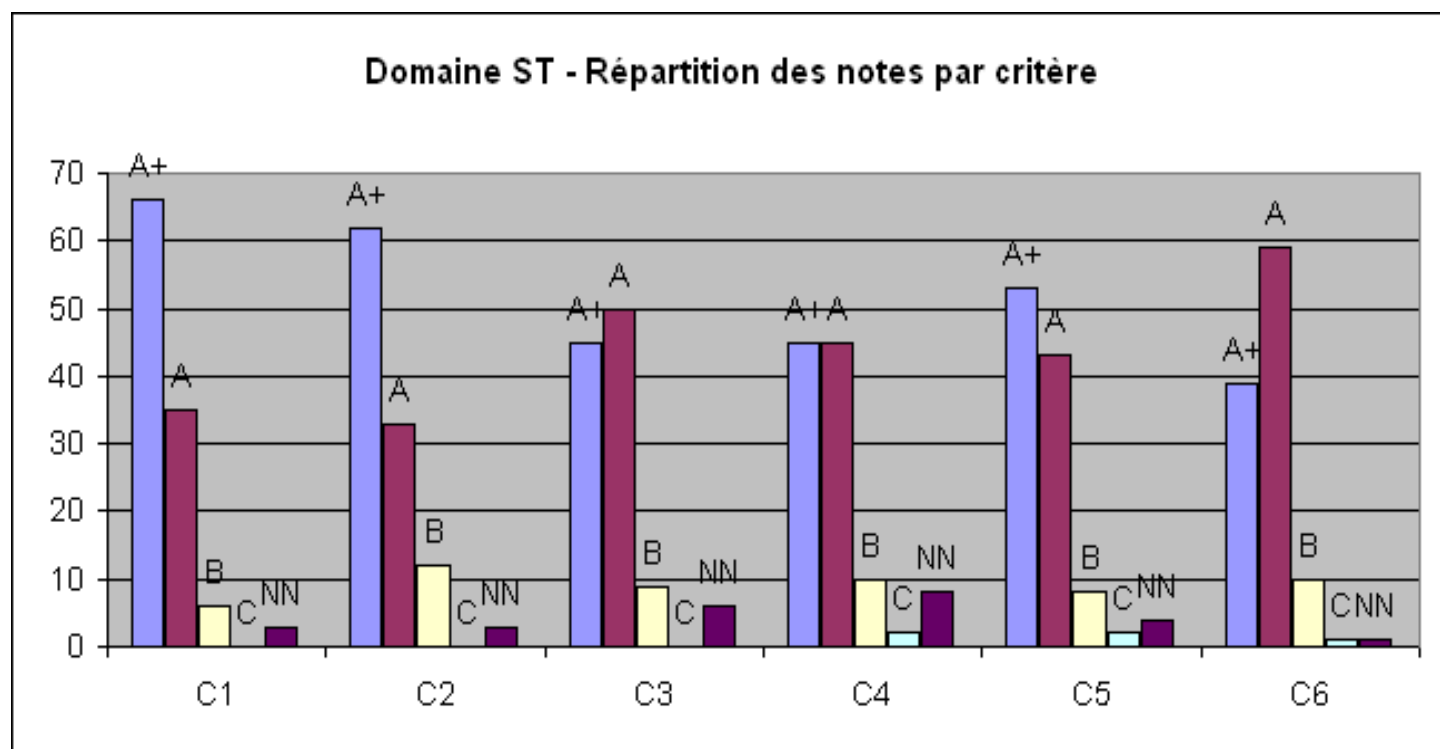
## 6 • Statistiques par domaine : ST au 10/06/2013

Notes

Critères	C1 Qualité scientifique et production	C2 Rayonnement et attractivité académiques	C3 Relations avec l'environnement social, économique et culturel	C4 Organisation et vie de l'entité	C5 Implication dans la formation par la recherche	C6 Stratégie et projet à cinq ans
A+	66	62	45	45	53	39
A	35	33	50	45	43	59
B	6	12	9	10	8	10
C	0	0	0	2	2	1
Non Noté	3	3	6	8	4	1

Pourcentages

Critères	C1 Qualité scientifique et production	C2 Rayonnement et attractivité académiques	C3 Relations avec l'environnement social, économique et culturel	C4 Organisation et vie de l'entité	C5 Implication dans la formation par la recherche	C6 Stratégie et projet à cinq ans
A+	60%	56%	41%	41%	48%	35%
A	32%	30%	45%	41%	39%	54%
B	5%	11%	8%	9%	7%	9%
C	0%	0%	0%	2%	2%	1%
Non Noté	3%	3%	5%	7%	4%	1%





## 7 • Observations générales des tutelles



Vice Président du Conseil Scientifique

Paris le 30.04.2013

Vos ref : S2PUR140006295 –  
Laboratoire de Neurophotonique -  
0751721N

Monsieur Pierre GLAUDES  
Directeur de la section des unités de recherche  
Agence d'Évaluation de la Recherche et de  
l'Enseignement Supérieur  
20, rue Vivienne  
75002 PARIS

Monsieur le Directeur

Je vous adresse mes remerciements pour la qualité du rapport d'évaluation fourni à l'issue de la visite du comité d'expertise concernant l'unité « Laboratoire de Neurophotonique »

Le Directeur de l'unité, Valentina EMILIANI, annonce qu'une soutenance d'HDR est prévue dans les semaines qui viennent ce qui augmentera le nombre d'habilitations comme souhaité dans les recommandations.  
Le Président et moi-même n'avons aucune observation particulière à rajouter.

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

Le Vice Président du Conseil Scientifique



Stefano Marullo, DM, DesSci