



HAL
open science

Centre d'infection et d'immunité de Lille

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Centre d'infection et d'immunité de Lille. 2009, Université Lille 2 - Droit et santé, Université Lille 1 - Sciences et technologies, Institut Pasteur Lille, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02032761

HAL Id: hceres-02032761

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032761v1>

Submitted on 20 Feb 2019

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

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



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Centre d'Infection et Immunité de Lille (CIIL)
de l'Université de Lille 2



Mars 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Centre d'Infection et Immunité de Lille (CIIL)
de l'Université de Lille 2



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

mars 2009



Rapport d'évaluation



L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Centre d'Infection et d'Immunité de Lille

Label demandé : UMR_S INSERM, UMR CNRS

N° si renouvellement :

Nom du directeur : M. Camille LOCHT

Université ou école principale :

Université de Lille 2

Autres établissements et organismes de rattachement :

Université de Lille 1

INSERM

CNRS

Institut Pasteur de Lille

Dates de la visite :

18 et 19 Novembre 2008



Membres du comité d'experts

Président :

M. Alain FILLLOUX, Imperial College London, UK

Experts :

- M. Patrice ANDRE, Université de Lyon
- M. Michel CHIGNARD, Institut Pasteur, Paris
- M. Jean Louis MEGE, Université Aix Marseille 2
- M. Gordon LANGSLEY, Institut Cochin, Paris
- M. Guy CORNELIS, Université de Bâle, Suisse
- M. Richard BONNET, Université Clermont 1
- M. Etienne PAYS, Université Libre de Bruxelles, Belgique
- Mme Marina PRETOLANI, Université Paris 7
- Mme Françoise VIZCAINO, Université Toulouse 3

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

- M. Moncef GUENOUNOU, représentant du CNU (absent excusé)
- M. Grégoire LAUVAU, représentant des CSS de l'INSERM
- M. Jérôme ESTAQUIER, représentant du CoNRS

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

Mme Isabelle MARIDONNEAU-PARINI

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Régis MATRAN, Université de Lille2

Représentants des organismes tutelles de l'unité :

- Mme Christine TUFFEREAU, INSERM
- Mme Evelyne JOUVIN-MARCHE, CNRS
- M. Philippe AMOUYEL, Institut Pasteur de Lille
- M. Joël MAZURIER, Université Lille1



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

Cette unité de recherche est constituée de 173 membres dont:

- 23 enseignants-chercheurs: dont 9 universitaires (2 PR/7 MC) et 10 Hospitalo-Universitaire (4 PR/4 MC/ 2 Assistants) et 1 IPL (PR)
- 39 chercheurs, dont 15 INSERM (5 DR/10 CR); 19 CNRS (13 DR/6 CR); 7 IPL (tous CR) et 1 Institut Pasteur Paris (CR)
- 35 doctorants, tous financés
- 27 post-doctorants
- 57 techniciens et administratifs, dont 6 en personnel administratif, 27 personnel techniques et 22 Ingénieurs
- Nombre de HDR : 46
- Nombre de PEDR : 3
- Nombre de publiants : 62 sur 62

Le CILL est une structure en demande de création. Le nombre de thèses qui ont été soutenues entre 2006 et 2009 dans les équipes futures constituantes du CILL est de 39.

2 • Déroulement de l'évaluation

Le comité a visité le laboratoire les 18 et 19 Novembre 2008 sur le site de l'Institut Pasteur de Lille. L'un des experts n'a pu y participer pour des raisons de santé et avait transmis préalablement son rapport au président du comité. La visite a été bien préparée grâce à un document détaillé fourni à l'avance à l'ensemble des membres du comité. Ce document fait de plusieurs volumes incluait une partie bilan d'activité de chacune des 14 équipes constituantes, un document bilan global sur la période 2006-2009, et un document projet pour la période 2010-2013. La visite n'a pas pu se faire en présence du directeur, absent pour des raisons de santé, et c'est donc le directeur adjoint qui en a assuré le bon déroulement. La visite a débuté (18 novembre) par un huis clos entre les membres du comité puis en présence du directeur adjoint, suivi par une présentation du directeur adjoint en présence des autres membres du CILL. Le comité s'est alors séparé en 2 sous-comités pour assister aux présentations des responsables des 14 équipes constituantes du CILL (18 et 19 Novembre). Le sous-comité présidé par Alain Filloux s'est tenu dans l'amphithéâtre IBL (Équipes 5, 6, 7, 8, 9, 11 et 13) alors que le sous-comité présidé par Gordon Langsley s'est tenu dans l'amphithéâtre Buttiaux (Équipes 1, 2, 3, 4, 10, 12 et 13). Le comité a eu le temps d'adresser un certain nombre de questions/discussions après chacune des présentations. Le 19 Novembre, le comité (3 sous-comités) a pu rencontrer (i) les chercheurs, (ii) les post-doctorants et doctorants, (iii) le personnel technique. L'ensemble du comité a ensuite pu rencontrer les représentants des tutelles avant de se réunir à huis clos pour délibérer. Le déroulement de la visite dans sa globalité a été jugé excellent.



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

Le projet de création de cette nouvelle unité/centre a été initié en 2007. Il a pour ambition de recréer un pôle d'attraction centré sur l'immunologie infectieuse. C'est une excellente opportunité dans le contexte de la réorganisation de la parasitologie lilloise. Diverses unités ayant un pôle d'intérêt marqué pour l'infection et l'immunologie se sont regroupées à l'initiative de l'un des jeunes chefs d'équipe. C'est donc un projet sollicité du bas vers le haut et qui a le soutien de l'ensemble des chercheurs constituant ce nouveau centre. En décembre 2007, un directeur a été proposé et c'est sous son impulsion énergique que le premier jet du projet a été rédigé entre Mars et Mai 2008. Le projet englobe 14 équipes dont les activités sont réparties en trois niveaux thématiques : (1) la biologie cellulaire et moléculaire de divers pathogènes, principalement protozoaires; (2) les stratégies d'infection, principalement de bactéries et de virus ; (3) la réponse de l'hôte, principalement à des bactéries, virus et Plasmodium.

Le 1er axe, biologie du pathogène, inclut les équipes 1 (« Biology and Diversity of Emerging Eukaryotic pathogens »), 2 (« Biology and Pathogenesis of Plasmodium »), 3 (« Molecular and cellular Biology of Toxoplasma gondii ») et 4 (« Molecular Biology of Schistosoma development and Reproduction »). Le 2ème axe, stratégie de l'infection comprend les équipes 5 (« Plague and Yersinia pestis »), 6 (« Bacterial Respiratory Infections »), 7 (« Cellular Microbiology of Infectious Pathogens ») et 8 (Molecular and Cellular Virology of Hepatitis C »). Le 3ème axe inclut les équipes 9 (« NODS-Like receptors in Infection and Immunity »), 10 (« Lung Infection and Innate Immunity »), 11 (Lactic Acid bacteria and Mucosal Immunity »), 12 (Basic and Clinical Immunology of Parasitic Diseases ») et 13 (« Pulmonary Immunity »). Enfin l'équipe 14 apparaît comme une équipe d'interface (« Transcriptomics and Applied Genomics »).

L'ensemble de ces équipes émerge actuellement au sein d'unités INSERM, CNRS ou sont équipes d'accueil (EA). Plusieurs équipes de ce projet résultent de l'association d'individualités précédemment indépendantes. Un effort évident vise à assurer une cohérence tant au sein de chaque équipe qu'entre les équipes. Comme attendu en fonction de l'historique des différents groupes et individus, cette cohérence n'est pas encore manifeste en tout point. L'assemblage comporte des équipes de tout premier plan et d'autres plus confidentielles. Les interactions entre équipes, et même les interactions au sein de certaines équipes, peuvent certainement encore être améliorées. C'est à cette condition que la formule prendra consistance au bénéfice de plus de visibilité internationale. À cette fin, il est essentiel d'être encore plus sélectif, au sein de chaque équipe, au niveau des sujets de recherche pour focaliser davantage les efforts sur des points à la fois fédérateurs et très significatifs en termes de biologie fondamentale et/ou appliquée.

Depuis Pasteur, Calmette, Capron et quelques autres, la recherche Lilloise dans le domaine des maladies infectieuses est traditionnellement reconnue comme un point fort. Les efforts qui consistent à regrouper dans une unité de lieu les équipes "Infection et immunité" éclatées sur le campus de l'institut Pasteur au sein d'un même centre est ce qui peut arriver de mieux à cette communauté scientifique Lilloise. Certaines de ces équipes sont de taille importante, soit parce qu'elles ont développé des projets extrêmement porteurs et qui sont de tout premier plan au niveau international, soit parce qu'elles résultent du regroupement d'équipes récemment disloquées comme c'est le cas pour l'équipe 1. Dans ce cas, en particulier, il est nécessaire de bien réévaluer les expertises en présence et en fonction de cela de bien cibler les objectifs et les projets qui mettent en valeur la compétence de l'équipe. Néanmoins, dans le contexte du CIIL, ces regroupements sont globalement bénéfiques et le projet du centre peut encore mûrir pour voir d'autres regroupements se faire qui permettraient de mieux assurer la viabilité de certaines équipes. C'est le cas pour l'équipe 2 ("Biology and Pathogenesis of Plasmodium") qui pourrait s'associer à l'équipe 3 ("Molecular and Cellular Biology of Toxoplasma gondii") ou à l'équipe 12 ("Basic and Clinical Immunology of Parasitic Diseases"). D'autres équipes sont de petite taille, mais résultent du recrutement récent de chercheurs prometteurs. C'est le cas pour au moins deux d'entre elles (équipe 3, "Molecular and Cellular Biology of Toxoplasma gondii" et équipe 9, "NODS-Like Receptors in Infection and Immunity"), qui ne sont pas encore sur le site mais pour lesquelles des efforts sont faits pour permettre leur implantation. Pour éviter des plans de restructuration trop temporaires sur le site, le projet de création du centre est associé à un plan de construction d'un nouveau bâtiment de 12000 m² sur le site de l'IPL, qui hébergera l'ensemble des équipes du CIIL. La construction de ce bâtiment revêt un caractère très important pour la réussite du projet, des garanties ont été données par le directeur de l'IPL pour



que ce projet puisse être réalisé dans un délai de 2 ans. La création du nouveau bâtiment permettra également de faire de la place dans le bâtiment IBL pour permettre d'accueillir des équipes cancer et présente donc un intérêt pour l'ensemble du site et pas seulement pour le CIIL. Ce rassemblement doit avoir un effet positif et moteur. Les équipes de tout premier plan international vont tirer vers le haut d'autres équipes dont le rayonnement est moins évident mais dont les thématiques sont porteuses et historiques. Le souhait exprimé par le directeur et le directeur adjoint est également de renforcer l'aspect virologie qui n'est représenté que par une seule équipe travaillant sur l'hépatite C.

Le potentiel du CIIL peut se refléter par le nombre de publications des personnels rattachés aux futures équipes constituantes. Il n'est pas aisé de faire un compte précis du nombre de publications du fait de la recombinaison de certaines équipes et des collaborations, ce qui fait qu'un certain nombre, qui reste marginal, peuvent avoir été comptabilisées deux fois. Néanmoins on peut évaluer que sur la période 2004-2008 les futurs membres du CIIL ont obtenu environ 732 publications dont 663 articles dans des revues à comité de lecture. La répartition des publications est bien entendu assez hétérogène au sein des 14 équipes allant de 6 pour l'équipe 7 ("Cellular Microbiology of Infectious Pathogens") à 113 pour l'équipe 6 ("Bacterial respiratory Infections"). À noter que le nombre ne reflète pas nécessairement la qualité de l'équipe. Même si globalement il serait préférable de voir dans l'ensemble un plus petit nombre de publications mais par contre des publications dans des journaux à facteur d'impact élevé qui sont toutefois loin d'être absentes du bilan présenté. On peut compter en effet plus de 70 publications avec un impact facteur supérieur à 8 dont EMBO Journal (2), PNAS (12), PLoS Pathogens (9), Nature Medicine (3), Nature Methods (1), Nature Review (1), Molecular Cell (1), Science (1), Gastroenterology (5), Gut (7), Molecular Cellular Proteomic (1), Am J Res Crit Care Med (3), J. Clin Invest (1), J. Allergy Clin Immun (10), Immunity (2), J. Exp Med (4), New England Journal of Medicine (3), Lancet (1), Nano Lett (1), Circ Res (1), J Am Coll Cardiol (1), Ann Int Med (1). Le nombre de conférences invitées présenté dans le bilan des différentes équipes représente un total de 165.

Localement le CIIL va s'intégrer dans l'IFR142 qui fédère pratiquement la totalité des unités du site de l'IPL. Le CIIL hébergera 2 équipes qui forment également le support de 2 plateformes de cet IFR. L'une est la plateforme imagerie dont le responsable est également celui de l'équipe 7 ("Cellular Microbiology of Infectious Pathogens"), l'autre est la plateforme transcriptome dont le responsable est également celui de l'équipe 14 ("Transcriptomics and Applied Genomics") et futur Directeur de l'IFR142. Le devenir scientifique de ces 2 équipes devra être surveillé pour maintenir l'équilibre entre développement de projets propres et contribution aux projets IFR ou extérieurs. Les membres du CIIL sont aussi actifs en terme d'enseignement même si cela ne représente pas la force principale du centre (7 universitaires dont 2 Professeurs). Un bon nombre sont praticiens hospitaliers (14 dont 7 professeurs), ce qui souligne un lien possible avec la clinique et les malades. Ce lien avec le CHU de Lille est particulièrement marqué pour l'équipe 13 (« Pulmonary Infection ») et à un moindre degré l'équipe 10 (« Lung Infection and Immunity »). À noter que certains PU-PH qui participent activement à l'activité de recherche de cette équipe, avec des contributions significatives en terme de publications, n'apparaissent pas directement dans l'organigramme car leur participation effective est évaluée à moins de 50%. La répartition des enseignants chercheurs est très inégale dans les équipes et se concentre essentiellement dans l'équipe 1 (« Biology and Diversity of Emerging Eukaryotic pathogens »), 5 (« Plague and Yersinia pestis » qui bénéficie d'un IATOS), 10 (« Lung Infection and Innate Immunity »), 12 (basic and Clinical Immunology of Parasitic Disease » qui bénéficie d'un IATOS également) et 13 (« Pulmonary Immunity »). L'ensemble des personnels enseignants est rattaché à l'Université de Lille 2 à l'exception du responsable de l'équipe 14 (« Transcriptomics and Applied Genetics ») qui est rattachée à l'Université de Lille 1. Sur la période 2006-2009, 39 thèses ont été soutenues, nombre qui est raisonnable puisque l'on dénombre 47 HDR mais qui pourrait être augmenté dans les années à venir en particulier pour certaines équipes. Des équipes comme la 5 (« Plague and Yersinia pestis ») ou la 14 (« Transcriptomics and Applied Genomics») ne font pas apparaître d'étudiants en thèse dans l'organigramme du projet et doivent être encouragées à recruter dans cette catégorie pour assurer la vitalité locale de la recherche et la synergie avec l'Université.



4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Équipe 1 : Biology and Diversity of Emerging Eukaryotic Pathogens.

Cette équipe est issue de la fusion de l'unité Inserm U547 « Biology and diversity of parasitic protists » et l'Equipe d'accueil EA3609 « Présence et circulation des pathogènes eucaryotes dans les écosystèmes ». D'un côté on a un chercheur à plein temps qui est le responsable de l'équipe et de l'autre 8 personnes à mi-temps (5 enseignants-chercheurs - Pharmacie, 3 hospitalo-universitaires - Médecine). L'activité de recherche de ces deux sous-groupes porte sur l'étude de la biologie, la physiopathologie, l'évolution et la phylogénie de plusieurs protistes parasites et champignons. L'objectif de ces travaux est de développer des modèles expérimentaux, d'explorer les cycles de développement, les mécanismes de transmission et d'aider à la conception de nouvelles méthodes de lutte contre ces agents infectieux.

Un projet paraît un peu plus original que les autres (transcriptome et protéome de *Pneumocystis*) mais il n'existe aucune compétence dans ce domaine au sein de l'équipe. Il est d'ailleurs clairement exposé que le projet sera sous-traité (Etats-Unis et Espagne). Une des forces (donnée par le rédacteur) est la combinaison de la recherche fondamentale et de la clinique. Toutefois, il s'agit souvent d'un accès au matériel biologique mais pas d'un projet propre. La productivité scientifique en termes de publications est relativement importante en nombre mais de niveau assez moyen aussi bien en originalité qu'en cohérence. Ainsi, depuis 2004, 79 articles ont été publiés dans des revues avec comité de lecture pour un ETP chercheurs de 5 (1 à temps plein et 8 à 50%). Par contre, la moyenne des facteurs d'impact des journaux est de 3,2 en 2004, 4,0 en 2006, et 2,8 en 2007. Il est à noter que les publications du responsable d'équipe sont d'un niveau supérieur à ces moyennes (5,2 pour 2007).

L'équipe est impliquée dans un pôle de compétitivité (partenariat avec des entreprises de pêche/pôle Halieutique) et est partenaire sur 2 ANR (blanc et Biodiversité), 1 réseau européen (Phylogénie de Blastocystis) tandis qu'elle a la coordination d'un programme ERA-NET (2007-2010). Malgré cette implication dans des réseaux européens, l'attractivité est faible : 1 seul post-doc et 1 visiteur étranger (1 an).

Il y a un nombre plus que satisfaisant d'enseignants-chercheurs jeunes : 4 ont entre 30 et 35 ans. De plus, ils sont tous publiants d'assez bon niveau. Un autre groupe se situe entre 35 et 40 ans. Enfin un 3^{ème} groupe entre 40 et 45 ans a une production scientifique correcte. Une dernière personne est âgée de plus de 60 ans, avec une production très correcte.

Au bilan, les points forts à souligner sont (i) une équipe jeune constituée de 5 chercheurs ETP, 1 post-doc, 3 étudiants, 1 ingénieur, 1 technicien (total 11 ETP); (ii) une équipe très impliquée dans la formation (10 thèses); (iii) les revues publiées et les conférences sur invitation témoignent d'une certaine reconnaissance internationale de l'équipe; (iv) les compétences multidisciplinaires des membres de l'équipe; (v) l'expertise auprès de divers partenaires publics et privés. Cette expertise est rare en Europe et recherchée par les laboratoires publics et industriels dans le domaine de l'industrie alimentaire et des Agences de Santé françaises et européennes; (vi) le nombre de contrats obtenus (ANR, Europe, etc..). Les points à améliorer concernent principalement une dispersion des thématiques, qui est difficilement compatible avec une recherche approfondie, et un manque de réflexion dans la constitution d'un projet de recherche focalisé autour d'une problématique bien identifiée. Il apparaît que pour bon nombre de projets, le groupe n'est pas « leader » et que par conséquent il y a peu de chance de voir des publications avec un membre en premier ou en dernier auteur.

En conclusion, les recommandations sont (i) augmenter le niveau des publications; (ii) augmenter l'homogénéité de l'équipe: regrouper sur les sujets les plus prometteurs (fondamental) et/ou utiles (Expertise); (iii) corriger le déséquilibre actuel entre le nombre de HDR et le nombre de doctorants; (iv) améliorer l'attractivité de l'équipe qui est largement perfectible.

Une priorité de l'équipe pour les années à venir doit également être une réflexion commune pour réussir l'intégration des deux sous-groupes afin de déboucher sur une synergie d'action et proposer un projet de recherche mieux construit et plus focalisé. L'équipe nous paraît donc intéressante et armée en ce qui concerne son expertise dans le domaine de la phylogénie de protozoaires parasites, mais insuffisante sur le volet recherche fondamentale.



Équipe 1 : Biology and Diversity of Emerging Eukaryotic Pathogens.

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

Équipe 2 : Biology and Pathogenesis of Plasmodium.

Cette équipe constituée en 2001 comprend des chercheurs originaires de l'ancien laboratoire de Parasitologie de l'IPL et travaille uniquement sur *Plasmodium*, le parasite responsable de la malaria. Elle est constituée de 4 chercheurs seniors avec une longue expérience dans le domaine, assistée par 3 techniciens. Bien qu'ayant 3 HDRs le groupe ne possède que 2 doctorants, et est donc mal équilibré en ce qui concerne la pyramide des âges. Les recherches couvrent trois thématiques complètement indépendantes, chacune potentiellement intéressante mais collectivement assez incohérentes, puisqu'elles traitent de la réponse immunitaire à *Plasmodium* liée à l'âge de l'hôte (chez le rat), de la fonction d'une famille de protéines possédant des répétitions à leucine (PflRR), et du développement de nouveaux médicaments contre le paludisme (ferroquine). L'amalgame de ces thématiques disparates reflète évidemment la composition de l'équipe.

La qualité des publications est raisonnable, avec un impact moyen d'environ 4. Cependant, étant donné le niveau de financement et le support technique on aurait pu espérer mieux. Le projet « ferroquine » qui est en phase d'essais cliniques IIB en partenariat avec Sanofi, semble le plus porteur ainsi qu'en témoigne l'article récent dans *Mol Pharmaceutics* (impact 11). Il y a également quelques collaborations nationales et internationales, mais elles ne sont pas reflétées dans le financement récent, qui trouve uniquement son origine dans des agences de financement françaises (ANR, PAL+, PTR, DGA). De fait l'attractivité de l'équipe reste faible puisqu'à ce jour on ne dénombre ni post-doctorants ou chercheurs invités.

Le chef d'équipe est un CNRS DR2 de 50 ans, le CR1 de l'IPL a 40 ans et le MCF a 34 ans. Seul le DR2 Inserm (64 ans) est proche de la retraite. Le support technique est assuré par des personnes entre 40 et 50 ans, ce qui est raisonnablement jeune. Le recrutement de post-doctorants et l'incitation à abriter des chercheurs visiteurs nécessitent une plus grande visibilité internationale. Avec 3 HDRs dans le groupe, on s'attendrait à plus de doctorants, ce qui à nouveau soulève la question de l'impact des recherches.

Au bilan, en dépit de sa taille restreinte, ce groupe mène en parallèle des recherches dans trois domaines distincts (immunologie, biologie moléculaire, pharmacologie), et il ne semble pas que des interactions existent entre ces trois activités. Globalement la production scientifique est moyenne, aussi bien quantitativement que qualitativement, avec des résultats intéressants sur l'immunité innée des jeunes sujets contre *Plasmodium*, la description d'une nouvelle famille de protéines LRR et des perspectives de nouvelle médication contre le paludisme, mais sans résultat particulièrement marquant. Le rayonnement international est limité.

Les points forts à souligner sont, (i) le groupe dispose d'un fort potentiel d'expertise, avec 4 chercheurs permanents et chevronnés (2 DRs, 1 CR1 et 1 MCU) assistés par 3 techniciens; (ii) en matière d'enseignement, avec un MCU et 3 HDRs, le groupe devrait normalement attirer plus de 2 doctorants; (iii) la production scientifique n'est pas sans mérite en dépit de la taille et de l'hétérogénéité du groupe; (iv) certaines observations effectuées sur l'immunité innée à *Plasmodium* sont à souligner; (v) des recherches visant à développer des anti-malariens efficaces est fort engagée et s'effectue en partenariat avec l'industrie. Les points à améliorer sont principalement que (i) la force de frappe potentielle du groupe est diluée par la diversité des sujets à l'étude; (ii) le travail manque clairement de profondeur et d'impact; (iii) le projet sur l'étude des LRR paraît à la fois vaste et préliminaire puisqu'il ne repose que sur des observations circonstancielles, et aucune évidence solide ne permet de penser que ces protéines puissent jouer un rôle important ou nouveau dans la biologie du parasite et/ou les relations hôte-parasite. Dans l'état actuel, des ressources humaines et techniques, ce projet risque fort de ne générer que des informations peu significatives ou originales.



En conclusion, les recommandations sont (i) développer une plus forte cohérence et/ou sélectivité dans le choix des thématiques de recherche devrait conduire à une meilleure exploitation de l'expertise existante et une meilleure visibilité internationale; (ii) le prochain départ à la retraite du DR2 Inserm pourrait être l'occasion d'une ré-organisation des priorités, bien que le projet « ferroquine » mériterait d'être poursuivi; (iii) les travaux sur la résistance innée à *Plasmodium* des individus jeunes mériteraient d'être sérieusement approfondis; (iv) il paraît utile d'établir des liens entre ces recherches et les recherches de l'équipe 12 (« Basic and Clinical Immunology of Parasitic Diseases ») dans le domaine; (v) étant donné que les auteurs semblent s'engager dans des analyses de type post-transcriptomique sur ce sujet, la nécessité d'un investissement plus important en moyens n'apparaît que plus nécessaire; (vi) en ce qui concerne le projet sur les LRR, pour valider la poursuite de ce travail il semble impératif de disposer de résultats justifiant un intérêt majeur.

Équipe 2 : Biology and Pathogenesis of Plasmodium.

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

Équipe 3 : Molecular and Cellular Biology of Toxoplasma gondii.

Le responsable de cette équipe a 48 ans et a une réputation internationale pour ses études sur la régulation des gènes chez *Toxoplasma*. Au cours de sa carrière, il a obtenu 51 publications originales dont 7 revues. Il a bénéficié d'une ATIP CNRS pour créer son équipe sur le campus de l'Université de Lille 1. Il propose maintenant de rejoindre l'IPL et d'intégrer le CIIL où il souhaite trouver un environnement plus dynamique pour accompagner ses recherches en parasitologie. Il propose un programme ambitieux qui apparaît probablement trop large étant donné la taille actuelle de l'équipe et le niveau de la compétition internationale. Ce petit groupe est en effet constitué de 2 membres statutaires CNRS (DR2 et CR2) et un IR CNRS en CDD.

La réputation internationale du groupe est basée sur les études réalisées depuis plusieurs années sur la transcription des gènes et la régulation au cours du développement de bradyzoïtes à tachyzoïtes. Le recrutement du chercheur CR2, qui rejoindra le groupe en janvier 2009, a pour but de renforcer la force de frappe dans le domaine de la régulation des gènes et d'apporter une nouvelle expertise dans le remodelage de la chromatine qu'il a acquise au cours de son stage post-doctoral dans un laboratoire de New York. En conséquence cette partie du projet a indéniablement de grandes chances de succès. La seconde partie du projet de l'équipe pose la question de la biogénèse de l'organelle à travers l'étude de 2 cathepsines (TgCPC1 et TgCPC2) et le rôle de la sortiline au cours de la différenciation. La biogénèse de l'organelle est un domaine très compétitif dans les recherches *Toxoplasma* et apicomplexe en général et l'on peut s'interroger sur la capacité de cette équipe à faire face à la compétition internationale étant donné sa petite taille et son implication majeure dans la régulation des gènes. Peut-être serait-il plus judicieux de concentrer toutes les forces dans l'analyse de la transcription des gènes, un domaine où ils ont déjà une reconnaissance scientifique établie. Leur niveau de publication est solide avec un facteur d'impact moyen de 5 et continue de s'améliorer.

Outre le financement ATIP qui a permis l'établissement du groupe, cette équipe a précédemment obtenu des financements sur des programmes CNRS en microbiologie fondamentale, protéomique et chimie des protéines. Elle est également détentrice de 2 brevets. Le responsable de l'équipe est très actif au niveau national et international comme en témoignent ses collaborations en France et aux Etats-Unis. Même si l'équipe ne comporte pas encore de post-doctorants ou de visiteurs, nul doute que le potentiel d'attractivité est là comme en témoigne le recrutement récent d'un jeune CR2 CNRS de 30 ans. Le responsable de l'équipe a également occupé des responsabilités au sein de la communauté scientifique française en siégeant à la commission 23 du CNRS sur la période 2004-2008.

Au bilan, le point fort à souligner est la mise en place d'une jeune équipe dynamique dont le responsable est internationalement reconnu dans le domaine de la régulation des gènes et qui va accroître sa compétitivité grâce au recrutement d'un jeune CR2 avec une expertise en épigénétique. À noter que cette jeune recrue a publié dans PLoS Pathogens et Nature Medicine. Le point à améliorer est qu'étant donné la petite taille de



l'équipe le développement d'un second axe de recherche pourrait diluer son potentiel. Afin de rester compétitif il serait préférable de concentrer les efforts sur la régulation des gènes à travers la caractérisation de nouveaux promoteurs et l'épigénétique.

En conclusion, les recommandations sont d'attendre l'obtention de nouveaux financements et le recrutement de nouveaux post-doctorants avant de développer le second axe sur la biogénèse de l'organelle.

Équipe 3 : Molecular and Cellular Biology of *Toxoplasma gondii*.

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+

Équipe 4 : Molecular Biology of Schistosome Development and reproduction.

Cette équipe résulte de l'association de deux chercheurs chevronnés (55 et 56 ans) travaillant dans des domaines distincts mais potentiellement complémentaires (signalisation cellulaire, expression génique) de la biologie du parasite *Schistosoma mansoni*. Le groupe comprend 2 chercheurs permanents titulaires d'une HDR, 1 assistant de recherche, 4 doctorants et 2 techniciens : la structure de l'ensemble est donc étrangement articulée car il y a un hiatus évident dans la pyramide des âges. L'expertise des chercheurs est reconnue en matière de biologie cellulaire du Schistosome. En particulier, chez ce parasite, le chef d'équipe a significativement contribué à la caractérisation de récepteurs nucléaires aux oestrogènes ainsi que dans celle d'enzymes de modification de la chromatine, tandis que l'autre chercheur statutaire a caractérisé des récepteurs de surface et des kinases impliquées dans la division cellulaire et la reproduction. Bien que ces recherches aient été conduites sur base de similitude de séquences entre celles du parasite et celles connues d'autres organismes, quelques observations originales ont été rapportées, comme la découverte de nouveaux mécanismes de contrôle de certains récepteurs nucléaires, ou d'une nouvelle famille de récepteurs de type tyrosine kinase probablement impliqués dans les mécanismes de reproduction. Ces travaux, essentiellement réalisés au sein du laboratoire de rattachement actuel, ont donné lieu à 44 publications entre 2004 et 2008.

Bien que les thèmes de recherche soient originaux et les chercheurs expérimentés, aucune publication de très bon impact n'est à relever. Ceci est probablement lié à une insuffisance technologique et en conséquence, à l'incapacité d'inactiver les gènes codant pour les protéines à l'étude. Cette lacune a été reconnue par l'équipe qui a envoyé un étudiant à l'étranger pour apprendre, puis importer, la technologie de « dsRNA gene-silencing » spécifique aux Schistosomes.

Au bilan, les points forts à souligner sont, (i) la production scientifique est respectable en nombre, même si elle n'est pas de premier plan; (ii) la présentation du projet a bien illustré le potentiel offert par la complémentarité des approches; (iii) des aspects originaux (VKR et reproduction, contrôle développemental de familles de glycoprotéines de type mucine) sont présents dans les deux thématiques; (iv) il y a clairement de la jeunesse dans le groupe, avec 4 doctorants. Les points à améliorer sont principalement que (i) ce n'est qu'en créant des organismes invalidés, soit dans la présence, soit dans l'expression de gènes d'intérêt que des publications à plus haut facteur d'impact seront obtenues; (ii) il est également souhaitable que les études soient plus approfondies et que les auteurs résistent à la tentation de publier des travaux incomplètement aboutis dans des journaux de faible impact; (iii) il faudrait tirer meilleur parti de synergies éventuelles entre les deux approches.

En conclusion, les recommandations sont d'arriver à élever l'impact des observations par plus de concertation et plus de sélectivité dans le choix des objectifs. Les thématiques les plus originales doivent être favorisées. De plus, la technologie de « gene-silencing » doit être implantée durablement dans l'équipe, car il est primordial d'acquérir et/ou de développer les techniques de recombinaison de l'ADN (organismes KO) ou d'interférence avec l'expression génique (RNAi) pour étudier la fonction des gènes codant pour les fonctions étudiées. Le groupe devrait tirer parti des jeunes recrues pour dynamiser les sujets et tisser des liens entre les deux projets.



Il est fortement recommandé d'accroître l'envoi de jeunes dans les laboratoires de pointe à l'étranger, de manière à optimiser les développements futurs.

Équipe 4 : Molecular Biology of Schistosome Development and reproduction.

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

Équipe 5 : Plague and Yersinia pestis.

Ce groupe travaille de longue date sur *Yersinia pseudotuberculosis* en utilisant le modèle souris et a fourni un travail de qualité. Le nouveau responsable de l'équipe est un jeune CR1 INSERM de 34 ans qui prend la suite d'un PUPH de 59 ans qui n'aurait pas pu conduire la direction de cette équipe au terme du mandat, mais qui continuera à en faire partie. Au total l'équipe comprend 5 statutaires chercheurs (2 CR1 et 3 universitaires, 3 HDR) 3 techniciens et un ingénieur provenant de l'U801 qui fermera en 2010. Aucune thèse n'a été soutenue et aucun doctorant n'apparaît au profil de l'équipe. Il n'y a pas eu de post-doctorant au cours du précédent mandat et aucun post-doctorant dans l'organigramme.

Le nouveau responsable a effectué un stage post-doctoral sur *Yersinia pestis* dans un laboratoire du NIH spécialisé dans l'étude de la peste. Au cours de ce post-doctorat, il s'est familiarisé avec *Y. pestis* et avec le modèle puce-rat. Il rentre donc à Lille avec l'expertise d'un nouveau modèle et avec une collection de données (le transcriptome *in vivo*) à exploiter. Le groupe va donc dorénavant mettre plus l'accent sur *Y. pestis* que sur *Yersinia pseudotuberculosis*. Si le groupe peut disposer de l'installation d'un insectarium, comme cela a été confirmé au comité pendant la visite, il pourra inoculer ses rats avec des puces infectées, et étudier la pathogénie de *Y. pestis* dans les meilleures conditions. Ainsi il pourra occuper une niche unique en Europe. Dans ce contexte particulier, le groupe deviendra un centre de référence en matière de *Yersinia*. Il ne faut cependant pas perdre de vue qu'il existe également une unité "*Yersinia*" à l'Institut Pasteur de Paris, et il faudra jouer sur l'originalité des recherches menées pour assurer une complémentarité avec cette unité. La production scientifique sur la thématique affichée est régulière dans des journaux de spécialité. Des publications dans des journaux à haut facteur d'impact (PNAS, PloS Pathogens) ont été réalisées par les membres de l'équipe lors de leurs stages post-doctoraux

Au bilan, les points forts à souligner sont que (i) l'utilisation du modèle puce-rat est un indéniable plus pour l'équipe; (ii) les travaux de transcriptomique et protéomique projetés sont intéressants et pourront mener à des observations innovantes, surtout en ce qui concerne les tout premiers stades de l'infection. Les points à améliorer sont principalement que (i) l'équipe propose également un projet visant à améliorer l'antibiothérapie de la peste, en se basant sur le modèle rat. Ce projet, qui peut-être utile sur le plan strictement médical, n'est pas aussi enthousiasmant sur le plan de la recherche fondamentale; (ii) l'équipe propose le développement d'un nouveau vaccin anti-pesteux, basé sur un autre antigène que LcrV. Les hypothèses de travail ne sont pas dévoilées. Il y a plusieurs laboratoires dans le monde qui se sont fixés cet objectif ; (iii) l'absence de thèse soutenue, l'absence de doctorants et post-doctorants dans l'équipe ne favorise pas la visibilité et le rayonnement de l'équipe. Il faudra veiller à combler rapidement ce manque.

En conclusion, nous avons une équipe rajeunie et une thématique recentrée sur *Y. pestis*. On peut faire le pari que cette équipe produira des résultats intéressants. Les recommandations sont de veiller à (i) installer un insectarium et utiliser la puce (ce n'est pas encore le cas); (ii) associer un immunologiste au projet; (iii) ne pas consacrer trop de moyens à l'étude de l'antibiothérapie, (iv) augmenter l'impact des publications, (v) s'investir dans la formation.



Équipe 5 : Plague and Yersinia pestis.

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	A	A

Équipe 6 : Bacterial Respiratory Infections.

Il s'agit clairement d'une des équipes phares du centre proposé. Le responsable de cette équipe, qui est également le directeur proposé pour le CIIL, a une renommée internationale indiscutable comme en témoigne le grand nombre de conférences invitées (21 sur la période 2004-2008). C'est une équipe performante, internationalement reconnue, et à la pointe de la connaissance dans ses deux thématiques: coqueluche et tuberculose. Les deux thèmes sont tous deux des problèmes de santé importants. La force de l'équipe est de pouvoir conduire des projets depuis le niveau le plus moléculaire (biologie structurale) jusqu'à l'application (drogue, vaccin, outil diagnostique et épidémiologique). L'équipe est intégrée à plusieurs réseaux et collabore aux plans local, national et européen. Un certain nombre de découvertes clés peuvent être soulignées (i) l'identification de l'adhésine de TB HBHA, son utilisation à des fins vaccinales et l'importance de son niveau de méthylation (Nature Medicine, 2004, IF=26); (ii) la structure 3D de la protéine de membrane externe FhaC de *B. pertussis* (Science, 2007, IF=26); (iii) la caractérisation de « Mycobacterial Interspersed Repetitive Units-MIRU », utilisation pour génotypage (PNAS, 2001); (iv) la structure 3D de EthR un répresseur de EthA qui est lui-même potentialisateur de la drogue antituberculeuse Ethionamide (Molecular Cell, 2004). Sur la période 2004-2008, cette équipe a publié 113 articles. Ramené au nombre de chercheurs cela donne une moyenne de 2-3 publications/an/chercheur, certains chercheurs étant plus productifs que d'autres. D'autre part un contrat phare de l'équipe s'inscrit dans le FP7 et est coordonné par le responsable de l'équipe. Le programme est intitulé ChildInnovac, il regroupe 10 équipes de 7 pays différents et a pour but la mise en œuvre d'essais cliniques en phase I pour un nouveau vaccin contre la coqueluche.

L'équipe est très étoffée (24 personnes dont 7 chercheurs statutaires, 6 post-doctorants, 3 étudiants en thèse, 2 étudiants de maîtrise, 6 ingénieurs et techniciens). Cette équipe semble fonctionner très harmonieusement en intégrant complètement les deux thèmes de recherche et le souhait des chercheurs est de pouvoir continuer à fonctionner au sein d'une seule et même équipe.

Le seul petit souci que suscite cette équipe concerne la pyramide du personnel. Il y a plus de chercheurs statutaires que de post-doctorants, plus de post-doctorants que d'étudiants en thèse et plus d'étudiants en thèse que d'étudiants en master. L'âge moyen des 6 chercheurs statutaires, en dehors du chef d'équipe, est de 42 ans. L'âge moyen des post-doctorants actuellement présents est de 35 ans. Il n'y a eu que quatre thèses défendues au cours des quatre années sous revue. Ce profil d'âge reflète une grande expérience, mais est très différent de ce que l'on rencontre généralement dans le monde de la recherche à l'étranger. Il faudra probablement que certains "seniors" prennent la responsabilité de créer leur propre équipe avant d'avoir dépassé l'âge de pouvoir le faire et il faut absolument recruter plus de doctorants.

Au bilan, les points forts à souligner sont que (i) l'équipe est conduite par un leader mondial dans le domaine des infections respiratoires par *Bordetella pertussis* et *Mycobacterium tuberculosis*; (ii) l'approche intégrée de l'étude des mécanismes moléculaires de la pathogénèse de ces microorganismes au développement de nouveaux vaccins ou mode de diagnostique est une réussite, avec brevets et contrats à la clé. Les points à améliorer sont principalement que (i) le rayonnement international peut encore être meilleur, en particulier en attirant plus de post-doctorants étrangers; (ii) l'encadrement d'étudiants en thèse pour une équipe de cette taille est faible et peut compromettre la dynamique du laboratoire.

Les recommandations sont de poursuivre cette activité scientifique de très haut niveau, en veillant à l'équilibre dans l'organigramme.



Équipe 6 : Bacterial Respiratory Infections.

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+

Équipe 7 : Cellular Microbiology of Infectious Pathogens.

Cette équipe a été créée en Septembre 2005 avec l'arrivée du chef de groupe sur un poste de Directeur de Recherche au CNRS et une chaire d'excellence du Ministère de la Recherche. Le responsable est un chercheur extrêmement dynamique, expérimenté (45 ans) et de très bon niveau, qui a effectué un stage postdoctoral à l'EMBL (Lab K. Simon) puis a géré un sous-groupe de recherche à l'Université de Lausanne (Lab G. van der Goot). Il est spécialiste de la dynamique des membranes et de microscopie à force atomique (AFM), en particulier au cours des phases précoces d'invasion d'agents pathogènes dans les cellules. Depuis son arrivée, ce chercheur a rapidement monté un groupe de recherche et développé la technologie de l'AFM appliquée à la biologie en France. Il occupe en parallèle la responsabilité de la plate-forme imagerie de l'IFR142. Il a su s'intégrer au tissu local (il est l'instigateur initial du projet CIIL) mais aussi national, à travers de nombreuses collaborations avec de grands laboratoires Français. Plusieurs contrats de recherche publics ont été obtenus pour financer ces projets (ANR, FRM...) ainsi que des contrats privés avec de grandes firmes de microscopie (Veeco, Zeiss). Au cours de ces 3 années, ce groupe de taille très modeste (initialement 2 étudiants en thèse, 1 technicien, 1 post-doctorant) a aussi réussi à produire plusieurs manuscrits dont certains sont actuellement en révision dans de très bons journaux (EMBO J, PLoS Pathogens...). Son leader s'est également très fortement impliqué dans l'enseignement relatif à la formation des étudiants et des chercheurs (au moins 4 ateliers relatifs à l'AFM sont à noter), mais aussi des lycéens (Initiatives Institut Pasteur).

Au bilan, les points forts à souligner sont (i) une grande compétence du leader et un dynamisme incontestable du groupe; (ii) une technologie développée très originale (AFM) et en pleine expansion, dont l'utilité se mesure au niveau national; (iii) une thématique de recherche qui repose sur ces innovations technologiques et semble constituer une véritable 'niche' scientifique prometteuse. Le point à améliorer est principalement une trop grande diversité dans les sujets développés au sein de l'équipe par rapport à sa petite taille et à l'absence de chercheurs/ingénieurs statutaires. Ceci est la conséquence directe de la technologie développée, qui positionne l'équipe dans un rôle ambiguë de plateforme technique, même si les sujets développés présentent tous un lien avec les thématiques de prédilection de l'équipe et d'un futur CIIL. En ce sens, le comité émet des réserves sur l'objectif affiché de l'équipe qui pose l'hypothèse de l'existence de mécanismes communs de stress des membranes des cellules pour tous ou une majorité d'agents pathogènes. Cela paraît difficile à argumenter d'autant plus que chaque agent pathogène a développé des stratégies d'invasion cellulaire spécifiques. Il semblerait plus réaliste de focaliser ces études en AFM sur les mécanismes membranaires mis en jeu au cours de l'infection par 1 voire 2 agents pathogènes bien choisis.

En conclusion, la recommandation principale est que, malgré un bilan extrêmement positif depuis sa création il y a 3 ans, il est important de veiller à ce que l'équipe puisse développer ses propres thématiques de recherche, indépendamment de ses collaborations. Il est aussi important que des forces vives permanentes se joignent à ce groupe émergent (chercheurs, ingénieurs, physiciens), en particulier pour gérer la fonction de plateforme technologique afin de maintenir un développement technologique de pointe et ajouter des forces sur les projets propres à l'équipe.

Équipe 7 : Cellular Microbiology of Infectious Pathogens.

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



Équipe 8 : Molecular and Cellular Virology of Hepatitis C.

Cette équipe a réalisé des avancées importantes dans la compréhension de la structure et des fonctions des protéines d'enveloppe du VHC. Ce travail est un axe fort de l'équipe qui a été initié dans les années 2000. Il s'est poursuivi et amplifié dans le contrat qui se termine actuellement avec l'étude de la glycosylation de ces protéines et des domaines impliqués dans la liaison aux récepteurs cellulaires. Le travail s'est particulièrement consacré à comprendre les étapes de l'entrée du virus et du rôle des anticorps neutralisants. En particulier, le rôle de CD81 dans l'entrée du virus a été étudié avec la découverte d'un inhibiteur naturel de l'entrée du virus, EWI-2wint. Plus avant dans la séquence des événements de l'entrée du virus, l'équipe a contribué à caractériser le rôle de l'endocytose dans la pénétration du virus et dans la fusion des membranes virales et cellulaires. À côté, de ces aspects, l'équipe s'est attachée à sélectionner des souches virales, dérivées de JFH1 qui devraient apporter des systèmes plus performants pour la caractérisation des étapes d'assemblage et de production de particules virales infectieuses.

Le projet est dans la continuité de ce bilan en poursuivant la caractérisation des protéines d'enveloppe du VHC et de leur rôle dans l'entrée du virus avec notamment l'étude des interactions de ces protéines entre elles et avec les facteurs de l'hôte. Le projet de neutraliser ces étapes par des anticorps neutralisants sera aussi continué. L'entrée du virus sera aussi étudiée en projetant de développer des particules virales fluorescentes ce qui facilitera l'étude de l'endocytose du virus et de ses interactions avec les membranes cellulaires. Il est envisagé d'étudier le rôle des GTPase ARF dans le trafic cellulaire du virus par une approche siRNA. Enfin, au niveau de l'assemblage du virus, l'équipe continuera de caractériser les interactions entre les protéines virales structurales et non structurales du virus.

La production scientifique globale de l'équipe est excellente avec 43 articles dans des journaux internationaux dont 5 avec un IF >10. Elle a un rayonnement national et international de premier plan qui lui a permis d'être attractive avec 3 post-doctorants et de démarrer le présent projet avec 5 à 6 chercheurs seniors plein temps entourés de 3 ingénieurs et 2 techniciens, tous les 5 plein temps. Les chercheurs plein temps sont 3 DR et 2 CR CNRS, les âges des titulaires s'échelonnent de 35 à 55 ans. Cette équipe a l'habitude de travailler ensemble, fédérée par la personnalité rigoureuse et solide de son responsable. Il n'est pas apparu de problème particulier au sein de l'équipe ou de problème de logistique.

Concernant la valorisation, on note une demande de brevet aux US et un contrat industriel sur 3 ans. De plus, 15 contrats publics et associatifs ont été obtenus au cours du dernier contrat quadriennal ce qui est une excellente activité. Le responsable de l'équipe, qui est également le directeur adjoint proposé pour le CIIL, a au sein de l'ANRS un rôle reconnu et important d'animation scientifique et de structuration de la recherche sur les hépatites virales.

Au bilan, les points forts à souligner sont (i) une recherche de bonne qualité qui a significativement contribué à la caractérisation de la structure et des fonctions des protéines virales et des premières étapes du cycle de réplication; (ii) un très bon niveau de publication avec une très bonne visibilité internationale; (iii) une équipe étoffée et de qualité toute dédiée à cette recherche (à l'exception d'un membre qui poursuit en parallèle l'étude du récepteur de la leptine mais dont les passerelles avec HCV sont multiples). Les points à améliorer sont que (i) la thématique du laboratoire est très ciblée, ce qui est un avantage car cela confère une force de frappe importante mais ce qui peut aussi se révéler être un inconvénient. En effet, ce ciblage restreint pourrait conduire à une baisse du niveau de financement. Un signe éventuellement annonciateur de ce phénomène est sans doute une diminution en fin de contrat du nombre de publications directement originaires du laboratoire avec une augmentation de la part des revues et de la participation à des publications d'autres équipes sur des sujets extérieurs à la thématique propre du laboratoire; (ii) l'absence d'ouverture vers la clinique pour les aspects touchant aux anticorps neutralisants.

Les recommandations sont de poursuivre cette activité scientifique de très haut niveau, en veillant à ce que la thématique ne s'essouffle pas et en veillant à se ménager des ouvertures vers d'autres virus comme les flaviviridae si l'occasion se présentait.



Équipe 8 : Molecular and Cellular Virology of Hepatitis C.

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

Équipe 9 : NODS-Like Receptors in Infection and Immunity.

Cette équipe est constituée de 3 chercheurs statutaires temps plein et d'un clinicien, issus de 3 horizons différents : Inserm U801 (Interactions cellulaires et moléculaires des bactéries pathogènes avec l'hôte), Inserm U545 (Récepteurs nucléaires, lipoprotéines et athérosclérose), et Institut Pasteur Lille (Laboratoire de Neuro-Immuno-Endocrinologie). L'activité de recherche de la future équipe portera sur le rôle physiopathologique de NOD2 dans l'intestin en allant de l'organisme entier au niveau moléculaire. NOD2 étant connu pour être impliqué dans l'immunité antimicrobienne et dans la pathogenèse de la maladie de Crohn, l'approche proposée est susceptible de permettre de comprendre la tolérance intestinale et les stratégies d'évitement des entéropathogènes.

Le projet étant uniquement axé sur la thématique du responsable de l'équipe, nous avons examiné l'activité passée sous cet angle. Ainsi la production scientifique est excellente et de tout premier plan avec Nature, Science, PLoS Pathogens, Gastroenterology, etc... Il est malgré tout nécessaire de noter que la production des 2 autres chercheurs est beaucoup moins bonne.

Le projet proposé est bon et bien focalisé sur les questions posées. Toutefois, quelques critiques peuvent être émises comme le manque d'approfondissement et de précision, avec parfois des notions un peu simplistes, et un des modèles animaux (CD11-DTR) est critiquable.

Le porteur du projet est un jeune chercheur CR1 INSERM (35 ans). Il vient d'être recruté au sein de l'IPL qui en fait une opération phare et assurera son installation. Il dirigera 2 chercheurs statutaires plein-temps plus âgés (47 ans-DR2/CNRS et 51 ans CR1/CNRS) et un jeune médecin (33 ans). Il s'agit donc d'une configuration un peu inhabituelle, mais qui démontre le charisme du responsable de l'équipe qui a su convaincre des chercheurs plus chevronnés à se joindre à sa nouvelle équipe.

Au bilan, les points forts à souligner sont (i) l'excellence des publications du porteur de projet; (ii) un ensemble de projets bien focalisé et homogène, et ambitieux quand à leur réalisation; (iii) le porteur du projet semble avoir convaincu les deux autres seniors, plus âgés que lui mais moins productifs, à abandonner leurs projets passés (PPAR et IL-7) pour travailler sur son propre projet concernant le rôle de NOD2 dans l'inflammation chronique intestinale. Ceci semble indiquer de sa part une excellente qualité de leader et de la part des autres chercheurs une excellente motivation. Les points à améliorer sont de (i) s'investir dans des réseaux français et européens; (ii) démontrer le potentiel de la configuration de cette nouvelle équipe.

Les recommandations sont, malgré l'excellence scientifique du porteur de projet, de (i) réexaminer les sous-projets pour les approfondir; (ii) veiller à l'intégration des personnes issues d'origines différentes afin de créer une synergie d'action et un dynamisme fructueux. Enfin, tout est centré sur NOD2 qui est une molécule certainement très importante, mais le projet n'intègre pas plusieurs facettes de l'immunité innée comme il est indiqué. Il faut commencer à réfléchir à l'intégration d'autres facettes, mais évidemment cela doit attendre et suppose que le groupe, après avoir fait ses preuves, s'étoffe en nombre de personnes.

Équipe 9 : NODS-Like Receptors in Infection and Immunity.

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



Équipe 10 : Lung Infection and Innate Immunity.

Le projet de l'équipe est centré sur l'étude des mécanismes impliqués dans l'activation des cellules du système immunitaire inné (cellules dendritiques, NK et $\gamma\delta$, macrophages, neutrophiles) dans la pathogenèse des infections virales ou bactériennes respiratoires et de la réponse de l'hôte. Trois axes seront développés: (1) étude des facteurs de virulence de *B. pertussis* et *S. pneumoniae* dans la colonisation de l'appareil respiratoire chez la souris, dans la réponse protectrice de son épithélium pulmonaire et dans l'activation des cellules de l'immunité innée, ce dernier aspect étant abordé à la fois chez la souris et chez des patients infectés; (2) étude de l'activation des cellules immunitaires et épithéliales respiratoires par des infections virales (virus de la grippe dans l'asthme chez l'enfant et les souris) et bactériennes (*S. pneumoniae* dans les patients atteints de BPCO et dans un modèle de souris exposée à la fumée de cigarette); (3) étude des mécanismes impliqués dans l'activation des cellules iNKT lors des infections virales (virus de la grippe) et bactériennes (*S. pneumoniae*).

Ces projets sont originaux, bien en phase avec les connaissances dans les différents domaines développés et ils font appel à des outils très adaptés et à des technologies performantes. L'intégration de cliniciens du Service de Pneumologie du CHU de Lille dans le cadre du projet consacré aux infections bactériennes dans la BPCO, devrait permettre d'augmenter l'interface clinique, dont la visibilité est actuellement un peu faible.

La multiplicité des aspects abordés pose parfois la question de l'aboutissement de certains objectifs au cours du prochain quadriennal. Ceci d'autant que les stratégies utilisées sont très pertinentes, mais complexes et dont les temps d'exécution sont assez longs (culture de cellules primaires humaines et de souris, utilisation de plusieurs lignées de souris transgéniques, isolement de cellules épithéliales par microdissection laser, approches génomiques, vectorisation, etc).

L'équipe est composée d'un DR2 CNRS, de 3 CR1 INSERM, de 2 MCU-PH, 1 MCF, de 5 ITA et de plusieurs doctorants et post-doctorants. Deux PU-PH sont également présents sur le profil à < 50% TCR. Les 3 axes principaux de recherche sont coordonnés par le responsable de l'équipe et par 2 CR1 INSERM. Une candidate à l'obtention d'un poste de CR2 INSERM est mentionnée. La pyramide des âges fait état d'une très bonne stratification des chercheurs, avec une moyenne d'âge d'environ 42 ans. La plupart des membres de l'équipe travaillent ensemble ou collaborent depuis de nombreuses années. La personnalité très dynamique du responsable est gage d'une bonne coordination de l'équipe, à la fois dans les choix stratégiques et dans le suivi scientifique des projets.

La production scientifique globale de l'équipe au cours des 4 dernières années, et en particulier celle du porteur du projet, est excellente, comme en témoignent les 81 articles originaux publiés dans des journaux internationaux généralistes et de spécialité (dont 31 articles avec un FI \geq 6), les 10 revues et les 2 chapitres dans des ouvrages.

Cette équipe a une assez bonne activité de valorisation avec 3 contrats industriels et un brevet européen qui est en cours de dépôt. D'autre part, un CR1 Inserm, actuellement responsable de l'axe 1 du projet, a bénéficié d'un contrat Avenir entre 2003 et 2006. Vingt-trois contrats publics et associatifs ont été obtenus, essentiellement par le responsable de l'équipe et par un des 3 CR1 Inserm. Ces 2 mêmes chercheurs font, par ailleurs, partie de 2 réseaux de recherche européens. Au bilan une très bonne activité mais liée essentiellement au dynamisme de 2 chercheurs.

L'équipe est clairement attractive, comme en témoignent les nombreux étudiants en thèse et post-doctorants présents sur l'organigramme. La présence de 6 chercheurs et enseignants-chercheurs possédant une HDR et une moyenne de 1,5 thèses par an soutenues durant le quadriennal écoulé assurent une très bonne capacité d'encadrement. Nombreuses communications à des congrès nationaux et internationaux. Les principaux chercheurs, en particulier le responsable de l'équipe, participent en tant qu'orateurs invités à des congrès de très bon niveau, notamment dans le domaine de l'immunologie et de l'infectiologie.

Au bilan, les points forts à souligner sont (i) une équipe jeune, coordonnée par un chercheur très dynamique et ayant un excellent parcours scientifique; (ii) un projet ambitieux; (iii) des publications nombreuses et de très bonne qualité; (iv) de nombreux jeunes chercheurs/étudiants et des perspectives de recrutement. Les points à améliorer concernant le projet (i) sur l'axe 1 : déterminer la (ou les) souche(s) bactérienne(s), ainsi que le (ou les) récepteur(s) de l'immunité d'intérêt qui seront étudiés, poser des questions précises et définir un objectif original, mais surtout concret; (ii) sur les axes 2 et 3 : focaliser les projets et hiérarchiser les priorités. D'autre part il est important de structurer davantage le transfert vers la recherche clinique et l'aspect valorisation peut encore être renforcé.



Les recommandations sont (i) éviter de s'éloigner des objectifs principaux du projet proposé, en veillant à bien définir les priorités dans chacun des axes qui seront développés; (ii) prévoir une réelle structuration de l'interface clinique en ce qui concerne les aspects liés à la BPCO. L'application et la validation cliniques des concepts issus de la recherche fondamentale pourra être très bénéfique et élargir les publications de l'équipe à des revues à visée médicale d'un très bon niveau; (iii) poursuivre l'excellent niveau de production scientifique.

Équipe 10 : Lung Infection and Innate Immunity.

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

Équipe 11 : Lactic Acid Bacteria and Mucosal Immunity.

Cette équipe est essentiellement supportée par l'Institut Pasteur de Lille. Elle se compose d'un professeur qui en est le responsable, de 3 chercheurs (1 CR1 et 2 CR2), 1 doctorant, 2 ingénieurs d'études, 2 techniciens et 1 agent administratif. Cette équipe explore les effets immuno-modulateurs des bactéries lactiques et l'utilisation de ces bactéries pour délivrer des vaccins ou des molécules thérapeutiques.

Les travaux sont publiés dans les meilleurs journaux internationaux du domaine (PNAS, Gastroenterology, Gut, PloS One, Allergy, J Infect Dis). Les nombreuses conférences sur invitation démontrent la reconnaissance nationale et internationale de l'équipe. L'ensemble constitue un bilan scientifique de qualité, même si un manque d'originalité peut être noté sur le versant immunologique des travaux. L'activité de recherche se prolonge par une valorisation effective des travaux comme le montre les 3 brevets déposés, une participation à un essai clinique et les nombreux contrats industriels obtenus. Ces derniers constituent l'essentiel des ressources financières de l'équipe.

Les travaux développés ont permis de mettre en place de nombreuses collaborations avec des équipes de qualité, locales, françaises ou étrangères. Ces collaborations témoignent de l'intérêt et de la qualité des travaux menés au sein de cette équipe. Cependant, on peut noter l'absence de contrats de recherche internationaux, notamment européens. Cette lacune explique un certain manque d'attractivité (absence de post-doctorant ou de chercheur invité), malgré la qualité de l'équipe.

Au bilan, les points forts à souligner sont (i) un bilan scientifique de qualité; (ii) une forte reconnaissance internationale; (iii) une très bonne activité de valorisation et d'obtention de contrats industriels. Les points à améliorer sont (i) la faible implication dans l'activité de formation; (ii) la difficulté à obtenir des contrats de recherche internationaux; (iii) la faiblesse relative dans le domaine de l'immunologie qui fragilise l'axe de recherche visant à expliquer les mécanismes mis en jeu dans les effets délétères ou bénéfiques des bactéries lactiques.

En conclusion, l'activité de cette équipe et ses ressources privées sont un incrément positif pour le CIIL et cette équipe a beaucoup à gagner dans la constitution du futur centre. Son intégration au CIIL devrait l'aider à surmonter la majeure partie de ses points faibles en facilitant la mise en place de collaborations dans le domaine de l'immunité, l'intégration dans des réseaux de recherche internationaux et le recrutement de post-doctorants. Les recommandations sont (i) le rapprochement stratégique avec une ou des équipes cliniques Hospitalo-Universitaires locales. Cela permettrait de s'intégrer dans l'école doctorale et de s'ouvrir sur le milieu hospitalier, qui doit être un partenaire à venir majeur du CIIL et de cette équipe; (ii) l'équipe devrait focaliser ses projets sur l'inflammation, l'infection et les bactéries lactiques. L'ouverture d'un projet tel que celui traitant de l'obésité, secteur de recherche hautement concurrentiel, est source de dispersion et ne semble pas correspondre au domaine de compétence premier de l'équipe et du CIIL.



Équipe 11 : Lactic Acid Bacteria and Mucosal Immunity.

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

Équipe 12 : Basic and Clinical Immunology of Parasitic Diseases.

Cette équipe est le résultat de la fusion de deux équipes de recherche (une lilloise et une parisienne) ayant en commun la volonté de créer un groupe multidisciplinaire. La nouvelle équipe comprend trois chercheurs statutaires dont le responsable qui est DR2 CNRS, deux enseignant-chercheurs et quatre ingénieurs.

Le bilan fait ressortir 27 publications avec un IF allant de 2 à 6 ce qui traduit un bon niveau de publications de spécialité mais qui révèle une absence de journaux généralistes. L'activité de valorisation est authentique comme en témoigne l'existence de 15 contrats dont 2 avec partenaires industriels et 5 brevets. Il faut noter l'existence d'une phase III pour le vaccin anti-bilharziose. Les 16 conférences traduisent une activité certaine de diffusion scientifique. Par contre, l'activité de formation (3 thèses) est restée plus limitée mais reflète sans doute les délocalisations et restructurations de ces équipes.

L'équipe se propose d'étudier la réponse immune au cours de la malaria en utilisant des approches fondamentales (modèles animaux) et de terrain (cohortes de patients). La première partie du projet s'appuie sur les modèles murins de malaria (*P. berghei*, *P. yoelii*). Elle vise à comprendre l'expression de la maladie et la résistance à l'infection palustre. Dans la phase hépatique de l'infection palustre, l'équipe étudiera la place des cellules NKT et le rôle des PRR (en particulier les TLR) dans la réponse au parasite. Ceci doit être rapproché de l'étude de la barrière hémato-encéphalique dans la physiopathologie de la malaria cérébrale murine. Les modèles d'infections essaieront d'utiliser la voie naturelle d'infection. La résistance à l'infection palustre correspond à une expérience importante de l'équipe qui a engendré des souris résistantes et sensibles à l'infection plasmodiale. Des premières données sur la localisation chromosomique des gènes d'intérêt ont été présentées. Comme toute stratégie génétique, des cohortes importantes de souris sont nécessaires et devront être transférées depuis l'Institut Pasteur Paris.

La seconde partie du projet est la plus fédérative du projet puisqu'elle s'appuie sur des cohortes de patients gérées par les deux équipes fondatrices. Il s'agit de deux cohortes importantes (plus de mille patients) : une se situe en Inde et fédère un réseau d'Instituts et de laboratoires, l'autre renvoie à une plateforme clinique « Espoir pour la Santé » au Sénégal. Ces cohortes permettent d'avoir des phénotypes cliniques variés et des génotypes parasitaires différents. Le projet va utiliser des stratégies classiques (mesure de l'infection parasitaire, étude des cytokines) et plus modernes (transcriptomiques, protéomiques). Ces approches vont engendrer des données importantes quantitativement et qualitativement. C'est pourquoi il a été annoncé que l'analyse serait multidisciplinaire en se basant sur des expertises biologiques et aussi mathématiques. Cette base de données constituée permettra d'appréhender les facteurs environnementaux comme la malnutrition qui est un facteur insuffisamment intégré dans l'étude de la réponse immunitaire dans les pays pauvres.

Le point fort du projet est la mise en perspective des deux plateformes cliniques indienne et africaine dans une démarche multidisciplinaire. Outre le fait que les collections de patients présentant des phénotypes cliniques différents dans des zones géographiques sont des outils de très grande valeur, la gestion de ces plateformes par les deux anciennes équipes devraient être une source exceptionnelle de données clinico-biologiques. Ce type de cohorte nécessite une approche multidisciplinaire que l'équipe a mise au cœur de son projet. De plus, les plates-formes donneront une formation de terrain pour les étudiants qui est essentielle pour la compréhension des maladies parasitaires. Le point à améliorer la partie du projet impliquant les modèles animaux, repose sur la capacité du site à accueillir des souris en grande quantité. Cette condition n'est pas réalisée à ce jour et aucun échéancier n'a pu être fourni. De plus, un insectarium s'avère indispensable pour la mise en place des modèles d'infection par piqûres d'anophèles. Les données actuelles semblent plus favorables. Si les capacités d'hébergement des souris ne trouvaient pas d'issue favorable, la faisabilité de cette partie du projet serait compromise.



En conclusion, la recommandation est qu'il serait raisonnable que l'équipe développe en priorité le projet s'appuyant sur les cohortes de patients qui est une spécificité propre à cette équipe et qui valorisera la recherche parasitaire du projet de centre, CILL.

Équipe 12 : Basic and Clinical Immunology of Parasitic 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	B	A	A	B

Équipe 13 : Pulmonary Immunity.

Le projet de cette équipe vise à étudier les mécanismes de réaction immunitaire pulmonaire adaptative dans 2 maladies respiratoires chroniques, l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Ce projet se décline en 3 axes: (1) rôle des protéoglycanes dans la transmigration des cellules immuno-inflammatoires à travers l'endothélium dans l'asthme et la BPCO, (2) mécanismes impliqués dans la régulation de la réponse immuno-inflammatoire pulmonaire allergique par les CCL chimiokines, notamment CCL18, et (3) caractérisation phénotypique et rôle des sous-populations de cellules NK dans l'asthme.

Ces projets sont, en grande partie, en continuité avec les axes de recherche développés par l'équipe au cours des 4 dernières années. Ils reposent sur une stratégie translationnelle qui est appliquée depuis longtemps par l'équipe et qui associe les observations chez l'homme (dosage de médiateurs d'intérêt et lien avec les paramètres immuno-inflammatoires et cliniques), et les études mécanistiques sur des cellules humaines en culture primaire et *in vivo*, et sur des modèles réalisés chez la souris.

Les projets sont tout à fait pertinents, bien articulés entre eux et en connexion étroite avec les approches cliniques. Il faut souligner que les cliniciens associés à cette équipe (la quasi-totalité du Service de Pneumologie du CHRU de Lille), conduisent depuis longtemps et en lien étroit avec l'Unité une recherche pneumologique d'excellente qualité centrée sur les maladies respiratoires inflammatoires chroniques, en particulier l'asthme. La production scientifique globale de l'équipe est excellente avec 99 articles dans des journaux internationaux généralistes et de spécialité (dont 25 articles avec un FI \geq 6), 4 revues et 9 chapitres dans des ouvrages. On dénombre également le dépôt de 2 brevets, dont un en cours, la création d'une entreprise et trois contrats industriels. De plus, quinze contrats publics et associatifs ont été obtenus au cours du dernier quadriennal. À la fois les chercheurs et les enseignants-chercheurs sont impliqués en tant que coordonnateurs ou partenaires. Il s'agit donc globalement d'une excellente activité.

L'équipe recrute régulièrement des étudiants en thèse. La présence de 8 chercheurs et enseignants-chercheurs possédant une HDR et une moyenne de 2 thèses par an soutenues durant le quadriennal écoulé témoignent d'une excellente capacité d'encadrement. Deux post-doctorants sont actuellement présents sur l'organigramme.

Les membres de l'équipe participent activement aux congrès internationaux les plus cotés de médecine, de recherche respiratoire et d'immunologie. Le responsable de l'équipe (DR2-INSERM) et certains cliniciens sont invités très fréquemment en tant qu'orateurs à ces congrès.

L'équipe est composée d'un DR2 INSERM (responsable de l'équipe), d'un DR contractuel INSERM, de 2 CR1 INSERM, de 2 PUPH, de 2 post-doctorants, de 6 doctorants et de 7 ITA statutaires (ingénieurs, techniciens et administratifs). Cinq autres médecins (PH) rattachés au Service de Pneumologie sont également présents sur l'organigramme à < 50% TCR. Tous ont entre 30 et 50 ans. La plupart du personnel statutaire travaille depuis très longtemps dans cette équipe (anciennement INSERM U416, puis U774). Les 3 projets de l'équipe sont coordonnés par le responsable et par les 2 CR1 INSERM. Un candidat sera présenté pour l'obtention d'un poste de CR2 INSERM dans les 2 ans à venir.



Au bilan, les points forts à souligner sont (i) un projet de bonne qualité et novateur par rapport à l'état des connaissances; (ii) une excellente interface clinique et une visibilité pneumologique nationale et internationale; (iii) une très bonne valorisation et capacité d'obtention de financements extérieurs; (iv) une équipe qui a une très longue expérience de travail en commun et qui applique depuis longtemps une stratégie concertée dans l'élaboration des projets; (v) la solidité scientifique et la personnalité rigoureuse du responsable qui présagent d'un assez bon encadrement et suivi de l'équipe. Les points à améliorer sont (i) le nombre de chercheurs statutaires INSERM un peu faible; (ii) des publications dans des revues généralistes à FI élevé parmi les chercheurs; (iii) l'intégration dans des véritables réseaux européens et/ou internationaux compléterait de manière assez fructueuse des collaborations locales et nationales, et augmenterait la visibilité de l'équipe en favorisant de nouvelles interactions.

Les recommandations sont (i) attirer des jeunes chercheurs (chercheurs invités, mobilité) et augmenter le niveau de la production scientifique par les chercheurs, notamment dans les revues généralistes; (ii) renforcer la visibilité internationale par le biais de nouvelles collaborations et l'intégration dans des réseaux européens.

Équipe 13 : Pulmonary Immunity.

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

Équipe 14 : Transcriptomics and Applied Genomics.

Cette équipe est issue de l'UMR CNRS U8161. Elle se compose d'un enseignant-chercheur qui est un professeur de Lille 1 et responsable de l'équipe, d'un chercheur (CR-IPL), 2 ingénieurs d'études et 0,8 technicien. L'activité première de cette équipe est d'offrir des prestations dans le domaine de l'analyse du transcriptome et des génomes. Depuis peu, l'équipe développe sa propre activité de recherche sur Bordetella pertussis. Ce projet s'insère dans l'activité du CIL et s'appuie sur la grande compétence de l'équipe 6 du CIL «Bacterial respiratory infections».

L'objectif premier, qui était de développer les outils d'analyse et de réaliser une veille scientifique dans le domaine, a été atteint par l'équipe. L'équipe joue par ailleurs un rôle important de formation aux analyses du transcriptome.

L'activité a été financée par des contrats publics locaux (FEDER), un contrat de recherche ANR obtenu en collaboration avec l'équipe 6 du CIL (cf. ci-dessus), 2 contrats menés en collaboration avec l'université de Wurzburg et des contrats avec des partenaires privés.

Les collaborations locales et internationales, qui ont été établies sur des thématiques variées, attestent des compétences, de la qualité et de la réactivité de l'équipe. Le bilan scientifique reste cependant limité puisque l'équipe est co-auteur de 8 publications internationales. Ce bilan et la faible attractivité de l'équipe sont inhérents à l'objectif/activité principal de l'équipe.

Au bilan, les points forts à souligner sont (i) la qualité des prestations fournies et des outils développés; (ii) les actions de formation mises en place; (iii) le domaine de compétence qui correspond aux besoins de plusieurs équipes du CIL; (iv) la collaboration avec des équipes clefs de la recherche sur B. pertussis en France (Équipe 6 «Bacterial respiratory infections» du CIL; CNR Bordetella, Institut Pasteur de Paris). Les points à améliorer sont (i) le bilan scientifique qui est très perfectible; (ii) la faible attractivité de l'équipe; (iii) les compétences dans le domaine de la bioinformatique; (iv) une dispersion dans les projets entrepris jusqu'alors.



En conclusion, le caractère transversal de l'activité et les besoins affichés par plusieurs équipes du CILIL peuvent justifier l'individualisation de ce groupe. Le projet de l'équipe, mené par le CR-IPL (qui devra soutenir son HDR pour élargir la capacité d'encadrement de l'équipe), s'inscrit dans la continuité des travaux réalisés et le développement d'une activité de recherche propre en liaison avec les objectifs du CILIL. La recommandation est que l'activité de ce groupe pourrait se focaliser d'avantage sur les projets menés au sein du CILIL si elle veut en être partie intégrante. À ce jour l'équipe affiche une activité de service de 80% pour 20% dédié au projet de recherche propre. Le recrutement de personnels dans le domaine bioinformatique-mathématiques doit être une autre priorité du groupe. Il doit aider au développement local des outils de séquençage à haut débit, qui est un domaine d'activité d'avenir et un challenge pour l'équipe.

Équipe 14 : Transcriptomics and Applied Genomics.

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

5 • Analyse de la vie de l'unité

– En termes de management :

Le CILIL, même si ce n'est pas encore un centre créé, a mis en place une structure de management sous l'impulsion du directeur proposé, un DRCE-INSERM responsable de l'équipe 6 et qui possède un fort rayonnement international. Le CILIL aura un directeur adjoint en la personne d'un DR1-CNRS responsable de l'équipe 8. Le directeur sera l'interlocuteur privilégié avec l'ensemble des institutions partenaires (CNRS, INSERM, Université Lille 1 et 2, l'IPL et le CHRU Lille). À noter que pour l'Université, le PU-PH anciennement responsable de l'équipe 5 sera également un correspondant privilégié. Le comité exécutif du CILIL sera lui composé outre du directeur et du directeur adjoint, de l'ensemble des responsables des équipes constituantes du CILIL et du correspondant Université. Ce comité se réunit déjà tous les 2 mois. En vue de la création du CILIL, le comité exécutif avait déjà sollicité un comité scientifique pour évaluer l'activité et les orientations du CILIL. Ce comité, composé de 7 personnalités scientifiques (5 Français et 2 étrangers) dans le domaine de l'infection et de l'immunité s'est déjà réuni une fois en mai 2008. Le compte rendu de cette évaluation préliminaire a été pris en compte par le directeur afin de préparer le document à transmettre au comité de visite pour l'AERES. Dans le projet proposé, la taille des 14 équipes du CILIL est variable mais c'est une volonté affichée de la direction afin de permettre le développement d'équipes déjà bien établies et l'émergence de nouvelles équipes plus petites mais sous la responsabilité de chercheurs prometteurs. Certaines de ces équipes ont pu être créées grâce au soutien de financements ATIP CNRS (équipe 3), AVENIR INSERM (équipe 10) ou une chaire d'excellence du ministère en 2004 (équipe 7). Le responsable de l'équipe 7 a également bénéficié d'une aide à l'implantation d'une jeune équipe de la FRM et obtenu le label Equipe FRM 2005. D'autres jeunes chercheurs ont été plus directement soutenus par l'IPL, comme c'est le cas pour le responsable de l'équipe 9 qui présente une liste de publications remarquables qui justifie l'intérêt porté à son recrutement.

– En termes de ressources humaines :

L'organigramme du CILIL pour le projet 2010-2013 comprend donc 14 équipes qui englobent 173 personnes à plein temps ou tout au moins à plus de 50%. Le personnel est réparti comme suit : 62 chercheurs et enseignant-chercheurs, 55 techniciens et ingénieurs dont 5 CDDs et 4 administratifs, 20 post-doctorants et 36 étudiants en thèse. De plus on dénombre 20 membres qui émargent à moins de 50%, pour la plupart personnel hospitalo-universitaire et un administratif. Les discussions avec les différents responsables d'équipe font toutefois ressortir qu'il y a encore un manque significatif de personnel technique, en particulier pour assurer le fonctionnement et la maintenance d'équipements de pointe pour la microscopie et la transcriptomique qui sont



2 activités phares du CIIL. Il est à noter que concernant techniciens et ingénieurs, c'est l'IPL qui en fournit plus de 80% et il serait souhaitable que les autres tutelles (CNRS, INSERM et Université) puissent faire un effort dans l'attribution de cette catégorie de personnel aux différentes équipes. Parmi les responsables d'équipe du CIIL certains ont été récemment recrutés sur Lille, comme pour l'équipe 3 ou l'équipe 9 et doivent s'installer sur le campus de l'IPL. Un autre jeune chercheur CR2 prometteur se joindra à l'équipe 3 en janvier 2009. D'autres responsables sont également jeunes et récemment recrutés, c'est le cas pour l'équipe 5, un CR1 INSERM qui prend la suite d'un PUPH, ou bien encore de l'équipe 7 avec un DR2-CNRS qui a créé l'équipe en 2005 et qui est l'instigateur initial du projet CIIL. Étant donné la taille du centre, le nombre de post-doctorants (20) et d'étudiants en thèse (36) inscrits dans le projet apparaît légèrement insuffisant. D'autre part il est souhaitable que le nombre de post-doctorants étrangers soit accru significativement pour faire preuve de la visibilité internationale du centre.

– En termes de ressources :

Les équipes du CIIL démontrent une excellente capacité dans l'obtention de financements extérieurs. Ces financements sont bien largement supérieurs aux financements récurrents qui viennent du CNRS, de l'INSERM, de l'Université ou bien encore de l'IPL. On dénombre en particulier une quinzaine de financements ANR actifs. D'autres financements notables sont encore des contrats PHRC (équipes 1, 9, 13), des contrats FRM (équipe 7), contrat ANRS (équipe 8), contrat Howard Hugues Medical Institute (équipe 8), contrat Vaincre la Mucoviscidose (équipe 1) ou encore des supports de la région Nord-Pas de Calais (équipes 9, 10, 11, 12, 13 et 14). La part des contrats avec l'industrie est également très significative et parmi les collaborations actives, on peut citer par exemple Pfizer, Nestlé, Sanofi ou encore Danone. Dans certains cas, comme pour l'équipe 11, ces contrats avec l'industrie représentent la presque totalité des ressources à disposition. En ce qui concerne les contrats européens, c'est là probablement le point faible des équipes du centre. Même si ils sont présents, ils sont quasiment l'exclusivité des équipes 6 et 8. En particulier l'équipe 6 est très active dans le domaine et coordonne l'un de ces programmes intitulés ChildInnovac. L'augmentation importante de financements extérieurs est quelque peu concomitante avec la diminution des budgets récurrents issus des différentes tutelles. Dans ce contexte particulier, il faudra veiller à ce que le budget nécessaire pour le domaine hygiène et sécurité soit correctement planifié. Ce budget est nécessaire à la mise en conformité ou le remplacement des filtres des hottes par exemple. Cette remarque concerne la période de transition, sachant que la construction d'un nouveau bâtiment pour héberger les équipes du CIIL devrait permettre de disposer d'un ensemble de laboratoires parfaitement aux normes.

– En termes de communication :

L'animation scientifique sera fédérée par un chercheur de l'équipe 10 qui aura la responsabilité d'organiser/coordonner différentes séries de séminaires. Ce chercheur est également responsable de l'animation scientifique pour l'IFR142 et on peut présager du bénéfice que ces deux fonctions soient étroitement imbriquées. Une amélioration essentielle à apporter à la qualité des échanges scientifiques sera d'augmenter le nombre de séminaires externes faisant intervenir des orateurs invités étrangers de tout premier plan dans le domaine de l'Infection et l'Immunité. Il faut noter néanmoins que la préparation des documents pour le comité de visite en anglais, l'intitulé des équipes en anglais et la lecture de l'intitulé du centre qui donne le même sigle CIIL en anglais (Center for Infection and Immunity of Lille) et en Français (Centre d'Infection et d'Immunité de Lille) démontre une réelle volonté d'ouverture sur la communauté internationale. En ce qui concerne l'enseignement et la formation, il faut tout particulièrement souligner l'activité de formation dans le domaine de la microscopie et de la transcriptomique qui est en étroite relation avec les activités des équipes 7 et 14.

Les discussions avec le personnel enseignant-chercheur et technique, les étudiants en thèse et les post-doctorants ont montré que l'intégration des différentes équipes dans le CIIL est véritablement souhaitée. Les inquiétudes sont surtout tournées vers les modalités de restructuration. Les équipes sont actuellement dispersées sur le campus de l'IPL, certaines sont en cours de restructuration (regroupement de chercheurs) et d'autres pas encore implantées. La création d'un nouveau bâtiment de 12000 m² qui hébergera l'ensemble des équipes est donc un plus vers la cohésion et l'amélioration de la communication et des échanges entre les équipes du CIIL. La capacité de réactivité de l'IPL, si un avis de création favorable au CIIL était donné, laisse penser que le bâtiment pourrait être finalisé dans un délai de 2 ans. Ce projet de construction d'un bâtiment est réellement important et est indissociable de la création du CIIL car il en va de la visibilité du centre.



6 • Conclusions

– Points forts :

Le CIIIL aura pour directeur un leader internationalement reconnu dans le domaine de l'infection et de l'immunité. Le dynamisme et la crédibilité scientifique de ce DRCE INSERM est une garantie pour le développement et la pérennité du projet.

La création du CIIIL est le souhait de l'ensemble des chercheurs qui seront insérés dans le centre, et non pas la volonté d'un seul individu en la personne du futur directeur. Il s'agit là d'un signe fort quant à la viabilité et à la réelle homogénéité du centre.

La plus-value associée au rassemblement au sein d'un même centre de toutes les équipes impliquées dans le domaine de l'infection et l'immunité est gigantesque en terme de visibilité. La construction d'un nouveau bâtiment pour héberger l'ensemble du centre ajoute énormément à la crédibilité du projet. Si l'IPL doit assurer la construction du bâtiment, le projet reçoit le soutien de l'ensemble des tutelles démontrant que les volontés sont là pour voir le projet aboutir.

La mise en place d'un conseil scientifique externe comprenant des experts français et étrangers de renommée internationale pour évaluer l'activité du centre démontre la volonté d'évolution vers l'excellence scientifique.

Le CIIIL abritera 2 équipes associées à des plateformes technologiques de très haut niveau et à fort potentiel innovant. En particulier l'expertise du responsable de l'équipe 7 dans le domaine de la microscopie à force atomique est probablement l'une des meilleures au monde, ce qui suscite des collaborations avec des laboratoires de tout premier plan en France et à l'étranger.

L'attractivité du centre est démontrée par la capacité d'accueil de jeunes chercheurs prometteurs qui ont en charge le développement de thématiques originales et prometteuses dans le domaine de l'Infection et de l'Immunité. L'association de ces équipes en devenir avec des équipes beaucoup plus établies et reconnues au niveau international laisse prévoir un bon équilibre. Cette organisation devrait permettre d'éviter que dans les années futures le départ en retraite de toute une génération de « leaders » incontestables laisse le centre démuné et sans alternative sur les possibilités de succession en particulier au niveau de la direction.

Le niveau des contrats extérieurs obtenus par les membres du CIIIL est très significatif y compris l'obtention d'un nombre élevé de contrats avec l'industrie. De plus, un contrat européen est coordonné par un membre du CIIIL (le directeur proposé).

– Points à améliorer :

La volonté de rassembler l'ensemble des équipes du pôle Lillois travaillant sur l'Infection et l'Immunité s'accompagne d'un effort de restructuration important. Cette restructuration souffre malgré tout de la réorganisation de la parasitologie. Un soin tout particulier doit être donné à la veille scientifique et au suivi des projets de certaines équipes dans ce domaine. L'analyse individuelle équipe par équipe démontre que dans certains cas ces projets sont trop diversifiés par rapport à l'effectif et l'expertise n'est pas toujours avérée.

La restructuration entraîne inévitablement le rassemblement d'équipes de très haut niveau avec d'autres équipes plus modestes. L'un des intérêts de la création du CIIIL est que les équipes dont la qualité scientifique est indiscutable tire vers le haut les équipes plus faibles. Certaines équipes, comme l'équipe 1 et l'équipe 2, peuvent apparaître en retrait aussi bien sur la qualité que sur la cohérence des projets. Dans le cas de ces équipes, le recentrage des projets et une meilleure association des compétences devraient permettre d'obtenir la visibilité souhaitée et une bonne dynamique.

La faisabilité de certains projets est dépendante de la disponibilité d'infrastructures particulières. L'une de ces infrastructures est un insectarium. Il faudra veiller à la disponibilité de ce type de confinement en particulier pour la manipulation de puces (équipe 5) ou d'anophèles (équipe 12).

La visibilité internationale du centre existe à ce jour à travers un nombre limité d'équipes. L'absence d'un nombre significatif de post-doctorants étrangers ne favorise pas le développement de ce rayonnement. De même l'absence de contrats européens pour la majorité des équipes dénote également ce manque d'affichage à l'international. Le faible nombre de conférences par des personnalités scientifiques de haut niveau est un autre un indicateur négatif de visibilité internationale.



Le CILL héberge 2 équipes intimement associées à des plateformes technologiques au service de l'IFR142 et largement ouvertes à l'extérieur. Si l'aspect d'excellence technologique est identifiable sur ces plateformes leur fonctionnement en tant qu'équipe au sein du CILL est plus difficile à cerner. L'identification de sujets propres est donc une démarche nécessaire à leur visibilité et leur bonne intégration au sein du centre. Le comité est néanmoins sensible à l'importance que revêtent ces plateformes pour le CILL sur le plan de la technologie et de l'innovation.

Un centre étiqueté Infection et Immunité se doit d'avoir des liens étroits avec la clinique et avec les malades. Cette connexion n'est pas fréquente et est principalement affichée à travers les activités des équipes 12 et 13.

Les conditions de fonctionnement durant la période de transition entre la création du CILL et la disponibilité d'un nouveau bâtiment peuvent être délicates à gérer et devront être définies clairement. L'équilibre budgétaire entre la mise en place d'infrastructures immédiatement nécessaires au déroulement de projets en cours et l'intégration d'infrastructures de même type dans le nouveau bâtiment peut être éventuellement source de conflits.

Certains champs thématiques sont moins représentés que d'autres. En particulier la virologie n'est le fait que d'une seule équipe (équipe 8) et concerne exclusivement le virus de l'hépatite C. Si cette équipe a acquis une renommée internationale dans ce domaine, les travaux sur ce virus pourraient ne plus être aussi porteurs que par le passé.

Le niveau de publication du CILL est très bon dans sa globalité. Néanmoins, s'il est excellent pour certaines équipes dans d'autres cas, la quantité est largement supérieure à la qualité, tout au moins vis-à-vis du facteur d'impact.

– Recommandations :

Le comité a le sentiment que le rassemblement des équipes du pôle Lillois travaillant dans le domaine de l'infection et de l'immunité au sein d'un même centre est la meilleure chose qui puisse arriver à cette communauté scientifique Lilloise. L'association d'équipes de haut niveau international avec d'autres équipes, historiques sur Lille mais de plus faible rayonnement, devrait permettre de tirer l'ensemble vers le haut. Dans ce contexte on peut faire confiance au dynamisme du directeur proposé et à la volonté de toutes les parties concernées pour faire partie du CILL. La réussite de la création et du développement du centre est liée à quelques points clés qui sont:

Une unité de lieu qui tient dans la construction rapide du bâtiment qui hébergera toutes les équipes du CILL.

La surveillance scientifique des équipes associées à une plateforme technologique pour éviter que leur implication sur le plan technologique ne nuise au développement de sujets propres assurant au responsable une visibilité scientifique.

La surveillance scientifique des équipes en parasitologie, en particulier en ce qui concerne la dispersion des projets et leur faisabilité. Il est par exemple souhaitable que certaines équipes, en particulier l'équipe 1, augmentent leur homogénéité en regroupant leur activité sur les sujets les plus prometteurs. D'autre part, l'association de l'équipe 2 avec une autre équipe du CILL, qui pourrait être l'équipe 3 ou l'équipe 12, devrait permettre de renforcer son potentiel.

La mise en place et/ou la mise à disposition d'infrastructures nécessaires au bon déroulement de sujets clés pour certaines équipes. Il s'agit par exemple d'un insectarium.

L'élargissement de la visibilité internationale en recrutant un nombre plus important de post-doctorants étrangers, en proposant des conférences par des personnalités étrangères de haut niveau, en incitant l'ensemble des responsables d'équipe à participer à des contrats européens.

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



Lille, le mardi 31 mars 2009

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

N/Réf. : CS/PMR/SD/09/03/27
V/Réf. : EVAL-0593560Z-S2100012128

Objet : Observations sur le Rapport d'évaluation du Centre d'Infection et Immunité de Lille (CIIL) dirigé par le Docteur Camille LOCHT

Monsieur le Directeur,

Je m'associe aux remerciements formulés par l'ensemble de la direction du Laboratoire pour la qualité du rapport fourni à la suite de l'expertise de cette unité de recherche.

Au titre de l'établissement, le Vice-Président du CS et moi-même n'avons aucune remarque particulière à formuler en complément de celles exprimées par le Directeur dont vous trouverez copie ci-jointe.

Veillez agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de mes meilleures salutations.

Pr. Christian SERGHERAERT



Inserm U629

Dr Camille Locht

Directeur d'Unité

Tel.03 20 87 11 51

Fax.03 20 87 11 58

e-mail : camille.locht@pasteur-lille.fr

Lille, le 02/04/2009

Madame Yveline GRAFF
Inserm
Département de l'Evaluation et du
Suivi des Programmes
101 rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13

Chère Madame Graff,

J'ai bien reçu le rapport d'évaluation émanant de l'Aeres concernant notre projet de Centre d'Infection et Immunité de Lille (CIIL), et je vous en remercie.

Permettez-moi de vous faire part d'un certain nombre d'observations sur ce rapport d'évaluation.

Nous constatons avec satisfaction que le rapport est globalement très positif avec le mot « excellent/excellence » figurant plus de 20 fois. Le rapport mentionne aussi que la création de ce centre « est ce qui peut arriver de mieux à cette communauté scientifique Lilloise » (page 5, ligne 35).

Nous sommes bien conscients que la cohérence au sein de certaines équipes et entre les équipes peut encore être améliorée, bien que des efforts importants dans ce sens aient été constatés par le comité d'évaluation.

Nous sommes fermement convaincus que la constitution du centre est le meilleur instrument pour arriver à cette cohérence et à davantage de visibilité internationale.

Un des objectifs majeurs du centre est également de mettre tout en œuvre pour que « les équipes de tout premier plan international tirent vers le haut d'autres équipes dont le rayonnement est moins évident » (page 6, lignes 4 & 5). En particulier une attention importante sera portée à la restructuration de la parasitologie afin d'augmenter son rayonnement international en nous basant sur les expertises acquises depuis de nombreuses années.

Depuis la visite du comité d'évaluation (Novembre 2008), le travail important de re-centrage de projets et de ciblage des objectifs pour certaines équipes, en particulier les équipes 1 et 2, a continué (cf. infra).

Nous sommes également conscients que le nombre de thèses et de doctorants est « légèrement

insuffisant » et devrait être augmenté, en particulier pour certaines équipes. Il convient cependant de tenir compte de deux difficultés majeures et particulières à notre situation: (i) un manque de place physique dans les laboratoires actuels et (ii) l'absence de reconnaissance de la thématique « Infection et Immunité » auprès du Conseil Régional Nord Pas de Calais qui co-finance des bourses de thèse dans d'autres disciplines en Biologie et Santé. Ici encore, nous sommes fermement convaincus que la création du centre permettra (i) de résoudre le problème de place par la construction d'un nouveau bâtiment (condition indispensable de réussite du projet CIIL, comme reconnu par le comité d'évaluation) et (ii) d'afficher la thématique auprès du Conseil Régional Nord Pas de Calais comme « traditionnellement reconnue comme un point fort » (page 5, ligne 33).

Observations sur l'analyse équipe par équipe

Equipe 1 :

L'équipe a pris bonne note des commentaires du comité d'évaluation. Concernant le problème de la dispersion apparente des thématiques dans un de ses axes (« recherche fondamentale ») l'équipe a depuis Novembre 2008, date de la visite du comité d'évaluation, continué sa structuration scientifique, comme indiqué plus haut. Elle se concentre maintenant sur deux thématiques (i) la caractérisation des superoxyde dismutases (SOD) de *Trichomonas* et le ciblage thérapeutique de ces enzymes par les protistes parasites, et (ii) le cycle biologique de *Pneumocystis*. Les deux thématiques se rejoignent dans la mesure où les SOD jouent un rôle important dans le développement parasitaire de *Pneumocystis* et dans ses rapports avec l'hôte. La maturation du projet scientifique de l'équipe n'était pas achevée au moment de la visite du comité. Elle a pris du temps à cause de la répartition actuelle des membres de l'équipe dans différents bâtiments et différents sites (Institut Pasteur de Lille et CHRU).

La thématique (i) a récemment été l'objet d'une publication majeure acceptée dans le journal *Proteins* (Bachega et al., 2009). Cet article n'était pas mentionné dans la liste des publications, car il n'était pas encore accepté en octobre 2008. La thématique (ii) est soutenue par le programme « PathoGenoMics » (ANR-ERA-NET) et a récemment abouti à des résultats nouveaux et importants.

L'équipe souhaite attirer l'attention sur le fait que le déséquilibre entre le nombre d'HDR et de doctorants, remarqué par le comité, était conjoncturel, car deux thèses avaient été soutenues le mois précédant la visite du comité et certains étudiants en Master 2 souhaitent poursuivre une thèse en 2009.

La participation de l'équipe au CIIL devrait l'aider à consolider les deux thématiques et à regrouper l'ensemble des membres de l'équipe en un seul lieu, ce qui devrait porter ses fruits dans les années qui viennent et davantage augmenter la visibilité internationale.

Equipe 2 :

L'équipe a pris bonne note des recommandations du comité. Cependant, elle souhaite préciser qu'elle est bien composée de 3 chercheurs et souligner que 12 publications originales issues de ses travaux ont été réalisées entre 2004 et 2008 (dont *Eukaryotic Cell*, *Biochem J.*, *J. Immunol.*, *Mol. Microbiol.*, *J. Med. Chem.*, *Mol. Pharmaceutics*). Concernant le re-centrage des thématiques, un travail important de maturation du projet scientifique a été réalisé depuis la visite du comité. L'activité principale concernera l'étude de la susceptibilité à *Plasmodium* dépendante de l'âge, thématique dont le comité estimait qu'elle « devrait être sérieusement approfondie » (page 8, ligne 46). L'équipe s'est déjà fortement engagée dans des analyses de type post-transcriptomique sur le sujet (*J. Immunol.*, 2007) et les poursuivra en collaboration avec l'équipe 14 du CIIL. De plus, le rapprochement de cette thématique avec celles de l'équipe 12 sera tout naturel et s'intensifiera dans le cadre du CIIL. Le thème « ferroquine » sera poursuivi, après le départ en retraite du DR2 responsable de la thématique, dans le cadre

d'une collaboration avec les collègues chimistes de l'Université Lille 1, qui, par ailleurs, ont manifesté le souhait d'intégrer le CIIL. L'équipe restera impliquée pour une partie biologique de ce programme, qui est son domaine de compétence. Il convient de signaler qu'elle a rédigé un chapitre invité dans un livre (Topics in Organometallic Chemistry) à paraître en 2009. Le projet « LRR » sera provisoirement suspendu en attendant que l'équipe s'étoffe de nouveaux chercheurs permanents. Il ne sera pas abandonné, car des résultats très récents de génétique inverse obtenus après la visite du comité suggèrent fortement une importance de ces protéines chez *Plasmodium*. A cet égard, le recrutement d'un chercheur déjà contacté est prévu dès 2010.

Concernant la visibilité internationale et la participation aux programmes Européens, il convient de signaler que l'équipe est associée à un projet FP7 déposé en Décembre 2008.

Equipe 3 :

Conformément aux recommandations du comité d'évaluation, l'équipe se concentrera essentiellement sur l'étude de la régulation des gènes, notamment au cours du développement de bradyzoïtes à tachyzoïtes. Dans ce domaine, un groupe de gènes paraît particulièrement important et concerne également la biogenèse des organelles. Enfin, l'étude de la biogenèse des organelles sera abordée suite à l'obtention de nouveaux financements et au recrutement d'un chercheur post-doctoral.

Equipe 4 :

Concernant les publications dans des journaux d'impact élevé, il convient de signaler que depuis la visite du comité d'évaluation, le chef d'équipe est co-auteur d'un article accepté pour publication dans *Nature* sur le génome de *S. mansoni* et la découverte des VKR et leur caractérisation sera prochainement publié dans *PLoS One* (article accepté). L'école doctorale lilloise oblige les thésards à soutenir leur thèse au bout de trois ans maximum avec au moins un article en premier auteur accepté pour publication. En conséquence, la participation importante des thésards dans les activités de l'équipe sur la période évaluée explique les publications dans des journaux à IF modéré au cours des dernières années.

L'équipe est bien consciente que les outils pour invalider des gènes chez le schistosome sont limités. La recombinaison homologue (KO) n'est malheureusement pas possible à l'heure actuelle (lié à la constitution de l'œuf parasite). Par contre, l'équipe a investi dans l'approche ARNi, comme reconnu par le comité, qui, cependant, n'est pas une solution à tous les problèmes.

Enfin, l'équipe souhaite souligner que la veille technologique et la formation constituent des priorités importantes: de nouvelles techniques, telles que la ChIP, la détection de l'apoptose et de la prolifération cellulaire appliquées au parasite ont été développées récemment par l'équipe.

Equipe 5 :

Un point important souligné par le comité d'évaluation est la nécessité de construction d'un insectarium. Cet insectarium est actuellement en voie de construction à l'Institut Pasteur de Lille et devrait être fonctionnel dans les mois qui viennent.

L'équipe est bien consciente de l'activité de recherche sur *Yersinia* à l'Institut Pasteur à Paris, et est en contact étroit avec les chercheurs à l'Institut Pasteur à Paris afin de synergiser les travaux respectifs. Une concertation en toute confiance s'est installée et les programmes de recherche ne sont pas en compétition, mais effectivement complémentaires.

Les projets d'amélioration de l'antibiothérapie ne sont que très mineurs. Il serait cependant dommage de priver la communauté médicale de cet aspect, compte tenu de l'expertise et de l'infrastructure reconnues sur *Y. pestis*.

Enfin, bien qu'il n'y ait pas d'immunologiste sur le profil de l'équipe, elle continuera à

bénéficier, dans un premier temps, de l'expertise immunologique propre au CIIL sous forme de collaborations.

Equipe 6 :

L'équipe est bien consciente du déficit quantitatif d'encadrement de doctorants (en moyenne une thèse soutenue par an). Ce problème est lié à deux difficultés particulières : (i) le manque de place physique dans le laboratoire actuel (220 m² pour actuellement 27 personnes) et (ii) la difficulté d'obtenir des bourses de thèses co-financées par le Conseil Régional Nord Pas de Calais, car la thématique « Infection et Immunité » n'y est pas reconnue. Nous espérons que la création du CIIL aidera à pallier à ces deux difficultés. Il convient cependant de signaler que depuis la visite du comité d'évaluation le nombre de post-doctorants a augmenté et est actuellement de 9 (donc plus que le nombre de chercheurs statutaires). Enfin, deux jeunes candidats sont présentés aux concours de recrutement au CNRS et à l'Inserm, malgré le problème actuel de place physique.

Equipe 7 :

L'équipe a bien noté la remarque du comité d'évaluation concernant le nombre trop élevé de sujets développés et a décidé de fortement les limiter. Elle se concentrera sur *Yersinia* et *Shigella/Listeria* pour lesquelles des financements ont été obtenus. Cependant, l'équipe insiste sur la nécessité d'étudier le stress membranaire à l'aide de plusieurs modèles de micro-organismes complémentaires, dans la mesure où elles utilisent des stratégies différentes d'attachement et d'invasion, comme noté par le comité d'évaluation. Des aspects très spécifiques seront abordés et qui ne sont pas ceux des unités en collaboration (e. g. relation causale stress membranaire /signalisation).

Enfin, l'équipe est bien consciente de la nécessité d'augmenter les forces vives. Elle entreprendra une politique active de recrutement de chercheurs aux organismes de recherche et un poste IR a été demandé au CNRS, comme mentionné lors de la visite du comité d'évaluation.

Equipe 8 :

L'équipe tient à préciser que la thématique développée actuellement est loin de s'essouffler car la complexité des interactions entre le virus et l'hépatocyte est loin d'avoir livré tous ses secrets. Cependant, elle souhaite également souligner qu'avec le développement du système de culture cellulaire pour le VHC, les questions les plus simples ont été abordées rapidement ce qui lui permet de se concentrer sur des projets plus longs et difficiles. Par ailleurs, l'équipe est également consciente qu'il est important d'initier de nouveaux projets de recherche sur d'autres modèles viraux. Elle a déjà, par le passé, travaillé sur le virus de la fièvre jaune ainsi que sur le virus BVDV et développe actuellement un projet sur l'étude de l'assemblage des Flavivirus. Cet axe de recherche n'a pas été présenté dans le dossier soumis à l'AERES car ce projet est encore dans sa phase exploratoire.

Concernant l'ouverture sur la clinique pour les aspects anticorps neutralisants, il convient de signaler que l'équipe a développé des études en collaboration avec Anne Goffard du CHRU de Lille ainsi qu'avec l'équipe de Gilles Duverlie du CHRU d'Amiens. Cette collaboration sera davantage étendue à l'avenir. Un rapprochement des services cliniques du CHRU de Lille est également envisagé pour développer un système de culture d'hépatocytes primaires.

Equipe 9 :

Concernant les points à améliorer, l'équipe souhaite préciser que le responsable participe actuellement au comité national du réseau national sur la recherche fondamentale dans le domaine des maladies inflammatoires digestives (REMIND) et coordonne un projet international (avec l'Espagne) financé par la Broad Foundation, OSEO et le Conseil Régional

Nord Pas de Calais. L'équipe a maintenant répondu à des appels d'offres Européens, comme EMBO et les actions Marie Curie et répondra au prochain appel d'offre ERC. L'équipe s'attellera également à l'organisation d'un colloque international sur le rôle des molécules NLR dans l'immunité et l'infection à l'Institut Pasteur de Lille.

D'autre part, concernant le potentiel de la configuration de la nouvelle équipe, un nouveau laboratoire est déjà installé et héberge l'équipe depuis mars 2009, en attendant la construction d'un bâtiment CIIL.

A propos des recommandations, l'équipe souhaite préciser qu'elle explorera le rôle d'autres molécules NLR, sur différentes facettes de l'immunité innée intestinale que sont la tolérance intestinale et les stratégies d'évitement des entéropathogènes, en créant de nouveaux outils ou en utilisant des outils nouveaux déjà créés. Cependant, ceci ne constitue qu'une partie exploratoire du projet qui pourra être approfondie grâce au recrutement par les EPST d'un chargé de recherche au cours du prochain quadriennal, comme cela a été recommandé par le comité de visite.

Enfin, la complémentarité des expertises des personnes devrait lui permettre d'avoir une originalité d'approche par rapport au domaine très concurrentiel, tout en veillant à conserver l'homogénéité des projets. Les premiers résultats obtenus récemment lui permettent de croire à la faisabilité de cette approche.

Equipe 10 :

L'équipe a pris bonne note des recommandations du comité d'évaluation. Une structuration thématique importante a été réalisée au sein de cette équipe puisque celle-ci sera composée de chercheurs appartenant actuellement à 4 structures différentes. Depuis la visite du comité d'évaluation, le projet se recentre autour de *Streptococcus pneumoniae* comme principal pathogène d'intérêt. Pour le thème 1, l'accent sera mis sur l'étude de la signalisation dépendante de MyD88 dans la défense pulmonaire innée. Pour le thème 2, l'étude du rôle de l'infection pneumococcique sur le développement de la BPCO sera réalisée en priorité. Une interface clinique est assurée par les activités de P. Gosset et I. Tillie-Leblond (service de pneumologie, CHRU, Lille), une collaboration qui est déjà bien existante puisque deux études cliniques sont actuellement en cours et financées par la SFAIC et le CPER, respectivement. Par ailleurs, l'arrivée du groupe de B. Guery (Service d'infectiologie, CHRU, Lille) devrait davantage renforcer l'interface avec la clinique.

Equipe 11 :

L'équipe est bien consciente du problème de manque d'étudiants en thèse. Cette situation s'explique par le fait que l'école doctorale Biologie/Santé de Lille n'a pas reconnu cette équipe comme pouvant accueillir des étudiants en thèse, malgré de nombreuses demandes, attestant l'attractivité de l'équipe. Si l'équipe est reconnue comme telle au sein du centre, ce problème devrait rapidement trouver sa solution. Néanmoins, deux étudiants étrangers (de l'Université d'Athènes) ont fait partie de l'équipe et actuellement l'équipe comprend un chercheur post-doctoral et, de fait, une étudiante en thèse (sous couverture d'un autre laboratoire d'accueil « officiel »).

Concernant la faiblesse dans le domaine de l'immunologie, il convient de signaler que l'équipe souhaite en effet recruter un immunologiste. Par ailleurs, l'intégration de l'équipe dans le CIIL devrait lui permettre d'avoir accès à l'expertise immunologique sous forme de collaborations.

L'implication clinique sera en effet intensifiée, elle se résume actuellement dans la participation à des essais cliniques internationaux avec les souches isolées par l'équipe. A cet égard, deux nouveaux projets ont été déposés à l'ANR et à la commission Européenne, respectivement, comportant un important volet clinique. Ce dernier projet témoigne aussi d'une volonté d'ouverture vers les grands programmes Européens.

Enfin, concernant l'implication dans le domaine de l'obésité se limite à un aspect bien pointu, à savoir l'utilisation du modèle obésité comme un deuxième modèle d'inflammation. Il s'agit d'une extension logique, car des inter-corrélations entre l'obésité et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ont maintenant été bien démontrées. Il paraît donc logique d'étudier l'impact des probiotiques sur l'activité pro-inflammatoire du tissu adipeux.

Equipe 12 :

Concernant l'activité de formation, il convient de noter que, outre les 3 thèses soutenues ces 4 dernières années, deux thèses sont actuellement en préparation (une sera soutenue en 2009, l'autre vient de débiter). Par ailleurs, les membres de l'équipe participent activement à l'enseignement de l'immunologie fondamentale et de l'immunologie antiparasitaire (M1 et M2) et la responsable de l'équipe est également responsable des ECTS réponses immune antiparasitaires des M2 d'immunologie et de parasitologie de l'université Paris VI. Concernant le volet modèle animal, il convient de signaler qu'un insectarium est actuellement en construction à l'Institut Pasteur de Lille et devrait être fonctionnel dans les mois à venir. Par ailleurs, une vingtaine de lignées de souris ont déjà été transférées à l'animalerie de l'Institut Pasteur de Lille. Les problèmes logistiques seront donc résolus rapidement. L'équipe insiste sur l'importance d'associer les recherches sur modèles animaux aux études sur les cohortes humaines, car ce n'est que par cette association que les mécanismes immunitaires peuvent être disséqués. Cependant, un certain nombre de recherches sur modèles animaux seront réalisées en collaboration, et les études sur les cohortes humaines seront systématiquement privilégiées, comme recommandé par le comité d'évaluation.

Equipe 13 :

L'équipe prend bonne note des recommandations. Concernant le recrutement de jeunes chercheurs, elle souhaite préciser qu'elle prévoit de présenter un candidat aux concours de recrutement dans les 3 années à venir. Par ailleurs, elle espère pouvoir augmenter le nombre de publications dans des revues généralistes sous l'impulsion des nouveaux projets. Concernant l'intégration dans des réseaux Européens, il est important de signaler qu'un effort important dans ce sens est déjà fait, car l'équipe a participé à un atelier Européen afin de préparer un nouveau programme de la commission Européenne dans le cadre du FP7 « chronic disease research » qui devrait prochainement aboutir à un appel d'offre de la commission et auquel l'équipe à l'intention de répondre.

Equipe 14 :

L'équipe est bien consciente du besoin en bio-informatique qui est d'ailleurs un besoin de première priorité affiché depuis plusieurs années dans le cadre de l'IFR142. Néanmoins, il convient de signaler que l'équipe a initié très tôt une thèse en bio-informatique. Concernant les projets de recherche, ils sont principalement conduits en collaboration avec d'autres équipes du CIIL. La collaboration avec l'équipe 6 a déjà été mentionnée. Actuellement, un nouveau financement ANRS a été obtenu pour un projet en collaboration avec l'équipe 8 et une demande nouvelle de financement ANR a été déposée en collaboration avec l'équipe 3. Enfin, une thèse en co-tutelle entre l'équipe 3 et l'équipe 14 est prévue pour 2009. Clairement, les collaborations avec les autres équipes du CIIL sont une priorité pour l'équipe 14. Finalement, concernant l'outil de séquençage à haut débit, l'équipe souhaite préciser qu'elle s'intègre dans un réseau de génomique/post-génomique régional avec l'obtention récente de la labellisation Ibis (catégorie émergence). Au sein de ce réseau, les outils de séquençage à haut débit devraient être disponibles et en constante évolution grâce à une veille technologique importante.

Observations sur l'analyse de l'unité dans sa globalité

En termes de ressources humaines (page 19, lignes 29 – 31), le CIIL est bien conscient du manque de personnel technique et sollicite constamment les organismes tutelles, et nous souhaitons qu'à la création du CIIL, les organismes prennent bonne note des remarques du comité d'évaluation dans ce domaine.

En termes de ressources (page 19, dernière ligne), il nous paraît important de rappeler que l'équipe 10 aussi est impliquée dans des projets Européens et qu'un projet FP6 est coordonné par un chercheur de l'équipe 10.

Un des objectifs importants du CIIL sera sa visibilité internationale (page 21, ligne 25). Afin d'y parvenir, nous organiserons en effet des conférences par des personnalités scientifiques de haut niveau, ainsi que des ateliers internationaux (en concertation avec l'IFR142). A titre d'exemple, un des premiers sera consacré à la biologie moléculaire du Schistosome.

En espérant que ces différents éléments puissent être pris en considération pour la rédaction du rapport final, je vous adresse mes sincères salutations,



Camille Locht
Directeur de Recherche (DCE) Inserm