MFP - Microbiologie fondamentale et pathogénicité

Rapport Hcéres

▶ **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. MFP - Microbiologie fondamentale et pathogénicité. 2010, Université Bordeaux 2, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02033600

HAL Id: hceres-02033600

https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02033600

Submitted on 20 Feb 2019

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

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

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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Microbiologie Fondamentale et Pathogénicité(MFP)

sous tutelle des établissements et organismes :

Université Bordeaux 2 / CNRS / Inserm (pour une équipe)

Mai 2010

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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Microbiologie Fondamentale et Pathogénicité(MFP)

Sous tutelle des établissements et organismes

Université Bordeaux 2 / CNRS / Inserm (pour une équipe)

Le Président de l'AERES	Section des unités de recherche
	Le Directeur
Jean-François Dhainaut	**Pierre Glorieux**

Mai 2010

Unité

Nom de l'unité : Microbiologie Fondamentale et Pathogénicité

Label demandé : UMR CNRS, UMR_S INSERM pour une équipe

N° si renouvellement :

Nom du directeur : M. Michael KANN

Membres du comité d'experts

Président :

Ms Isabelle TARDIEUX , Institut Cochin Paris

Experts :

M. Stephane EMILIANI, INSERM Paris

M. Christophe HENNEQUIN, Hôpital Saint Antoine Paris

M. Etienne PAYS, Université Libre de Bruxelles, Belgique

M. Jacques SCHRENZEL, Hôpitaux universitaires de Genève, Suisse

M. Simon WAIN-HOBSON, Insitut Pasteur Paris

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

Ms. Shaynoor DRAMSI, CoNRS

M. Michel SIMONET, CSS. INSERM

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

Ms. Claire POYART

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

M. Stan Tomavo (CNRS)

Ms. Christine Tuffereau (INSERM)

M. Alain Blanchard (Université Bordeaux 2)

Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La visite s'est déroulée le 8 et 9 Décembre 2009. Après une brève introduction faite par le délégué AERES et le président du Comité, l'actuel directeur Theo BALTZ et le futur directeur Michael KANN ont présenté le bilan des activités passées et des projets à venir. Puis chaque responsable d'équipe a exposé ses activités passées et leur(s) projet(s) avant de répondre aux questions des membres du Comité. Le Comité a rencontré les représentants des instances locales INSERM, Université Bordeaux 2, CNRS. Le Comité s'est ensuite scindé en sous-groupes afin de rencontrer séparément les étudiants, les chercheurs post-doctorants, les chercheurs permanents statutaires puis les techniciens et ingénieurs. La visite s'est terminée par une réunion à huis-clos du Comité pendant 2 heures et a confronté les avis de chaque expert pour les différentes équipes comme pour la gouvernance proposées dans le cadre de l'unité postulante, ces avis servant de références à la rédaction de ce rapport.

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

L'unité est localisée sur le campus de l'Université Bordeaux 2. L'unité Microbiologie et Parasitologie Moléculaire et Cellulaire (UMR5234) a été créée en 2007 sous la direction de Théo BALTZ. L'EA 2968, dirigée par H. FLEURY a été créée en 1991, est en étroite connection avec une activité de virologie médicale sur le site de l'hôpital Universitaire de la région aquitaine (CHU Pellegrin). Ces deux structures vont se regrouper pour constituter l'unité de Microbiologie Fondamentale et Pathogénicité qui sera dirigée par M. KANN. Cette unité demande un rattachement au CNRS, à l'université Bordeaux 2 et à l'INSERM en tant que ERL pour le département 3. Les domaines d'activités couvrent des aspects de virologie fondamentale et médicale, d'épidémiologie et d'étude de mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques, de parasitologie moléculaire et cellulaire, de mycologie médicale et fondamentale.

- Equipe de Direction :

L'unité de recherche sera dirigée par Michael KANN. Cette unité sera organisée en trois départements. Le département 1 (Réplication et expression génétique des génomes eucaryotes, bactériens et viraux) sera dirigé par M. Castroviejo, le département 2 (Parasitologie et Mycologie Moléculaire) par T. BALTZ et T. NOEL, le département 3 (variabilité génomique des virus) par H. FLEURY. La succession à T. BALTZ semble être bien préparée et permet d'envisager une bonne intégration pluri-tutellaire de l'unité sur le site de Bordeaux.

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

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	18	18
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	13	13
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	5	5
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	22,5	22
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	10	4
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	19	19

2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global :

Le comité AERES a procédé à l'evaluation de la demande de création d'une nouvelle unité de label mixte UMR CNRS, université de Bordeaux et ERL INSERM intitulée « Microbiologie Fondamentale et Pathogenicite (MFP) ». Cette demande repose sur le souhait de rapprocher les actuelles UMR 5234 (« Molecular and Cellular Microbiology and Parasitology ») dirigée par T. BALTZ et EA 2968 (« Variability of Viral Genomes ») dirigée par H. FLEURY. Les objectifs scientifiques de cette nouvelle unité sont focalisés sur la compréhension des interactions hôtes-pathogènes de diférents microorganismes (virus, bactéries, parasites, champignons) en utilisant des approches complémentaires d'épidémiologie, de génomique, de biochimie et de biologie cellulaire.
Il est clairement apparu qu'à ce jour, cet ensemble MFP est en construction et doit encore évoluer avec pour objectifs premiers, d'augmenter la cohérence du projet scientifique de l'ensemble et ainsi la chance d'une meilleure lisibilité et attractivité internationales. Témoignant de cette construction en cours et d'un probable manque de préparation collégiale, le comité a regretté la qualité inégale et globalement insuffisante du document écrit qui lui a été fourni. Le défaut d'homogénéité dans les rapports, l'ajout indépendant de fiches individuelles par certaines équipes et la présentation de la bibliographie, entres autres, ont rendu confuse la lecture du dossier et en particulier l'appréciation de la participation réelle des personnes et des équipes dans les publications listées. Les échanges lors des présentations orales ont permis d'éclaircir certains des questionnements mais ont pointé la nécessité d'améliorer la cohésion de l'ensemble.

- Points forts et opportunités :

1: Qualité charismatique du futur directeur de l'unité, dont le dynamisme et la compétence scientifique devraient conduire à un remodelage rapide et optimal de la future unité. Cette réorganisation permettra de mettre en valeur les expertises scientifiques de chacun autour de projets originaux et compétitifs.

2. Importance et succès de la contribution à divers enseignements de 2ème et 3ème cycles à l'Université Bordeaux 2 pour un grand nombre, sinon de la majorité, des membres de l'unité candidats y compris le futur directeur. Il s'agit non seulement de charges d'enseignements mais également de la mise en place et de la

responsabilité de plusieurs nouveaux enseignements transdisciplinaires qui constituent un atout moteur sur lequel doit s'appuyer l'unité postulante.

3. Liens forts avec l'hôpital, qui sont historiques et très intriqués avec la majorité des équipes (postes MCU, PUPH, PH). Ces interactions seront davantage renforcées par l'intégration du département 3 constitué par une équipe dirigée par H. FLEURY au sein de l'unité et la perspective à plus long terme de sa direction par M. KANN. L'intégration de cette équipe de recherche dans son environnement repose sur l'historique et apparaît tout-à-fait réussie.

4 . Une masse critique d'environ 80 personnes dont 59 statutaires parmi lesquels 13 chercheurs et 18 enseignants-chercheurs permet d'ambitionner une unité performante et enrichie de plusieurs thématiques et modèles expérimentaux. Enfin, la plupart des équipes bénéficient de plateformes fonctionnelles d'imagerie et de protéomique accessibles sur le site universitaire voire au sein même de l'unité (par exemple pour la production de protéines recombinantes dans différents systèmes d'expression).

- Points à améliorer et risques :

Même s'il n'appartient pas au comité d'évaluer la structure des départements, il est clair que la séparation en 3 départements ne favorisera pas la cohésion scientifique et la synergie des ressources humaines qui semblent faire défaut. De fait, en l'absence de réunions régulières inter-départementales, les interactions scientifiques entre équipes n'ont pas paru solidement établies et la structuration actuellement proposée semble plutôt handicaper les possibilités d'accroître le niveau général des contributions scientifiques. Au sein même de l'unité postulante, il serait judicieux d'optimiser les collaborations notamment entre les équipes des deux premiers départements.
Sur ce plan scientifique, en dépit de quelques équipes clairement compétitives au niveau international qui proposent des programmes intéressant une large communauté, voire des programmes trans-disciplinaires, la production de l'ensemble de la structure n'est pas de qualité de premier plan comme en témoigne notamment un manque de publications dans les journaux de très haut impact ces dernières années. En corollaire, la lisibilité internationale globale reste à améliorer tout comme l'attractivité en particulier pour les étudiants post-doctoraux français ou étrangers en nombre globalement trop réduit. Sur la base de certains acquis et des projets présentés, il a semblé qu'il y ait parfois un défaut d'ambition dans l'aboutissement du travail effectué, et en conséquence dans la recherche de publications au « top » niveau. Par ailleurs, le nombre d'étudiants en thèse reste en dessous de ce qu'il devrait être dans l'ensemble de l'unité eu égard du nombre de chercheurs et enseignant-chercheurs ayant une HDR.

- Recommandations au directeur de l'unité :

Le projet de nouvelle unité pour le plan quadriennal doit indiscutablement être soutenu mais avec la recommandation forte d'une restructuration à instaurer par le futur directeur. La répartition en départements a paru artificielle et inutile. Certains projets ont peu convaincu alors qu'il existe des expertises de haut niveau aussi bien en virologie, qu'en parasitologie ou bactériologie : la mise à disponibilité des expertises techniques et conceptuelles présentes dans certaines équipes ou sous-groupes devrait favoriser l'excellence des projets les plus forts et les plus porteurs. Le lien déjà établi avec l'hôpital est un atout majeur qu'il faudra conserver et développer dans les années futures afin d'intégrer davantage encore de personnel MCUPH ou PUPH au sein des équipes de recherche sélectionnées.

- Données de production :

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

A1 : Nombre de produisants parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	31
A2 : Nombre de produisants parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	2
A3 : Taux de produisants de l'unité [A1/(N1+N2)]	1
Nombre d'HDR soutenues	0
Nombre de thèses soutenues	16
Autre donnée pertinente pour le domaine (à préciser…) 1 brevet international, 4 brevets nationaux, appartenance au pôle de compétitivité Prod'Innov	

3 • Appréciations détaillées :

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Globalement la qualité de la production scientifique est bonne. Certains groupes de l'unité ont contribué à des avancées remarquables dans leur domaine, notamment la récente identification d'une protéine de Trypanosoma brucei impliquée dans la genèse de la poche flagellaire au sein de laquelle sont limités les processus essentiels d'endocytose et exocytose. La réalisation pour la première fois du cycle complet de Trypanosoma congelense par la maitrise in vitro de l'étape de metacyclogenèse et la mise au point concomitante de la transgénèse à différents stades biologiques represente une contribution remarquable. Depuis 2005, 116 publications originales dans des revues internationales à Comité de lecture ont été publiées signées en premier ou dernier auteur. Dans l'ensemble, il s'agit de publications dans des revues de bon niveau de la spécialité comme (J. Virol, Antimicrob Agents Chemother, J Antimicrob Chemother, J Clin Microbiol, J Clin Virol, AIDS, AIDS Res Hum Retroviruses, Clin Infect Dis, Emerg Infect Dis, J. Gen Virol, J Mol Biol, J. Biol Chem, NAR). Certaines équipes ont publié dans des journaux ayant un fort impact comme PloS Pathogens (1), J Cell Sci (1), PloS Biology (1), PNAS (1), Blood (1). Des articles publiés dans Science sont des collaborations et correspondent aux génomes publiés. Seize thèses ont été soutenues durant les 4 dernières années. Cependant le nombre d'étudiants en thèse reste en dessous de ce qu'il devrait être dans l'ensemble de l'unité au regard du nombre de chercheurs et enseignant chercheurs ayant une HDR.

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

L'unité a su développer des collaborations pertinentes tant au niveau local, national qu'international. L'intégration avec l'hopital est excellente et atteste des liens historiques et fructueux entre les structures. L'intégration au sein de l'université est également patente avec une implication dans l'enseignement aux niveaux des 2ème et 3ème cycle des Facultés de Médecine, de Pharmacie et l'UFR de sciences de la vie de Bordeaux 2.

La plupart des équipes n'ont pas mentionné dans le rapport écrit et dans l'exposé d'obtention de prix alors que certaines équipes ont clairement eu l'opportunité de présenter sur invitation leur travaux, ce dans le cadre de congrès nationaux et plus rarement internationaux. On peut cependant noter une hétérogénéité forte entre les équipes et globalement un point plutôt faible pour l'unité postulante.

Le nombre d'étudiants en thèse a été jugé trop faible eu égard au nombre d'HDR. Le nombre d'étudiants en stage post-doctoral est largement déficitaire dans la majorité des équipes.

Globalement, les équipes ont presque toutes obtenu des financements à partir d'appels d'offre nationaux ou en partenariat avec des industriels. Les sources majeures de financement sont l'ANRS (virologie, HIV, HBV), la région Aquitaine. Deux soutiens ANR ont été obtenus (parasitologie et bactériologie) ainsi que deux contrats européens (parasitologie et virologie).

Relativement peu nombreux. On peut néanmoins citer 1) le réseau de coopération établi de longue date entre l'équipe de parasitologie et ses partenaires en Afrique du sud, 2) le réseau HIV soutenu par l'ANRS, le réseau Pasteur-outremer, le ministère des Affaires étrangères, l'organisation mondiale de la santé qui est dirigé par un membre de l'unité en ce qui concerne les relations avec les pays du sud (incluant l'Algérie, Centre-Afrique, le Cambodge, le Vietnam, l'Inde, le Venezuela).

Un brevet VHC en 2006, trois Brevets déposés en 2009 (équipe VIH-1).

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

La transition de gouvernance entre T. BALTZ et M. KANN semble organisée et de fait s'effectuer de manière positive. Le charisme, le dynamisme, la compétence scientifique du futur directeur de l'unité, devraient garantir le succès de la nouvelle gouvernance. Celui-ci a souhaité s'entourer d'un bureau de direction composé des différents directeurs d'unité au nombre de 4 (M. CASTROVIEJO, T. BALTZ, T. NOEL, H. FLEURY). Enfin, son implication future pressentie dans la direction sera positive pour renforcer la cohésion au sein de l'unité et optimiser la communication interne et externe.

La plupart des équipes ont présenté des co-directions. Après entretien avec le futur directeur, il a semblé que ces organisations « bicéphales » permettaient une transition souple vers la nouvelle unité tout en optimisant l'investissement de chacun au sein de cette dernière. Cependant, en particulier pour le département 2 de Parasitologie, le comité a noté que les deux co-directeurs des deux équipes ont encore une expérience jeune dans leur carrière et une production personnelle à améliorer : de fait, il n'est pas apparu qu'elles soient à ce jour réellement impliquées dans la direction de leurs équipes respectives.

La pertinence des initiatives visant à l'animation scientifique, à l'émergence, et à la prise de risques est encore difficile à évaluer et semble améliorable, ceci étant probablement dû à l'arrivée encore récente du futur directeur sur le site (2007): Il faudra réorganiser la structure actuellement proposée de l'unité, favoriser davantage la cohésion et le partenariat entre équipes par des réunions de travail suivies, tisser des liens plus réguliers entre les différents membres (statutaire et étudiant) des équipes.

L'implication des membres de l'unité dans les activités d'enseignement et dans la structuration de la recherche en région est excellente. Elle a été initiée par le précédent directeur avec une contribution soutenue à divers enseignements de 2ème et 3ème cycle à l'Université Bordeaux 2. La mise en place et la responsabilité de plusieurs nouveaux enseignements transdisciplinaires ces deux dernières années sont à souligner comme une réussite, en particulier grâce à l'implication deux membres de l'équipe de direction, arrivés récemment sur le site. De nombreux membres de l'unité ont des charges d'enseignement lourdes à souligner.

- Appréciation sur le projet :

Le projet a été jugé globalement positif, avec des atouts forts qui attestent de sa faisabilité, de par les liens avec l'hôpital et l'université sur le site, l'accès à des plateformes techniques performantes, mais aussi au travers de réseaux internationaux établis par certaines équipes. Il y a, à l'évidence, une certaine hétérogénéité dans les programmes des équipes, un recentrage des projets à réaliser pour certaines équipes mais le projet d'ensemble est bien pensé et mérite sa chance.

L'existence et la pertinence d'une politique d'affectation des moyens ont été peu évoqués en particulier en ce qui concerne la mutualisation des moyens.

Sur l'ensemble, le projet de l'unité repose sur des atouts historiques forts, des acquis scientifiques solides notamment en parasitologie et en virologie, des leaders d'équipe ayant une réputation internationale dans leur domaine pour la majorité d'entre eux. Mais ce projet est egalement associé à des programmes de recherche originaux, novateurs en termes de concepts et d'application de méthodologies « high tech » et la combinaison equilibrée des deux aspects module le risque d'échec à moyen terme tout en permettant d'ouvrir vers des

perspectives de recherche fondamentale de haut niveau et des applications dans le domaine clinique pour des problèmes de Santé publique.

4 • Analyse équipe par équipe

Département 1- Equipe 1 : Réplication et exression génétique des génomes eucaryotes, bactériens et viraux

Responsables : Mme M-L ANDREOLA et M. M. VENTURA

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	4	4
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	4	4
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	5	5
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	3	3
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)		5
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	6	6

L'équipe est sous la co-direction d'un DR2 et d'un CR1. Les activités de l'équipe sont axées sur trois thématiques définissant 3 groupes à l'intérieur de l'équipe: (i) l'étude de la réplication et l'intégration du VIH-1 ; (ii) l'étude de la réplication du VCH ; (iii) la resistance aux antibiotiques et les éléments transposables chez les bactéries d'intérêt médical. L'exposé comme le document écrit a parfois manqué de clarté sur les aspects d'organigramme.

Programme 1- VIH :

Le programme portant sur l'intégrase du VIH bénéficie de l'expertise que des chercheurs de cette équipe ont développée dans ce domaine depuis de nombreuses années. Ces quatre dernières années, leur travaux ont plus particulièrement porté sur le développement d'inhibiteurs de la reverse transcriptase et l'intégrase du VIH (1 brevet déposé), ainsi que la recherche de partenaires cellulaires de l'intégrase. Ces travaux ont été régulièrement financés et ont donné lieu à plusieurs publications, toutefois restreintes à des journaux spécialisés (1 Oligonucleotides, 3 NAR), mais aussi à un article en collaboration dans PNAS. Une collaboration active avec le groupe 2 a donné lieu à la publication de 2 articles dans PlosOne (voir ci dessous). Il faut remarquer au sein de ce groupe le travail d'un CR2 qui a su développer des approches solides permettant l'étude des propriétés biochimiques de l'intégrase du VIH-1 (il signe en dernier auteur sur les 3 NAR). L'expertise de son leader dans le domaine de l'intégrase du VIH reconnue nationalement et internationalement (invité en 2009 au congrés international sur les intégrases rétrovirales).

Un des projets porte sur l'étude de la phosphorylation de l'intégrase par une kinase cellulaire préalablement identifiée dans le modèle levure. Cependant, les résultats présentés sont apparus encore trop préliminaires pour que la pertinence du projet puisse être évaluée. Le projet proposé sur le rôle des voies de recombinaison de l'ADN au

cours de l'intégration du VIH est apparu novateur, doit être privilégié et devrait s'appuyer sur la mise en place de techniques de biologie cellulaire en profitant de l'expertise de l'équipe 2 du département 2 (M. Kann) dans ce domaine.

Programme 2- Résistance aux antibiotiques :

Ce projet est réalisé, par un groupe d'enseignants chercheurs à la faculté de Pharmacie qui bénéficiera de l'expérience scientifique d'un chercheur CR2 impliqué sur le VIH. Ce groupe étudie de longue date les bases génétiques ainsi que les mécanismes de la résistance bactérienne aux antibiotiques et de sa dissémination dans le monde microbien,un problème majeur de Santé Publique. Les retombées médicales, à terme, de ces recherches cognitives qui ont abouti à la mise au jour de nouveaux facteurs de résistance aux antibiotiques, sont patentes. En dépit d'un nombre limité de membres permanents (4 enseignants-chercheurs, dont les charges d'enseignement à la Faculté de Pharmacie sont importantes), l'équipe a produit d'assez nombreux articles originaux de bonne qualité, qui sont parus dans les deux meilleurs journaux d'antibiologie (Antimicrobial Agents & Chemotherapy; Journal of Antimicrobial Chemotherapy). Deux doctorants, auteur (premier signataire) chacun d'un article publié dans Antimicrobial Agents & Chemotherapy, ont été diplômés pendant la période quadriennale écoulée (2007): tous deux effectuent un stage post-doctoral, l'un aux USA et l'autre en France. Cependant, aucune démarche de l'équipe (coordination d'un programme de recherche) visant à l'octroi de fonds auprès d'agences de moyens ne figure dans le document transmis au comité d'évaluation et aucun brevet d'invention n'a été déposé au cours des 5 dernières années. En revanche, des collaborations scientifiques sont (ont été) engagées avec plusieurs laboratoires français et européens mais sans contractualisation avec l'Agence Nationale de la Recherche ou l'Union Européenne.

Les thématiques de recherche en bactériologie médicale étant variées à l'Université Victor Ségalen (Infections humaines à Mycoplasma et à Chlamydia [EA 3671]; Helicobacter, infection, inflammation et cancer [Inserm U853]), l'équipe a judicieusement intégré l'équipe 1 en raison de convergences scientifiques : cette réorganisation est (sera) indéniablement profitable à son essor.

La charge d'enseignement (second et troisième cycle d'études supérieures en sciences de la santé) est très importante pour cette équipe d'enseignants-chercheurs en pharmacie (un Professeur, trois Maîtres de Conférences). Deux membres de cette équipe cesseront leur activité pendant le prochain contrat quadriennal et il est donc impératif que leur poste soit maintenu (dans le cas contraire, la réalisation de ce projet serait alors en péril). Le projet s'est réorienté sur l'étude des mécanismes de transposition de l'ADN et propriétés biochimiques des intégrases bactériennes en collaboration étroite avec le CR2 du groupe Intégrase VIH. Appréhender le fonctionnement des intégrases et des transposases, qui jouent un rôle critique dans la dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques chez les bactéries, est l'objectif général de ce projet. Plus spécifiquement, il concerne l'étude de la mobilité d'un intégron (un système de capture et d'expression de cassettes de résistance aux antibiotiques) de la classe la plus commune (classe I), qui comporte une séquence d'insertion atypique (ISCR1).

Programme 3- VHC :

Ce projet est réalisé par un DR qui s'interesse à la réplication du VHC et se focalise depuis plusieurs années sur l'étude du rôle des régions régulatrices UTRs dans la réplication virale. Plusieurs articles ont été publiés dans des revues de la spécialité (1 J. Gen Virol., 1 J. Virol. Meth., 1 FEBS L., and 1 Antimicrobial Agents & Chemotherapy). La mise au point d'un modèle réplicatif utilisant un minigénome viral a permis d'identifer des structures ARN importantes pour la synthèse de l'ARN viral. Ce modèle a aussi permis au groupe de collaborer étroitement avec l'industrie pour le développement d'anti-viraux. Dans ce cadre plusieurs contrats importants ont été obtenus, et un brevet a été déposé. Cependant, la production scientifique des porteurs de ce projet reste faible en termes de quantité et qualité des publications. La partie proposant la poursuite de l'étude des régions UTRs manque d'ambition pour être réellement compétitive au niveau international. Une seconde partie vise à développer une stratégie anti-virale utilisant des minigénomes VHC exprimant des gènes antiviraux. La perspective d'une utilisation thérapeutique de cette approche telle qu'elle a été présentée est apparue encore hypothétique.

- Conclusion :

1- Concernant le VIH : le projet biochimie de l'intégrase (recombinaison ADN) est bien ciblé et sa faisabilité est certaine compte tenu de la compétence de l'équipe dans le domaine et de celle de l'équipe "VIH" du groupe 1 qui possède l'expertise des enzymes responsables de la mobilité des acides nucléiques. Le projet est original, construit avec discernement et la probabilité d'échec de l'entreprise envisagée apparaît faible.

2- Concernant VHC : les projets n'ont pas fait la preuve de leur compétitivité et semblent moins prioritaires que les axes VIH et bactéries

3- Concernant la résistance aux antibiotiques : la lisibilité internationale de l'équipe, notamment la présentation de ses travaux lors de congrès internationaux est encore trop limitée. Pour l'un des groupes, alors que 3 des 4 membres de l'équipe sont habilités à diriger des recherches (l'un d'entre eux bénéficiant même de la prime d'encadrement doctoral), aucun thésard ne figurait sur l'organigramme de l'équipe en juin 2009.

– Points forts et opportunités :

- Le projet portant sur le rôle des voies de recombinaison de l'ADN au cours de l'intégration du VIH est original et doit être soutenu, cependant pour être mené à bien, il va nécessiter la mise en place de techniques de biologie cellulaire et devra absolument profiter de l'expertise de l'équipe 2 dans ce domaine.

- La réorientation des projets de l'équipe 2 ciblé sur l'étude du rôle des intégrases bactériennes dans la dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques est pertinant et sa faisabilité est certaine compte tenu de la compétence de l'équipe dans le domaine et de la collaboration avec le groupe 1 qui possède l'expertise nécessaire pour sa réalisation. Le projet est original, construit avec discernement et la probabilité d'échec de l'entreprise envisagée apparaît faible.

- La collaboration du groupe VHC avec des partenaires industriels, concrétisée par plusieurs contrats de collaboration, l'obtention de financements et un brevet.

– Points à améliorer et risques :

- La faible production scientifique, à la fois en termes de quantité et de qualité, qui reflète un manque d'ambition et de prise de risque pour certains des projets.

- Le manque de lisibilité internationale de l'équipe, notamment la présentation de ses travaux lors de congrès internationaux : elle lui permettrait ainsi de recruter des post-doctorants étrangers et d'établir des collaborations scientifiques internationales.

- La disparité des thèmes abordés compte tenu de la taille de l'équipe.

- Bénéficier de l'expertise en biologie cellulaire des autres équipes de l'unité pour mener à bien les projets sur le rôle des voies de recombinaison de l'ADN au cours de l'intégration du VIH.

- La nécessité d'augmenter les demandes de financements notamment dans le domaine du VIH-1.

- Pour le groupe 2, alors que 3 des 4 membres de l'équipe sont habilités à diriger des recherches (l'un d'entre eux bénéficiant même de la prime d'encadrement doctoral), aucun thésard ne figurait sur l'organigramme de l'équipe en juin 2009.

– Recommandations :

Priorité des thématiques à reconsidérer avec un appui soutenu aux projets « intégrase VIH » et « intégrases et transposases bacteriennes » bien focalisés et pertinents eu égard à la réorganisation structurelle. La cohésion du groupe par la focalisation sur certains projets devrait être recherchée afin d'augmenter la lisibilité internationale. Il faut tenter d'augmenter la production scientifique en général et suppléer au manque d'attractivité pour des jeunes étudiants post-doctoraux.

Département 1- Equipe 2 : Biologie cellulaire des infections virales

Responsable : M. M KANN,M. H WODRICH

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

L'équipe a été créée récemment et est co-dirigée par un PR1 arrivé en 2007 et un CR1 qui a rejoint le groupe en 2008 et apparaît comme un pivot de grande qualité. Elle est formée de 2 chargés de recherche 1ère classe et de 2 maîtres de conférence et d'un technicien. Le document écrit et l'exposé oral en deux parties ont très clairement défini les acquis et les projets du groupe qui visent, à l'aide de trois modèles viraux à développement intranucléaire (HBV, Parvovirus, Adenovirus), à élucider des étapes clefs du transport de molécules/particules virales au sein des cellules hôtes. Les approches de « microbiologie et biologie cellulaire » sont modernes, nombreuses et innovantes avec un choix judicieux des modèles viraux appliqués dans des contextes cellulaires différents (endocytose, traffic cytoplame-noyau) pour lesquels les modalités moléculaires d'interaction virus-cellules sont encore peu connues ou contreversées. De plus, les virus retenus sont la cause de pathologies humaines graves ou des outils potentiels dans le cadre de stratégies de thérapie génique ou/et la lutte anti-cancer.

Parmi les résultats déjà rapidement acquis, il faut noter la mise au point d'un système de lipofection de la capside HBV qui a permis d'appréhender les étapes postérieures à l'internalisation, cette dernière étant un processus à fréquence très faible in vitro. Les résultats sont extrêment encourageants, notamment concernant l'import nucléaire (Ads) et conduisent avec logique aux projets qui intègrent la caractérisation des partenaires hôtes (en particulier au niveau des cytosquelettes de tubuline et de vimentine pour HBV) au cours de l'entrée dans la cellule, du transport intracellulaire vers puis de la translocation dans le compartiment nucléaire.

Un second volet cherchera à analyser l'impact des modifications post-traductionnelles de protéines virales (adénovirus) sur l'activation ou la replication virale en pousuivant le travail sur la régulation par phosphorylation. La répartition des tâches au sein des projets entre les 2 leaders et leur complémentarité assure de la faisabilité de ces derniers.

L'équipe bénéficie d'une très bonne lisibilité internationale avec de nombreuses invitations du leader dans des congrès internationaux corrélée avec une production scientifique correcte du leader publiée dans des journaux de spécialité (J. virologie, Plos Pathogens) et dans plusieurs ouvrages de synthèse. Les collaborations sont nombreuses et apportent une véritable complémentarité à l'expertise du groupe, en particulier celles qui concernent le groupe de N. Panté (Canada) et de WH Gerlich (Allemagne), cette dernière ayant conduit à deux publications dans des ouvrages généraux. On remarque toutefois peu des collaborateurs cités dans le document écrit comme co-auteur d'articles communs. La complémentarité est également trouvée sur le site avec la collaboration qui s'organise avec l'équipe du département 3 illustrée par une récente publication commune dans J. Clin. Virol.

Les projets proposés sont extrêmement ambitieux mais adaptés à l'expertise du groupe et des équipes collaboratrices. Ils devraient conduire à éclairer de manière nouvelle les mécanismes par lesquels les virus exploitent les propriétés fonctionnelles de la cellule hôte mais pointeront à l'évidence des mécanismes fondamentaux, contribuant ainsi à élargir nos connaissances sur la biologie de la cellule, en particulier sur les aspects de traffic intracellulaire entre compartiments.

- Conclusion :

Les travaux antérieurs des deux « groupe leaders » sont de grande qualité, la prise de risque est modérée compte tenu de l'originalité des approches qui sont pour la plupart déjà bien maîtrisées au sein du groupe ou par le biais de collaborations. Les retombées en matière de sciences fondamentales et appliquées sont patentes.

– Avis :

L'ensemble du projet doit être soutenu et devrait permettre à l'unité de bénéficier du dynamisme et des compétences acquises au sein de cette équipe.

– Points forts et opportunités :

Charisme du leader et très forte technicité et compétence des 2 leaders. Développement d'approches modernes et originales de biologie cellulaire avec mise au point de modèles nouveaux. Groupe à effectif solide. Utilisation optimale des plateformes imagerie et protéines-protéines. Bon réseau d'interactions national et international. Bonne lisibilité internationale et bonne divulgation des résultats sous forme de revues dans les ouvrages specialisés.

– Points à améliorer et risques :

Nombre et niveau 'top' des contributions à ambitionner. Recrutement d'étudiants en thèse et en post-doc étonnement peu nombreux (1 seul post-doc et 1 seul étudiant en thèse). Interactions avec 1er groupe à développer (surtout pour le projet CR2 intégrase VIH). Il est important que le co-leader publie aussi rapidement dans les journaux de spécialité. Manque éventuel d'accès à une plateforme d'imagerie en conditions de confinement P2 obligatoires pour les projets sur virus vivants.

– Recommandations :

Cette nouvelle équipe apporte un panel d'expertise nouveau qui doit permettre à l'ensemble de l'unité d'améliorer son attractivité et sa reconnaissance internationale. Elle doit en conséquence davantage développer des interactions collaboratrices avec les autres équipes de l'Unité postulante. Celles-ci seront garantes du succès de l'unité pour le prochain plan quadriennal. Compte tenu de ses ambitions, elle doit veiller dans les années à venir à une production plus consistante incluant dans les journaux de haut impact à large audience. Elle doit aussi augmenter sa masse critique en étudiants post-doctoraux.

Département 1- Equipe 3 : Réplication et expression génétique chez les mitochondries

Responsable : M. A. ARAYA, M. M. CASTROVIEJO

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	4	4
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	2	2
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	0	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	3	3
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)		3
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	3

Ce groupe comprend en fait deux équipes dirigées par des séniors dont l'un gère de nombreux aspects relationnels dans l'ensemble de l'Unité. Ce groupe s'intéresse à la génétique des mitochondries et particulièrement aux étapes de réplication et « d'editing» de l'ARN. Le document écrit trop synthétique et peu précis comme les exposés oraux confus tant des acquis que du projet ne permettent pas de visualiser un impact réel des recherches effectuées. Le niveau de publication est globalement faible, certains titulaires du groupe n'ayant produit que très peu d'articles durant les 5 dernières années. Trois étudiants sont actuellement en thèse sans production scientifique pour l'heure.

Cependant, un réel savoir faire dans la purification des protéines existe dans cette équipe. Cette compétence est mise au service de l'unité dans son ensemble mais sans réel aspect collaboratif synergique. La présentation des travaux hors site dans des congrès nationaux et internationaux semble particulièrement très réduite mais des collaborations avec l'Amérique du Sud ont été engagées en l'absence néanmoins, à notre connaissance, de financements présentés. L'implication des membres dans les activités d'enseignement et dans la structuration de la recherche en région est nettement plus faible que pour la majorité des membres des autres équipes de l'unité postulante.

La pertinence et l'originalité du projet sont faibles et son exposé, confus. En conclusion, il s'agit d'un groupe globalement peu performant sur une thématique qui bien que concernant les eucaryotes n'est pas en lien avec les autres groupes de l'Unité. Le savoir faire sur la purification des protéines recombinantes témoigne davantage d'une activité de plateforme que d'une thématique de recherche propre.

- Conclusion :
  - Avis :

Ce projet ne devrait pas être soutenu dans la structure telle qu'elle est représentée mais doit s'orienter vers une mise à disposition des compétences pour l'ensemble de l'Unité postulante.

– Points forts et opportunités :

Savoir faire en matière de purification des protéines qui s'apparente à une plateforme.

– Points à améliorer et risques :

Projet mal énoncé sans lisibilité. Il faudra aussi prêter une attention soutenue à la situation des étudiants en thèse, en particulier à leur production scientifique pour ne pas pénaliser leur avenir.

Département 2- Equipe 1 : Cytosquelette et Biogénèse flagellaire chez les Trypanosomes

Responsable : M. D. ROBINSON, Mme M. BONHIVERS

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

Il s'agit d'un jeune groupe dont la recherche est focalisée sur la structure et la biogenèse du cytosquelette des trypanosomes africains, avec un intérêt particulier pour les processus fondamentaux d'endocytose et d'exocytose qui sont restreints au niveau d'une structure unique appelée poche flagellaire. Le travail accompli sur les 4 dernières années repose sur des collaborations nationales et internationales de premier plan, en particulier avec le groupe pionnier de P. Englund et elles ont conduit à des publications comme co-auteur soit du leader seul soit associé à d'autres membres de son équipe (PNAS, 207 ; J. Cell Science, 2008 ; EMBO J, 2008). Les centres d'intérêt ont concerné la ségrégation du corps basal initiant la formation du flagelle au cours du cycle cellulaire, la réplication et la ségrégation du kinetoplaste et la caractérisation d'un composant d'une structure reliant le kinétoplaste au flagelle. Plus récemment, le groupe a orienté sa recherche vers l'étude de la biogenèse d'organelle et a été soutenu par un financement CNRS (PEPS, 2009). Ce travail a permis l'identification d'une protéine, BILBO-1, impliquée dans la formation de la poche flagellaire, une contribution remarquable publiée par le leader en dernier auteur et la Chargée de Recherche CR1 du laboratoire en 1er auteur dans Plos Biology, ce qui assoit certainement l'indépendence du groupe.

La récente découverte de BILBO1 et sa caractérisation fonctionnelle devraient permettre au groupe de se placer, dans les années à venir, au premier niveau international en ce qui concerne la biologie de ces parasites mais également, d'élargir leurs recherches collaboratives vers des équipes spécialisées dans la biogenèse du cil primaire chez les eucaryotes supérieurs et dans l'étude des ciliopathies médicalement importantes. Deux projets sont présentés dans la ligne directe des données récentes et visent à caractériser fonctionnellement BILBO1 ainsi que les protéines associées aux microtubules ayant des homologues chez les eucaryotes supérieurs (famille STOP-protéines,

projet ayant été financé par un PEPS). Ces deux projets sont innovants même et sont porteurs au-delà du domaine strict de la parasitologie.

La compétence du groupe notamment dans les techniques d'imagerie appliquée aux trypanosomes et de génétique moléculaire est affirmée. La présence d'un technicien, d'un maître de conférences et d'une chercheur CR1 assure la pérennité du groupe qui reste néanmoins d'effectif réduit et la liste des publications (CR1) reste à amplifier. De plus, le financement ANR obtenu (2009-2011) après un soutien CNRS (Projet exploratoire PEPS-2009) assure la faisabilité du programme proposé mais certains axes cependant devraient être plus clairement définis en particulier pour les perspectives à moyen et long termes. Sur la base d'un rapport écrit bien documenté pour le bilan et d'un exposé oral plus équilibré, il semble que ce groupe devrait pouvoir augmenter son ambition en termes de niveau des publications pour lesquelles il serait le moteur et ainsi améliorer sa propre visibilité internationale, indépendamment de ses collaborations avec des équipes reconnues. De manière surprenante, on note une absence d'interaction forte avec l'équipe 2 de ce département. Enfin, les liens à développer avec l'équipe du futur directeur de l'unité sont évidents vu la complémentarité des expertises et la convergence des approches, ce qui devrait favoriser la dynamique générale de l'unité et conforte l'idée qu'un seul grand département serait plus approprié.

- Conclusion :

Cette équipe jeune a su développer son expertise dans le domaine de la biogénèse du flagelle des trypanosomes en initiant de judicieuses collaborations. Son projet est indiscutablement innovant et doit être soutenu.

– Avis :

Equipe dynamique et projets porteurs à soutenir

– Points forts et opportunités :

Originalité et focalisation du domaine de recherche ; équipe jeune et dynamique ; production scientifique notable, financements appropriés.

– Points à améliorer et risques :

Masse critique à améliorer par le biais de recrutement de post-doc ; un certain manque d'ambition qui pourrait nuire à la production scientifique ; avec le risque de trop de spécialisation.

– Recommandations :

Recruter des étudiants post-docs ; élargir le contexte biologique du domaine de recherche en évitant de se restreindre prioritairement aux aspects purement structurels ; envisager plus de collaboration avec l'équipe 2 du même département et des collaborations avec des équipes hors site s'intéressant aux ciliopathies.

Département 2- Equipe 2 : Facteurs de virulence chez les Trypanosomes Africains

Responsable : M. T. BALTZ, Mme V. COUSTOU-LINARES.

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	2	2
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1	1
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	0	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	3	4
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)		2
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	1	1

Cette équipe a une longue tradition d'expertise internationale reconnue en parasitologie et immuno-parasitologie sur les trypanosomiases africaines humaine et animale. Jusqu'en 2006, les publications ont principalement porté d'une part, sur le métabolisme différentiel de deux des stades biologiques importants du trypanosome, et d'autre part, sur la génomique des trypanosomes avec un intérêt particulier pour la caractérisation des rétro-transposons, ce dans des journaux de bon niveau (J. Biol. Chem., Mol.Biol. Evol.). Depuis le départ de F. BRINGAUD (2007), l'équipe s'est re-centrée sur l'étude des facteurs de virulence et de pathogénicité avec le développement difficile mais fructueux de plusieurs modèles animaux, en particulier murins qui ont permis par exemple de suivre à l'aide de la bioluminescence, la colonisation du système nerveux par Trypanosoma brucei gambiense, l'agent causal largement majoritaire de la maladie du sommeil chez les humains. Cette expertise est associée à un savoir-faire unique qui a conduit à réaliser la maintenance in vitro du parasite T. b congolense, par une accélération de la phase de différenciation (notamment la métacyclogenèse) compatible avec l'obtention des formes d'intérêt et la mise en œuvre d'outils génétiques. Il est important de souligner cette très importante contribution à la discipline et de regretter, peut-être par manque d'ambition, que ces résultats n'aient pas été mieux développés et valorisés en termes de publications. Cependant les acquis récents, y compris le développement en cours de la transfection des différents stades devraient ouvrir des voies d'investigations originales qui sous-tendent les projets présentés.

Les différents projets scientifiques sont bien énoncés, pertinents, peut-être trop nombreux mais la prise de risque est à soutenir. Le premier concerne l'analyse comparative *in vivo* de la dissemination de *T. b congolense* et *T. b gambiense* dans les tissus à partir du compartiment vasculaire et, *in vitro* les modalitésd'interaction entre les parasites et endothélia. Le second vise à identifier de nouveaux facteurs pathogéniques chez *T. b congolense* potentiellement utilisables dans une stratégie de vaccin anti-maladie. Un troisième focalise sur une protéine transmembranaire de *T. b congolense* associée à la poche flagellaire (FLP80). Pour atteindre ces objectifs, le groupe est substantiellement fourni en aide technique (2 techniciens, un assistant ingénieur) et en chercheurs statutaires (1 maître de conférence, 1 ingénieur de recherche et 1 chargée de recherche). Afin d'optimiser les perspectives à court et moyen termes, il faudrait néanmoins se restreindre sur certains projets, tout en tentant d'augmenter la masse critique du groupe par exemple en recrutant des chercheurs post-doctoraux. La chargée de recherche du groupe devrait étoffer sa liste de publications (1er auteur en 2006 et 2008 dans des journaux solides et de large public, J. Biol Chem), co 1er auteur de la dernière publication (non répertoriée dans PubMed ?) et envisager davantage une position

de direction de travail sur le premier projet. Reste cependant à aménager la succession du directeur de l'équipe et une nécessaire spécialisation thématique à privilégier sauf si un recrutement de directeur senior est obtenu.

Les financements obtenus ne sont pas mentionnés dans le document écrit mais dans les fiches individuelles, il est fait mention de 2 brevets en cours de dépôt sur 2 protéines de *T. b congolense* et d'un financement européen échu en 2009. Dans le cadre d'un fiancement de programme franco-sud-africain de coopération, le laboratoire acceuille un thésard. Sur la base des documents et de l'amplitude des projets présentés, on peut craindre que les financements ne soient pas suffisants pour conduire aux résultats escomptés même s'il est évidemment difficile de trouver des financements ciblant ces domaines d'études.

- Conclusion :

  - Avis :

Projets ambitieux probablement à refocaliser mais les objectifs reposent sur des acquis solides et indiscutablement à soutenir.

  - Points forts et opportunités :

Groupe solide et très compétent, particulièrement en matière de culture et de virulence parasitaires; « break through » récent dans le domaine de la culture des parasites et de la transgénèse. Très bonne intégration dans la recherche sur le terrain (réseau de coopération avec l'Afrique du sud) avec l'opportunité de travailler sur des isolats non sélectionnés par des passages nombreux en laboratoire. La réorientation des objectifs semble en bonne voie.

  - Points à améliorer et risques :

La valorisation des acquis techniques et des résultats préliminaires sur les facteurs de virulence. La recherche de financements dans le cadre d'appels d'offre nationaux et internationaux car il y a un risque certain de décalage entre l'ambition des projets et les budgets alloués à ceux-ci.

  - Recommandations :

Il semble nécessaire de focaliser les futures recherches sur un choix limité d'objectifs afin de maximiser l'impact des découvertes ; envisager plus de collaboration avec l'équipe 1 du même département, en particulier en ce qui concerne la caractérisation de la protéine de la poche flagellaire. Il faut également ambitionner un plus haut niveau publications compte tenu du nombre de statutaires présents. Enfin, il faut préparer la succession du leader.

Département 2- Equipe 2 : Pathogénicité de Candida

Responsable : M. T. Noël, Mme I. ACCOCEBERRY

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

Groupe émergent créé en 2005 avec l'arrivée de l'un des groupes leaders (Faculté de Pharmacie). Documents écrit et oral de très bonne qualité avec une présentation des résultats et des objectifs qui a séduit le jury. Le groupe travaille sur les levures responsables d'infections opportunistes qui sont un réel problème de santé publique compte tenu de la mortalité induite par ces infections. Deux axes sont étudiés, 1) la résistance aux antifongiques (poursuite de la thématique initiale du leader avant son arrivée sur Bordeaux en 2005) et 2) l'étude de la virulence avec mise au point d'un modèle d'interaction levures/macrophages.

La production de l'équipe est honorable (18 publications, dont beaucoup correspondent a des collaborations passées), les articles originaux étant parus dans des journaux de mycologie; les résultats présentés lors de l'audition du groupe laissent présager de futures publications dans des revues scientifiques de bonne qualité. Une thèse, financée par le Ministère de l'Enseignement Supérieur & de la Recherche, est en cours de préparation.

Les 2 projets ont été présentés avec dynamisme mettant en valeur les qualités charismatiques du leader et faisant apparaître la remarquable cohésion du groupe au cours de l'audition. Le projet 1 repose sur une expertise développée depuis des années reconnue à l'échelle nationale avec une production bonne pour la discipline. Le projet 2 sera plus difficile à mettre en place et nécessitera des collaborations en biologie cellulaires de manière à éviter la trop grande compétition mais le développement d'un modèle cellulaire est une avancée importante pour ce groupe initialement davantage tourné vers les approche génétique de la levure.

Au vu des résultats et de la mise en place de cribles lourds, le groupe fait preuve d'une remarquable et surprenante efficacité compte tenu de l'effectif réduit (mais équilibré) et de l'arrivée récente sur le site du leader. L'intégration semble optimale sur le site comme en témoigne l'association du leader avec un médecin hospitalo-universitaire (laboratoire de parasitologie du CHU de Bordeaux) qui renforce maintenant son groupe. Par ailleurs, un Maître de Conférences des Universités, dont la valeur scientifique est manifeste, a été recruté pendant la période quadriennale écoulée. Ces deux données objectivent l'attractivité de la formation de recherche récemment créée et l'efficacité de son directeur.

L'intégration au sein de l'unité postulante est évidente et devrait profiter à l'ensemble. Enfin, le comité à unanimement remarqué l'excellente gouvernance, la coordination et la motivation au sein de l'équipe. Par ailleurs, une compétence et un investissement égal dans la formation à et par la recherche, inhérente à l'affiliation

universitaire du leader du groupe (Professeur à la Faculté de Pharmacie) et à l'implication de sa collaboratrice hospitalo-universitaire (Maître de Conférences à la Faculté de Médecine) ont été appréciées.

- Appréciation sur le projet :

Le projet est à la fois de très bonne qualité alliant recherche clinique et fondamentale et parfaitement exposé. Le leader connaît parfaitement les écueils potentiels de celui-ci et le gère en conséquence. Le maintien de la thématique antifongique se justifie de part les relations privilégiées qu'il procure vis-à-vis de l'industrie. Des collaborations nationales sont envisagées pour le modèle cellulaire. La répartition des « forces en présence » est en parfaite adéquation avec les thématiques. Le modèle cellulaire proposé est original et viendra concurrencer ceux déjà existant dans ce domaine.

- Conclusion :

Il s'agit d'un groupe émergent qui propose un projet très bien conçu, parfaitement ciblé et réaliste avec une portée innovatrice importante à encourager.

– Points forts et opportunités :

Une excellente coordination et motivation au sein de l'équipe. Projet fort, charisme du leader. Réelle reconnaissance du leader dans le domaine de la résistance aux antifongiques. En ce qui concerne, la valorisation médicale des recherches sur l'activité des antifongiques est bien évidemment patente, et le soutien financier substantiel de cette thématique par les industriels de la pharmacie ne peut que profiter au développement du groupe.

– Points à améliorer et risques :

Une production scientifique qui doit être renforcée au plan qualitatif, ce qui assurerait la publication des travaux de l'équipe dans des journaux ayant un facteur d'impact beaucoup plus élevé qu'actuellement. La lisibilité internationale de l'équipe, le Chef d'équipe devant présenter davantage les résultats de ses recherches dans les congrès internationaux de mycologie. La compétitivité internationale dans le domaine d'étude des interactions macrophages/levures; elle représente néanmoins un véritable challenge pour l'équipe.

– Recommandations :

Cette équipe a indéniablement prouvé son dynamisme depuis sa création ex-nihilo en 2005 et elle mérite pleinement d'être labellisée pour les 4 prochaines années eu égard au programme de recherche qu'elle propose, exposé avec brio par son directeur. Le redéploiement de moyens humains dans le cadre de remodelage de l'unité à considérer semblerait approprié. Le maintien de la thématique "antifongique", qui pourrait causer préjudice par dispersion des forces, se justifie pleinement par l'octroi de fonds de l'industrie qui assurent ainsi des subsides permettant le fonctionnement du groupe.

Département 3- Equipe 1 : Variabilité génomique du VIH

Responsable : M.H. FLEURY

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	3	3
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	5	0
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	1	1
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	5,5	5,5
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	1	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	2	1
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	3

Le Département 3 est constituée d'une seule formation qui, à terme, devrait fusionner avec le Département 1 en raison d'une convergence thématique en virologie. Elle est exclusivement composée d'hospitalo-universitaires s'investissant dans 3 domaines de la virologie médicale : (1) l'épidémiologie moléculaire du virus de l'immuno-déficience acquise humaine (VIH) (résistance aux anti-rétroviraux), (2) la physiopathologie de l'infection par le cytomégalovirus (impact sur l'hôte de la protéine virale pUL40) et (3) la variabilité du génome du virus de l'hépatite B (retentissement sur la réplication chez l'hôte). La description du projet VIH tant dans le document écrit que lors de la présentation et des discussions avec les experts membres du Comité a fait ressortir qu'il s'agissait essentiellement d'un projet dont les missions étaient plus de l'ordre d'un réseau de surveillance et de veille épidémiologique. Concernant le projet CMV, la description dans le document écrit est peu détaillée et la réalisation des différents points n'a pas été clairement explicité et est apparu très vaste aux vues des obligations annexes des acteurs impliqués. La production scientifique du groupe est très honorable : le nombre de publications, parues exclusivement dans des journaux de rétrovirologie, de virologie clinique et de thérapeutique anti-virale, est substantielle.

- Conclusion :

Les recherches entreprises satisfont des missions médicales qui sont en adéquation avec certaines des axes prioritaires de l'INSERM.

– Points forts et opportunités :

La formation jouit d'une très bonne notoriété nationale et internationale en virologie médicale (elle fait partie des 7 laboratoires de référence dans le monde pour l'étude de la résistance du VIH aux anti-rétroviraux), et cette lisibilité lui assure l'implication dans un projet européen de recherche et la coordination d'un programme soutenu par l'ANRS.

– Points à améliorer et risques :

Le projet, tel qu'il est présenté en vue d'une labélisation par l'Inserm, est trop dispersé (eu égard aux missions de soins et d'enseignement que doivent également exercer les membres de la formation) et trop superficiel.

– Recommandations :

Un recentrage thématique avec approfondissement des questionnements doit être envisagé et il est manifeste que la formation devrait tirer profit de son intégration dans le Département 1.

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

Nom de l'équipe : RÉPLICATION ET EXRESSION GÉNÉTIQUE DES GÉNOMES EUCARYOTES, BACTÉRIENS ET VIRAUX

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

Nom de l'équipe : BIOLOGIE CELLULAIRE DES INFECTIONS VIRALES

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

Nom de l'équipe : RÉPLICATION ET EXPRESSION GÉNÉTIQUE CHEZ LES MITOCHONDRIES

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

Nom de l'équipe : CYTOSQUELETTE ET BIOGÉNÈSE FLAGELLAIRE CHEZ LES TRYPANOSOMES

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

Nom de l'équipe : FACTEURS DE VIRULENCE CHEZ LES TRYPANOSOMES AFRICAINS

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

Nom de l'équipe : PATHOGÉNICITÉ DE CANDIDA

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	B	A	A

Nom de l'équipe : VARIABILITÉ GÉNOMIQUE DU VIH

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	A	A	B

Université Victor Segalen Bordeaux 2

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la section Unités de recherche
AERES

Bordeaux, le 19 mars 2010

Monsieur le Directeur,

Je vous transmets les observations de Monsieur Michael KANN, Porteur du projet d'Unité « Microbiologie fondamentale et Pathogénicité », faisant suite au rapport du Comité de visite de l'AERES.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur, à l'assurance de mes sincères salutations.

Le Vice-Président du Conseil Scientifique,

A. Blanchard

Alain BLANCHARD

Université Victor Segalen Bordeaux 2 • *Sciences de la Vie, Sciences de la Santé, Sciences de l'Homme*
Affaires Scientifiques • Esplanade Jacques Latrille • 146, rue Léo-Saignat • 33076 Bordeaux cedex
Tél. 05 57 57 13 08 / 48 60 • Fax. 05 56 99 03 80 • e-mail : affaires.scientifiques@u-bordeaux2.fr • www.u-bordeaux2.fr

Réponses sur le rapport

Preambule

Nous remercions les membres du Comité pour leurs commentaires qui seront très utiles pour créer une Unité performante. Nous sommes très heureux de voir que l'organisation que nous proposons pour ce nouveau Laboratoire a été pleinement soutenue par le Comité. Ce soutien nous encourage donc à développer les aspects transversaux de nos thèmes de recherche.

Au vu de l'importance du dossier, il n'est pas surprenant que certains détails aient été mal interprétés ou non reliés au projet correspondant. Dans certains cas, des imprécisions ont amené des suggestions inappropriées. Les réponses aux points généraux seront apportées dans un commentaire d'ensemble. Des réponses plus spécifiques seront données dans le cadre des projets individuels concernés.

Commentaires spécifiques sur l'ensemble de l'unité

1. « Préparation du dossier » : Le Comité a soulevé le manque d'homogénéité dans le rapport et la qualité inégale des présentations orales et écrites et suppose que la préparation de l'évaluation n'a pas été faite de manière concertée.

Le futur directeur accepte ces critiques et endosse l'entière responsabilité de ce fait. Le point positif de cette présentation est que la vision que le Comité a pu avoir reflète la situation exacte et réelle de l'Unité. Cette vue « de l'intérieur » a permis des commentaires beaucoup plus objectifs que ne l'auraient permis des présentations plus formelles. Le futur directeur remercie le Comité pour ses commentaires qui lui permettront de redéfinir les orientations de certains aspects problématiques, mais cependant pérennes, de l'Unité.

2. « Cohésion de l'ensemble » : le Comité a bien réalisé que « ensemble MFP est en construction et doit encore évoluer avec pour objectifs premiers, d'augmenter la cohérence du projet scientifique de l'ensemble ».

Nous sommes d'accord avec cet avis et nous avons pris des mesures pour améliorer l'interaction entre les équipes (voir ci-dessous) dans le but d'augmenter la recherche translationnelle et transversale. Malgré ces efforts, l'évolution favorable de l'Unité dépend de la construction de deux étages qui permettra de rapprocher les équipes. La séparation géographique est actuellement un problème majeur étant donné que les membres de deux équipes sont localisés dans les bâtiments différents. Les travaux qui permettent les déménagements sont classés « prioritaires » par l'Université de Bordeaux 2.

3. « Séparation en trois départements » : La commission a trouvé « la répartition en départements artificielle et inutile. »

Nous allons suivre ces suggestions et éviter la séparation en départements de l'Unité. Un « Conseil de Direction consultatif » sera créé dans lequel un membre de chaque équipe sera présent. On peut penser que grâce à ce nouveau « Comité de Direction consultatif », d'éventuels problèmes seront rapidement identifiés qu'ils soient d'ordre fonctionnel, personnel, technique, etc...

Un changement majeur concerne l'arrêt du développement d'un sujet qui n'a pas été soutenu par le Comité. Une partie des membres du groupe concerné constituera une plate-forme d'expression et purification de protéines,

domaine de compétence acquise par les membres de la future plate-forme et qui sera utile et nécessaire à l'ensemble de tous les autres groupes. Nous sommes certains que cette création va aider à la réalisation plus rapide de projets déjà en cours et bien engagés. Le choix des personnes impliquées dans la structure est lié au fait que ces personnes sont reliées à divers projets de recherche comme mentionné dans la réponse de ce groupe (voir commentaires de l'équipe 3, département 1). Le futur des chercheurs qui ne sont pas pressentis dans la plate-forme devra être discuté avec le CNRS puisqu'ils font partie de la section 28 (végétale) et que leurs sujets ne seront pas poursuivis dans l'Unité. Le futur directeur s'engage néanmoins à trouver une solution qui convienne aux chercheurs et au CNRS. La nouvelle structure et le nouvel organigramme résultant de ces changements sont présentés dans les annexes 1 et 2.

4. « Interaction scientifique entre des équipes » : Le Comité regrette que les interactions entre les différents groupes ne soient pas suffisantes.

Notre réponse à cette observation sera d'ouvrir les réunions de travail qui se tiennent déjà chaque semaine au sein de chaque équipe, à des chercheurs travaillant dans des domaines similaires. Ces réunions informelles basées sur la discussion apporteront davantage de bénéfices que des séminaires plus lissés. Une liste des sujets menés par chaque groupe ainsi que les collaborations externes suggérées est présentée dans l'annexe 3. Les séminaires déjà existants sur les techniques de virologie et les séminaires de l'Unité entière sont conservés. De plus, plus récemment ont été instaurés des séminaires tenus en langue anglaise ouverts aux étudiants de master 2, PhD et chercheurs post-doctoraux. Un séminaire en Parasitologie est également programmé.

Ces séminaires devraient constituer un bon compromis entre l'information apportée sur des sujets spécifiques et dans des domaines reliés sans pour autant surcharger l'emploi du temps de chacun par un excès de réunions. La concrétisation de ces interactions devrait conduire à une vision plus large de chacun concernant son propre projet et à améliorer l'expertise technique. La combinaison des deux devrait donner lieu à des publications touchant un public plus large découlant sur une meilleure visibilité.

5. « Visibilité internationale limitée » :

Le futur directeur encourage tous les chercheurs à présenter leurs résultats sous forme de communications orales lors de participations à des congrès internationaux. Des demandes de financements spécifiques pourraient permettre de pallier au problème récurrent du financement coûteux de ces meetings. La visibilité se conçoit dans le contexte d'une recherche transversale, qui elle même est liée aux interactions entre les différentes équipes. On peut donc penser que les mesures prises pour augmenter ces interactions contribueront à accroître la visibilité des équipes.

6. « Accueil de chercheurs postdoctoraux » : Le Comité reproche le nombre peu important de chercheurs postdoctoraux.

Tout d'abord, bien que le nombre de chercheurs postdoctoraux soit effectivement faible, nous souhaitons souligner qu'ils n'ont pas tous été pris en compte par le Comité. Se référer aux commentaires par groupe pour les chercheurs postdoctoraux. Nous avons cependant bien conscience du problème ; d'ailleurs, les dernières demandes d'appel à projet en cours comportent toutes des demandes de postes de chercheurs postdoctoraux (ANR, Sidaction, INCa, collaboration industrielle avec Phytinove).

Le futur directeur regrette que le système d'attribution des fonds ne permette pas d'obtenir un nombre compétitif de financements postdoctoraux en France. Ainsi et même si cet exemple n'est pas forcément justifié : alors qu'il travaillait aux Etats-Unis, le futur directeur était dans un laboratoire qui comptait 8 chercheurs postdoctoraux. Si on prend en compte que le taux de réussite d'une demande ANR est d'environ 12,5 %, avec un chercheur postdoctoral par demande et pour trois ans, il nous faudrait donc soumettre environ 22 demandes chaque année pour espérer obtenir un nombre similaire de chercheurs postdoctoraux.

7. « Accueil des étudiants en thèse » : Le Comité reproche le faible nombre d'étudiants en thèse.

Comme il nous l'a été demandé, les chiffres soumis dans le rapport sont ceux d'août 2009, date de remise du rapport. A cette date, les étudiants en thèse pressentis pour joindre l'Unité à la rentrée 2009 n'étaient pas encore connus et donc non listés. De plus, selon les règles de l'Ecole Doctorale de l'Université de Bordeaux 2, les doctorants doivent soutenir leur thèse en 3 ans. Ce qui implique que les étudiants arrivés en 2007 ne sont pas comptabilisés sur le projet puisqu'ils doivent soutenir au plus tard en décembre 2010. Ceci conduit à une sous estimation évidente du

nombre d'étudiants en thèse. Par exemple pour le groupe « Biologie cellulaire des infections virales », un seul étudiant a été compté alors qu'en réalité quatre étudiants étaient présents le jour de la visite.

Etant donné que l'Ecole Doctorale de l'Université de Bordeaux 2 restreint le nombre d'étudiant en thèse à un par chercheur titulaire de l'HDR, (plus un étudiant lorsque le premier PhD est en troisième année), nous estimons que le nombre d'étudiants en thèse de notre Unité, tout en pouvant être amélioré (16 étudiants pour 18 HDR) est tout à fait honorable par rapport à la grande majorité des laboratoires affiliés à cette Ecole Doctorale. De plus, il convient de souligner que la plupart des étudiants de l'Unité sont financés par des bourses ministérielles attribuées au mérite, alors que la majorité des bourses fléchées est allouée aux groupes émergents. Enfin un certain nombre d'étudiants (trois) obtient des bourses attribuées par des institutions externes. L'obtention de ces bourses démontre l'implication des encadrants qui sont bien conscients de l'importance pour une Unité d'accueillir des étudiants en thèse.

En conclusion, le comité a soulevé les points faibles de la nouvelle unité et nous pensons avoir réagi de façon adéquate à ces critiques constructives. Les réponses par projet sont données à la suite de chaque rapport. Un résumé des erreurs de faits sera fourni en annexe, ainsi que le nouvel organigramme de la nouvelle structure.

Pour la nouvelle Unité,

Michael KANN.

Analyse équipe par équipe

Département 1- Equipe 1 : Réplication et exression génétique des génomes eucaryotes, bactériens et viraux

Responsables : Mme M-L ANDREOLA et M. M. VENTURA

Réponses à l'évaluation AERES

1. « Production scientifique restreinte » :

L'équipe atteint 45 publications depuis 2005 pour 3 enseignants-chercheurs et 4 chercheurs statutaires. Chaque chercheur ou enseignant chercheur a ainsi participé à plusieurs publications dont certaines dans les meilleurs journaux de la spécialité (AAC, NAR par exemple). Il convient d'ajouter à ces publications 2 brevets déposés aux USA, au Canada, au Japon et en Europe.

2. « Participation à des congrès internationaux »:

Les travaux de l'équipe sont présentés chaque année par un, voire plusieurs titulaires, dans un ou plusieurs congrès internationaux de la spécialité et ce pour chaque thématique. Ainsi le groupe travaillant sur la résistance aux antibiotiques participe régulièrement à l'ICAAC.

3. « La disparité des thèmes »:

Les projets développés par l'équipe suivent une ligne directrice commune qui concerne les interactions mises en jeu par certaines protéines avec les acides nucléiques. Les études réalisées au plan moléculaire et enzymatique concernent effectivement plusieurs pathogènes dans le cadre de recherches transversales, comme le montrent bien les publications communes. L'analyse de la commission réalisée pathogène par pathogène a peut-être conduit à une interprétation inappropriée. De plus les travaux d'aménagement, doivent amener les personnes travaillant sur les intégrons dans les mêmes locaux que les autres chercheurs ce qui contribuera à augmenter les interactions déjà existantes.

4. « Bénéficier de l'expertise en biologie cellulaire des autres équipes »:

Deux projets sont déjà envisagés. Le premier concerne l'étude de l'intégration du VIH-1 par l'intégrase virale dans les cellules perméabilisées afin d'analyser le lien entre la cellule, le remodelage de la chromatine et la réparation de l'ADN. Le second, comme il l'a été présenté dans l'exposé oral, consiste à analyser l'impact des modifications post-traductionnelles de l'intégrase sur l'import nucléaire en utilisant des mutants de l'intégrase dans des cellules perméabilisées. Ces travaux seront réalisés en collaboration avec l'équipe « Biologie cellulaire des infections virales ».

5. « Nécessité d'augmenter les demandes de financements notamment dans le domaine du VIH » :

Les liens entre les projets et les contrats obtenus n'ont pas toujours été établis clairement par le Comité d'évaluation : la recherche de notre groupe sur le VIH-1 est régulièrement financée par l'ANRS et par Sidaction et bénéficie d'un projet Région Centre depuis décembre 2009 pour trois ans (cf tableau ci-joint). En plus des contrats et collaborations industrielles, la recherche sur le VHC bénéfice elle aussi du soutien constant de l'ANRS et d'un financement ANR pour 3 années (NS3Dscreen). Enfin la recherche sur la résistance bactérienne bénéficie de financements ANR (Bioalert) et d'un PHRC (Dynapyo).

6. « Programme VHC » :

Comme il l'a été souligné dans l'introduction, la composition du jury, nécessairement réduite, a conduit à l'absence d'expertise dans le domaine de la réplication des virus à ARN autre que le VIH. Cette situation a certainement joué en défaveur de la recherche sur la réplication du VHC qui nous apparait comme un axe prioritaire au même titre que l'intégration du VIH ou la résistance bactérienne. En effet, les approches fondamentales

développées ont été constamment soutenues depuis 2000 par les experts de l'ANRS et plus récemment par une ANR qui a débutée en Janvier 2010. Ces sujets s'inscrivent parfaitement dans le contexte international de la recherche sur la réplication du VHC. Par ailleurs, les approches particulièrement innovantes dans le domaine des thérapies antivirales et l'expertise acquise dans le domaine de la réplication de l'ARN du VHC ont conduit au dépôt d'un brevet international et à plusieurs collaborations avec l'industrie pharmaceutique.

Contrats obtenus depuis 2005.

2004-2006	ANRS HCV (AO 2004)
2004-2006	ANRS HIV (AO-2004)
2006	IFR66
2006-2008	ANRS HCV (AO 2006)
2006-2008	ANRS HIV (AO 2006)
2006-2007	Oseo ANVAR
2006-2007	Flamels Technologies
2006-2009	ANR BioAlert (Bioalert, ANR -06-ECOT-004)
2007	Aquitaine Valo
2008	Sidaction
2008-2009	FCE
2008-2010	ANRS HIV (AO-2008)
2009-2010	ANRS HCV (AO 2009)
2009-2011	PHRC (Dynapyo CHUBX2008/15)
2010-2012	HIV/région centre
2010-2012	ANR HCV (NS3DSCREEN)

Département 1- Equipe 2 : Biologie cellulaire des infections virales

Responsable : M. M KANN,M. H WODRICH

Réponses à l'évaluation AERES :

1. « Masse critique des étudiants » :

Le dénombrement des étudiants en thèse par la commission était inexact : lors de la visite l'équipe comprenait quatre étudiants en thèse au lieu d'un seul étudiant comme l'AERES l'a considéré. Un étudiant a soutenu sa thèse fin décembre 2009. Cet étudiant sera remplacé par un étudiant en thèse en collaboration avec Jean-Michel Pawlotzky, Université Paris VII. De plus, une demande auprès de la Région Aquitaine (collaboration Aquitaine - Land de Hesse) pour le financement d'un autre étudiant en thèse est en cours (Analyse du transport intracytoplasmique de la capside du virus d'hépatite B. Appel à projet 2010).

2. « Masse critique des Postdocs » :

Un postdoc, financé par l'ANRS n'a pas été pris en compte. Une demande auprès de l'Institut National de Cancer (INCa), en collaboration avec le DKFZ, Heidelberg, Allemagne, pour un Postdoc est en cours. La pré-demande (Effets oncosuppresseurs de Parvovirus lytiques non enveloppés : trafic intracellulaire, relargage et propagation. Appel à projets libres 2010) a été positivement évalué par l'INCa.

3. « Publications au niveau « top » (grande publication) » :

L'AERES n'a pris en compte qu'une seule publication du leader dans PLoS Pathogens. Actuellement **3** autres publications dans de grands journaux doivent être prises en compte :

- L'AERES n'a pas pris en compte une publication du co-leader un *PLoS Pathogens*.
(Seiradake E, Henaff D, **Wodrich H**, Billet O, Perreau M, Hippert C, Mennechet F, Schoehn G, Lortat-Jacob H, Dreja H, Ibanes S, Kalatzis V, Wang JP, Finberg RW, Cusack S, Kremer EJ. The cell adhesion molecule "CAR" and sialic acid on human erythrocytes influence adenovirus in vivo biodistribution. ***PLoS Pathog.*** **2009** Jan;5(1):e1000277. Epub 2009 Jan 2.)

- Une publication du leader de l'équipe a été publiée en Janvier 2010.
(Schmitz A, Schwarz A, Foss M, Zhou L, Rabe B, Hoellenriegel J, Stoeber M, Panté N, **Kann M** Nucleoporin 153 arrests the nuclear import of hepatitis B virus capsids in the nuclear basket. ***PLoS Pathog.*** **2010** Jan 29;6(1):e1000741.).

- Une autre publication dans *PLoS Pathogens* du co-leader est sous presse (date de publication : 24. Mars).
(**Harald Wodrich**, Daniel Henaff, Baptist Jammart, Carolina Segura-Morales, Sigrid Seelmeir, Olivier Coux, Zsolt Ruzsics , Chris Wiethoff and Eric J Kremer. A Capsid-Encoded PPxY-motif Facilitates Adenovirus Entry. ***PLoS Pathog.*** **2010**, in press).

- Une publication dans *EMBO J* de F. RAYNE (MCU) est acceptée. Cette publication est certes basée sur des travaux effectués dans l'ancien laboratoire.
(**Fabienne Rayne**, Solène Debaisieux, Hocine Yezid, Yea-Lih Lin, Clément Mettling, Karidia Konate, Nathalie Chazal, Stefan T. Arold, Martine Pugnière, Françoise Sanchez, Anne Bonhoure, Laurence Briant, Erwann Loret, Christian Roy, and Bruno Beaumelle Phosphatidylinositol-(4,5)-Bisphosphate enables efficient secretion of HIV-1 Tat by infected T-cells, ***EMBO J*****, 2010**, accepted).

Autres publication après la visite de la commission:

- Oana Maier, Debra L Galan, **Harald Wodrich**, Christopher M. Wiethoff. An N-terminal Domain of Adenovirus Protein VI Fragments Membranes By Inducing Positive Membrane Curvature. ***Virology*****, 2010**, (in press)

- Wittkop, L., A. Schwarz, **A. Cassany**, S. Grun-Bernhard, **M. Delaleau**, B. Rabe, **C. Cazenave**, W. Gerlich, D. Glebe, and **M. Kann. 2010.** Inhibition Of Protein Kinase C Phosphorylation Of Hepatitis B Virus Capsids Inhibits Virion

Formation And Causes Intracellular Capsid Accumulation. ***Cell Microbiol.*** PMID: 20109160 [PubMed - as supplied by publisher]

- Riolobos L, Valle N, Hernando E, Maroto B, **Kann M,** Almendral JM. 2010. Viral oncolysis that targets Raf-1 signaling control of nuclear transport. J Virol. 84:2090-9.

4. Collaboration avec l'équipe « Réplication et mobilité des génomes viral et bacteriens » ; voir également la réponse de cette équipe) :

Avec cette équipe deux projets sont proposés à l'interface. Un projet (V. PARISSI) va utiliser les cellules permeabilisées et des substrats artificiels en complexe avec l'intégrase recombinante du VIH pour analyser l'intégration du substrat. Ces études font le lien entre les essais biochimiques utilisant la chromatine remodelée d'un côté et les cellules vivantes d'un autre côté. Le deuxième projet sera focalisé sur le transport de l'intégrase notamment sur l'effet des modifications posttraductionnelles. Le projet qui est developpé par M.L. ANDREOLA a été exposé pendant la présentation orale.

5. Manque d'accès à une plateforme d'imagerie en conditions de confinement P2 obligatoires pour lesprojets sur virus vivants :

Nous sommes d'accord avec le Comité pour considérer qu'une telle installation est une nécessité urgente. Une demande de financement pour celle-ci a été déposée auprès de la Région Aquitaine (appel d'offre 2010) et auprès de l'ARC (équipement classique, appel d'offre 2010). Cette dernière demande s'inscrit dans un projet conjoint avec le Dr. V. MOREAU (INSERM U889) et le Dr. C. STAEDEL (INSERM U869). Le laboratoire P2 sera créé par l'Université Bordeaux 2. Les travaux requis ont été retenus comme une priorité de l'Université à la faveur de « l' opération Campus ».

Département 1- Equipe 3 : Réplication et expression génétique chez les mitochondries

Responsable : M. A. ARAYA, M. M. CASTROVIEJO

Réponses à l'évaluation AERES

Du fait de la nouvelle orientation de l'Unité, les thématiques relatives à la réplication et l'expression génétique des mitochondries, deviennent assez marginales. Une contribution efficace serait le partage de l'expertise acquise par notre groupe avec l'ensemble des membres de la nouvelle Unité. Dans ce cadre, il a été envisagé un redéploiement de cette équipe en créant un pôle technologique qui centrera leur action sur les aspects d'expression génétique et la purification de protéines recombinantes, technologies qui concernent la plupart des sujets de recherches indépendamment du sujet traité. Cette orientation proposée ne fait qu'interner et encadrer une situation de fait due au fonctionnement de notre ancienne unité, et cela dès le début de sa création.

Deux chercheurs et trois techniciennes dont une a 50% resteront à la plateforme avec des projets de collaboration avec les équipes de l'Unité et des équipes extérieures. (voir liste ci-dessous). Les deux chercheurs, vont proposer avant fin 2010 de nouveaux thèmes de recherche en accord avec leur section de rattachement au CNRS. Pour les deux enseignants chercheurs de l'équipe, le futur directeur va leur faire des propositions concernant un futur rattachement.

1. Plateforme Production et Purification de protéines recombinantes

La majorité des équipes de l'Unité ont besoin pour le développement de leur thématique de produire, de purifier et de caractériser des protéines. Au sein de l'UMR, il y a une expertise certaine concernant ces technologies et il a été décidé de créer un plateau technique regroupant tout le savoir faire concernant la production et la purification des protéines. Stratégies d'utilisation des techniques de gènes recombinants. Etude de l'expression et la maturation de transcrits. Isolement des gènes, clonage dans des vecteurs d'expression eucaryotes et procaryotes. RT-PCR, PCR quantitative, expression des protéines, extraction et purification.

Personnel impliqué dans la plateforme

Alexandre ARAYA DR2
Michel CASTROVIEJO DR2
Cindy AKNIN 50% TCN
Evelyne LEPAGE TCE
Jacqueline PLISSONNEAU AI

2. Équipements de la plateforme

Fermenteur BioLafitte Maestro (bol 20l)
Broyeur de cellules Cell Disruption Equipment
2 Centrifugeuses haute vitesse (Sorvall RC5)
2 Ultracentrifugeuses Sorvall Ultra Pro 80
Beckman L-100XP
Chaîne chromatographique FPLC (Pharmacia) année d'achat 1992
Chaîne chromatographique AKTA purifier (Amersham) année d'achat 2000
Chaîne chromatographique AKTA prifier (GE healthcare) année d'achat 2010
Chaîne chromatographique ETTAN LC (Amersham) année d'achat 2003

3. Collaborations internes

*** Equipe Variabilité des génomes viraux.** Responsable Hervé Fleury

Chercheur responsable du projet : Marie Edith Lafon Expression et purification de la protéine pUL40 du cytomégalovirus humain. Cette protéine interagit avec un récepteur inhibiteur des cellules Natural Killer, favorisant la persistance du HCMV. Le projet consiste à comprendre la fonction et la structure de cette protéine ainsi que sa localisation intra-cellulaire. Après expression de cette protéine dans la bactérie, la protéine sera purifiée sur différentes colonnes chromatographiques pour : 1-production d'anticorps 2- études cristallographiques. Début du projet mars 2010.

*** Equipe Réplication et mobilité des génomes viraux et bactériens.**
Responsables Marie Line Andreola, Michel Ventura

Chercheur responsable du projet : Michel Ventura. Identification des protéines impliquées dans le cycle viral du virus VHC L'ARN génomique du VHC est traduit, répliqué et encapsidé. Chacune de ces étapes est possiblement déclenchée par une structuration particulière de l'ARN. Chacune de ces structures conduit au recrutement de protéines virales ou cellulaires qui vont piloter l'ARN vers la traduction, la réplication ou l'encapsidation. Afin d'identifier ces protéines la séquence de l'aptamer tobramycine (Wang, Killian et al. 1996) sera insérée dans les minigénomes développés dans l'équipe 1. Des minigénomes possédant les structures natives et mutées seront utilisés. Après transfection dans des cellules Huh-7 et Huh7/Rep5.1 qui expriment constitutivement le complexe de réplication, les cellules seront lysées puis le lysat cellulaire sera purifié sur une colonne où la tobramycine aura été fixée. Après migration sur gel SDS les protéines seront analysées par spectroscopie de masse à la plateforme génomique de l'Université Bordeaux 2. Les protéines virales ou cellulaires impliquées dans ces mécanismes pourront ainsi être identifiées. Des expériences d'ARN interférence pourront dès lors confirmer ces résultats.

Chercheur responsable du projet : Marie Line Andreola Les projets développés par « l'équipe VIH » nécessitent la purification d'un certain nombre de protéines. Ainsi dans le cadre d'un projet portant sur les modifications post traductionnelles de l'intégrase l'interaction intégrase /protéine kinase GCN2 a été mise en évidence. La purification de la kinase permettra de réaliser des tests de phosphorylation in vitro de l'intégrase. Les acides aminés phosphorylés de l'intégrase seront mutés et les intégrases mutantes exprimées et purifiées afin de voir l'impact des mutations.

Par ailleurs, nous avons récemment initié un projet de recherche destiné à élucider les phases de réparation ayant lieu après l'intégration du VIH-1. Ce projet nécessite la production et la purification d'un grand nombre de facteurs protéiques potentiellement impliqués dans ces phases : hRAD51, hRAD54, RPA, ADN polymérases. L'équipe bénéficiera de l'expérience des membres de la plateforme dans le domaine de la purification des protéines spécifiquement impliquées dans la réplication/réparation de l'ADN.

Chercheur responsable du projet : Thérèse Astier-Gin. Purification de la polymérase du virus de l'hépatite VHC. La polymérase recombinante du virus de l'hépatite C est utilisée à la fois dans des études fondamentales visant à mieux comprendre le fonctionnement de cette enzyme lors de la synthèse de l'ARN viral et dans des tests de « screenning » de molécules potentiellement inhibitrices. L'enzyme possédant une étiquette histidine est exprimée dans la bactérie *E. coli* et purifiée par deux étapes de chromatographie : une colonne de nickel et une colonne échangeuse d'ions de type Mono S. Pour les études fondamentales, cette enzyme est utilisée dans des tests biochimiques visant à mieux connaître les premières étapes de la synthèse d'ARN et dans des essais de co-cristallisation avec différents substrats en collaboration avec le laboratoire de Virologie moléculaire et structurale (Gif sur Yvette). Ce projet nécessite des quantités relativement importantes de protéines sauvages et de différents mutants. Le virus de l'hépatite étant très variable, les tests de molécules potentiellement inhibitrices (fournies par des laboratoires académiques et industriels) nécessitent la production et la purification d'enzymes des différents génotypes du virus.

Chercheur responsable du projet : Corinne Arpin. Etude du mécanisme de transposition de la séquence d'insertion IS*CR1* Notre projet est d'étudier le mécanisme de transposition d'une nouvelle séquence d'insertion, l'IS*CR1*, qui pourrait être responsable de la dissémination de gènes de résistance aux antibiotiques. Cette IS*CR1* est apparentée à la famille des IS*91*. Nous avons entrepris de purifier les transposases des IS*CR1* et IS*91* afin d'analyser leur transposition in vitro. Après avoir cloné les gènes dans un vecteur d'expression et introduit une étiquette Histidine à l'extrémité Cter, ces protéines seront purifiées par chromatographie d'affinité.

*** Equipe Biologie cellulaire des infections virales.** Responsable Michael Kann

Chercheur responsable du projet : Harald Wodrich Purification de la protéine VI de l'adénovirus. Nous avons identifié récemment la protéine VI de la capside interne adénovirale comme étant un facteur majeur de pathogénicité pour l'infection à Adenovirus. Ce rôle dépend de sa propre ubiquitylation et/ou SUMOylation. Nous voulons identifier les facteurs cellulaires qui interagissent spécifiquement avec la protéine VI adénovirale sous sa forme modifiée post-traductionellement (SUMO/ubiquitin). Dans ce but, nous avons entrepris actuellement la

purification de la protéine VI recombinante. Nous purifierons de plus des ubiquitin ligases (membres de la famille Nedd4) qui ciblent la protéine VI pour des modifications post-traductionnelles ainsi que toutes les protéines recombinantes nécessaires à la reconstitution d'un système d'ubiquitylation et de SUMOylation. Nous utiliserons des approches de la protéomique pour identifier les molécules qui se fixent sur la protéine VI sauvage mais pas sur les protéines mutées nouvellement générées qui ne sont pas modifiées par ubiquitylation ou SUMOylation dans les essais /in vitro./ Les molécules partenaires seront identifiées par emploi des techniques de spectrométrie de masse.

Chercheur responsable du projet : Michaël Kann. Expression des protéines des moteurs intracytosolique pour des évaluations du transport intracellulaire de la capside du virus de l'hépatite B. (Projet ANRS, 2e appel d'offres 2010). Le virus HBV grâce à la capacité de la capside de se lier au réseau de microtubules (MT) est transféré vers le noyau. La lipofection de capsides dans des cellules en culture permet d'initier la synthèse de virions avec une efficacité proche de la situation in vivo, ce qui montre l'importance de ce moyen de transport. Le transport intracellulaire via le MT dépend des "motor protein complexes", qui vont se lier avec le « cargo ». Dans le transport rétrograde vers le noyau, la dyneine joue un rôle essentiel. La dyneine est composée de 11 chaines différentes, et l'hydrolyse de l'ATP est nécessaire pour le transport de la capside. Le centre organisateur des microtubules est le point final de ce transport. Cependant, dans plusieurs virus, dont le VHB, les capsides sont distribuées autour du noyau par des MT qui l'entourent. Le changement de direction lors du transport des capsides est probablement réalisé par des kinesines. Les kinesines, de structure dimérique, sont probablement impliquées dans le transport de la dyneine vers la périphérie de la cellule. L'accès des capsides au pore nucléaire requiert leur dissociation des MT. Cette étape est méconnue pour tous les "cargos » décrits jusqu'à présent.

L'analyse des partenaires de la capside de HBV sera étudiée à l'aide de l'immunoprécipitation de la dyneine, sous complexes de dyneine et sous-unités isolées de cette protéine. L'analyse des sous-unités de kinesines sera aussi entreprise, étant donné leur participation, encore mal connue, dans la distribution des capsides autour du noyau. Nous utiliserons des capsides produites chez *E. coli*. Ce modèle permet l'utilisation de deux formes issues de modifications posttraductionelles : des capsides phosphorylées qui interagissent avec la dyneine et des capsules non phosphorylées incapables d'interagir avec cette protéine. La relevance biologique de ces observations sera confirmée en utilisant des capsides de VHB produites chez des cellules infectées. De plus, d'autres modèles qui utilisent les MT comme l'Adenovirus ou le Parvovirus seront utilisés comme contrôle.

Nous disposons de données qui indiquent que pour l'interaction avec la capside de HBV, le complexe dyneine utilise le même domaine de liaison utilisé pour l'union aux récepteurs d'import nucléaire, les importines α et ß. Nous pensons donc qu'il y aurait compétition entre la dyneine et les importines. Pour tester cette hypothèse, des études de compétition tant *in vitro* qu' *in vivo*, à l'aide de cellules énuclées. Le but de cette étude est d'élucider le mécanisme moléculaire du recrutement des capsides par le noyau à partir des microtubules.

Les tâches qui nécessitent de la plateforme sont : 1 - Le clonage et la purification de différents composants intervenant dans le transport des capsides tels que les chaînes légères, intermédiaires de la dyneine, les chaines légères de kinesines. Le clonage sera réalisé en collaboration avec Dr Beate SODEIK, Hannover Medical School, ayant une grande expérience avec le transport cytosolique du virus Herpes simplex. 2- L'expression et la purification de protéines Importine α et Importine ß ainsi que la purification de complexes capside-protéines partenaires afin de procéder à leur caractérisation par l'équipe Kann-Wodrich et par cryomicroscopie électronique en collaboration avec d'autres laboratoires.

*** Projet développé par la plateforme en partenariat avec la société Phytinove**

Chercheur responsable du projet : Michel Castroviejo. Expression et purification de protéines recombinantes à visée thérapeutique dans des plants de tabac. Projet qui rentre dans le cadre du pôle de compétitivité aquitain Prod'Innov. Ce projet biotechnologique de recherche et développement a pour objet la reconversion de la filière tabacole vers la production de protéines recombinées à visée thérapeutique et leur purification. L'objectif est de créer un réseau de compétences biotechnologiques aquitain de production de protéines dans les feuilles de tabac. Ce projet comporte deux parties :

- Ingénierie, production et purification d'un fragment ScFv d'anticorps (brevet Phytinove)

- Ingénierie, production et purification d'une interleukine modifiée (brevet Institut Pasteur)

*** Projet de Recherche Science et Technologie PICT 200600614 et SECyT-CONyCET, Argentine. Chercheur responsable du projet : Alexande Araya.** Caracterisation des gènes nucléaires qui affectent la fonction

mitochondriale chez Arabidopsis thaliana ». Dr. Gomez-Cassati : CEFOBI-CONICET, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531 S2002 LRK Rosario - Argentina.

4. Collaborations externes

U889	directeur J. Rosenbaum	(équipe P. Lestienne)
U853	directeur F Megraud	
UMR 5095	directeur J Velours	(équipe du professeur C. Cullin)
UMR 5164	directeur JF Moreau	(équipe L. Legembre)
UMR 5200	directeur R. Lessire	(équipe S. Mongrand)
UMR INRA 619	directeur D. Rolin	(équipe M. Hernould)
UMR INRA 1090	directeur A. Blanchard	(équipe C. Saillard)
UMR INRA 1219	directeur PL Teissedre	(équipe C. Saucier)

5. Formation

La plateforme organise dans le cadre de la formation permanente (INSERM, CNRS, Université Bx1 et Bx2) des stages sur la production et purification de protéines recombinantes.

Deux stages déjà organisés, un prévu courant 2010. Stage d'une semaine pour 6-8 personnes. Public : chercheurs et post-docs

Département 2- Equipe 1 : Cytosquelette et Biogénèse flagellaire chez les Trypanosomes

Responsable : M. D. ROBINSON, Mme M. BONHIVERS

Réponses à l'évaluation AERES

Le comité a identifié notre groupe comme jeune, innovateur et dynamique avec une visibilité et des collaborations internationales. Nous remercions le comité pour cette évaluation. Cependant, nous souhaitons que le comité considère les points suivants :

Nous voudrions préciser que plusieurs aspects du développement du groupe ont été omis par le comité dans leur construction du document d'évaluation. L'obtention de l'HDR de Dr. Mélanie BONHIVERS en 2009, le dépôt d'un brevet international et le recrutement d'un postdoc sur projet ANR ne sont pas mentionnés dans l'évaluation. Ce sont probablement des erreurs mineures faites par le comité d'évaluation.

1. « Masse critique à améliorer, recrutement de postdocs et étudiants ».

Nous apprécions le fait que le comité propose que la masse critique de l'équipe soit améliorée. Cependant, à l'heure de l'évaluation, nous avions recruté (via un financement ANR) un chercheur post-doctoral (Dr. Annelise SAHIN 2010-2012) pour exécuter un criblage par double-hybride. Depuis 2004 nous avons recruté cinq chercheurs post-doctoraux, et plus récemment nous avons recruté une étudiante en thèse (Célia FLORIMOND 2009-2012) qui est financée par une bourse de la Région Martinique. L'HDR de M. Bonhivers obtenue en 2009 a permis le dépôt d'un projet de thèse pour 2011-2013. Il est donc clair que le groupe fait des efforts pour améliorer sa masse critique. Nous précisons que selon les souhaits du directeur de la nouvelle structure, nous solliciterons en 2010 un poste d'AI CNRS pour augmenter notre masse critique.

2. « Manque d'ambition ».

Notre groupe est très ambitieux et n'est pas manifestement spécialisé (voir projet STOP ci-dessous). Nos justifications sont les suivantes : nous développons de nouveaux projets, obtenons nos propres financements et écrivons nos propres manuscrits ; le plus récent ayant le plus haut facteur d'impact possible pour les résultats obtenus (5-year IF 14.6). Nous formons également nos étudiants en anglais.

3. « Elargir le contexte biologique du domaine de recherche en évitant de se restreindre prioritairement aux aspects purement structurels ; envisager plus de collaboration avec l'équipe 2 du même département. »

Comme démontré par les projets de recherche détaillés dans le document écrit et la présentation orale, nous élargissons le contexte et le centre biologiques de notre travail en développant des projets (STOP) sur d'autres domaines comme les maladies liées aux défauts de cils. Cependant, et considérant la masse critique actuelle, nous ne pouvons pas travailler sur une multitude de projets sans se disperser inutilement. Les collaborations avec l'équipe « Facteurs de virulence chez les Trypanosomes Africains » est effectivement envisageable dans la mesure où la masse critique le permet, notamment en ce qui concerne la microscopie électronique. Un effort de communication via les réunions de laboratoires plus spécifiques sera cependant effectué.

Nous estimons que nos objectifs à moyen et long terme sont clairs : nous prévoyons de caractériser entièrement les protéines essentielles pour la biogenèse de la poche flagellaire et d'identifier les protéines essentielles de cytosquelette. Les objectifs sont de mieux comprendre certains processus de la biologie du trypanosome et du cytosquelette eucaryote en général et d'identifier de nouvelles cibles contre des trypanosomes.

4. « Pour le département 2 de Parasitologie, le comité a noté que les deux co-directeurs des deux équipes ont encore une expérience jeune dans leur carrière et une production personnelle à améliorer ».

Nous sommes tout à fait d'accord et conscients du fait que la co-directrice de l'équipe doit étoffer sa production notamment en termes de dernier auteur. Cependant nous maintenons que son positionnement comme « directrice ajointe » est important pour les raisons suivantes : elle est à l'origine ainsi que la co-ordinatrice des financements ANR Blanc 2009-2012 et PEPS 2009 ; elle est à l'initiative et la directrice du projet « nouvelles » protéines STOP qui implique la direction d'un Maître de Conférence (25%), d'un M2 et possiblement d'une thèse 2011-

2013 ; elle est à l'initiative et la responsable de collaborations externes au département ; elle est très fortement impliquées dans l'organisation scientifique et pratique de l'équipe. Toutes ces activités relèvent précisément d'une fonction de direction d'équipe. Enfin, un positionnement comme adjointe permet une formation à la direction d'équipe nécessaire au développement de sa carrière professionnelle.

Département 2- Equipe 2 : Facteurs de virulence chez les Trypanosomes Africains

Responsable : M. T. BALTZ, Mme V. COUSTOU-LINARES.

Réponses à l'évaluation AERES

1. Equipe 2 « Facteurs de virulence chez les Trypanosomes Africains »,

La co-responsable de l'équipe a toute ma confiance ainsi que celle du directeur actuel pour en assurer la succession. En effet, alors que dans le rapport il n'est fait état que de 3 publications, sa production scientifique est plus qu'honorable : 9 articles depuis 2005 dont comme premier auteur 3 J. Biol. Chem. et comme co-premier 2 Plos Negl. Trop. Dis., ainsi que 2 brevets sur ses travaux récents.

Par ailleurs, depuis son arrivée (mai 2007) elle s'est totalement impliquée dans la direction d'une partie des projets de recherche (groupe formé d'un technicien, d'un étudiant en thèse et un Master 2) et grâce à son dynamisme et sa persévérance elle a levé un verrou méthodologique décisif, dont l'importance a été relevée dans le rapport, permettant maintenant, grâce à des outils de génétique reverse d'étudier un parasite majeur du bétail en Afrique : article dans Plos. Negl. Trop. Dis. du 2 mars 2010 Cette percée scientifique ouvre la voie aux nouveaux projets présentés lors de l'évaluation. Ceux-ci pourront être menés à bien grâce à l'arrivée récente dans le groupe d'un Maitre de conférences (septembre 2009) et d'un Assistant Ingénieur (décembre 2009).

2. La concrétisation d'une partie de ces projets permettra à ce groupe d'accéder à d'autres financements et leur recentrage se fera en fonction de leur évolution. Le groupe bénéficie déjà depuis 2 ans de financements par un industriel leader dans les trypanocides et des discussions sont en cours pour participer à un projet très ambitieux sur les trypanosomoses animales financé par GALVmed et impliquant des laboratoires du nord, 1 industriel et des laboratoires du sud).

Département 2- Equipe 2 : Pathogénicité de Candida

Responsable : M. T. Noël, Mme I. ACCOCEBERRY

Réponses à l'évaluation AERES

Dont acte. L'équipe « Candida et Pathogénicité » va continuer les efforts engagés pour améliorer sa production scientifique au plan qualitatif et sa visibilité internationale au cours du prochain contrat, notamment par l'intermédiaire de collaborations internationales.

Département 3- Equipe 1 : Variabilité génomique du VIH

Responsable : M.H. FLEURY

Réponses à l'évaluation AERES

1. La commission AERES a émis des doutes généraux sur les divers sujets « Le projet est trop dispersé (eu égard aux missions de soins et d'enseignement que doivent également exercer les membres de la formation) et trop superficiel. ».

Nous regrettons de n'avoir su clarifier les liens qui unissent les différents thèmes de recherche, montrer la congruence entre les projets et la faisabilité des projets envisagés.

De façon générale, notre équipe fait le lien entre la recherche fondamentale et le CHU. Nos obligations au CHU ne permettent certainement pas un travail à plein temps en recherche fondamentale. Conscients de ce problème, nous avons proposé des projets en collaboration avec les autres équipes de l'Unité. De plus, certains membres de notre équipe participent déjà activement à la recherche fondamentale dans les laboratoires des autres équipes. Notre objectif de rapprochement de la recherche fondamentale dans les différents domaines sera atteint également en attirant de nouveaux chercheurs (par ex. post-doctorant financé en collaboration CNRS - CHU ; étudiants en thèses). L'expertise dans le domaine médical sera assurée par les membres de notre équipe, alors que l'expertise des techniques sera assurée par les autres équipes de notre nouvelle Unité, de façon complémentaire et synergique.

En ce qui concerne les axes, nous nous situons clairement, comme l'a relevé la commission, dans les enjeux scientifiques de l'INSERM.

- Les infections virales chroniques et la multirésistance aux anti-infectieux sont de façon évidente représentées par nos projets sur le VIH et le VHB. Des recherches sont poursuivies en collaboration avec les pays du Sud, un autre axe de l'INSERM.

- L'axe Infections liées aux soins est représenté par la recherche sur le CMV et l'Adenovirus, d'autant plus que ces infections surviennent chez des patients bénéficiant d'une transplantation.

En ce qui concerne les techniques communes, la diversité, supposée trop considérable, mérite d'être réévaluée :

<u>La recherche sur le VIH comporte :</u>

<u>Volet 1</u> / VIH: Epidémiologie moléculaire du VIH et résistance aux antirétroviraux chez des sujets naïfs ou traités dans les pays du Sud. Le laboratoire a été agréé par l'OMS comme un des 7 laboratoires spécialisés dans le monde pour la résistance du VIH aux antirétroviraux (dans le cadre du réseau HIVResNet). Les activités liées avec des pays du sud sont une extension internationale d'un savoir faire au niveau séquence et résistance avec transfert de technologie dans les pays du sud reposant sur la formation des scientifiques en stage à Bordeaux. Cette activité va être approfondie au niveau du fonctionnement des enzymes de virus non-B en particulier l'intégrase profitant de notre interaction avec le groupe correspondant de l'unité.

<u>Volet 2</u> / VIH: Résistance du VIH aux antirétroviraux en France et en Europe. Cette activité est réalisée via l'ANRS, des cohortes Européennes (Chain) ou des initiatives locales généralement en relation avec l'ISPED - Bordeaux2.

Ces études reposent principalement sur du séquençage et de l'analyse statistique, de même qu'une partie du projet HBV. Ce dernier (voir ci-dessous) prend place au sein de la nouvelle AC33 de l'ANRS, centre sur le développement de la résistance du HBV. Les interactions avec l'ISPED sont bien établies pour le VIH et les expertises facilement transposables sur le VHB. Vu que le projet sur le VHB est plus focalisé (voir en-dessous), le travail additionnel sera supportable pour notre équipe.

<u>Volet 3</u> / VIH: Si les travaux précédents sont des travaux d'épidémiologie moléculaire, notre effort actuel, conforté par notre intégration au sein de la nouvelle unité, porte sur l'étude du fonctionnement de l'intégrase VIH-1 *in vitro* ; les mutations identifiées chez des patients en échec d'inhibiteur d'intégrase sont introduites dans une intégrase de sous type B et les caractéristiques fonctionnelles des intégrases B mutée et sauvage sont comparées. Ce projet est l'extension logique de la recherche épidémiologique et est réalisé en collaboration avec le groupe "Réplication et

expression génétique des génomes eucaryotes, bactériens et viraux", avec participation d'un de nos chercheurs pour 50% de son temps.

La recherche sur le VHB :

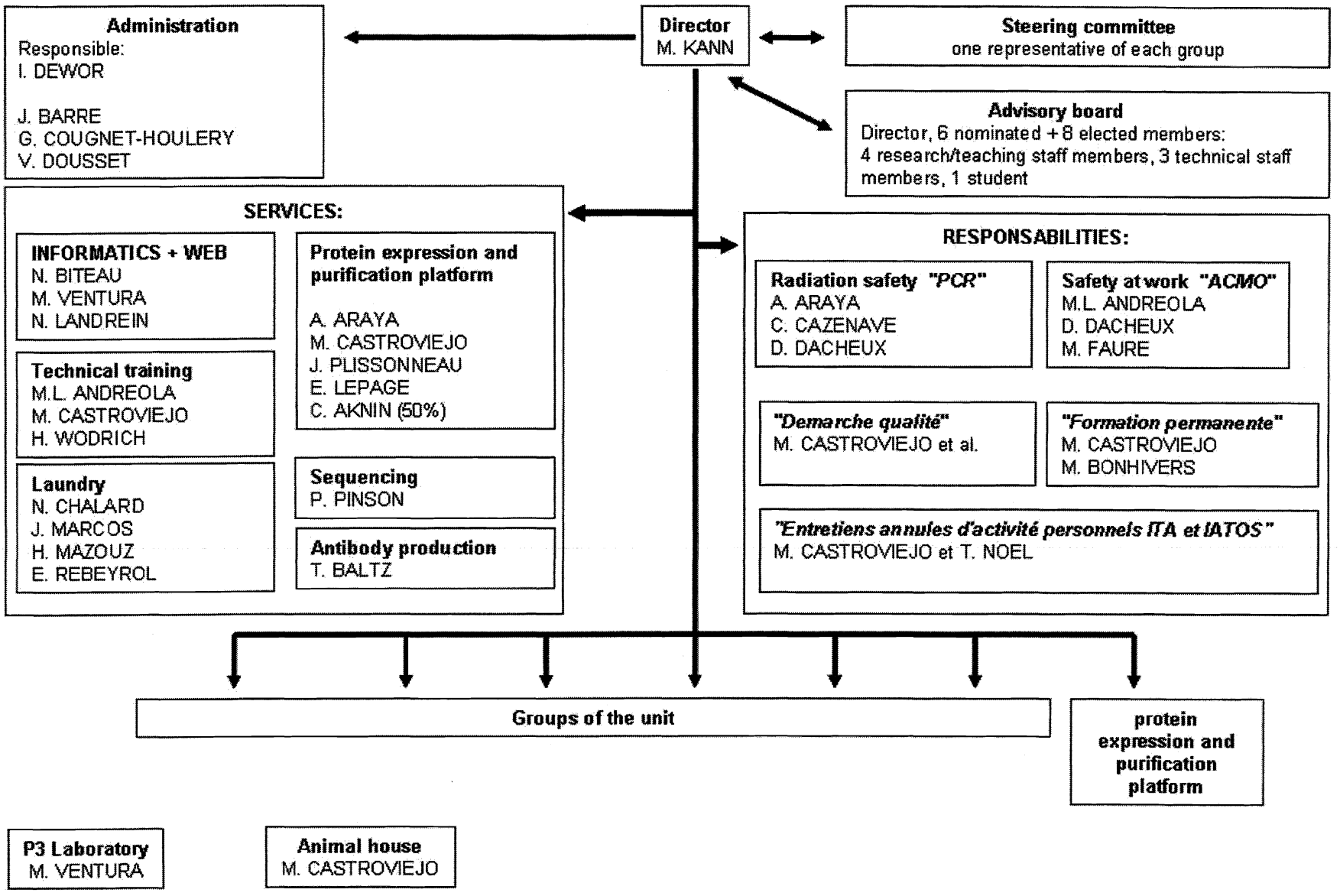
Il s'agit d'une activité clinique qui vient en appui des activités plus fondamentales de M Kann. Cette recherche bénéficie d'un financement de l'ANRS et un post-doctorant travaille entre l'équipe Kann et Pascale Trimoulet au laboratoire de Virologie. Nous avons pour perspective de participer à un projet de l'AC33 ANRS assurant un recrutement multicentrique de VHB pour séquençage complet du génome et établissement d'une base de données permettant potentiellement de définir des mutations nouvelles (notamment au niveau de la protéine core) en rapport avec la charge virale et la résistance aux antiviraux. Comme indiqué ci-dessus, ces travaux font appel aux mêmes méthodes épidémiologiques et expertises que pour les projets VIH.

La recherche sur HCMV et Adénovirus :

Les études menées sur le Cytomégalovirus humain (HCMV) depuis 2004, sont justifiées par l'importance de cet agent en transplantation et greffe. Le suivi du CMV chez des patients transplantés a montré que le virus pouvait présenter une évolution génomique avec des recombinaisons et l'émergence de quasi-espèces. Ceci a amené à l'étude potentielle de la variabilité génomique de gènes viraux codant des protéines considérées comme immuno-modulatrices. Le choix s'est porté sur l'UL40 et, dans le cadre de la nouvelle unité et avec le support de la plateforme protéique, le but du projet est d'exprimer la protéine, obtenir des anticorps monoclonaux afin de réaliser une analyse biochimique puis déterminer sa localisation cellulaire. Avec l'arrivée de H. Wodrich dans l'Unité, un pont est tendu entre ses activités moléculaires et des applications cliniques autour des Adénovirus chez les patients greffés ; la protéine pVI de l'Adénovirus semble être un facteur majeur de virulence ; nous envisageons de décrire la variabilité du gène pVI par séquençage chez des patients receveurs d'allogreffe de moelle infectés, quantifier l'ADN viral dans des prélèvements cliniques et rechercher un lien entre le génotype viral, la séquence pVI et l'évolution clinique. Pour ce projet, nous avons obtenu un financement de l'IFR 66.

En collaboration avec H. Wodrich, nous analyserons l'impact des mutations observées sur le gène pVI en utilisant des méthodes de biologie cellulaire, y compris le clonage en BAC. Il est important de noter que les techniques sont identiques à celles qui peuvent être utilisées pour le CMV. Nous nous attendons ainsi à ce que chacun des deux projets progresse plus rapidement qu'auparavant. L'analyse moléculaire sera assurée par un nouveau post doctorant, qui sera recruté sur un projet commun CNRS - CHU.

Annexe 1 : nouvelle structure de MFP



Annexe 2 : Nouvel organigramme de MFP

Microbiologie Fondamentale et Pathogénicité (MFP)

Directeur : Michael KANN

Group 1: Replication and mobility of viral and bacterial genomes – new therapeutic strategies.
Responsible: Marie-Line ANDREOLA, Michel VENTURA

Marie Line ANDREOLA	CNRS	DR2
Thérèse ASTIER-GIN	INSERM	CR1
Michel VENTURA	CNRS	CR1
Vincent PARISSI	CNRS	CR2
Claudine QUENTIN-NOURY	Université Bordeaux 2	PR 1
Corinne ARPIN	Université Bordeaux 2	MC
Véronique DUBOIS	Université Bordeaux 2	MC
Christina CALMELS	CNRS	Tce
Catherine ANDRE	Université Bordeaux 2	AJT
Laure COULANGE	Université Bordeaux 2	AJT
Neveen AHMED		PhD student (Egyptian grant)
Ophélie COSNEFROY		PhD student (Ministerial grant «MENRT»)
Gaëlle CHOGNARD		PhD student (Ministerial grant «MENRT»)
Neveen AHMED		PhD student (Egyptian grant) Egypte)
Paul LESBAT		PhD student (Ministerial grant «MENRT»)

Group 2: Cell biology of viral infections.
Responsible: Michael KANN, Harald WODRICH

Michael KANN	Université Bordeaux 2	PR1
Christian CAZENAVE	CNRS	CR1
Harald WODRICH	INSERM	CR1
Sébastien LAINE	Université Bordeaux 2	MC
Fabienne RAYNE	Université Toulouse	MC (presently detached for research by the University of Toulouse; exchange in progress)
Cindy AKNIN	CNRS	Tcn (50 %)
Jessica RAGUES	CNRS	Tcn
Aurélia CASSANY		Postdoc (ANRS)
Aurélie DEROUBAIX		PhD student (Franco-German grant)
Ruben MARTINEZ		PhD student (Ministerial grant «MENRT»))

Group 3 : Variability of viral genomes.
Responsible : Hervé Fleury

Hervé FLEURY	Université Bordeaux 2	PU-PH
Marie-Edith LAFON	Université Bordeaux 2	PU-PH
Isabelle GARRIGUE	Université Bordeaux 2	MC-PH
Bernard MASQUELIER	CHU	PH
Pascale TRIMOULET	CHU	PH
Anne-Cécile JEANNOT	CHU	AHU
Sandrine REIGADAS	CHU	AHU
Loic RONCIN	CHU	AHU
Patricia PINSON	Université Bordeaux 2	IE
Jacques BARRERE	INSERM	IE
Marie-Héléne SCHRIVE	Université Bordeaux 2	AI
Muriel FAURE	Université Bordeaux 2	Tcn
Evelyne REBEYROL	Université Bordeaux 2	AGT

Retirement until 2014

Group 4: Cytoskeleton biogenesis of Trypanosomes.
Responsibles: Derrick ROBINSON, Mélanie BONHIVERS

Derrick ROBINSON	CNRS	DR2
Mélanie BONHIVERS	CNRS	CR1
Denis DACHEUX	IPB	MC
Nicolas LANDREIN	CNRS	Tcn
Annelise SAHIN	CNRS	Postdoc ANR Blanc
Célia FLORIMOND		PhD student (Bourse Région-Martinique)

Group 5 : Virulence and pathogenesis factors of African Trypanosomes.
Responsibles: Théo BALTZ, Virginie COUSTEAU-LINARES

Théo BALTZ	Université Bordeaux 2	PRCE
Virginie COUSTOU-LINARES	CNRS	CR1
Loïc RIVIERE	Université Bordeaux 2	MC
Nicolas BITEAU	Université Bordeaux 2	IR
Corinne ASENCIO	CNRS	AI
Nicolas PLAZOLLES	CNRS	Tcn
Magali THONNUS	CNRS	Tcn
Fabien GUEGAN		PhD student (Ministerial grant «MENRT»)
Davita PILLAY		PhD student (University of Natal South Africa)

Group 6 : Pathogenicity of Candida.
Responsible : Thierry NOËL, Isabelle ACCOCEBERRY

Thierry NOEL	Université Bordeaux 2	PR2
Isabelle ACCOCEBERRY	Université Bordeaux 2	MC-PH
Karine DEMENTHON	Université Bordeaux 2	MC
Valérie FITTON-OUHABI	Université Bordeaux 2	AGT
Frédéric GABRIEL		PhD student
Sofiane ELKIRAT CHATEL		PhD student (Ministerial grant «MENRT»)

Platform: Protein expression and purification.
Responsible: Alejandro ARAYA, Michel CASTROVIEJO

Alexandre ARAYA	CNRS	DR2
Michel CASTROVIEJO	CNRS	DR2
Jacqueline PLISSONNEAU	CNRS	AI
Evelyne LEPAGE	CNRS	Tce
Cindy AKNIN	CNRS	Tcn (50 %)

Researchers or teachers with not yet determined affiliation:

Dominique BEGU	CNRS	CR1
Patricia LAQUEL	CNRS	CR1
Gérard BARROSO	Université Bordeaux 2	MC

associated teachers without research obligations:

Françoise TESSIER	Université Bordeaux 2	MC
Jean Pierre BENEDETTO	Université Bordeaux 2	MC

LAUNDRY SERVICES

Nathalie CHALARD	CNRS	AJT
Jacqueline MARCOS	Université Bordeaux 2	AJT
Hamid MAZOUZ	Université Bordeaux 2	AJT

ADMINISTRATION

Isabelle DEWOR *Responsible*	CNRS	AI
Josiane BARRE *Secrétaire-Gestionnaire*	Université Bordeaux 2	CDI (50%)
Geneviève COUGNET-HOULERY *Secrétaire-Gestionnaire*	Université Bordeaux 2	AJT
Valérie DOUSSET *Secrétaire-Gestionnaire*	Université Bordeaux 2	AJT (50%)

Annexe 3

Nouvelle organisation des réunions de travail

Sujets des réunions de travail et liens avec d'autres membres/équipes de l'unité

(entre parenthèse nom du responsable – l'ensemble du personnel devra y participer)

Group 1: Replication and mobility of viral and bacterial genomes – new therapeutic strategies.

Localisation and cellular compartments	⇒	Group 2 Cell biology of viral infections
Protein purification	⇒	Platform
Synthesis of viral nucleic acids	⇒	Group 3 Variability of viral genomes (H. Fleuy)
Pathogenicity of HIV, HCV	⇒	Group 3 Variability of viral genomes (H. Fleuy)
HIV	⇒	Group 3 Variability of viral genomes (H. Fleuy)
HCV	⇒	Group 3 Variability of viral genomes (P. Trimoulet)

Group 2: Cell biology of viral infections.

HBV	⇒	Group 3 Variability of viral genomes, evtl. Platform (P. Trimoulet)
Adenovirus	⇒	Group 3 Variability of viral genomes, evtl Platform (M.E. Lafon, I. Garrigue)
Parvovirus	⇒	Group 1 Replication and mobility of genomes (V. Parissi, M.L. Andréola)
Nuclear import	⇒	Group 1 Replication and mobility of genomes (V. Parissi, M.L. Andréola)
Conversion of nuclear HBV DNA	⇒	Group 1 Replication and mobility of genomes, Platform (V. Parissi, C. Arpin)
Capsid stability	⇒	Platform
Cytoskeleteton	⇒	Group 4 Cytoskeleton biogenesis of Trypanosomes.
Endocytosis/ immune response upon viral antry	⇒	Group 6 Pathogenicity of Candida, group Group 5 Virulence and pathogenesis factors...

Group 3: Variability of viral genomes.

HIV integrase and resistance	⇒	Group 1 Replication and mobility of genomes (V. Parissi, M.L. Andréola)
HBV and polymorphism	⇒	Group 2 Cell biology of viral infections (M. Kann)
HCV epidemiology	⇒	Group 1 Replication and mobility of genomes (M. Ventura)
CMV and adenoviruses	⇒	Group 2 Cell biology of viral infections (H. Wodrich, M. Kann)

Group 4: Cytoskeleton biogenesis of Trypanosomes.

Cytoskeleteton	⇒	Group 2 Cell biology of viral infections (H. Wodrich, M. Kann) Group 5 Virulence and pathogenesis factors...
Imaging	⇒	Group 2 Cell biology of viral infections (M. Kann)

Group 5: Virulence and pathogenesis factors of African Trypanosomes.

Endocytosis	⇒	Group 4 Cytoskeleton biogenesis of Trypanosomes.
Membrane proteins	⇒	Group 4 Cytoskeleton biogenesis of Trypanosomes.
Imaging (in animals)	⇒	Group 2 Cell biology of viral infections (H. Wodrich, M. Kann)
Recombinant proteins	⇒	all groups and platform

Group 6: Pathogenicity of Candida.

Endocytosis	⇒	Group 4 Cytoskeleton biogenesis of Trypanosomes. Group 2 Cell biology of viral infections (H. Wodrich) Group 5 Virulence and pathogenesis factors...

Platform: Protein expression and purification.

The platform organises regular seminars with external speakers on technical approaches

Annexe 4 : résumé des erreurs de faits

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

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	18	18
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	13	13
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	5	5
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	22,5	22 22,5
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0 2,5	0 0,5
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	10 13	4
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	19 21	19

Les corrections sont marquées en jaune.

2. Financements qui n'ont pas été pris en compte par le comité :

2.1. Équipe «Réplication et expression génétique chez les mitochondries »

- Projet européen n°037760 HIV ResInh
- Contrat 1020930 et 7020930 du FONDECYT-Chili
- ANPCyT 01-11265 et 01-13432 du CONYCET-Argentine
- PICT 00614. SECyT-CONyCET, Argentine
- PICS 2179 et PICS 3641 du CNRS

2.2. Équipe « Réplication et expression génétique des génomes eucaryotes, bactériens et viraux »

Le comité a identifié : « La nécessité d'augmenter les demandes de financements notamment dans le domaine du VIH-1 ». Le comité n'a pas pris en compte les contrats ci-dessous :

2004-2006	ANRS HIV (AO-2004)
2006	IFR66
2006-2008	ANRS HIV (AO 2006)
2008	Sidaction
2008-2010	ANRS HIV (AO-2008)
2010-2012	HIV/Région Centre