



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur
l'unité :

Neurobiologie des interactions Cellulaires et

Neurophysiopathologie

sous tutelle des

établissements et organismes :

Université Aix-Marseille 2

CNRS

Février 2011



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Neurobiologie des interactions Cellulaires et
Neurophysiopathologie

sous tutelle des
établissements et organismes :

Université Aix-Marseille 2

CNRS

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Février 2011



Unité

Nom de l'unité : Neurobiologie des interactions Cellulaires et Neurophysiopathologie

Label demandé : UMR CNRS

N° si renouvellement : 6184

Nom du directeur : M. Michel KHRESTCHATISKY

Membres du comité d'experts

Président :

M. Charles DUYCKAERTS, UPMC, Paris

Experts :

M. Antonino CATTANEO, European Brain Research Institute, Rome, Italie

Mme Laure RONDI-REIGH, UPMC, Paris

M. Alain TREMBLEAU, UPMC, Paris

Mme Isabelle DUSART, UPMC, Paris, au titre du CNU

M. Clément LENA, ENS, Paris, au titre du CoNRS

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Christian GIAUME

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

M. Jean Louis MEGE, Université Aix-Marseille 2

M. Charles OLIVER, Université Aix-Marseille 2



Rapport

1 • Introduction

La visite de l'Unité a eu lieu le 1er février 2011 dans les locaux de l'unité qui sont situés dans le site Nord de l'université d'Aix-Marseille. Le directeur de l'unité et chacun des 4 chefs d'équipe ont présenté leur bilan et leurs projets. Le comité a visité les locaux du site Nord. Il s'est séparé en 3 groupes pour rencontrer les chercheurs (en l'absence des chefs d'équipe), les étudiants doctorants et les post-doctorants, le personnel administratif et les ITA.

Le comité de visite a également rencontré les représentants de l'université.

Le directeur de l'unité a été interrogé à huis clos sur certaines questions spécifiques.

Un des DR de l'équipe 1 avait fait part, par courrier électronique, de sa volonté de ne pas figurer à l'organigramme du nouveau projet. Présent sur le site, il a expliqué qu'aucun des 4 projets qu'il avait présentés aux différents organismes de financement n'avait été sélectionné et qu'il préférerait exercer son expertise, centrée sur la virologie, dans un projet hospitalier de recherche clinique (PHRC). Un CR2 quitte avec lui le profil de l'unité ainsi qu'un professeur étranger en disponibilité.

L'unité est issue d'une Formation de Recherche en Evolution (FRE), créée en 2002. L'UMR a été créée en 2004 et a été évaluée en 2008. Elle était localisée sur le site de La Timone de 2002 à 2005. Elle a rejoint le site Nord de la Faculté de Médecine en 2005. Le laboratoire s'étend sur une surface de 600 m², insuffisante pour abriter l'unité dans des conditions satisfaisantes. Une tentative de regroupement géographique avec l'équipe 4 du projet actuel, située quant à elle sur le site Saint Charles, n'a pas abouti. Cette équipe reste donc séparée du reste de l'unité dans le nouveau projet. Des plateformes d'imagerie et de protéomique, une animalerie sont disponibles à l'IFR localisée sur le site de l'hôpital Nord. L'IFR est appelée à disparaître mais l'accessibilité aux équipements restera garanti.

L'UMR comprend une quarantaine de personnes dont 11 chercheurs, 3 post doctorants, 9 ITA. Le budget récurrent du CNRS est d'environ 54 K€, celui de l'Université est d'environ 25 K€ (près de 20 K€ seront utilisés cette année pour financer les allocations de stage). L'unité collecte, en moyenne, 500 K€ de contrats par an (issus de 4 ANR, 2 IRG, un projet COST, un financement FEDER et des financements de différentes fondations). La moitié de cette somme est partagée par l'UMR ('pot commun'). Cinq pourcent sont destinés à l'IFR. Le laboratoire est à l'origine d'une start-up (Vect-Horus) sur le thème de la vectorisation d'agents thérapeutiques à travers la barrière hémato-encéphalique. La société comprend une dizaine de salariés. Son activité, initialement très imbriquée avec celle du laboratoire, est en cours d'individualisation.

Le projet comprend 4 équipes. Comme nous l'avons signalé, trois sont sur le site, la quatrième (Neurobiologie des processus Mnésiques) souhaite rejoindre au moins administrativement l'UMR 6184.



- Effectifs de l'unité :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	3	5
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	9	9
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaire 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	6 (dont 2 Vect-Horus)	6 (dont 2 Vect-Horus)
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	6	9
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	11 (dont 7 Vect-Horus)	13 (dont 7 Vect-Horus)
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	11	10
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	8	11

2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global sur l'unité:

L'unité a, en moyenne, une bonne production scientifique, à laquelle il manque quelques publications de haut niveau qui rendraient le groupe plus visible tant en France qu'à l'étranger. La cause principale de ce défaut de rayonnement est probablement la dispersion thématique, elle-même encouragée par le financement par projets. Les thèmes sont conditionnés par les financements. La volonté du directeur d'unité de laisser une pleine liberté à ses équipes est louable mais un équilibre est peut être à trouver entre une stratégie trop dirigiste et un éclatement des questions scientifiques abordées.

- Points forts et opportunités :

L'UMR a réussi à obtenir le financement de nombreux projets, à attirer des étudiants, à mettre en place une structure propice à la recherche, où les talents peuvent se développer librement. Le directeur de l'unité insufflé un esprit d'équipe; les chercheurs, le personnel administratif et les ITA ont le sentiment de vivre une aventure commune. Ils ont exprimé aux membres de la commission, à de nombreuses reprises durant la visite, leur volonté de poursuivre leur projet dans le cadre de l'unité. Le développement d'une société privée a aussi contribué à favoriser une recherche appliquée répondant à des critères de qualité stricts.



- Points à améliorer et risques :

La liberté thématique provoque une dispersion des centres d'intérêt : il s'agit de trouver un équilibre entre le souci de cohérence et le désir d'innover. Aujourd'hui, l'exploration de nouveaux champs de recherche mobilise peut-être une partie trop importante des ressources. Le risque est d'entreprendre des projets avec une base logistique sous-dimensionnée sur des thématiques pour lesquelles les équipes ne disposent d'aucune visibilité internationale, ce qui complique l'établissement de collaborations et la publication des résultats. Le partage des ressources est certainement un point fort de l'unité car il renforce l'esprit d'équipe mais il peut aussi augmenter de façon trop importante la tolérance aux projets improductifs qui ne seraient pas maintenus dans un environnement plus dirigiste.

- Recommandations:

Un effort visant à augmenter la cohérence thématique est nécessaire, en exerçant une sélection plus forte des projets soutenus. Les financements acquis devraient permettre d'augmenter de façon significative la qualité des revues où sont publiés les articles de l'unité. Les chercheurs devraient entreprendre une réflexion collective autour du directeur du laboratoire afin d'améliorer la stratégie de l'unité et de concentrer les ressources sur un petit nombre de projets à plus fort potentiel dans le but d'affermir la visibilité du laboratoire au niveau international.

- Données de production :

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	11*
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	0.6**
A3 : Taux de producteurs de l'unité [A1/ (N1+N2)]	1 (ou 0.82)*
A4 : Nombre d'HDR soutenues (cf. Formulaire 2.10 du dossier de l'unité)	1
A5 : Nombre de thèses soutenues (cf. Formulaire 2.9 du dossier de l'unité)	10

*Deux chercheurs n'ont produit qu'un ou deux papiers sur les 4 ans ; leur statut de producteurs repose sur l'appréciation de l'importance de la revue.

** N'ont pas été pris en compte le personnel ingénieur de Vect-Horus qui est producteur, avec 2 brevets déposés et 2 extensions PCT.



3 • Appréciations détaillées :

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

Les recherches portent sur des thèmes multiples, parmi lesquels se dégagent les métallo-protéases, la barrière hémato-encéphalique, les cellules olfactives. Certains thèmes constituent des ressources importantes pour le laboratoire : l'expertise sur *C. elegans* ou les outils d'analyse du comportement de rongeurs figurent parmi ceux-ci. Ces outils profitent aux autres thématiques. La recherche sur la barrière hémato-encéphalique est valorisée par la société privée Vect-Horus, implantée sur le site.

La quantité des publications (69 publications dans des revues de rang A au moment du dépôt du dossier ; 75 aujourd'hui ; 36 dont le premier ou le dernier auteur appartient à l'unité après avoir exclu les thèmes manifestement étrangers à l'unité comme l'orthopédie) est en général satisfaisante à quelques exceptions près : deux chercheurs de l'unité ne répondent pas, ou de façon limite, aux critères de productivité de l'AERES.

Le facteur d'impact des revues dans lesquelles sont publiés les résultats est, en moyenne, trop bas. Les financements obtenus, les jeunes chercheurs récemment arrivés, la synergie entre les équipes doivent permettre d'atteindre des niveaux plus élevés de publication.

Dix thèses ont été soutenues pendant le quadriennal chacune comportant au moins une publication. Un brevet a été déposé.

Les contrats de recherche impliquent tant les organismes publics (ANR, Organismes Européens, DGA) que les organismes privés (LECMA, Société Vect-Horus). Vect-Horus est une société privée travaillant sur la barrière hémato-encéphalique, issue de l'UMR et interagissant de façon durable avec elle.

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

L'UMR est bien intégrée dans son environnement universitaire. Les représentants de l'université ont insisté sur le rôle important que jouait l'unité sur le site. Le comité de visite a insisté sur l'adaptation nécessaire de la politique des ressources humaines au rôle nouveau de l'université : le maintien de l'UMR 6184 sur le campus doit être assorti d'une aide en personnel universitaire -en particulier MCU. Le nombre d'étudiants en M2 et en thèse est important.

Le rayonnement international pourrait être amélioré si la thématique de l'unité était plus focalisée.

La société Vect Horus a reçu le premier prix de la Société Innovante le cadre du concours Cap Innovation de la Région PACA.

Sept chercheurs ont rejoint l'UMR durant le quadriennal, certains de façon transitoire (les 2 chercheurs qui quittent l'équipe 1). Une chercheuse d'origine Italienne, travaillant aux Etats-Unis va être présentée au CNRS. Un jeune chercheur ayant également travaillé aux Etats-Unis a été classé premier sur la liste complémentaire de la commission 30 du CNRS. L'unité jouit donc d'un bon pouvoir d'attractivité.

L'unité a collecté des financements en provenance de diverses sources Internationales : Projet COST de la communauté Européenne, International Reintegration Grants (IRG), Fonds Européen de Développement Régional (FEDER), National MS Society ou nationales : 3 ANR, DGA, Fondations dont l'AFM, LECMA, Alarme et Demain Debout. Les financements sont plutôt abondants au regard du nombre de statutaires.

Le directeur de l'équipe 2 collabore avec un laboratoire Australien et une équipe d'Oxford sur le thème des cellules souches.

L'UMR a créé une SAS, Vect-Horus, destinée à valoriser le résultat de ses recherches sur la barrière hémato-encéphalique. Le laboratoire est à l'origine du dépôt d'un savoir faire auprès de la Collection National de Culture des Microorganismes (CNCM) à des fins exigeant le secret, d'un brevet publié et de son extension PCT (Peptide derivatives and their use as vector-drug conjugates) en co-propriété Vect-Horus/CNRS/Université de la Méditerranée. Une nouvelle demande de brevet a été déposée (Peptide derivatives, their preparation and their uses. Co-propriété Vect-Horus/CNRS/Université de la Méditerranée).



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

L'UMR est organisée comme une pépinière de projets plutôt que comme unité composée d'équipes indépendantes. Ses membres apparaissent satisfaits de cette organisation qui présente l'intérêt de donner aux chercheurs une grande liberté et de leur assurer un soutien efficace en cas de difficultés. Cette organisation tend à promouvoir une certaine dispersion thématique. La communication interne semble excellente.

Chaque équipe se réunit une fois par semaine pour le suivi des projets et la présentation des résultats. L'unité se réunit une fois par semaine. Les décisions collégiales sont prises par le directeur d'unité avec les chefs d'équipe et un IE qui remplit le rôle d'administrateur. Le conseil de laboratoire se réunit 2 fois par an.

Les résultats d'un projet sont présentés par un chercheur ou un séminaire est organisé autour d'un invité. L'UMR invite des chercheurs dans le cadre des lundis de l'IFR Jean Roche.

L'UMR permet l'émergence de nouveaux projets, à la condition qu'ils soient financés, même s'ils sont éloignés des thématiques de l'unité.

L'unité est très impliquée dans l'enseignement (il y a 5 enseignants chercheurs recensés dans le projet). Sur la demande de l'université, elle reçoit de nombreux étudiants (il y avait 9 doctorants au moment du dépôt du dossier).

Le comité de visite a rencontré les chercheurs en l'absence des chefs d'équipe. Ils ont témoigné de la bonne ambiance qui régnait dans l'unité, et des difficultés liées à l'exiguïté des locaux. Ils ont regretté l'échec du regroupement de toute l'unité sur le site Saint-Charles. Ils ont insisté sur la synergie des projets, menés sans souci de la frontière des équipes et faisant appel aux compétences multidisciplinaires de tous. Lors de la rencontre avec les étudiants, ceux-ci ont également fait état de la bonne ambiance du laboratoire et se sont montrés très (trop ?) confiants dans l'avenir. Les ITA et personnels administratifs se sont plaints du manque de personnel titulaire et du sous-effectif. Les techniciens et ingénieurs du site Nord ont insisté sur leur participation à la recherche et apprécient la reconnaissance de leur travail dont témoigne la co-signature habituel.

- **Appréciation sur la stratégie et le projet :**

Le projet scientifique général de l'unité concerne la compréhension et le traitement des maladies neurologiques. Les projets spécifiques des équipes (« dégénérescence et plasticité neurales », « Neurogenèse olfactive et réparation du système nerveux », « Neuroinflammation », « Comportement et processus mnésiques », de nature très multidisciplinaire, s'inscrivent dans ce cadre général.

La variété des thématiques développées a été reconnue trop grande par le directeur d'unité qui s'engage à favoriser une certaine « convergence » des thèmes. La politique d'affectation des moyens (voir plus haut) réserve la moitié des financements obtenus à un « pot commun » permettant l'émergence de nouveaux sujets à risque et le soutien de projets en difficulté. Cette stratégie pourrait être trop favorable à la dispersion thématique, en soutenant des projets peu fructueux ou qui auraient été mieux défendus dans d'autres environnements.

Certains thèmes (comme celui de l'empreinte olfactive chez *C. Elegans* ou des cellules souches olfactives chez l'homme) sont très originaux. L'UMR souhaite développer comme nouveau thème fédérateur la maladie d'Alzheimer et le vieillissement. Ce thème permettrait d'inscrire l'UMR dans le Pôle de Compétitivité Eurobiomed et permettrait de fédérer les équipes dans un projet commun mettant à contribution les savoir-faire de chacune d'entre elles.



4 • Analyse équipe par équipe

Intitulé de l'équipe 1 : Neurobiologie des processus mnésiques

Nom du responsable : M. Santiago RIVERA

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet

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

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'équipe est jeune. Son directeur actuel en a pris la direction il y a 2 ans, après le départ de son prédécesseur à la tête de l'équipe 3. L'équipe 1 s'intéresse essentiellement aux mécanismes de la neurodégénérescence et de la réparation du système nerveux central. L'activité passée s'est distribuée suivant trois axes : rôle des métalloprotéinases et de leurs inhibiteurs dans ces phénomènes, étude de deux protéines liant l'actine (drébrine A et calponine acide) dans la plasticité en conditions physiologiques et pathologiques, et régulation des protéines exoplasmiques. Plusieurs articles ont une thématique virale (appelée à disparaître avec le départ des chercheurs impliqués). Chacun de ces axes a été productif dans les années passées et a mené à plusieurs publications dans des journaux de qualité (J Biol Chem, J Comp Neurol, J Cell Sci, Glia, J Neurosci [review]). L'activité est donc satisfaisante (16 articles dont un des membres de l'équipe est premier ou dernier auteur). Cependant, les thématiques devraient pouvoir donner accès à des supports de facteur d'impact plus élevé. L'absence de telle publication est sans doute en partie imputable à une synergie insuffisante entre les différents axes de l'équipe. Le projet corrige, au moins partiellement, ce défaut.

Le projet est mieux focalisé que l'activité de l'équipe durant les années précédentes, et place l'accent sur les métalloprotéinases et le lien avec la matrice extracellulaire dans un axe fort autour de la neurodégénérescence/neuro-inflammation (maladie d'Alzheimer, traumatisme spinal).



La dispersion thématique de l'équipe devrait être réduite par 1. le départ de deux chercheurs portant le troisième axe de l'équipe, 2. l'accent mis sur le lien entre les protéines du cytosquelette du 2e axe de l'équipe et les metallo-proteinases (ce qui a été déjà entrepris ces dernières années), 3. la participation d'un jeune chercheur (classé 1er sous la barre l'an dernier au concours CNRS) sur un projet Alzheimer/metallo-proteinase et cannabinoïdes. L'implication des metalloproteinases dans la neuro-inflammation/ neuro-dégénérescence est une thématique récente (~10 ans), en plein essor et dont le chef d'équipe est un des pionniers. Le positionnement thématique paraît donc judicieux, même si les perspectives thérapeutiques restent encore lointaines. L'équipe est bien financée, et composée de statutaires peu nombreux mais solides. Le principal risque qui menace cette équipe résulte de sa relativement petite taille (7 personnes dont 2 statutaires) et donc de la dispersion thématique qui pourrait résulter de participations à des projets annexes ou le développement d'axes secondaires de l'équipe -risques dont le chef d'équipe est conscient.

Toutefois, si cet écueil est évité dans les années à venir, le projet devrait pouvoir mener à une meilleure identité et visibilité de l'équipe sur la scène internationale, ainsi qu'à des publications dans des journaux à fort impact (IF>6) nécessaires pour assurer la pérennité de l'équipe.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

L'équipe 1 est une jeune équipe en plein essor, sur une thématique porteuse, avec une expertise scientifique et technique établie. Elle compte peu de statutaires mais a su attirer étudiants et jeunes chercheurs, et elle est insérée dans un réseau de collaborations internes au laboratoire. Sa production scientifique est abondante et de bonne qualité, mais les supports de publication ont un facteur d'impact peu élevé au regard du potentiel de la thématique.

- **Points forts et opportunités :**

La thématique est originale et porteuse avec une véritable expertise locale.

L'équipe est dynamique et bien financée ; elle attire des étudiants et jeunes chercheurs.

- **Points à améliorer et risques :**

Le facteur d'impact des supports de publication doit être amélioré.

Cette meilleure qualité des publications devrait être obtenue en concentrant les ressources autour d'un axe scientifique central et en limitant la dispersion de l'énergie du groupe afin d'atteindre une meilleure visibilité internationale.

- **Recommandations :**

L'établissement de cette jeune équipe sur la scène internationale doit rester un objectif collectif prioritaire. Cet objectif est accessible mais conditionné à une gestion appropriée de ses ressources humaines et à la structuration des projets (et la conception des manuscrits) pour des supports de publications à fort impact.



Intitulé de l'équipe 2 : Plasticité olfactive et réparation du système nerveux

Nom du responsable : M. François FERON

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	1	1
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	3	2
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	0	1
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	0	1
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0.5	1
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	6	4
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	2

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'équipe 2 a développé ses activités selon trois grands axes. Le premier, fondé sur une découverte faite par un chercheur de l'équipe, et publiée dans Science en 2005 (découverte de l'empreinte olfactive chez *C. elegans*), est extrêmement original. On peut toutefois regretter que ce travail n'ait donné lieu, depuis 2005, qu'à une seule et courte publication, sous la forme d'une « correspondance » dans Current Biology. Le second axe s'appuie sur l'identification faite par l'équipe de cellules souches « ecto-mésenchymateuses olfactives » dans la muqueuse olfactive humaine, et vise à développer l'utilisation de ces cellules en thérapie cellulaire. Il s'agit de l'axe le plus productif et prometteur de l'équipe .

Le 3ème axe de recherche consiste à utiliser ces mêmes cellules souches humaines, prélevées chez des patients, en vue d'identifier des anomalies moléculaires caractéristiques de neuropathologies. Cette dernière approche très audacieuse apparaît moins pertinente telle qu'elle a été pratiquée jusqu'à présent notamment pour l'Autisme, au vu de la complexité de la pathologie choisie et du petit nombre de patients utilisés dans l'étude. L'équipe a également travaillé sur le rôle de la vitamine D dans la régénération axonale et dans différentes pathologies dont la sclérose en plaques.

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

Le responsable de l'équipe 2 entretient une collaboration de longue date avec un laboratoire de Brisbane, avec lequel il a notamment développé un essai clinique impliquant l'utilisation de cellules engainantes olfactives dans un protocole de greffe autologue chez des patients paraplégiques. Il est régulièrement invité dans des réunions scientifiques internationales, et a obtenu des contrats de nombreuses fondations. Il est coordinateur de l'ANR AD HOC, obtenue en 2010, pour financer le projet «cellules souches humaines».



- **Appréciation sur le projet :**

Le projet de l'équipe s'inscrit dans la continuité des travaux réalisés dans le passé, et il comporte deux grands volets indépendants sur le plan des questions scientifiques abordées. Le premier, qui a un caractère très fondamental et innovant, porte sur l'analyse des mécanismes moléculaires impliqués dans l'empreinte chez le nématode. Le second, qui est très appliqué, est centré sur les cellules isolées à partir de muqueuse olfactive humaine, qui seront utilisées soit à des fins d'identification de mécanismes pathologiques, soit à des fins de thérapie cellulaire. Le petit nombre de chercheurs et enseignants-chercheurs statutaires de l'équipe (3 seulement suite au départ d'un chercheur CNRS), dont l'activité de certains se partagera entre ces différents volets, pourrait rendre difficile la pleine réalisation de l'ensemble de ces projets. Une autre difficulté est liée au fait que le premier volet des projets de cette équipe (empreinte chez le nématode) n'est pas financé, et que la production de l'équipe sur cette thématique a été très faible durant les 5 dernières années.

L'utilisation de cellules souches humaines comme outils d'identification d'anomalies moléculaires liées à des pathologies du système nerveux est potentiellement très attrayante, même si les cellules souches humaines analysées sont mésenchymateuses par essence et non neurales. Cependant, pour les raisons expliquées plus haut, le choix de l'Autisme comme pathologie, et du gène sur lequel sera décliné cette partie du projet, nous semble critiquable. Le dernier aspect du projet, qui consiste à tester, dans des modèles animaux, le potentiel de cellules engainantes ou souches d'origine humaine, apparaît solide et d'un intérêt majeur. Il s'appuie sur des collaborations internes et externes à l'Unité, qui devraient permettre d'analyser en détail le devenir et l'impact de ces cellules sur les réseaux et leur fonctionnement.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

Le bilan de l'équipe apparaît contrasté, avec d'une part des projets originaux mais peu productifs ou dont la conception n'est pas toujours convaincante, et d'autre part des projets prometteurs et bien financés, comme l'axe « cellules souches olfactives humaines », qui mériteraient un investissement plus fort.

- **Points forts et opportunités :**

La thématique est originale (axe cellules souches olfactives humaines), et le porteur du projet est dynamique,

Le financement de l'axe cellules souches est satisfaisant,

L'équipe a une bonne visibilité internationale,

Elle entretient des liens avec la clinique, et propose de nouvelles perspectives thérapeutiques.

- **Points à améliorer et risques :**

Il faut améliorer l'impact des publications

Si le modèle nématode peut être une richesse pour l'équipe et l'unité dans son ensemble, en tant que modèle puissant d'analyse de mécanismes moléculaires de processus pathologiques par exemple, le développement par cette petite équipe d'un projet fondamental chez le nématode, déconnecté des autres projets ciblés sur les cellules de la muqueuse olfactive humaine, nous semble de nature à disperser ses forces.

- **Recommandations :**

Nous recommandons à l'équipe de recentrer ses activités sur ses points forts, à savoir l'obtention, l'analyse et l'utilisation de cellules humaines prélevées dans la muqueuse olfactive, avec pour objectif d'accéder à des supports de fort impact pour la publication de ses résultats.



Intitulé de l'équipe 3 : BHE et Neuroinflammation

Nom du responsable : M. Michel KHRESTCHATISKY

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	1	1
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	3	3
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	4 (dont 2 Vect-Horus)	3 (dont 2 Vect-Horus)
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)	10,5 (dont 7 Vect-Horus)	10 (dont 7 Vect-Horus)
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	4	2
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	4

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Cette équipe s'intéresse aux relations entre la barrière hémato-encéphalique (BHE) et les processus de neuro-inflammation. Elle est récente : elle a été créée en 2008 consécutivement au départ de José Boucraut. De ce fait, Ses membres et notamment le chef d'équipe ont publié dans des domaines différents mais voisins de ceux de la thématique actuelle de l'équipe. Néanmoins, l'équipe a déjà effectué des percées dans le domaine de la neuro-inflammation, en particulier à l'interface entre recherches clinique et fondamentale. Ils ont démontré une expression plus importante de la protéine TWEAK (TNF-like weak inducer of apoptosis) à la surface cellulaire des monocytes de patients atteints de sclérose en plaques par rapport à des sujets témoins (J leukoc biol, 2009). Ils ont mis en place des modèles de BHE pour étudier l'effet de molécules inflammatoires sur la signalisation des cellules endothéliales. En parallèle, ils ont montré un effet protecteur de la pantéthine sur la BHE dans les affections cérébrales de la malaria (PNAS, 2008). Enfin, grâce à l'appui d'un chercheur postdoctorant, récemment arrivé, l'équipe a démontré le rôle de TXNIP dans les processus d'inflammation et de migration cellulaire (J Cell Sci, 2010). L'équipe a également étudié les moyens d'améliorer le ciblage des médicaments au travers de la barrière sang-cerveau.



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

La visibilité de l'équipe est attestée par un ensemble de points forts :

Le chef d'équipe est invité régulièrement dans des conférences internationales.

L'équipe a attiré un postdoc étranger de haut niveau ayant bénéficié d'un grant Marie-Curie de réintégration (outil permettant aux meilleurs postdocs de revenir travailler dans un laboratoire Européen).

Elle a bénéficié de financements sélectifs et compétitifs (2 ANRs VECtoBAIN and TWEAKing, 1 FEDER, 1 National Multiple Sclerosis Society USA).

Les membres de l'équipe sont très actifs à la fois dans l'établissement de partenariats industriels (société BiogenIdec, USA), mais également cliniques. Certains d'entre eux sont très investis dans l'enseignement.

Ils ont développé des échanges fructueux avec la start-up VECT-HORUS (issue de l'équipe et qui a reçu de nombreux prix).

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet est dans la continuité de ce qui a été développé ces 2 dernières années et vise à mieux comprendre les effets de l'inflammation sur les propriétés des cellules endothéliales. Il comporte plusieurs facettes complémentaires. Il serait probablement judicieux de restreindre le nombre de sous thèmes abordés en se recentrant sur une problématique encore plus spécifique. Les membres actuels de l'équipe possèdent les compétences et les outils nécessaires à la réalisation du projet. Le projet prend toute sa pertinence au regard du coût sociétal des maladies neurodégénératives dans notre société.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

Cette jeune équipe en phase de structuration a néanmoins déjà réalisé des avancées importantes dans le domaine de la neuro-inflammation.

- **Points forts et opportunités :**

La complémentarité des différents acteurs de l'équipe et leur compétence sont des atouts indéniables. L'équipe se pose des questions fondamentales pouvant avoir des perspectives cliniques à long terme. Elle a obtenu les financements pour réaliser son projet.

- **Points à améliorer et risques :**

L'équipe dans son ensemble doit cependant veiller à ce que ses différents membres acquièrent une meilleure reconnaissance internationale. Un moyen d'y arriver est de poursuivre le travail de structuration et de mise en commun de leurs forces pour élever leur niveau de publication.

- **Recommandations :**

Dans ce cadre, un choix sélectif d'une ou deux questions à étudier en profondeur sera décisif. Le potentiel humain, la dynamique du groupe et les moyens financiers sont là, reste à l'équipe de concrétiser.



Intitulé de l'équipe 4 : Neurobiologie des Processus mnésiques

Nom du responsable : M. François ROMAN

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	5	3
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	2	3
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	2	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	2	2
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	1	2
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	4	2
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	3

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Cette équipe est actuellement localisée sur le campus de l'université Saint Charles et souhaite rejoindre le reste du laboratoire lors du prochain quadriennal. Le thème central est la compréhension des mécanismes de la mémoire organisés autour de quatre grands axes: Réorganisation anatomo-fonctionnelle des réseaux neuronaux, modulation pharmacologique des processus mnésiques, plasticité synaptique et glycosylation, thérapie cellulaire de l'amnésie. Un dernier thème sur l'implication des canaux potassium dans les processus mnésiques sera remplacé par une nouvelle thématique sur le rôle de l'olfaction dans l'apprentissage chez l'humain. L'équipe est connue pour avoir développé une tâche de mémoire olfactive utilisable chez la souris, « the olfactory tubing maze ». Elle a publié des articles de bons à très bons niveaux dans des revues de qualité dans leur domaine de recherche (Hippocampus, Neurobiology of Aging, Psychopharmacology, Neurobiology of learning and memory...). En particulier, les chercheurs de l'équipe ont démontré que l'induction et la maintenance d'une Potentialisation à Long Terme (PLT) entraînent l'augmentation de l'expression de STX et PST, deux sialyltransférases majeures (Hippocampus, 2010) ou encore, en collaboration avec un laboratoire italien, que l'activation des récepteurs 5-HT4 par des agonistes spécifiques favorise le développement des pousses dendritiques dans les divers champs neuronaux hippocampiques au cours des processus mnésiques (Neuropsychopharmacology, 2008). L'équipe a également obtenu 1 brevet. Il s'agit donc d'une production de qualité tout à fait satisfaisante. On peut cependant regretter l'absence de journaux à fort impact.



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

La visibilité internationale de cette équipe reste faible, en particulier dans le cadre de congrès internationaux. La participation à ces congrès est généralement limitée à la présentation de posters mais les membres de l'équipe ne font pas état de conférences invitées en dehors d'un contexte national.

Dans sa nouvelle configuration, cette équipe sera constituée de 9 personnes: 3 enseignants chercheurs dont 1 chercheur CR1 qui va rejoindre l'équipe, 2 techniciens à temps partiel, 1 ingénieur CNRS et 2 étudiants en thèse. Elle a su recruter une jeune maître de conférence au cours du quadriennal écoulé ainsi qu'un post-doctorant étranger et plusieurs étudiants.

L'équipe a obtenu plusieurs financements dont deux ANR. Le responsable d'équipe est porteur du projet de l'une de ces deux ANR. Deux des membres seniors de l'équipe s'impliquent dans la structuration de la recherche en participant à de nombreuses instances de décision et d'évaluation locales ou nationales.

Enfin l'équipe a établi une collaboration internationale avec des chercheurs italiens, collaboration qui lui a permis d'accueillir un post-doctorant pendant le quadriennal écoulé et qui s'est traduit par la publication de plusieurs articles dans des revues de bon niveau.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet de recherche est composé de 4 axes thématiques (Processus mnésique et glycobiochimie, Modulation pharmacologique des processus mnésiques, Thérapie cellulaire et amnésies, Apprentissages olfactifs et olfaction clinique), chacun des axes étant porté par un des membres statutaires de l'équipe. Trois dans la continuité et 1 axe nouveau correspondant à l'arrivée d'un nouveau statuaire.

L'équipe réalise depuis de nombreuses années un travail sérieux dans le domaine de la caractérisation des modulations des processus mnésiques. Grâce à des collaborations déjà établies au sein de l'unité de M. Khrestchatsky, cette équipe souhaite renforcer ses thématiques par des approches mécanistiques et développer des procédures d'apprentissage et de mémorisation chez l'humain.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

Il s'agit d'une équipe qui a prouvé sa compétence dans le domaine de la mémoire, en particulier dans le cadre de l'analyse comportementale. L'ouverture vers des thématiques mécanistiques est indispensable pour prétendre à la publication des travaux dans des journaux d'excellent niveau. Compte tenu des charges administratives et d'enseignement incombant aux membres de l'équipe, celle-ci doit veiller à ne pas disperser ses forces. Le principal risque serait un isolement de chacun des membres sur des axes diversifiés. L'interaction avec les autres équipes de l'unité devrait permettre de renforcer les opportunités de publication dans les supports d'excellence et les chances d'obtention de nouveaux financements compétitifs.

- **Points forts et opportunités :**

L'équipe travaille depuis de nombreuses années dans le domaine de la mémoire. Sa nouvelle organisation, recentrée sur deux enseignants chercheurs expérimentés et une jeune maître de conférences, récemment recrutée, constitue les points forts. Son rapprochement avec les autres équipes du laboratoire d'accueil, en particulier sur des approches cellulaires, constitue une opportunité pour augmenter la visibilité des supports de publication.

- **Points à améliorer et risques :**

On peut regretter que le rapprochement thématique envisagé ne se traduise finalement pas par un rapprochement géographique. Cette décision pourrait fragiliser la fertilisation croisée attendue. Le risque majeur est un isolement de chacun des membres sur des axes personnels. En particulier, l'arrivée d'un nouveau membre dans l'équipe ne doit pas nécessairement se traduire par le développement d'un nouveau projet mais plutôt par le renforcement des thématiques existantes.

- **Recommandations :**

L'équipe doit regrouper ses forces autour d'un ou deux axes prioritaires afin d'atteindre une dimension internationale compétitive et s'ouvrir ainsi l'accès à la publication dans des journaux à fort impact.



Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
NICN - NEUROBIOLOGIE DES INTERACTIONS CELLULAIRES ET NEUROPHYSIOPATHOLOGIE	A	A	A+	A	A
PLASTICITÉ OLFACTIVE ET RÉPARATION DU SYSTÈME NERVEUX [KHRESTCHATISKY-FÉRON]	B	B	Non noté	A	B
BHE ET NEUROINFLAMMATION [KHRESTCHATISKY-KHRESTCHATISKY]	A	A+	Non noté	A	A
DÉGÉNÉRESCENCE ET PLASTICITÉ NEURALES [KHRESTCHATISKY-RIVERA]	A	A	Non noté	A+	A
NEUROBIOLOGIE DES PROCESSUS MNÉSQUES [KHRESTCHATISKY-ROMAN]	A	B	Non noté	A	A

C1 Qualité scientifique et production

C2 Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement

C3 Gouvernance et vie du laboratoire

C4 Stratégie et projet scientifique



Statistiques de notes globales par domaines scientifiques (État au 06/05/2011)

Sciences du Vivant et Environnement

Note globale	SVE1_LS1_LS2	SVE1_LS3	SVE1_LS4	SVE1_LS5	SVE1_LS6	SVE1_LS7	SVE2_LS3 *	SVE2_LS8 *	SVE2_LS9 *	Total
A+	7	3	1	4	7	6		2		30
A	27	1	13	20	21	26	2	12	23	145
B	6	1	6	2	8	23	3	3	6	58
C	1					4				5
Non noté	1									1
Total	42	5	20	26	36	59	5	17	29	239
A+	16,7%	60,0%	5,0%	15,4%	19,4%	10,2%		11,8%		12,6%
A	64,3%	20,0%	65,0%	76,9%	58,3%	44,1%	40,0%	70,6%	79,3%	60,7%
B	14,3%	20,0%	30,0%	7,7%	22,2%	39,0%	60,0%	17,6%	20,7%	24,3%
C	2,4%					6,8%				2,1%
Non noté	2,4%									0,4%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

* les résultats SVE2 ne sont pas définitifs au 06/05/2011.

Intitulés des domaines scientifiques

Sciences du Vivant et Environnement

- **SVE1 Biologie, santé**
 - SVE1_LS1 Biologie moléculaire, Biologie structurale, Biochimie
 - SVE1_LS2 Génétique, Génomique, Bioinformatique, Biologie des systèmes
 - SVE1_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement animal
 - SVE1_LS4 Physiologie, Physiopathologie, Endocrinologie
 - SVE1_LS5 Neurosciences
 - SVE1_LS6 Immunologie, Infectiologie
 - SVE1_LS7 Recherche clinique, Santé publique
- **SVE2 Ecologie, environnement**
 - SVE2_LS8 Evolution, Ecologie, Biologie de l'environnement
 - SVE2_LS9 Sciences et technologies du vivant, Biotechnologie
 - SVE2_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement végétal

Objet : Réponse au rapport d'évaluation - S2UR120001632 - NICN - Neurobiologie des Interactions Cellulaires et Neurophysiopathologie - 0131843H - de l'unité NICN - Neurobiologie des Interactions Cellulaires et Neurophysiopathologie

Observations d'Aix-Marseille Université

D'une manière générale, les commentaires et principales critiques et recommandations du Comité AERES rejoignent les faiblesses identifiées dans notre bilan et dans les analyses SWOT, au niveau des équipes, et donc plus globalement au niveau de l'unité.

Cependant que les thématiques transversales de l'UMR n'ont pas été identifiées ou reconnues, ni les efforts majeurs de regroupement autour de ces thématiques au cours des 2 dernières années.

Page 4, premier paragraphe

Il n'a jamais été question de laisser une pleine liberté aux équipes. Les projets développés au laboratoire doivent s'insérer dans les thématiques développées dans l'UMR et qui ont été largement mentionnés dans le bilan, dans le projet et dans les présentations orales. Ces thématiques sont forcément liées et sont transversales. Il s'agit de : **la neurodégénérescence, la neuroinflammation, la plasticité neurale** ; dans une optique de valorisation, indispensable dans la recherche moderne, nous nous intéressons également aux **stratégies thérapeutiques**. Tous les projets développés dans l'UMR s'insèrent dans l'une ou plusieurs de ces thématiques.

Page 7, paragraphe 2 et Page 8, premier paragraphe

L'UMR n'est pas organisée comme une pépinière de projets. C'est une unité composée d'équipes qui ont leur indépendance, et qui pour des raisons d'intérêt scientifique, mais également pratiques, de regroupement de forces et de synergie, collaborent de plus en plus ensemble. L'UMR permet effectivement l'émergence de nouveaux projets, à la condition qu'ils soient financés ou que l'UMR puisse les financer, **et qu'ils correspondent aux thématiques de l'unité** évoquées ci-dessus. L'UMR encourage la créativité scientifique ; les projets très originaux, même risqués, ont effectivement vocation à être soutenus dès

l'instant où ces conditions sont réunies.

Comme évoqué ci-dessus, et consciente que des efforts restent à faire, l'UMR a **déjà** fourni des efforts importants pour qu'effectivement la maladie d'Alzheimer soit un thème fédérateur ; ce thème et ceux associés de la neuroinflammation et des stratégies thérapeutiques **ont déjà permis** d'inscrire l'UMR dans le Pôle de Compétitivité Eurobiomed **et ont déjà permis** de fédérer les équipes dans des projets communs (au minimum 2 équipes de l'UMR associées dans les projets soutenus par l'ANR) mettant à contribution les savoir-faire de chacune d'entre elles. Les projets ANR de l'unité **ont déjà** été labellisés par Eurobiomed.

Page 13, premier paragraphe

Cette recommandation n'est pas en accord avec d'autres affirmations du rapport. Ainsi, page 8, le comité se félicite que le thème « de l'empreinte olfactive chez *C. elegans* est très original » tandis que, page 11, il confirme qu'il s'agit d'un axe de travail « extrêmement original » qui a donné lieu à des publications dans des journaux à fort impact (Science, Current Biology). Il nous semble important, pour dissiper l'idée que le thème « *de l'empreinte olfactive chez C. elegans* » n'est pas en phase avec les projets de l'équipe, et que le projet de l'équipe comporte « 2 grands volets indépendants », que tout au long du **paragraphe 2 de la page 12**, les termes « travaux dans le passé », « l'empreinte chez le nématode », « cellules souches humaines », « cellules engainantes », ou page 13, « projet fondamental chez le nématode », soient complétés ou remplacés respectivement par « sur la **plasticité olfactive** », « empreinte **olfactive** chez le nématode », « cellules souches **olfactives** humaines », « cellules engainantes de la muqueuse **olfactive** », « projet fondamental sur l'empreinte **olfactive** chez le nématode ». Le terme « olfactif » placé à bon escient dans le descriptif de l'équipe 2 (mais aussi celui de l'équipe 4) soulignerait la synergie des travaux sur le tissu nerveux olfactif, avec ses composantes cellulaires, sa plasticité, sa contribution dans des processus comportementaux dans un système intégré (le nématode, équipe 2 mais aussi les rongeurs, équipes 2 et 4), et son potentiel dans la thérapie cellulaire dans les processus pathologiques étudiés par les 4 équipes.

En accord avec les deux autres établissements d'Aix-Marseille

Le Président
de l'Université de la Méditerranée


Yvon BERLAND


Le Vice-président du Conseil Scientifique
de l'Université de la Méditerranée


Pierre CHIAPPETTA