



HAL
open science

Centre de recherche Jean-Pierre Aubert

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Centre de recherche Jean-Pierre Aubert. 2009, Université Lille 2 - Droit et santé. hceres-02032768

HAL Id: hceres-02032768

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032768v1>

Submitted on 20 Feb 2019

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

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



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Centre de Recherche Jean-Pierre Aubert
de l'Université de Lille 2



Mars 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche

Centre de Recherche Jean-Pierre Aubert
de l'Université de Lille 2



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

mars 2009



Rapport d'évaluation

L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Centre de recherche Jean-Pierre AUBERT à Lille (JPARC)

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement : U837

Nom du directeur : M. Pierre FORMSTECHE

Université ou école principale :

Université de Lille 2

Autres établissements et organismes de rattachement :

INSERM

Dates de la visite :

2 et 3 Février 2009



Membres du comité d'évaluation

Président :

M. Jérôme HONNORAT, Université Lyon 1

Experts :

M. François BERGER, CHU de Grenoble Michalon

Mme Diane BRAGUER, Université de la Méditerranée, Marseille

M. Christian BRAMBILLA, Université Joseph FOURNIER, Grenoble,

M. Frederic CHECLER, Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire, Nice

Mme Nicole DEGLON, CEA, laboratoire des maladies neurodégénératives, Orsay

Mme Thérèse DI PAOLO, Université de Laval, Canada

M. Alain ENJALBERT, Universités Aix-Marseille 2 et 3, Marseille

Mme Michele KEDINGER, INSERM, Strasbourg

M. Patrick MICHEL, CRICM, Hôpital de la Salpêtrière, Paris

M. Jean-Noel OCTAVE, Université catholique de Louvain, Belgique

M. Catherine THIEBLEMONT, Université Diderot, Paris 7

Mme Andrée ROBAGLIA-SCHLUPP, Université de la Méditerranée, Marseille

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

M. Christophe DUBOIS, CSS, INSERM

M. Olivier OUDAR, CNU

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Charles DUMONTET

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Régis MATRAN, Université Lille 2

M. Jean Paul DESSAINT, Université Lille 2

Représentante des organismes tutelles de l'unité :

Mme Danielle MURCIANO, INSERM



Rapport d'évaluation

1. Présentation succincte de l'unité

Le centre de recherche Jean-Pierre Aubert (JPARC) a été créé le 1^{er} Janvier 2007 et est donc soumis à une évaluation quadriennale après seulement 24 mois d'existence. Il est composé de 5 équipes de recherche portant sur deux grandes thématiques : les neurosciences (équipes 1 et 2) et la différenciation cellulaire et le cancer (équipes 3, 4 et 5). L'objectif de l'évaluation était de juger le travail scientifique du centre depuis sa création et d'évaluer l'éventuelle création de deux nouvelles équipes dans la thématique neurosciences (équipes 6 et 7).

Le centre est constitué de la fusion de quatre unités Inserm (422, 459, 524 et 560) comprenant :

- 15 chercheurs INSERM ou CNRS
- 47 enseignants-chercheurs dont 40 de l'Université de Lille 2, 3 de l'université de Lille 1, 3 de l'université d'Artois et 1 de l'ULCO
- 6 autres enseignants-chercheurs (PREM, PRARG, PRCE,...)
- 13 post-doctorants
- 36 doctorants
- 46 ingénieurs, techniciens, ou administratifs dont 8 contractuels.
- 55 membres de l'unité ont une HDR et 6 reçoivent la PEDR
- 22 thèses ont été soutenues dans le précédent quadriennal
- Parmi les 62 chercheurs et enseignants-chercheurs statutaires, 59 sont publiants.

2. Déroulement de l'évaluation

L'évaluation s'est déroulée les 2 et 3 Février 2009. L'ensemble du comité a assisté à l'ensemble des présentations et des visites. Dans un premier temps, l'après-midi du 3 Février, le directeur du centre, a fait une présentation orale générale du centre, de ses travaux scientifiques et de son implémentation sur le site du CHRU de Lille et de ses rapports avec les plateformes de l'IMPRT (IFR114) situées sur le même site. Ensuite, les responsables des équipes 5, 4, 3 et 2 ont successivement présenté le bilan et le projet scientifique de chacune de ces équipes. Chaque présentation a fait l'objet d'une discussion avec l'ensemble des membres du comité. Le comité s'est réuni à huis clos dans la soirée pour faire le point sur cette première journée de visite. Le lendemain, les responsables des équipes 1, 6 et 7 ont successivement présenté le bilan et le projet scientifique de leurs équipes. Ces présentations ont été suivies de rencontres successives avec les personnels ITA/IATOS, les étudiants, le comité de direction du centre et les tutelles. Une visite des plateformes en lien avec le centre et des locaux a ensuite été organisée. Le comité s'est ensuite réuni à huis clos pour effectuer une première synthèse de la visite et une évaluation qualitative de chaque équipe suivant les critères définis par l'AERES. Un compte rendu bref a été donné au directeur en fin de journée avant la clôture de la visite. Le rapport a été rédigé ensuite par échanges e-mail.

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

Au moment de l'évaluation par le Comité de l'AERES, le Centre Jean- Pierre AUBERT n'avait que 22 mois d'existence ce qui est une période extrêmement courte pour le regroupement fonctionnel et scientifique de 4 unités Inserm différentes. Néanmoins, de gros efforts de structuration et de mutualisation ont été réalisés, permettant des économies substantielles en moyens matériels et humains. La mutualisation apparaît parfaitement réussie. Il est à noter un très bon soutien des tutelles et une très bonne intégration avec le CHU et l'IFR114. Cette intégration se ressent dans la satisfaction et le bien-être exprimés par le personnel technique et les étudiants du Centre.

Il existe un lien étroit avec d'importantes plateformes techniques de l'IFR114 et il y a eu de vrais efforts de rationalisation avec la création du Centre.



La qualité du management, de l'organisation de la prise en charge des étudiants et de la recherche translationnelle a notamment été soulignée. Le positionnement local et régional est marqué par la participation des différents responsables des équipes de recherche dans le tissu institutionnel et associatif régional. La visibilité nationale est assurée par la labellisation par la ligue contre le cancer de deux équipes du centre et sur le plan européen par la participation à plusieurs contrats (FP6 et FP7). La création d'un site Internet au centre J-P Aubert contribue à la visibilité européenne et internationale.

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Equipe 1 : Maladie d'Alzheimer et tauopathies

L'équipe 1 s'intéresse à l'étude de la dégénérescence neuronale au cours du vieillissement pathologique, plus particulièrement dans la maladie d'Alzheimer et certaines maladies apparentées qui présentent comme trait commun une altération de fonction de la protéine tau, une protéine qui joue un rôle clé dans la stabilité des microtubules et le processus dynamique de transport au niveau du compartiment axonal des cellules neuronales. L'activité antérieure de recherche du groupe et le projet proposé pour les quatre années à venir ont été unanimement reconnus comme très bons. L'équipe 1 a notamment participé à l'élaboration d'un modèle animal original de tauopathie dans lequel le « processing » anormal de tau et l'agrégation qui l'accompagne, conduisent à des déficits cognitifs sans altération des fonctions motrices. Le groupe s'oriente vers l'étude de la corrélation entre altérations de l'épissage du gène de tau et ses conséquences dans le processus dégénératif ainsi que vers la recherche des modulateurs physiologiques ou pathophysiologiques de cette protéine. La recherche de nouveaux biomarqueurs permettant un diagnostic prédictif de la maladie d'Alzheimer est aussi à souligner. Enfin, la dystrophie myotonique de Steinert, une tauopathie d'expression clinique plus hétérogène sera prise comme modèle physiopathologique permettant d'adresser certains aspects spécifiques du projet. Indéniablement, ce groupe a acquis une réputation internationale reflétée par des invitations à de nombreux congrès internationaux sur la maladie d'Alzheimer et une liste de publications conséquente et de très bonne qualité (J Biol Chem ; Am J Pathol ; J Cell Sci ; Neurology). L'équipe 1 se distingue aussi particulièrement par le transfert de technologie, la valorisation socio-économique de ses recherches comme l'atteste le dépôt de plusieurs brevets, la création récente d'une spin-off (AlzProtect) et ses interactions multiples avec l'industrie pharmaceutique. Le groupe a aussi une action de formation vis-à-vis des étudiants et une participation reconnue à une école doctorale en partenariat avec d'autres pays européens. Enfin, le responsable de l'équipe est présent dans de nombreuses organisations et comités scientifiques en tant qu'expert de la maladie d'Alzheimer. En résumé, le comité a unanimement reconnu la qualité et l'excellence de cette équipe.

Nom de l'équipe : Maladie d'Alzheimer et tauopathies

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+

Equipe 2 : Développement et plasticité du cerveau post-natal

L'équipe 2 conduit des recherches très originales centrées sur la plasticité, les interactions neurones-glie et les cellules endothéliales au niveau de l'hypothalamus, ainsi que sur l'effet modulateur sur ces cellules des hormones périphériques impliquées dans les fonctions de reproduction (œstrogènes) ou de nutrition (leptine, insuline).

Par des approches de biologie moléculaire, d'imagerie cellulaire et de physiologie, cette équipe a apporté des résultats très originaux publiés dans de très bons journaux internationaux (Science ; Cell metabolism ; J



Neurosci ; Glia). Elle a mené des collaborations nombreuses au niveau national, européen et international. Ceci a conduit à la création d'un laboratoire international labellisé par l'INSERM avec une équipe californienne.

Suivant les recommandations du comité scientifique international, l'équipe a initié un nouveau projet tirant partie des deux grandes lignes de recherches développées depuis plusieurs années. Ce projet est très pertinent et devrait apporter des informations tout à fait nouvelles sur les mécanismes cellulaires responsables de la sensibilité des noyaux hypothalamiques à des hormones polypeptidiques. Les retombées en terme de santé publique sont évidentes et concernent aussi bien les troubles de la reproduction que l'obésité. Cette équipe est animée par de jeunes chercheurs très dynamiques. Elle devra compenser les départs à la retraite de deux chercheurs. Dans ce cadre, une candidature à une chaire d'excellence d'un chercheur étranger, présent lors de la visite, apparaît comme une perspective très encourageante. Ceci devrait permettre à cette équipe de mener à bien son projet avec dynamisme et en tirant partie de l'environnement scientifique du Centre, notamment de l'IFR 114. Ce projet est très original et concerne des problématiques importantes tant d'un point de vue fondamental que de santé publique.

Nom de l'équipe : Développement et plasticité du cerveau post-natal

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

Equipe 3 : Facteurs de persistance des cellules leucémiques

Le projet de l'équipe 3 est basé sur l'intégration réussie d'une activité fondamentale, focalisée sur la recherche des facteurs permettant une persistance à long terme des cellules leucémiques, et d'une activité hématologique clinique, biologique et cytogénétique. Ceci se traduit très concrètement par une interaction riche et active de multiples partenaires, scientifiques et médicaux, et par la réalisation de projets de recherche structurée sur 2 axes. Le premier, fondamental, est remarquable par son originalité et son innovation, et porte sur la dormance cellulaire à partir d'un modèle leucémique. Ce projet a été valorisé par la réalisation d'un projet libre soutenu par l'Inca. L'autre est basé sur une recherche plus clinique et s'intéresse au rôle de nouveaux gènes dans le pronostic et la progression des hémopathies myéloïdes, à partir des échantillons de patients inclus dans les protocoles cliniques de groupes coopérateurs nationaux référents dans ces pathologies. Ces projets sont associés à un effort soutenu et constant de publications permettant une reconnaissance et une visibilité nationale et internationale incontestable de l'équipe et de son directeur, et à la réalisation de partenariats industriels (Astra Zeneca, Servier). Ceci devrait permettre rapidement d'obtenir une expertise scientifique et un rayonnement politico-médical qui ont été soulignés comme pouvant être améliorés. Le dynamisme de l'équipe associé à une très haute qualité scientifique des projets, notamment de projets innovants, ainsi que le nombre de publications dans de très bons journaux d'hématologie (Blood ; Leukemia ; Cancer Research...) et les recrutements prévus de personnels d'expertise, font de cette équipe l'une des équipes phare dans le centre JPArc. L'équipe est labellisée par la Ligue contre le cancer pour 2007-2009.

Nom de l'équipe : Facteurs de persistance des cellules leucémiques

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+



Equipe 4 : Ciblage moléculaire cellulaire pour le traitement des cancers

L'équipe 4 a une expertise reconnue internationalement dans la pharmacologie des agents anticancéreux ciblant l'ADN. Elle publie dans de bons journaux de cancérologie (Oncogene ; Cancer Res...) et de biologie (Nucleic Acids Res ; J Cell mol Med ; Mol Pharmacol ; Chem Biol). Elle est un partenaire incontesté du milieu industriel pharmaceutique. Elle interagit avec les autres équipes du centre au travers de plusieurs projets qui ont obtenu des financements. Son responsable (et directeur du JPARC) est très impliqué dans des activités pédagogiques, dans des expertises scientifiques et dans l'appui aux politiques publiques. L'intérêt actuel moindre des industriels pour le ciblage de l'ADN a imposé une réorientation thématique de l'équipe avec regroupement vers les mécanismes d'apoptose en regard du métabolisme cellulaire (cible mitochondriale), l'étude du facteur de transcription HoxA9 dont l'activité dépendrait de ligands spécifiques de l'ADN (recherche de preuve de concept) et sur un sujet très innovant et toutefois à risque, la caractérisation des cellules souches et la dormance des cellules dans le mélanome (financement PHRC). A noter l'obtention de 4 contrats Inca dans les 3 dernières années. Ces 3 projets sont conduits par 3 chercheurs d'expérience et partagés avec d'autres membres du Centre. Néanmoins, l'ampleur de ces thématiques nécessiterait un renfort scientifique au cours du prochain quadriennal pour être mené à bien.

Nom de l'équipe : Ciblage moléculaire cellulaire pour le traitement des cancers

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

Equipe 5 : Mucines, différenciation cellulaire et cancérogenèse épithéliales

L'équipe 5 est une équipe pionnière dans le monde des mucines, avec notamment la découverte de MUC4 dès 1991. Elle bénéficie d'une reconnaissance internationale à la fois dans le domaine mucinique au sens large mais également dans l'implication des mucines dans le cancer et l'inflammation, comme en attestent les nombreuses et récurrentes publications dans des journaux généralistes ou leaders de spécialités à fort facteur d'impact (FASEB J ; J Biol Chem ; Oncogene ; J Cell Biol ; Gastroenterology). Ainsi, cette équipe a activement participé à un travail de classification et d'expression des mucines. Ses membres ont été invités à plusieurs congrès internationaux. Après avoir développé ces dernières années les outils technologiques, moléculaires, cellulaires et les modèles animaux adéquats, l'équipe possède désormais toutes les compétences pour déterminer le rôle de MUC4 dans les cancers épithéliaux et proposer ainsi à la fois de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouveaux biomarqueurs pronostiques et/ou diagnostics. Au cours de ces 4 dernières années le travail de cette équipe a été d'identifier les mécanismes sous-jacents à la régulation de l'expression transcriptionnelle et épigénétique et les voies de signalisation de MUC4. L'expression étant augmentée en fonction de la progression tumorale, MUC4 pourrait représenter une cible thérapeutique. Par ailleurs, un aspect intéressant et porteur concerne l'implication possible de la galectine-4 dans l'adressage apical de MUC4 et de ErbB2. La production scientifique et le niveau des publications ont considérablement progressé au cours de cette période. L'équipe 5 a développé des outils originaux et performants permettant l'étude de MUC4 dans les cancers pancréatiques et oesophagiens; il faut souligner la complémentarité de nombreux modèles cellulaires (lignées shRNA) et de modèles animaux : xénogreffes et greffes orthotopiques, mises en œuvre dans l'équipe. Ces études expérimentales étant complétées par des analyses dans des tissus humains faisant appel à la tumorothèque de l'hôpital.

L'équipe bénéficie d'un important réseau de collaborations nationales et internationales et mène une politique active de recrutement de jeunes chercheurs. Elle développe par ailleurs un fort potentiel de transfert vers la clinique et dispose d'un réseau d'interaction fort avec les cliniciens. L'intégration de l'Equipe dans le Centre est excellente, et cette équipe, comme les autres trouve un environnement technologique très favorable et bénéfique. L'équipe est labellisée par la Ligue contre le cancer pour 2008-2010.



Nom de l'équipe : Mucines, différenciation cellulaire et cancérogenèse épithéliales

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

Equipe 6 : Événements moléculaires associés aux stades précoces de la maladie de Parkinson

L'équipe 6, issue d'une équipe d'accueil de l'université Lille 2 demande son rattachement au centre. Elle s'intéresse à l'étiologie et à la physiopathologie des maladies des ganglions de la base, avec un intérêt tout particulier pour la maladie de Parkinson. Les travaux effectués pendant la période écoulée relevaient d'une approche clinique (évaluation de différentes cibles pour la stimulation cérébrale profonde, définition de critères de diagnostic différentiel,...) mais aussi d'une approche fondamentale, avec notamment la caractérisation d'un modèle animal de la maladie de Parkinson. Le projet proposé sur la période 2010-2013 est centré plus spécifiquement sur la caractérisation des événements intervenant au cours des phases précoces du processus dégénératif de la maladie de Parkinson. Il s'agira surtout de mettre en évidence des modifications du transcriptome, en utilisant des cellules sanguines mononuclées périphériques et de voir si ces modifications sont aussi observables dans des modèles animaux pertinents. Les membres du comité de visite ont apprécié de manière unanime le travail effectué par l'équipe 6. L'originalité de la recherche a été jugée très bonne et la productivité scientifique de qualité (Lancet, Annals of Neurology, Neurology) bien que celle-ci montre un fléchissement sur la période 2007-2009, lié au dépôt d'un brevet. La gestion de la banque de matériel biologique et le suivi des cohortes de patients ont été jugés excellents. Les partenariats scientifiques dans le cadre d'études cliniques multicentriques sont aussi jugés de très bonne qualité. Cette recherche est considérée comme émergente avec un fort potentiel de développement. A noter que l'équipe a aussi contribué de façon très significative à la formation de doctorants. Au total, ce groupe se positionne favorablement par rapport aux autres équipes travaillant dans le domaine de la maladie de Parkinson en France. Le sujet proposé est innovant et il devrait permettre l'obtention de résultats originaux et intéressants, notamment dans une optique de diagnostic clinique et de traitement. Le développement de modèle cellulaire (PBMC) et de nouveaux modèles animaux de la maladie de Parkinson nécessiteraient cependant un renforcement de l'équipe par de nouveaux chercheurs permanents afin d'aller au delà d'une analyse de la signature moléculaire proposée dans le projet.

Nom de l'équipe : Événements moléculaires associés aux stades précoces de la maladie de Parkinson

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

Equipe 7 : Maladie d'Alzheimer et pathologies vasculaires

La demande de création de l'équipe 7 intitulée « Alzheimer's disease and vascular pathogenesis », est issue de la fusion de deux équipes universitaires du quadriennal précédent (EA 2691 «early diagnosis and follow-up of vascular and degenerative cognitive disorders» et EA 1046 «pharmacology of neuron death and brain plasticity»). Le projet d'équipe comporte 23 permanents dont 13 Universitaires et 10 praticiens Hospitaliers et 16 non permanents (dont 10 doctorants, 1 post-doc, 1 technicienne). Cette équipe, composée principalement de cliniciens ayant une activité de recherche à temps partiel, possède une large expertise dans l'analyse de cohortes de patients souffrant de pathologies cérébrovasculaires et de la maladie d'Alzheimer ainsi qu'une



expertise de modèles expérimentaux de ces pathologies. Trois axes de recherche sont proposés : 1) Analyse des liens entre les pathologies vasculaires et maladie d'Alzheimer avec une emphase sur l'inflammation vasculaire (impact d'accidents vasculaires cérébraux sur l'occurrence de la maladie d'Alzheimer), 2) l'évaluation du rôle de récepteurs nucléaires (PPAR) comme agents pharmacologiques permettant de moduler ces phénomènes 3) l'analyse de cohortes de patients et le développement de stratégies thérapeutiques.

Si d'un point de vue conceptuel, les thématiques proposées dans le projet de l'équipe 7 sont complémentaires des activités du centre et que des collaborations ont été initiées avec l'équipe 1, le projet scientifique de cette équipe manque cependant d'une hypothèse structurante forte qui permettrait une déclinaison plus lisible du choix des projets et une analyse en profondeur des mécanismes impliqués tirant parti des techniques et savoir-faire en neurosciences disponibles dans le centre. Cette remarque avait déjà été effectuée par le comité d'évaluation international mis en place par le centre JPArC fin 2008 (scientific advisory board 2008). Les membres du comité de visite ont cependant apprécié le travail de restructuration (fusion des deux EA et collaborations avec les équipes du JPArC) effectué durant ces derniers mois et encouragent l'équipe à poursuivre ses réflexions dans le domaine. Un recentrage des thématiques permettrait de renforcer la compétitivité scientifique dans le domaine, le facteur d'impact des publications et la visibilité internationale de l'équipe. D'autre part, si des collaborations avec des équipes du centre sont actuellement mises en place, l'absence de chercheurs statutaires propre à l'équipe 7 reste un handicap important pour cette équipe.

Nom de l'équipe : Maladie d'Alzheimer et pathologies vasculaires

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

5 • Analyse de la vie de l'unité

— Management :

Le fonctionnement du centre est parfaitement organisé avec un directeur, un comité exécutif comprenant l'ensemble des chefs d'équipe, une stratégie parfaitement lisible et l'existence d'un comité international évaluant régulièrement les projets scientifiques du centre.

— Ressources humaines :

Une mutualisation des personnels administratifs et d'une partie des ressources obtenues par contrats a permis de dégager du temps et des moyens pour l'aide à l'écriture des contrats de recherche et la mise en place d'une politique de développement du centre. Ceci se concrétise par l'obtention ou la participation depuis 2006 à 7 contrats ANR, 6 contrats Européens, 5 contrats Inca et plus de 30 contrats associatifs.

Néanmoins, le centre manque encore de chercheurs statutaires, même si les efforts de mutualisation de personnels techniques ont permis d'améliorer la vie scientifique des équipes.

— Communication :

Le centre a fait de gros efforts pour la mise en place d'un site Web qui augmente la visibilité extérieure et le développement d'un système Intranet améliore la communication entre les différents membres du Centre et assure une mise à disposition efficace de tous les documents administratifs et de toutes les procédures de fonctionnement à la fois pour les membres déjà présents et pour les nouveaux membres.



6 • Conclusions

— Points forts :

La mise en place du centre a permis, en moins de 2 ans, une très bonne rationalisation des coûts de la recherche et une mutualisation technique permettant une parfaite implantation sur le site du CHU de Lille et d'assurer des liens efficaces avec les plateformes techniques de l'IFR 114. Il y a eu de gros efforts pour la formation des étudiants. La recherche translationnelle est forte et efficace, illustrée par la création d'une spin-off en lien étroit avec l'équipe 1 (AlzProtesT). Les équipes du centre sont jeunes et dynamiques. Obtention ou participation depuis 2006 à 7 contrats ANR, 6 contrats Européens, 5 contrats Inca et plus de 30 contrats associatifs.

Il existe un très bon soutien des tutelles et une très bonne intégration sur le site. L'existence d'équipes au sein du même centre ayant des thématiques portant sur les phénomènes de cancérogenèse et sur la dégénérescence neuronale apparaît comme un atout important dans le contexte de la recherche actuelle.

— Points à améliorer :

Les liens entre les différentes équipes sont encore un peu faibles et demanderaient à être renforcés car les relations entre développement d'une cellule cancéreuse et dégénérescence neuronale sont une originalité du centre qui doit être poussée, notamment dans l'étude des voies de signalisations communes. Cette thématique de recherche n'est pas encore assez développée.

Chaque équipe manque de chercheurs statutaires et une politique de recrutement dynamique doit être mise en place, de même que la recherche de nouvelles équipes de stature internationale pouvant s'intégrer dans le centre.

La mise en place d'une démarche qualité est également nécessaire, mais il est parfaitement compréhensible qu'en vingt deux mois tous les points n'aient pu être développés.

— Recommandations :

Le centre doit s'attacher, au cours du prochain quadriennal, à travailler sa visibilité internationale et à l'émergence de thématiques communes entre les différentes équipes. Le recrutement de nouveaux chercheurs statutaires de niveau international doit être une des priorités du Centre.

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



Lille, le mardi 31 mars 2009

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

N/Réf. : CS/PMR/SD/09/03/25
V/Réf. : EVAL-0593560Z-S2100012127

Objet : Observations sur le Rapport d'évaluation du Centre de Recherche Jean-Pierre Aubert dirigé par le Professeur Pierre FORMSTECHE

Monsieur le Directeur,

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

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

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

Pr. Christian SERGHERAERT



**Observations de portée générale du Centre de Recherche Jean-Pierre Aubert sur le
rapport d'évaluation de l'AERES le concernant
(2 avril 2009)**

La direction et les chercheurs du Centre de Recherche Jean-Pierre Aubert remercient l'AERES pour le travail d'évaluation du Centre et de ses équipes. Le rapport qui leur a été transmis a suscité les observations suivantes :

Analyse globale de l'unité

La direction du Centre est très sensible au fait que ses efforts de structuration et de mutualisation et la qualité de son management aient été soulignés par le comité de visite. Le soutien remarquable de nos tutelles et la qualité de l'intégration sur le site hospitalier du CHU ont été bien perçus.

Analyse par équipe et par projet

La direction et les chercheurs du Centre ont apprécié la qualité des discussions avec le comité de visite et la pertinence globale de son analyse. Ils regrettent néanmoins que la composition de ce comité ait couvert de manière un peu inégale les différents champs scientifiques abordés par les équipes du Centre. Ceci se traduit par une certaine disparité dans la rédaction des différents rapports spécifiques à chacune des équipes, certains étant beaucoup plus courts et factuels que d'autres, qui ont bénéficié de commentaires plus poussés. De la même manière, l'évaluation de la qualité des publications n'apparaît pas parfaitement homogène: par exemple des journaux comme *Oncogene* et *Cancer Research*, considérés comme les meilleurs journaux de spécialité en cancérologie fondamentale et expérimentale, sont qualifiés de très bons journaux dans l'évaluation des équipes 3 ou 5, mais simplement de bons journaux dans celle de l'équipe 4.

1



Equipe 1 :

Le comité comportait des experts incontestés du champ scientifique concerné, qui ont souligné la grande qualité de cette équipe.

Equipe 2

Le comité a bien compris le positionnement original de cette équipe et son potentiel de développement.

Equipe 3

Le remarquable dynamisme et la qualité de cette équipe ont été justement soulignés

Equipe 4

L'expertise de l'équipe a été reconnue par les experts. Elle publie dans de très bons journaux de cancérologie fondamentale et expérimentale. Par ailleurs, la direction de l'équipe assume totalement son choix de développer des sujets à risque, pouvant conduire à de véritables innovations. Ce choix a d'ailleurs été soutenu par l'INCa, via l'attribution de financements importants (projets libres 2005 et 2007). Le renforcement scientifique de cette équipe est une priorité pour le prochain quadriennal avec le développement des groupes travaillant sur les thèmes « métabolisme mitochondrie et cancer » et « ciblage des facteurs de transcription » ainsi que le recrutement d'un chercheur de haut niveau en biologie fondamentale autour du thème « cellules souches » pouvant développer des recherches à l'interface cancer-neurobiologie

Equipe 5

La progression de la production scientifique de l'équipe et le développement de modèles animaux originaux ont été soulignés par le Comité de visite, qui a également bien perçu

2

l'atout que représente la richesse et la diversité des interactions avec l'hôpital dans les domaines de la chirurgie digestive, de la biologie et de l'anatomopathologie

Equipe 6

Le Comité de visite a bien perçu l'originalité et la qualité du positionnement de la recherche de l'équipe dans le domaine de la maladie de Parkinson. C'est un point essentiel dans le contexte national. Le léger fléchissement dans la production scientifique mentionné dans le rapport s'explique par le dépôt d'un brevet en septembre 2008, qui a différé la soumission des publications. L'avancement de la procédure en cours est très satisfaisant : un rapport de recherche très favorable a été reçu le 26 mars 2009.

Equipe 7

Cette équipe est issue de la fusion de deux équipes universitaires qui avait noué des collaborations croissantes au cours du quadriennal précédent. Leur regroupement est le résultat d'un effort considérable de restructuration insuffisamment pris en compte par le Comité de visite. Le projet de cette équipe s'est considérablement affiné au cours des derniers mois et a considérablement progressé depuis la visite du Conseil Scientifique International du Centre de Recherche Jean-Pierre Aubert en avril 2008. Cette dynamique extrêmement positive n'a pu être perçue par le Comité de visite de l'AERES, qui voyait l'équipe pour la première fois.

Le Comité de visite a bien perçu la large expertise de l'équipe dans l'analyse de cohortes de patients souffrant de pathologies cérébro-vasculaires et de la maladie d'Alzheimer et dans la mise en œuvre de modèles expérimentaux de ces maladies. Cependant, il a émis quelques commentaires qui méritent une réponse argumentée :

1- « Le projet scientifique manque d'une hypothèse structurante forte qui permettrait une déclinaison plus lisible du choix des projets... » **L'équipe a bien une hypothèse de**

3

travail structurante et forte, qui est que l'existence d'une dysfonction cérébrovasculaire constitue un facteur aggravant dans la cascade physiopathologique de la maladie d'Alzheimer. L'intérêt de cette hypothèse a été souligné dans la littérature scientifique internationale et tout récemment dans le volet recherche du plan Alzheimer. C'est à partir de cette hypothèse, que se déclinent les trois aspects du projet scientifique : (i) comprendre expérimentalement pourquoi l'existence d'une dysfonction cérébrovasculaire aggrave l'évolution d'une maladie d'Alzheimer (addition lésionnelle ? ; interaction avec les lésions amyloïdes ? altération des phénomènes de compensation) ; (ii) étudier, dans des modèles expérimentaux, l'effet et les mécanismes d'actions d'agents pharmacologiques à visée vasculaire, en particulier les activateurs PPAR ; (iii) confirmer cliniquement ces données expérimentales dans des études de cohorte ou interventionnelles. L'expertise de l'équipe en terme de pharmacologie neurovasculaire et d'approches cliniques (maladie d'Alzheimer, stroke) la rend particulièrement compétitive pour apporter des éléments de confirmation de cette hypothèse.

2 – « Cette équipe, composée principalement de cliniciens ayant une activité de recherche à temps partiel »... **L'expertise clinique dans le domaine des maladies neurodégénératives est un des apports majeurs de cette équipe au Centre.** Elle permettra notamment de questionner la pertinence médicale des marqueurs et des modèles animaux de maladies neurodégénératives développés par les équipes biologiques du Centre. Replacer la recherche sur les maladies neurodégénératives dans un continuum allant des approches fondamentales à l'application médicale est un des enjeux majeurs du plan Alzheimer. L'équipe s'appuie également sur un laboratoire de **pharmacologie expérimentale** (l'ancienne EA 1046) qui dispose d'un savoir-faire méthodologique qui complète parfaitement la panoplie des compétences du Centre: modèles animaux, analyses comportementales, électrophysiologie, réactivité vasculaire *in vitro* et *in vivo* et imagerie expérimentale. Ce laboratoire fait partie d'une **plateforme**

4

nationale pré-clinique associant également Evry (I-stem, B. Onteniente), Caen (Cyceron, D. Vivien), Sophia-Antipolis (IPMC, C. Heurteaux), labellisée projet émergent par le GIS IBiSA. Ici encore, il s'agit d'un atout pour le développement d'activités de transfert dans le domaine des maladies neurodégénératives et plus largement d'un apport de compétences pour l'ensemble du Centre.

3 – « *Nécessité d'une analyse en profondeur des mécanismes impliqués* ». C'est tout l'enjeu de l'intégration de l'équipe dans le centre, que d'aller plus loin dans l'exploration des mécanismes intimes des interactions entre dysfonction vasculaire et neurodégénérescence, grâce aux apports complémentaires des équipes 1, 6 et 7.

4 – « *Renforcer la compétitivité scientifique, le facteur d'impact et la visibilité internationale de l'équipe.* » Depuis l'évaluation, l'équipe a eu confirmation officielle de la **labellisation du projet « Pharmacog », dans le cadre du premier appel d'offre européen IMI (« Innovative Medicine Initiative »)**. **L'équipe est impliquée dans 4 des 6 WP de ce projet européen et son directeur fait partie des « Project Leaders », en tant que responsable du WP3.** L'équipe est particulièrement chargée de développer des modèles expérimentaux et cliniques d'interaction entre hypoxie et maladie d'Alzheimer, traduisant une visibilité internationale dans ce domaine qui est l'hypothèse structurante de l'équipe.

5 – « *L'absence de chercheurs statutaires propres à l'équipe 7 reste un handicap important* » L'équipe est consciente de ce manque qui justifie pleinement son choix d'avoir déposé son projet de renouvellement quadriennal dans le cadre du centre. Seule l'obtention d'un label EPST peut permettre d'attirer un chercheur statutaire, qui ne prendra pas le risque de s'inscrire dans une équipe purement universitaire.

Conclusions

Points à améliorer.

Il est vrai que les liens entre équipes de neurobiologie et de recherche sur le cancer



devraient être renforcés. Le Comité de visite, comme le Conseil Scientifique International du centre en avril 2008, souligne la pertinence de la pérennisation et du développement d'un Centre de recherche en cancérologie et biologie de la dégénérescence neuronale. C'est un message stratégique fort qui aide considérablement le Centre dans ses choix pour l'avenir.

Les liens forts et croissants noués entre les équipes « cancer » et entre les équipes « neurobiologie » n'ont pas été suffisamment soulignés par le Comité de visite. Ils contribuent considérablement au développement de projets ambitieux et visibles au plan national dans chacun des domaines d'excellence de l'activité du Centre.

En accord avec les recommandations de l'AERES, le Centre a bien pour ambition de s'attacher à développer sa visibilité internationale au cours du prochain quadriennal et à travailler très activement au recrutement de nouveaux chercheurs statutaires, notamment sur des thèmes à l'interface neurobiologie-cancer. L'achèvement prochain de la rénovation des locaux du pôle recherche de la Faculté de Médecine permettra de dégager des surfaces d'accueil et la qualité du plateau technique de l'IFR constituera un facteur attractif supplémentaire.

Enfin, la démarche qualité sera poursuivie et amplifiée au cours du prochain quadriennal. Le centre bénéficiera de l'expertise dans ce domaine du Centre de Biologie Pathologie du CHU de Lille, laboratoire hospitalier en charge de toutes les analyses biologiques de l'établissement. La démarche qualité a été lancée au sein de ce laboratoire avec pour obligation une accréditation dans les 6 ans. Cette démarche a déjà bien avancé dans le domaine de la culture cellulaire et des analyses PCR. Les relations fortes entre le Centre de Biologie Pathologie et le Centre de Recherche Jean-Pierre Aubert (ses 18 HU biologistes exercent leur valence hospitalière au sein du CBP) vont permettre de réaliser un transfert d'expertise de l'hôpital vers le Centre de recherche dans ce domaine clef de la qualité.

2 avril 2009

Centre de Recherche Jean-Pierre Aubert
Inserm U837 - Université de Lille 2
Bâtiment Biserte - Place de Verdun
59045 Lille cedex - France
Tél. : 03 20 29 88 50 - Fax : 03 20 53 85 62

6

Centre de recherche Jean-Pierre Aubert
Bâtiment Biserte - 1 Place de Verdun
59045 Lille Cedex - France
Tél : 33 (0)3 20 29 88 50 Fax : 33 (0)3 20 53 85 62
Email : jparc@lille.inserm.fr

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Université Lille 2
Droit et Santé