



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

Section des Unités de recherche

Évaluation de l'AERES sur l'unité :

Laboratoire de la Barrière Hémato-Encéphalique

LBHE

sous tutelle des

établissements et organismes :

Université d'Artois



Janvier 2014



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

Section des Unités de recherche

Pour l'AERES, en vertu du décret du 3 novembre 2006¹,

- M. Didier HOUSSIN, président
- M. Pierre GLAUDES, directeur de la section des unités de recherche

Au nom du comité d'experts,

- M. Jean-François GHERSI-EGEA, président du comité

¹ Le président de l'AERES « signe [...], les rapports d'évaluation, [...] contresignés pour chaque section par le directeur concerné » (Article 9, alinea 3 du décret n°2006-1334 du 3 novembre 2006, modifié).



Rapport d'évaluation

Ce rapport est le résultat de l'évaluation du comité d'experts dont la composition est précisée ci-dessous.
Les appréciations qu'il contient sont l'expression de la délibération indépendante et collégiale de ce comité.

Nom de l'unité :	Laboratoire de Physiopathologie de la BHE
Acronyme de l'unité :	LBHE
Label demandé :	UMR_S
N° actuel :	EA 2465
Nom du directeur (2013-2014) :	M. Roméo CECHELLI
Nom du porteur de projet (2015-2019) :	M. Roméo CECHELLI a demandé une dérogation pour assurer la direction de l'unité jusqu'en 2016, après cette date la direction sera assurée par M. Fabien GOSSELET

Membres du comité d'experts

Président :	M. Jean-François GHERSI-EGEA, Lyon
Experts :	M. François BOUCHER, Université Joseph Fourier Grenoble 1 (représentant du CNU) M ^{me} Maria DELI, Hungarian Academy of Sciences, Hongrie M ^{me} Isabelle DE WAZIERS (représentante des CSS INSERM) M. Charles DUYCKAERTS, Hôpital de La Salpêtrière, Paris

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Patrick LACOLLEY

Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M^{me} Marie-Joséphine LEROY-ZAMIA, INSERM

M. Eric MONFLIER, Université d'Artois

1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

Le LBHE est une émergence d'un groupe de recherche de l'unité INSERM 325 de l'Institut Pasteur de Lille qui après fusion avec le laboratoire de biochimie moléculaire et cellulaire de la faculté des sciences de Lens a été créé en tant que EA 2465 dans cette faculté en 1999. Occupant 600 m² de surface de laboratoire, et 400 m² de surface tertiaire, le LBHE repose sur l'activité de 13 enseignants-chercheurs assistés d'autant de personnels techniciens et ingénieurs titulaires, dont 2 ingénieurs de recherche. 10 de ces enseignants-chercheurs participent à la demande de renouvellement de l'EA. Le LBHE possède également une plateforme de spectrométrie de masse et d'analyse protéomique, placée sous la responsabilité d'un des ingénieurs de recherche.

À l'occasion de son renouvellement, le LBHE demande une labellisation INSERM, sous forme d'unité monothématique soumise à la CSS 8 « technologies pour la santé ».

Équipe de direction

La direction du LBHE est assurée par M. Roméo CECHELLI. Le conseil de laboratoire est constitué du directeur assisté de l'ensemble des enseignants-chercheurs.

Nomenclature AERES

SVE1_LS4

Effectifs de l'unité

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	13	10
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés		
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) (Ingénieurs et techniciens)	9 (8 ETP)	9 (8 ETP)
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)		4
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	2	1
TOTAL N1 à N6	24 (23 ETP)	24 (23 ETP)

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	3	3
Thèses soutenues	8	10
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *	2	3
Nombre d'HDR soutenues	1	3
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	5	7

2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité

Le LBHE est un laboratoire constitué d'enseignants-chercheurs, ingénieurs et techniciens qui axe l'essentiel de ses activités sur le développement de modèles cellulaires de la barrière hématoencéphalique et leurs applications. Il s'est également doté d'une plateforme d'analyse protéomique par spectrométrie de masse. Il bénéficie d'une très bonne reconnaissance par la communauté scientifique européenne, en particulier dans le domaine de la pharmacotoxicologie, matérialisée par sa participation à différents contrats de recherche multicentriques européens financés par les 6^{ème} et 7^{ème} programmes cadres.

Points forts et possibilités liées au contexte

Le LBHE bénéficie d'un fort soutien régional, et contracte régulièrement des partenariats avec l'industrie. Les modèles cellulaires de BHE qu'il propose le rendent particulièrement bien adapté à ce type d'interaction. Il existe une organisation de travail exemplaire au sein du laboratoire, et la contribution des ITA aux activités de développement et de recherche est bien reconnue.

Enfin la stratégie mise en place par le directeur de l'unité pour l'évolution du laboratoire a été jugée bonne sous de nombreux aspects. La direction d'équipe sera assurée par un autre membre de l'unité en 2016. Cette décision est apparue très consensuelle.

Points faibles et risques liés au contexte

L'attractivité du laboratoire pour les étudiants et les post-doctorants extérieurs n'est pas optimale. Pour les étudiants, ceci s'explique sans doute par l'absence de parcours de Master Biologie à l'Université d'Artois, et par l'émargement du laboratoire à une école doctorale dans laquelle les enseignants-chercheurs du LBHE sont peu impliqués.

La qualité des publications émanant directement du laboratoire, améliorée par rapport au quadriennal précédent, pourrait être consolidée en limitant la diversité des thèmes abordés dans le projet d'équipe, pour permettre des approches plus approfondies sur quelques sujets plus focalisés.

Recommandations

Si le directeur bénéficie d'une bonne reconnaissance internationale, un renforcement de la notoriété des autres séniors, et en particulier de son successeur d'ici 2016, sera bénéfique à plus long terme pour le laboratoire.

3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Le LBHE a mis au point un modèle humain original de la barrière hématoencéphalique (brevet déposé en mars 2013, publication en cours de soumission). Une caractérisation approfondie du modèle et son optimisation sont prévues dans le projet proposé.

Cette équipe a développé et administre une plateforme d'analyse protéomique et de spectrométrie de masse qui lui permet d'établir de nombreuses collaborations avec d'autres équipes de l'Université d'Artois et de l'Université de Lille.

Concernant les publications, le comité d'experts a noté une amélioration par rapport au bilan du précédent contrat quadriennal. Le nombre de publications reste honorable pour une équipe uniquement constituée de 13 enseignants-chercheurs, avec une forte charge d'enseignement (192h au moins par an). Le laboratoire a produit 52 publications de 2008 à 2013, dont la moitié correspond à des travaux propres au laboratoire (IF moyen 3,65) et l'autre moitié à des collaborations (IF moyen 4,61). On note particulièrement PLoS Biol 2010, Acta Neuropathol 2013 et J Cell Physiol 2013. La qualité des publications pour lesquelles le laboratoire est principal investigateur pourrait être améliorée.

Enfin le directeur est régulièrement invité à présenter ses travaux à des congrès internationaux.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Le LBHE a été partenaire de 4 consortiums européens financés par le sixième et septième programmes cadre. Trois de ces projets portaient sur la biodisponibilité et la toxicologie cérébrales des médicaments, dont 1 coordonné par le directeur. Ces collaborations témoignent de l'excellente reconnaissance du laboratoire par la communauté scientifique européenne en particulier dans le domaine de la pharmaco-toxicologie.

L'unité a également de nombreuses collaborations nationales ou internationales plus ponctuelles liées à la variété des applications des modèles *in vitro* développés au laboratoire, et à une activité de transfert de technologies (modèle de BHE *in vitro*).

Le laboratoire bénéficie également d'un très fort soutien de la région (« Plan Région Cancer », BQR, nombreux postes de maîtres de conférences et d'ingénieurs...). Un contrat de projets État-région (CPER) « Drug discovery » vient d'être signé, intégrant les thématiques de recherches de l'unité, ce qui va lui permettre de déposer des demandes de financement (Horizon 2020).

Le LBHE a récemment organisé un congrès multinational sur la barrière sang-cerveau et participe au bureau éditorial de plusieurs journaux. Son attractivité vis-à-vis des post-doctorants étrangers et des chercheurs reste marginale.

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

Le LBHE a contracté plusieurs partenariats avec l'industrie pharmaceutique au cours du dernier quadriennal, dans le cadre de l'évaluation de la biodisponibilité cérébrale des médicaments. Cette capacité à travailler avec des partenaires industriels est un point fort de l'équipe. Le nouveau brevet actuellement non licencié (modèle humain de la BHE) ouvre des perspectives de nouveaux partenariats industriels. Par son mode de fonctionnement (établissement de « règles de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) » et de « standard operating procedures (SOPs) » dédiées, le laboratoire est adapté à ce type d'interaction. Un ingénieur en CDD est financé sur fonds propre du laboratoire pour prendre en charge tous les aspects de valorisation des activités du laboratoire.

Le LBHE participe également largement à la diffusion de la culture scientifique auprès du grand public, des établissements d'enseignement, et des patients atteints de maladies cérébrales par le développement d'une composante en Sciences Humaines et Sociales (SHS) au sein du laboratoire. Ceci s'est traduit par exemple par des interventions auprès de divers établissements, ou par l'élaboration d'un « serious game » ayant pour thème la maladie d'Alzheimer.

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

Le laboratoire a une organisation de travail exemplaire (esprit d'équipe...). Les projets scientifiques des enseignants-chercheurs sont bien individualisés, mais une partie du travail, en particulier le développement des modèles cellulaires, est le fruit de l'effort de toute l'équipe. Les ressources matérielles et financières sont disponibles pour les différents projets en cours. Pour une gestion optimisée et responsable de la salle de culture, socle essentiel à l'activité du laboratoire, des réunions techniques sont organisées chaque semaine avec l'ensemble des utilisateurs sous la direction d'un enseignant-chercheur, d'un ingénieur ou d'un étudiant en thèse qui change chaque mois.

Les problèmes scientifiques sont débattus collégialement au cours de réunions de laboratoire hebdomadaires. Le travail accompli par les ITA est très apprécié et reconnu par les enseignants-chercheurs comme par le directeur. Le site web du laboratoire (<http://lbhe.univ-artois.fr>) est régulièrement mis à jour et contient les projets scientifiques, les publications, la liste des membres du laboratoire, les actions et événements scientifiques récents. L'accès à la formation est possible pour le personnel et encouragé par le directeur.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Huit thèses ont été soutenues au cours de la période évaluée et 2 ont été soutenues au 2^{ème} semestre 2013. Les financements ont majoritairement été apportés par des allocations ministérielles (6), mais également par la région Nord-Pas-de-Calais (2) et, de façon plus marginale, par allocation de recherche étrangère (1 FCT Portugal) ou par contrat CIFRE (1). 4 doctorants ont obtenu des postes de maîtres de conférences à l'Université d'Artois, les autres effectuent des stages post-doctoraux.

Les étudiants en thèse participent activement à la vie et à l'animation scientifique de l'unité. Ils assument des responsabilités d'équipements (salle de culture) à tour de rôle, comme tous les chercheurs de l'équipe. Par ailleurs, l'équipe accueille également de nombreux stagiaires lycéens, de BTS, de licence et de master (un total de 31 sur la période évaluée), ainsi que 3 étudiants étrangers dans le cadre de formations ERASMUS (2 en licence 3 et 1 en master 1).

Au jour de l'évaluation, l'unité comprend 3 étudiants en thèse pour 5 enseignants-chercheurs titulaires d'une HDR, dont une thèse en co-tutelle avec un laboratoire du Portugal. Les difficultés actuelles de recrutement peuvent être attribuées à l'absence de parcours de master de biologie à l'Université d'Artois (l'EA est rattachée à l'École Doctorale n°446 Biologie-Santé du PRES Lille Nord de France), et par voie de conséquence un certain isolement et donc une moindre attractivité mais également à l'absence de labellisation du laboratoire par un EPST. Une implication des enseignants chercheurs dans la responsabilité d'UE au sein de l'école doctorale pourrait contribuer à une meilleure visibilité du laboratoire et un meilleur recrutement d'étudiants.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

La stratégie mise en place par le directeur a été jugée bonne sous de nombreux aspects : la succession du directeur actuel a été assurée en concertation avec l'équipe et est apparemment approuvée par tous les membres du personnel. En accord avec l'historique de l'équipe, l'accent est mis sur le développement de nouveaux modèles *in vitro* de barrière hémato-encéphalique (BHE) et en particulier un modèle de BHE humaine (brevet est en cours de dépôt) qui offre un potentiel intéressant de recherches appliquées et fondamentales. La valorisation des modèles paraît bien assurée, le laboratoire finance sur fonds propres un ingénieur de recherche pour la mise en place des collaborations avec des industriels. Une nouvelle voie de recherche (l'adhésion et la migration de cellules cancéreuses au niveau de la BHE) sera explorée.

Cependant, la diversité des thèmes abordés est grande et risque de conduire à des résultats fragmentaires. Une étude approfondie, plus fondamentale et mécanistique, de quelques sujets mieux focalisés serait peut-être plus payante à moyen et à long termes. Celle-ci ne peut être envisagée que si un ou plusieurs chercheurs temps plein sont embauchés dans l'équipe. La labellisation souhaitée de l'équipe devra donc être associée à une stratégie de recrutement.

Enfin, les sujets développés par le groupe Sciences Humaines et Sociales sont par nature plus généraux que la barrière hémato-encéphalique, et sont inclus dans la thématique de l'équipe pour des raisons historiques, probablement un peu artificielles. On voit difficilement comment ils pourraient se développer à l'avenir sinon de façon autonome.



4 • Déroulement de la visite

Date de la visite

Début : 14 Janvier 2014 à 10h00

Fin : 14 Janvier 2014 à 16h45

Lieu de la visite : Faculté des Sciences Jean Perrin

Institution : Université d'Artois

Adresse : rue Jean Souvraz SP18 62307 Lens Cedex

Déroulement ou programme de visite

10h00-11h45 : Présentation de l'équipe et du programme scientifique

12h00-13h00 : Déjeuner/discussion à huis clos

13h00-14h15 : Entretien avec les doctorants/post-doctorants, puis entretiens séparés avec les enseignants-chercheurs et le personnel ITA

14h15-14h30 : Discussion avec le VP recherche de l'université et la représentante de l'INSERM Région.

14h30-16h30 : Réunion du comité d'experts à huis clos, incluant un entretien avec le directeur du LBHE en fin de réunion

En parallèle : 14h-15h : Réunion entre l'élue CSS8 INSERM et les ITA.



5 • Observations générales des tutelles



UNIVERSITÉ D'ARTOIS

Arras, le 22 avril 2014

Pr. Francis MARCOIN
Président de l'Université d'Artois

à

M. le Président de l'AERES
20 rue Vivienne
75002 PARIS

Réf.: DREDV

Observations portant sur le rapport d'évaluation de l'AERES concernant l'unité de recherche : **S2PUR150007781 - Laboratoire de Physiopathologie de la Barrière Hémato-Encéphalique - 0623957P**

Monsieur le Président,

J'ai l'honneur de vous faire part des observations portant sur le rapport d'évaluation du comité d'experts pour le laboratoire LBHE (EA 2465).

Au nom des membres du laboratoire de la barrière hémato-encéphalique (LBHE), le directeur et directeur-adjoint souhaitent remercier les membres du comité d'experts de l'AERES pour le temps qu'ils ont bien voulu consacrer à notre expertise. Nous avons pris connaissance avec beaucoup d'intérêt du rapport rédigé par le comité de visite du 14 janvier 2014 auquel nous souhaiterions apporter les commentaires suivants :

Concernant l'avis général sur l'unité, nous avons apprécié la reconnaissance portée à la qualité d'organisation de travail qui récompense les efforts de l'ensemble du personnel (enseignants-chercheurs et personnel administratif et technique) et qui nous conforte dans cette ligne de conduite.

Cependant, bien que la stratégie du laboratoire soit jugée dans son ensemble comme bonne, nous n'avons pas réussi à convaincre que le positionnement du laboratoire en tant que niche technologique, à l'interface entre la recherche fondamentale et la recherche appliquée, est un choix stratégique qui tient compte des avantages et des contraintes qui y sont associées.

Notre démarche scientifique est axée sur l'originalité, l'innovation et la pertinence de nos modèles in vitro de BHE au service de la conception et de la validation de nouvelles stratégies (préventives, diagnostiques, pronostiques ou

SERVICES CENTRAUX

9 RUE DU TEMPLE - BP 10665 - 62030 ARRAS CEDEX

Tél. 03 21 60 37 00 - Fax 03 21 60 37 37

www.univ-artois.fr

thérapeutiques) dans le domaine de la santé. Nous sommes conscients que, dans ce contexte, le ciblage de journaux qui ont vocation à être lus par des publics spécifiques comme les industriels du secteur pharmaceutique, impacte directement la moyenne des facteurs d'impact (FI), utilisés comme critère d'évaluation de la qualité scientifique. Les conséquences sont d'autant plus visibles que la nature même de notre approche centrée sur les technologies in vitro limite d'entrée l'accès à des journaux à très fort FI. Ces raisons expliquent donc que la qualité des publications bien qu'en progression soit à consolider.

La proposition du comité, qui est d'avoir une démarche plus approfondie, plus fondamentale en limitant les thèmes abordés nous laisse cependant penser que la double activité de recherche (fondamentale et appliquée) qui découle de notre orientation stratégique a malheureusement été interprétée comme un éparpillement.

En effet dans le cadre du prochain contrat, le nombre d'axes thématiques se limite à 4, tous focalisés sur l'étude des transports au travers de la BHE. Les axes 1 (*Physiologie de la BHE*) et 4 (*Valorisation des Savoirs Scientifiques*) sont des axes transversaux, l'axe 3 (*BHE/Pharmacotox*) est un axe à vocation plus appliquée et le dernier axe, l'Axe 2 (*Physiopathologie de la BHE*) est à vocation plus exploratoire. Il est le seul par le biais de l'approche sur le cancer (qui prend la place des activités centrées sur l'ischémie), à présenter un caractère émergent. Les autres approches font l'objet d'une évolution qui va permettre l'approfondissement de certains résultats, ce qui va donc dans le sens des conseils du comité.

Concernant les appréciations relatives à l'intégration d'une composante Sciences Humaines et Sociales au sein du laboratoire, nous sommes entièrement d'accord avec la remarque du comité selon laquelle les activités de recherche qui y sont liées interrogent davantage les neurosciences en général que le domaine de la barrière hémato-encéphalique en particulier. Cependant, nous n'avons semble-t-il pas assez insisté sur la volonté de maintenir cette composante non pas pour des raisons historiques, mais bel et bien dans le cadre d'une stratégie réfléchie et évolutive de vulgarisation et de valorisation de la recherche et de la culture scientifique, en plein accord avec les recommandations de l'Agence Nationale de la Recherche (*cf.* point n°4 des dossiers ANR) et les actions menées par l'INSERM.

C'est d'ailleurs pour cette raison que l'axe 4 dédié à la valorisation des savoirs scientifiques apparaît distinctement dans le cadre du nouveau contrat. Cette pluridisciplinarité permettra d'élargir l'implication du LBHE dans le cadre de la stratégie régionale Horizon 2020 et en particulier dans le contexte de la participation du LBHE à la création d'un centre de découverte du médicament et d'innovations thérapeutiques. Le LBHE y interviendra à la fois pour ses compétences en biologie (BHE, modèle cellulaire, ADMET) mais également sur les aspects SHS (animations, communications et diffusion).

Quant à l'attractivité du laboratoire pour les étudiants et les post-doctorants étrangers, que le comité qualifie de non-optimale, nous souhaitons préciser que depuis la mise en place de la LRU (loi relative aux libertés et responsabilités des universités), une rationalisation des formations proposées par les 6 universités du Nord-Pas de Calais, regroupées au sein du Pôle de Recherche et d'Enseignement Supérieur (PRES) de Lille-Nord de France, a conduit à la création d'un Master Régional Recherche et d'une Ecole Doctorale unique en biologie-santé, l'ED446 (Ecole Doctorale Biologie-Santé Lille Nord de France) regroupant tous les laboratoires de la région Nord-Pas de Calais (75). Au niveau de la formation théorique, il n'existe pas d'Unité d'Enseignement dont le laboratoire pourrait être

responsable, comme le préconise les experts. Toutefois nous sommes présents à travers les journées thématiques que les étudiants doivent choisir pour valider leur parcours (10 à valider). Depuis la création de l'ED446, les journées thématiques proposées par les enseignants-chercheurs du laboratoire qui figurent parmi une liste de 85, ont toujours été enseignées, signe de l'intérêt porté par les étudiants.

L'organisation structurelle et fonctionnelle des études doctorales en biologie-santé au niveau régional explique donc l'absence de parcours Master Biologie à l'Université d'Artois et le rattachement du laboratoire à l'ED446 identifiés par le comité d'experts comme causes probables du défaut d'attractivité du laboratoire.

Il est à noter cependant que dans ce contexte 10 thèses ont pu être soutenues au cours du dernier contrat ce qui représente une moyenne de 2 thèses par HDR. De plus, l'intérêt suscité (50 réponses en 70 jours) par la mise en ligne sur le site intelli'agence (ex ABG - Association Bernard Gregory) de notre dernière annonce de sujet de thèse, avant même sa parution sur le site de l'Ecole Doctorale, nous laisse à penser que ce n'est pas tant l'attractivité du laboratoire qui fait défaut mais plutôt la politique de recrutement des étudiants à l'ED comme le souligne le rapport d'évaluation AERES 2014 de l'ED446. En effet, il y est mentionné que la procédure de recrutement favorise de manière excessive au sein des unités de recherche les étudiants qui y ont réalisés leur M2 et limite ainsi l'ouverture de l'Ecole. La priorité de l'ED446 pour le prochain quadriennal sera donc de pallier les 2 points négatifs mis en avant dans le rapport (ouverture du concours insuffisante ; ouverture internationale à conforter). Ces nouvelles priorités devraient permettre au laboratoire de développer son attractivité pour les étudiants et post-doctorants à l'international, qui s'est déjà traduite au cours du dernier contrat par la mise en place d'une cotutelle de thèse internationale et par l'accueil temporaire de 25 doctorants et post-doctorants venant de 12 pays différents pour une durée totale de 28 mois au laboratoire.

Pour conclure, nous partageons l'avis du comité qui recommande de renforcer la notoriété des séniors du laboratoire, en particulier du futur successeur à la direction. Cette recommandation avait été anticipée et une politique allant dans ce sens a été mise en place dès juillet 2013 suite à la nomination de Fabien GOSSELET en tant que directeur adjoint. L'invitation de ce dernier à présenter les résultats du laboratoire lors de 2 congrès internationaux (Hongrie – sept 2013, Allemagne –mars 2014) confirme que les démarches sont bien engagées.

Nous vous prions de croire, Monsieur le Président, en l'assurance de notre plus haute considération.

Roméo Cecchelli (Directeur du LBHE)
Fabien Gosselet (Directeur Adjoint du LBHE)

Veuillez agréer, Monsieur le Président, l'expression de mes salutations distinguées.


Francis MARCOIN