



HAL
open science

ICHN - Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. ICHN - Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques. 2010, Université Toulouse 3 - Paul Sabatier - UPS, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02033734

HAL Id: hceres-02033734

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02033734v1>

Submitted on 20 Feb 2019

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

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



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques

Sous tutelle des établissements et
organismes :

Université Toulouse 3

INSERM

Mai 2010



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques

Sous tutelle des établissements et organismes

Université Toulouse 3

INSERM

Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mai 2010



Unité

Nom de l'unité : Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement : U825

Nom du directeur : M. Pierre CELSIS

Membres du comité d'experts

Président :

M. Francis EUSTACHE, Université Caen Basse-Normandie, Caen

Experts :

Mme Fabienne COLLETTE, Université de Liège, Belgique

M. Jean-Luc MARTINOT, Université Paris 11

M. Rafaël MALDONADO, Universita Pompeu Fabra, Barcelone, Espagne

M. Philippe PEIGNEUX, Université Libre de Bruxelles, Belgique

M. Lotfi SENHADJI, Université de Rennes

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

M. Bruno MILLET, INSERM

M. Jean-Louis DIETEMANN, CNU

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Jean-Pol TASSIN

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

Mme. Maria LEROY-ZAMIA, INSERM



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite:

La visite a eu lieu le 17 décembre 2009 sur l'ensemble de la journée en respectant strictement le programme proposé par l'AERES en concertation avec le Directeur d'Unité et le Président du Comité de visite. Tous les membres du Comité étaient présents. La visite s'est déroulée sur le site de Purpan, actuellement en cours de réorganisation, ce qui devrait encore améliorer l'insertion et l'efficacité de cette Unité. Un nouveau bâtiment qui sera fonctionnel dans les prochains mois permettra de rassembler les services cliniques, les plateaux d'imagerie et les locaux de l'U825. A noter également que cette restructuration immobilière concernera d'autres équipes de recherche, ce qui contribuera à amplifier les collaborations locales.

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

Il s'agit d'une équipe pionnière dans le domaine de la neuropsychologie et de la neuroimagerie chez l'homme. Cette Unité est en effet l'héritière d'Unités Inserm antérieures qui ont associé élégamment des développements méthodologiques en imagerie cérébrale et des problématiques cognitives, particulièrement dans divers syndromes neurologiques : maladies dégénératives, aphasies et autres déficits neuropsychologiques entraînés par des lésions cérébrales focales, pathologies neurodéveloppementales (comme la dyslexie). Cette Unité a continué d'être inventive, tant sur le plan méthodologique que cognitif, et peut être considérée comme une équipe de référence dans le domaine. Elle est composée de trois équipes. Les deux premières, qui travaillent en étroite interaction, sont consacrées directement à ces thématiques, la première privilégiant les aspects « développements méthodologiques » et la deuxième portant l'accent sur les problématiques cognitives ou l'étude des substrats cérébraux des processus cognitifs. Une nouvelle équipe, issue pour partie de l'équipe 2 propose un projet novateur consacré d'une part à des explorations et des interventions auprès de patients atteints d'accident vasculaire cérébral, et d'autre part d'un projet de thérapie expérimentale utilisant des cellules souches neurales et des nanotechnologies.

- Equipe de Direction :

L'Unité est dirigée par Pierre Celsis, DR1 Inserm, également responsable de l'équipe 1. Jean-François Démonet, DR1 Inserm est responsable de l'équipe 2. Une jeune chercheuse, Isabelle Loubinoux, CR1 Inserm, propose la création d'une nouvelle équipe au sein de l'Unité. La configuration de l'Unité, avec de nombreux projets impliquant au moins deux équipes, favorise les échanges scientifiques entre les différents membres, que ce soit au niveau des chercheurs, des personnels techniques et ingénieurs et des étudiants. Les interactions entre les personnels relevant de l'Unité de recherche et les cliniciens sont également constantes. Il s'agit d'une véritable « Unité pluridisciplinaire » où l'accent est porté sur la communication entre les détenteurs de savoir faire variés. Les membres du Comité ont jugé son fonctionnement optimal. L'Unité a prouvé qu'elle sait trouver les moyens financiers pour atteindre ses objectifs scientifiques, et cela pour tous les projets.



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

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	14	18
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	5	4
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	9	10
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	9	9
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	1	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier bilan de l'unité et formulaire 2.7 du dossier projet de l'unité)	22	12
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	18	23

2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global:

Il s'agit d'une Unité qui a de fortes compétences en neuroimagerie cérébrale et qui peut être considérée comme une référence dans le domaine. Elle élabore des développements de nouveaux outils appliqués à la recherche cognitive et clinique. Les équipes 1 et 2 sont particulièrement complémentaires dans ces domaines. En méthodologie, le projet se focalise sur le développement et les applications cliniques de marqueurs d'imagerie multimodale (structurale et fonctionnelle), les cibles étant principalement les maladies neurodégénératives et tumorales. L'équipe méthodologique a une forte culture en matière de recherche translationnelle. L'équipe 2 joue un rôle majeur dans la description de différents syndromes neuropsychologiques et dans la mise en évidence de leurs substrats cérébraux. Les thèmes principaux sont, d'une part les corrélats cérébraux des processus langagiers et de certaines pathologies du langage et d'autre part les maladies neurodégénératives. L'équipe 3 développe des projets consacrés à l'exploration et à des développements de thérapies innovantes dans les accidents vasculaires cérébraux. Un thème de recherche particulièrement innovant porte sur une approche thérapeutique associant thérapie cellulaire par cellules souches neurales humaines guidées par des nanotubes de carbone fonctionnalisés pour une pousse neuronale orientée. La productivité de l'ensemble de l'Unité en terme de publications scientifiques est très importante et dans des revues de très bon niveau. L'Unité bénéficie d'un plateau technique de grande qualité, d'une très grande expertise scientifique et d'une interaction constante avec les services cliniques et le CIC. L'organisation d'ensemble de l'Unité est optimale et favorise l'efficacité dans le développement des programmes de recherche. Les thématiques abordées sont originales et importantes en termes de santé publique. L'Unité est très impliquée dans la formation et la diffusion de l'information scientifique.

- Points forts et opportunités :

La principale force de l'Unité est l'équilibre judicieux entre des développements méthodologiques, en particulier en imagerie cérébrale, et des recherches cognitives et cliniques en neuropsychologie et en neurosciences cognitives. Ses membres dominent parfaitement les problématiques scientifiques dont ils sont des experts reconnus,



ont les compétences complémentaires en imagerie et ont une excellente interaction avec des chercheurs cliniciens de haut niveau, le plus souvent eux-mêmes membres de l'Unité. Plusieurs d'entre eux ont été formés dans l'Unité et occupent maintenant des postes statutaires hospitalo-universitaires (MCU-PH ou PU-PH). De par son implication forte dans plusieurs masters, l'Unité forme de nombreux étudiants en thèse qui participent activement aux travaux de l'Unité. Les problématiques abordées sont originales et importantes en termes de santé publique (diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer, physiologie et prise en charge des dyslexies, approches thérapeutiques des accidents vasculaires cérébraux, de la maladie de Parkinson...).

- Points à améliorer et risques :

Compte tenu de l'importance des développements méthodologiques dans cette Unité, il est essentiel que le renouvellement de ses ingénieurs soit soutenu par les tutelles. L'accueil de post-doctorants de haut niveau pourrait aussi favoriser le recrutement de jeunes chercheurs.

- Recommandations au directeur de l'unité :

Une politique plus incitative en faveur de l'accueil de post-doctorants, en particulier d'origine étrangère, pourrait être menée. Ceci étant dit, le Directeur de l'Unité effectue un travail absolument remarquable.

- Données de production :

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

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	21
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	10
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	21/22
Nombre d'HDR soutenues	20
Nombre de thèses soutenues	11
Autre donnée pertinente pour le domaine (à préciser...)	

3 • Appréciations détaillées :

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'Unité a une qualité scientifique extrêmement soutenue et reconnue sur le plan international. Elle développe un projet de recherche clinique, cognitive et méthodologique sur les principales pathologies neurologiques, s'appuyant largement sur la mise en évidence de marqueurs d'imagerie, dans une perspective d'amélioration du diagnostic et d'innovation/évaluation thérapeutique.

On note 225 articles ACL avec un IF moyen de 4,1. Les articles sont publiés dans des revues de neurologie de très haut niveau (Brain, Ann Neurol,...), de neuroimagerie (Neuroimage), de neuropsychologie (Cortex, Neuropsychologia), de médecine (NEJM) ; la moitié de ces articles est cosignée en premier ou en dernier auteur par un membre de l'Unité. Il s'agit d'une production qui peut être classée comme excellente. A noter également un brevet licencié et un logiciel déposé en cours de licence.



L'U 825 est associée à l'Université Paul Sabatier de Toulouse et installée de longue date sur le site de Purpan. Un nouveau bâtiment regroupant les services cliniques et les plateaux d'imagerie favorisera encore l'insertion et le fonctionnement de l'Unité de recherche et ses interactions avec d'autres équipes du site. La dynamique du site est extrêmement positive.

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

Plusieurs membres de l'Unité sont des chercheurs reconnus dans leur domaine, ils sont invités dans des réunions de niveau international et participent à l'organisation de la recherche au niveau national (responsabilités notamment à l'Inserm) et international (par exemple responsabilités dans des instances scientifiques internationales).

L'Unité a su recruter des hospitalo-universitaires de haut niveau qui portent plusieurs projets de recherche clinique et cognitive de l'Unité (en neurologie, en neuro-pédiatrie). L'implication forte des membres de l'Unité dans plusieurs Masters facilite ce recrutement d'étudiants brillants : M2R de neuropsychologie, de radio-physique et imagerie médicales, M2P « les métiers du médicament ».

Depuis janvier 2007, l'Unité a obtenu 40 contrats pour un montant total de 4,36 Meuros, ce qui est très important pour une Unité de taille moyenne. Tous les projets sont financés.

Des membres de l'unité sont impliqués dans de nombreux programmes nationaux et dans plusieurs programmes internationaux notamment dans le domaine de la physiopathologie de la dyslexie et de la maladie de Parkinson.

Plusieurs travaux donnent lieu à valorisation (voir brevets ci-dessus), ou s'inscrivent dans le cadre de recherches translationnelles.

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

L'Unité est formée de groupes pluridisciplinaires et l'organisation en trois équipes avec plusieurs programmes communs à au moins deux équipes favorise une coopération forte entre les équipes. Il s'agit d'une « véritable Unité de recherche » et son fonctionnement a été jugé comme optimal.

Les programmes de recherche des équipes 1 et 2 et une partie du programme de l'équipe 3, tout en étant innovants, sont dans la droite ligne des travaux menés dans le premier quadriennal de l'unité et leur faisabilité est assurée. L'un des projets de l'équipe 3 est « à risque » (voir rapport équipe 3) mais les membres du comité soutiennent sa mise en œuvre du fait de ses retombées cliniques potentielles et de la qualité des différents partenaires.

L'implication des membres de l'Unité dans l'enseignement est majeure avec l'organisation et la coordination de plusieurs formations de troisième cycle.

- **Appréciation sur le projet :**

Les thématiques développées dans l'unité sont essentielles en termes de santé publique et les recherches translationnelles devraient s'intensifier dans les prochaines années. Au-delà du programme de recherche présenté pour le prochain quadriennal, la pérennisation de telles compétences pluridisciplinaires est essentielle pour notre recherche académique dans le futur. Il s'agit en effet d'une des meilleures Unités dans le domaine.

Les financements sont très importants et semblent bien répartis dans les 3 équipes de recherche.

Les équipes 1 et 2 développent un programme original dans la continuité des projets menés dans le précédent contrat quadriennal. Les caractéristiques de l'Unité rappelées ci-dessus (qualité des chercheurs, problématiques novatrices, très bonne communication inter-équipes, excellente insertion sur le site) font que la prise de risque est minime. Le projet proposé par l'équipe 3 est plus audacieux. La prise de risque a été discutée par le comité. Celui-ci encourage la création de cette équipe et le développement de ce projet. La jeune chercheuse, porteuse du projet, a les qualités requises et a su s'entourer de compétences de très haut niveau. Le très haut niveau de technicité fera progresser les connaissances et les savoir faire.



4 • Analyse équipe par équipe

Intitulé de l'équipe : Neuro-imagerie Clinique et Cognitive

Responsable : M. Pierre CELSIS

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	5	7
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 (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	3	5
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	7	7
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 bilan de l'unité et formulaire 2.7 du dossier projet de l'unité)	8	7
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	9	10

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

L'équipe conduit des recherches dans une perspective translationnelle. Les sujets abordés sont ouverts et d'intérêts majeurs en termes de santé publique.

L'équipe a une production scientifique extrêmement soutenue, majoritairement sous forme d'articles originaux dans les revues internationales qui font référence dans son domaine d'activité (Neuroimage, Human Brain Mapping, Brain...). Près d'une centaine d'articles de journaux ont été ainsi publiés entre 2005 et le dépôt du dossier auprès de l'AERES courant 2009 ; 45 sont cosignés en premier ou en dernier auteur par un membre de l'équipe 1. Il s'agit d'une production qui peut être considérée comme exceptionnelle. A cela viennent s'ajouter des communications avec actes et comité de lecture dans des conférences internationales et nationale, les contributions à des ouvrages scientifiques collectifs et des conférences sur invitation. Six doctorats ont été soutenues et six sont actuellement en cours dans l'équipe, tous avec un financement (public ou sur contrats privés).

La valorisation a aussi été considérée par l'équipe et un brevet international (US) a été déposé en 2007 avec un partenaire industriel et un dépôt AAP pour un logiciel a été effectué et une cession de licence réalisée entre 2008 et 2009.



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

La qualité scientifique des doctorants recrutés par l'équipe est avérée par leur production scientifique à l'issue de la thèse et leur insertion professionnelle postdoctorale. L'implication très forte de l'équipe, et plus généralement celle de l'unité, dans deux M2R, lui permet d'attirer d'excellents étudiants pour des études doctorales, même si elle pourrait utilement attirer plus d'étudiants et chercheurs post-doctoraux en provenance de pays étrangers

L'équipe est impliquée dans de nombreux projets nationaux et elle a déjà été par le passé impliquée dans des projets européens. Le budget de l'équipe et plus généralement celui de l'unité est à plus de 70% d'origine contractuelle, ce qui est remarquable.

Productions scientifiques et valorisations cliniques et industrielles avérées.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :**

L'organisation de l'équipe cherche à inciter les plus jeunes à une autonomisation en matière de recherche. De même, Les ingénieurs sont aussi incités à l'autonomie en particulier pour l'exploration de nouvelles voies méthodologique en cohérence avec les axes prioritaires de l'équipe. Une politique de préparation de HDR est instaurée.

Les membres de l'équipe sont très impliqués dans la formation par la recherche au niveau M2 et doctorat. L'équipe à la charge du M2R de Radiophysique et Imagerie Médicale. La gouvernance de l'équipe est excellente.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet est en cohérence avec les travaux initiés durant le quadriennal 2007-2011. L'équipe, et plus généralement l'unité, a pu se doter, ces dix dernières années, de plateaux techniques et d'expertises de haut niveau qui couplés à ses partenariats lui permettront de mener dans de très bonnes conditions les recherches programmées.

L'équipe, et plus généralement l'unité, a montré par le passé qu'elle est capable de trouver les moyen financiers et humains pour atteindre ses objectifs scientifiques. A titre d'exemple, depuis 2007, 40 contrats ont été initiés pour un montant global de 4,3 M euros.

L'originalité est liée à la manière qu'à l'équipe d'aborder les questions posées. Cela résulte de sa composition (complémentarités entre les membres de l'équipe aux niveaux méthodologique, technologique et clinique), de son insertion hospitalo-universitaire et de son impreniation fine des enjeux médicaux sous-jacents. La prise de risque n'est aujourd'hui pas élevée puisque le management de l'équipe a pu l'amener à se doter des moyens nécessaires à la réalisation des projets envisagés.

- **Conclusion :**

- **Avis :**

L'équipe 1 "Neuroimagerie clinique et cognitive" trouve ses racines dans des questions cliniques majeures en termes de santé publique. L'équipe conçoit, développe et mène des campagnes de validation d'outils de neuroimagerie dédiés à la recherche cognitive et clinique en neuroscience. Les recherches contribuant à cet objectif s'articulent selon trois axes principaux : l'imagerie structurale, l'imagerie et la modélisation de la connectivité cérébrale et l'imagerie métabolique. Ils sont soutenus par des fonds émanant aussi bien d'acteurs publics que privés de la recherche. La production scientifique est pluridisciplinaire et d'excellent niveau. L'implication de l'équipe dans la formation à et par la recherche est très forte comme le soulignent le nombre de thèses soutenues et la responsabilité d'un M2R. Le projet de recherche se focalisera sur les développement et applications cliniques de marqueurs d'imagerie multimodale avec deux déclinaisons, l'une structurale et l'autre fonctionnelle, les cibles cliniques étant les maladies neuro-dégénératives et tumorales. L'équipe à une forte culture en matière de recherche



translationnelle et cela depuis de nombreuses années et avec la seconde équipe de l'Unité constitue le cœur du CIC. Elle dispose de l'ensemble des plateaux techniques (EEG, TEP, IRM) et des expertises associées pour mener son projet dans les meilleures conditions. Elle sera confortée par le rattachement de 6 enseignants-chercheurs.

– Points forts et opportunités :

L'équipe réalise un équilibre judicieux entre développements méthodologiques et recherches cliniques dans son domaine. Elle occupe de fait une position d'interface qui lui permet 1) de bénéficier du soutien et de l'appui des services hospitaliers et universitaires concernés par ses recherches, 2) de répondre rapidement aux besoins en matière de recherche méthodologique et de portage sur le terrain clinique des résultats de la recherche. Il s'agit véritablement d'une équipe d'excellence.

– Points à améliorer et risques :

Le renouvellement de ses ingénieurs doit être soutenu par les tutelles.

– Recommandations :

L'équipe a de réelles capacités de développement méthodologique. Elle devrait d'une part mettre plus en avant ces capacités, et d'autre part en faire bénéficier plus largement la communauté scientifique nationale par le biais par exemple du GDR Stic-Santé.



Intitulé de l'équipe : Langage, mémoire, action : pathologies focales, dégénératives et développementales.

Responsable : M. Jean-François DEMONET

- **Données de production :**

La production scientifique de l'équipe est excellente (cf points ci-dessous) et bien équilibrée entre les différents axes. Il convient de souligner l'originalité des résultats dans le domaine de la physiologie du langage qui sont à l'avant-garde de la production scientifique mondiale et apportent des informations essentielles pour la compréhension des dyslexies. Le porteur du projet est l'un des meilleurs spécialistes internationaux du domaine.

- **Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :**

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	9	6
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	2	1
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	6	2
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	2	1
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	1	1
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier bilan de l'unité et formulaire 2.7 du dossier projet de l'unité)	14	4
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	10	7

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

L'équipe a une qualité scientifique indéniable et reconnue internationalement. Le thème fédérateur consiste en une approche cognitive des troubles langagiers, amnésiques et moteurs chez des sujets sains et dans diverses pathologie. Les études menées sont de qualité et s'inscrivent dans la lignée des travaux internationaux réalisés dans le domaine. Les résultats obtenus apportent une contribution importante à l'avancement des connaissances dans le domaine. Ces qualités scientifiques se reflètent dans le grand nombre de communications sur invitation réalisées par les membres de l'équipe (21).

Une centaine d'articles ACL sont cosignés en premier ou en dernier auteur par un membre de l'équipe. Un nombre élevé de publications (22) incluant au moins deux membres de l'équipe sont parues dans des revues de haut niveau, tels que *Annals of Neurology*, *Neuroimage*, *Neurology*, *Human Brain Mapping*,... Ceci correspond à une production scientifique d'excellente qualité. De même, il existe un nombre important de communications orales et affichées dans des congrès internationaux (12 et 6, avec un des membres de l'équipe en premier auteur), ainsi que la réalisation de 7 ouvrages en tant qu'éditeur, et la participation à 11 autres ouvrages. Neuf thèses de doctorat ont été soutenues, ainsi que 3 HDR. A noter l'excellente dynamique existant entre les équipes 1 et 2, ayant amené à un grand



nombre de travaux en commun (16 publications internationales, 14 communications orales et 17 communications affichées dans des congrès internationaux).

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

Parmi les 21 conférences sur invitation, on relève des invitations pour des réunions internationales telles que l'EFNS, l'ICAD, l'International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, qui sont des congrès de référence. Trois membres de l'équipe ont eu des postes à responsabilité dans des sociétés scientifiques et ont activement participé à l'organisation de congrès importants (par exemple, la Federation of the European Societies of Neuropsychology).

Il existe un très bon recrutement de doctorants en provenance d'autres universités, principalement par le biais de l'implication de l'équipe dans le Master de "Neuropsychologie". La qualité scientifique des doctorants est attestée par leur production scientifique et une insertion professionnelle après la thèse. Les anciens doctorants tendent à poursuivre leur carrière au sein de l'équipe, sans avoir fait de séjour post-doctoral à l'étranger. Peu de chercheurs post-doctorants et de chercheurs confirmés étrangers sont actuellement associés à l'équipe. Cet état de fait pourrait provenir de l'importance de la thématique "langage" qui nécessite que les chercheurs aient une excellente connaissance (pratique et théorique) de la langue dans laquelle les recherches vont être réalisées.

L'équipe a obtenu une dizaine de subventions sur la période évaluée, avec notamment deux subsides auprès de l'UE, un à l'ANR, et d'autres auprès de fonds régionaux (Conseil Régional Midi Pyrénées, CHU Toulouse) et privés (France Parkinson, FRM). Le budget de l'équipe est à environ 70% d'origine contractuelle.

Les résultats concrets de l'activité de recherche se traduisent par une importante production scientifique et une valorisation clinique.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :**

L'organisation et la gestion de l'équipe apparaît tout à fait adéquate.

La supervision des doctorants les amène à une importante autonomie de recherche et à la publication de leurs résultats. Ainsi qu'indiqué précédemment, on peut juste souligner un faible recrutement de chercheurs confirmés extérieurs.

Les membres de l'équipe sont très fortement impliqués dans la formation par la recherche au niveau M2 (master en "Neuropsychologie") et doctorat (réalisation de 9 thèses de doctorat).

- **Appréciation sur le projet :**

L'équipe a clairement démontré qu'elle est capable de trouver et gérer adéquatement les moyens financiers et humains pour atteindre ses objectifs scientifiques.

L'originalité de la démarche de l'équipe est d'aborder les mêmes thématiques (mémoire, langage, action), à la fois du point de vue du fonctionnement normal et pathologique. Cette complémentarité des approches permet d'avoir une approche très globalisante des processus cognitifs investigués. La prise de risque n'apparaît pas importante puisqu'il s'agit de la poursuite de travaux antérieurs, se basant sur des méthodes et concepts théoriques bien établis. La qualité des travaux réalisés à ce jour amène à considérer que les futures études seront d'un niveau élevé, avec une reconnaissance internationale indéniable. Il s'agit indiscutablement d'un travail d'excellence.

- **Conclusion :**

- **Avis :**

L'équipe 2 « Pathologie du langage, de la mémoire et de l'action » a une thématique de recherche s'articulant autour de deux thèmes principaux : (1) les corrélats cérébraux des processus langagiers et de certaines pathologies du langage ; (2) les maladies neurodégénératives (plus particulièrement la maladie d'Alzheimer). Les activités de



recherche spécifiques à chacun de ces deux thèmes sont menées de façon parallèle au sein de l'équipe. Il s'agit d'une excellente équipe de recherche produisant des résultats scientifiques reconnus internationalement et ayant de multiples sources de financement provenant tant de fonds publics que privés. Cette équipe est fortement impliquée dans la formation (gestion d'un master) et possède une importante attractivité doctorale. Le projet de recherche pour les prochaines années se composera d'un thème clinique et d'un thème recherche, portant tous deux sur les systèmes langagiers, mnésiques et de l'action. L'ensemble des projets combinera une évaluation cognitive/comportementale à l'enregistrement de signaux d'imagerie cérébrale et/ou à la stimulation cérébrale. L'équipe dispose de l'ensemble des plateaux techniques (EEG, TEP, IRM) et des expertises associées pour mener son projet dans les meilleures conditions.

– Points forts et opportunités :

Il convient de souligner la qualité de l'approche cognitive de l'équipe, qui constitue un atout indéniable à la réalisation des études cliniques. Il s'agit véritablement d'une équipe d'excellence. A noter que l'axe de recherche « mémoire », s'il poursuit son développement actuel, pourrait amener à constituer une équipe distincte dans l'avenir. Une autre force de l'équipe 2 consiste en l'existence de collaborations intensives avec l'équipe 1, celle-ci maîtrisant parfaitement un certain nombre d'aspects méthodologiques indispensables à la réalisation des travaux de l'équipe 2.

– Points à améliorer et risques :

L'accueil de chercheurs étrangers confirmés (notamment des chercheurs post-doctoraux) pourrait renforcer l'équipe sur le long terme.

– Recommandations :

Il conviendrait que l'équipe parvienne à attirer des chercheurs post-doctoraux étrangers de haut niveau.



Intitulé de l'équipe : Innovations thérapeutiques dans la pathologie vasculaire cérébrale

Responsable : Mme Isabelle LOUBINOUX.

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

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

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Le porteur de projet a une bonne liste de publications et a obtenu des résultats intéressants dans le passé (10 publications majeures dans la période considérée dont 6 en premier ou dernier auteur). Cependant, il est important de souligner que l'impact des publications a diminué de façon significative en 2008 et 2009. Cela est probablement dû au fait que cette équipe se consacre à la nouvelle thématique combinant thérapie cellulaire par cellules souches et nanotechnologies. L'équipe rapporte des données préliminaires sur cette nouvelle thématique de recherche, mais celles-ci ne représentent pas actuellement une totale garantie pour la réussite du nouveau projet. Les résultats déjà obtenus par l'équipe ont d'importantes implications cliniques et les résultats potentiels du nouveau projet pourraient avoir des retombées cliniques majeures, même si ce projet est à haut risque (voir plus loin).

Le porteur de projet a une liste de publications appropriée, même si l'impact des publications a diminué de façon significative en 2008 et 2009. La nouvelle thématique qui sera développée dans l'équipe combinant thérapie cellulaire par cellules souches et nanotechnologies exige une expertise approfondie dans ces deux techniques. Cependant, l'expertise du chercheur responsable de la technique des cellules souches est faible. Sa liste de publications est limitée et ne contient aucune publication internationale en 2008 et 2009.



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

On ne trouve pas trace de prix ou de distinctions dans le CV du porteur de projet, ni dans ceux des autres membres de l'équipe. Le porteur de projet a une bonne liste d'invitations dans des congrès internationaux jusqu'en 2005. Cependant, aucune autre invitation n'est indiquée après 2005.

Il existe un problème important concernant la capacité de recrutement de l'équipe, le devenir des post-doctorants et plus encore des doctorants. Un « chercheur senior » peut assumer le fait que le projet principal de l'équipe soit à haut risque, mais il ne peut être justifié qu'un doctorant prenne le risque de participer à un tel type de projet dans le cadre de sa thèse.

L'équipe a de très bons résultats pour l'obtention de fonds provenant d'agences publiques nationales et internationales, ainsi que du secteur industriel.

L'équipe participe à un projet européen portant sur la stimulation transcranienne. Cette équipe est également impliquée dans des collaborations nationales ainsi qu'avec des partenaires de l'industrie pharmaceutique.

L'équipe développe des techniques très innovantes qui sont d'un grand intérêt pour la communauté scientifique. Les résultats potentiels qui pourraient résulter de l'utilisation de ces techniques seraient d'intérêt général avec des applications dans des situations cliniques.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :**

Le porteur de projet a montré ses très bonnes capacités à coordonner les différentes composantes nécessaires à la réalisation du projet. Un gros travail a été réalisé notamment pour faire travailler ensemble les différents chercheurs fondamentalistes et cliniciens, tous indispensables à la réalisation du projet.

Des membres de l'équipe sont impliqués dans plusieurs activités d'enseignement à Toulouse.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet inclut une première partie consacrée à de nouvelles thérapies destinées à des patients atteints d'accident vasculaire cérébral. Cette partie du projet repose sur la stimulation cérébrale, l'utilisation d'outils pharmacologiques et la valeur prédictive de l'IRM fonctionnelle. Cette partie est en continuité des travaux antérieurs que les membres de l'équipe ont réalisé avec succès dans le passé. Cependant, cette section paraît secondaire en termes d'efforts. La deuxième partie du programme de recherche porte sur un projet très innovant combinant thérapie cellulaire par cellules souches neurales humaines et nanotechnologies. Ce projet a pour objectif de permettre la récupération des déficits induits par une ischémie cérébrale. Ce projet très innovant pourrait conduire à des développements majeurs avec des transferts potentiels chez l'homme. Cependant, il s'agit d'un projet très risqué et les résultats obtenus à ce jour par cette équipe sont trop préliminaires pour évaluer réellement sa faisabilité. L'équipe doit avoir davantage conscience de cette situation et ne doit pas impliquer, dans ce projet, des doctorants et des post-doctorants qui sont au début de leur carrière. Ce projet à risque pourrait néanmoins être poursuivi, compte tenu des ses implications majeures en cas de résultats positifs, et cela même s'il n'existe actuellement aucune garantie de l'obtention de tels résultats. Le délai dans la mise en œuvre du nouveau scanner dédié à l'étude des petits animaux représente un risque supplémentaire pour que soit réalisé le suivi de ce projet à l'aide de techniques non invasives.

L'équipe dispose d'un nombre de membres suffisants qui seront affectés aux différents projets et de façon adéquate. Les financements qui ont déjà été obtenus constituent une garantie importante au développement de ce projet.

L'équipe développe un projet extrêmement novateur avec de nouvelles techniques très sophistiquées. Certaines thématiques des projets de recherche sont d'un intérêt tout particulier, même si elles présentent une prise de risque majeure dans leur réalisation.



- Conclusion :

- Avis :

Le porteur de projet a une bonne liste de publications, même si l'impact de ses publications a diminué depuis deux ans. Cela est probablement dû au fait que l'équipe s'est amplement consacrée à la nouvelle thématique associant cellules souches et nanotechnologies. Il s'agit d'un projet extrêmement innovant qui pourrait avoir des développements majeurs et qui pourrait, potentiellement, être transféré à l'homme. Cependant, ce projet est très risqué et les résultats obtenus jusqu'à présent par l'équipe sont trop préliminaires pour vraiment évaluer la faisabilité du projet. Cette thématique à risque du projet doit être poursuivie, du fait de son intérêt majeur si elle conduit à des résultats positifs. Le porteur de projet a démontré de très bonnes capacités à coordonner les différents intervenants. L'équipe dispose d'un nombre approprié de membres qui seront affectés de façon pertinente aux différentes thématiques. Les financements obtenus par l'équipe sont importants.

- Points forts et opportunités :

- très bonnes capacités à coordonner les différentes compétences requises pour réaliser le projet.
- L'équipe dispose d'un nombre approprié de membres qui seront affectés aux différentes thématiques.
- Les financements obtenus par l'équipe sont importants.
- L'importance d'un résultat positif potentiel de la stratégie de recherche combinant thérapie cellulaire par cellules souches et nanotechnologies.

- Points à améliorer et risques :

- La visibilité internationale des travaux réalisés par le porteur de projet a diminué ces dernières années.
- Il existe un problème concernant les capacités de recrutement et le devenir des doctorants et des post-doctorants dans cette équipe, du fait que le projet principal soit à haut risque. Notons que, sur ce point, il nous a été répondu qu'il existe déjà des publications préliminaires sous forme d'abstracts dans des congrès et que le projet serait séquentiel, les doctorants et post-doctorants pouvant publier sur des aspects méthodologiques avant que d'autres publient sur les phases ultérieures du projet.
- Le risque de la stratégie de recherche combinant cellules souches et nanotechnologies est très élevé et l'équipe est vraiment focalisée actuellement sur cette thématique
- Les quelques données préliminaires rapportées sur cette thématique de recherche à risque n'apportent pas actuellement de garanties pour la réalisation de ce nouveau projet.
- L'expertise du chercheur en charge de la technique des cellules souches est faible.

- Recommandations :

- L'équipe doit être réaliste sur la nature hautement risquée du projet.
- Les doctorants et les post-doctorants, qui sont au début de leur carrière, ne doivent pas être impliqués dans la stratégie de recherche combinant cellules souches et nanotechnologies étant donné le risque majeur de ce projet.
- L'équipe devrait allouer davantage d'efforts aux autres thématiques du programme de recherche qui ne portent pas sur la combinaison cellules souches et nanotechnologies.



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+

Nom de l'équipe : Neuro-imagerie Clinique et Cognitive

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

Nom de l'équipe : Langage, mémoire, action : pathologies focales, dégénératives et développementales.

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

Nom de l'équipe : Innovations thérapeutiques dans la pathologie vasculaire cérébrale

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

Toulouse, le 15 Mars 2010

Affaire suivie par
Ghislaine MACONE-FOURIO
téléphone
05 61 55 66 05
télécopie
05 61 55 69 53
courriel
seccs@adm.ups-tlse.fr
GF/GMF/FW

Le Président

au

Président du comité d'experts de l'AERES

Objet : Observations de portée générale sur le rapport d'évaluation
de l'unité « **Imagerie Cérébrale et Handicaps Neurologiques** » - ICHN - UMRS 825
portée par **Pierre CELSIS**

Nous tenons tout d'abord à remercier très vivement le Comité d'experts de l'AERES pour la qualité de l'évaluation à laquelle il a procédé pour l'U825 et pour les avis très positifs qu'il a émis sur le bilan et le projet scientifique de l'unité.

Les commentaires et recommandations du Comité pour l'Unité, l'équipe 1 (P Celsis) et l'équipe 2 (J-F Démonet) n'appellent aucune observation de notre part.

Nous remercions le Comité pour son soutien à la création d'une nouvelle équipe portée par Isabelle Loubinoux et souhaitons apporter des éléments de réponses aux divers commentaires et recommandations relatifs au projet de cette équipe.

La critique majeure est que des doctorants et post-doctorants, qui sont au début de leur carrière, ne doivent pas être impliqués dans la stratégie de recherche combinant cellules souches et nanotechnologies étant donné le risque majeur de ce projet.

Nous avons la conviction que le projet **Innov-in-Stroke** : cellules souches et nanotechnologies comporte, comme tout projet original, des risques, mais que ceux-ci ne se situent pas à tous les niveaux et à toute les phases du développement. Ainsi, en ce qui concerne la doctorante Amélie Bédier, l'excellence de la candidate remarquée durant son stage et les résultats obtenus lors de son M2R nous ont poussés, après réflexion mais en toute sérénité, à lui proposer un sujet de thèse en Octobre 2009 (codirection INSERM –Loubinoux, LAAS –Vieu). A. Bédier vient de mettre au point un biomatériau microstructuré qui a déjà fait l'objet d'un dépôt de brevet en Février 2010, démontrant la possibilité de réaliser des motifs micrométriques et sub-micrométriques avec des nanotubes de carbone (Auteurs : LAAS et CIRIMAT). Une des applications peut être la génération de surfaces structurées pour la différenciation et la croissance de cellules neuronales. Nous avons démontré la viabilité cellulaire et la différenciation de nos cellules et ces résultats sont rapportés dans un poster présenté récemment :

<http://www.nano.org.uk/conferences/nanomed2010/programme.htm>. Amélie Bédier, Florent Seichepine, Emmanuel Flahaut, Laurence Vaysse, Isabelle Loubinoux and Christophe Vieu. **Micro and nano patterning for neural tract engineering. Institute of Nanotechnology. Nanomedicine: Visions for the Future. Amsterdam February 2010.**

.../...

La partie *in vitro* du projet qui vise à démontrer une croissance dirigée des cellules le long de motifs micrométriques a fait l'objet de plusieurs publications par d'autres équipes. Notre objectif est d'étendre ces résultats à un autre type de cellules souches, les cellules souches adultes humaines de culture primaire (CSAH_{CP}). Les premiers résultats montrent que nous avons réussi cette étape (poster ci-dessus et poster suivant : VAYSSE Laurence, BEDUER Amélie, ARNAUDUC Florent, 2, SOL Jean-Christoph, SEVERAC Childerick, VIEU Christophe, LOUBINOUX Isabelle. *Innov in stroke : stem cell graft and nanotechnology as innovative therapeutic strategy in cerebral ischemia*. Congrès « Autour de la cellule souche ». Bordeaux Mars 2010). Une publication relative à cette étape est en préparation.

La partie *in vivo* du projet sur le rat générera sans l'ombre d'un doute de nombreuses publications. En premier lieu, l'innocuité, la viabilité, la prolifération et la différenciation appropriée des cellules implantées ont déjà été montrées avec les CSAH_{CP} dans un modèle de lésion de CA1 de l'hippocampe (Olstorn et al. *Neurosurgery* 2008), et il est très vraisemblable que nous validerons ces effets par des études histologiques dans notre modèle lésionnel du cortex moteur. Deuxièmement, en ce qui concerne l'effet sur le comportement moteur, une dizaine d'équipes a d'ores et déjà montré une meilleure récupération des déficits après greffe de cellules souches humaines issues de lignées cellulaires (CSAH_{LC}) (Hara et al., *Prog Neurobiol.* 2008). Là aussi, notre contribution sera d'étendre ce bénéfice aux CSAH_{CP} sur notre modèle lésionnel, puis de démontrer dans un troisième temps le bénéfice apporté par le couplage prothèse/cellules souches. Enfin, pour ce qui est des biomatériaux (particules sphériques de PLGA porteuses de cellules souches), une équipe a démontré leur capacité à régénérer un tissu cérébral incluant des neurones (Bible E, et al. *Biomaterials.* 2009). Nous prévoyons de valider cette étape avec le biomatériau que nous avons choisi (silicone) qui lui, peut être microstructuré pour guider la croissance axonale. Ici, c'est le bénéfice comportemental qui reste à démontrer.

L. Vaysse, post-doctorante et candidate CR à l'INSERM, produira donc des publications sur la partie *in vitro* et *in vivo* du projet dans des revues de fort impact.

En fait, la partie à risque ne réside pas dans l'expérimentation *in vitro* et *in vivo* chez l'animal mais est restreinte à la réussite de la combinaison prothèse/cellules souches et au passage à l'homme. Cette étape ne sera atteinte que dans 6-8 ans et ne concerne pas les doctorants et post-doctorants actuels.

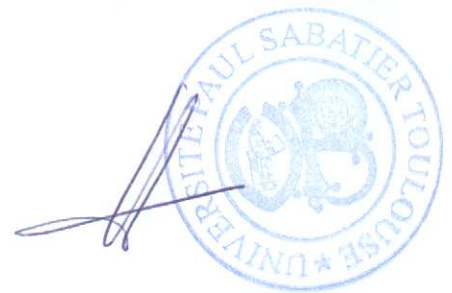
Le Comité a relevé que l'expertise de la chercheuse responsable de la technique des cellules souches est faible et que sa liste de publications est limitée et ne contient aucune publication internationale en 2008 et 2009. Nous signalons que cette chercheuse a un papier actuellement en révision favorable. **Vaysse L, Sol JC, Lazorthes Y, Courtade Saidi M, Eaton M.J, Jozan S. GABAergic pathway in a rat model of chronic neuropathic pain: modulation after intrathecal transplantation of human neuronal cell line. *Under revision for Cell transplant. IF 5.25***

Par ailleurs, on peut expliquer la faible production récente de L. Vaysse par le fait que ses recherches ont été soutenues par des contrats avec des industriels du médicament (Laboratoires Pierre Fabre pour des études sur les cellules souches embryonnaires et Sanofi-Aventis pour des études sur les cellules souches humaines adultes) qui ne lui ont pas permis de publier librement.

Pour ce qui concerne l'imagerie, le Comité a soulevé la question du délai dans la mise en oeuvre du nouveau scanner dédié à l'étude des petits animaux en arguant qu'il représente un risque supplémentaire pour le suivi du projet à l'aide de techniques non invasives. De gros efforts sont entrepris pour trouver une solution à une implantation rapide d'une IRM 7T petit animal. Certains développements (imagerie anatomique des lésions, imagerie anatomo-fonctionnelle au chlorure de manganèse pour le traçage des fibres, imagerie du silicone) sont néanmoins possibles sur l'IRM 3T du pavillon Baudot (homme/singe) pour le rongeur, avec une antenne genou ou poignet. Cette IRM est actuellement opérationnelle et n'attend que l'autorisation de lieu pour ouvrir. L'autorisation sera demandée et étendue aux rongeurs dans un délai très proche. Enfin, un PET petit animal va être installé sur le site du CHU Purpan dans un délai d'un an. Ce type d'appareil est maintenant couplé avec un scanner X permettant des images anatomiques de haute qualité. En conclusion, nous serons équipés très prochainement pour le petit animal. En attendant, nous procédons aux nombreuses validations histologiques citées plus haut.

.../...

Enfin, le Comité remarque que si le porteur de projet a une bonne liste d'invitations dans des congrès internationaux jusqu'en 2005, aucune invitation n'est indiquée après 2005. Il faut préciser qu'Isabelle Loubinoux a été démarchée personnellement par LG Cohen, expert internationalement reconnu en matière de récupération motrice post-AVC chez l'homme pour importer au NIH son savoir en traitement d'images (séjour de 4 mois en 2006). I. Loubinoux vient aussi d'être invitée au congrès Symposium on Brain Stimulation and Brain Repair qui se tiendra à Greifswald en Septembre 2010. Il est vrai qu'elle a consacré beaucoup d'énergie et de temps aux 3 autres projets en cours, avec des encadrements de plusieurs M2R et doctorants: TMS (recrutement intensif de patients), réalité virtuelle (supervision d'un ingénieur pour la construction de capteurs de mouvements adaptés aux patients) et placebo/apprentissage (mise en place chaotique de la promotion INSERM avec 3 chefs de projet successifs ; supervision d'un ingénieur programmeur Labview pour créer le test d'apprentissage moteur). I Loubinoux a dû s'investir de manière intensive dans le nouveau projet (Innov-in-Stroke : cellules souches et nanotechnologies), projet très prenant en terme de mise en place de l'expérimentation animale en particulier. Les mises aux points étant maintenant terminées, I. Loubinoux et son équipe vont maintenant récolter les fruits de cet investissement.



Gilles FOURTANIER

Unité de Recherche U 825
Imagerie cérébrale et
handicaps neurologiques

Le Directeur

Toulouse, le 3 mars 2010

Ref : EVAL-0311384L-S2110043291-UR-RPRELIM - CELSIS

Observations de portée générale sur le rapport d'évaluation

Nous tenons tout d'abord à remercier très vivement le Comité d'experts de l'AERES pour la qualité de l'évaluation à laquelle il a procédé pour l'U825 et pour les avis très positifs qu'il a émis sur le bilan et le projet scientifique de l'unité.

Les commentaires et recommandations du Comité pour l'Unité, l'équipe 1 (P Celsis) et l'équipe 2 (J-F Démonet) n'appellent aucune observation de notre part.

Nous remercions le Comité pour son soutien à la création d'une nouvelle équipe portée par Isabelle Loubinoux et souhaitons apporter des éléments de réponses aux divers commentaires et recommandations relatifs au projet de cette équipe.

La critique majeure est que des doctorants et post-doctorants, qui sont au début de leur carrière, ne doivent pas être impliqués dans la stratégie de recherche combinant cellules souches et nanotechnologies étant donné le risque majeur de ce projet.

Nous avons la conviction que le projet **Innov-in-Stroke** : cellules souches et nanotechnologies comporte, comme tout projet original, des risques, mais que ceux-ci ne se situent pas à tous les niveaux et à toutes les phases du développement. Ainsi, en ce qui concerne la doctorante Amélie Bédier, l'excellence de la candidate remarquée durant son stage et les résultats obtenus lors de son M2R nous ont poussés, après réflexion mais en toute sérénité, à lui proposer un sujet de thèse en Octobre 2009 (codirection INSERM –Loubinoux, LAAS –Vieu). A. Bédier vient de mettre au point un biomatériau microstructuré qui a déjà fait l'objet d'un dépôt de brevet en Février 2010, démontrant la possibilité de réaliser des motifs micrométriques et sub-micrométriques avec des nanotubes de carbone (Auteurs : LAAS et CIRIMAT). Une des applications peut être la génération de surfaces structurées pour la différenciation et la croissance de cellules neuronales. Nous avons démontré la viabilité cellulaire et la différenciation de nos cellules et ces résultats sont rapportés dans un poster présenté récemment :

<http://www.nano.org.uk/conferences/nanomed2010/programme.htm>. Amélie Bédier, Florent Seichepine, Emmanuel Flahaut, Laurence Vaysse, Isabelle Loubinoux and Christophe Vieu. **Micro and nano patterning for neural tract engineering. Institute of Nanotechnology. Nanomedicine: Visions for the Future. Amsterdam February 2010.**

La partie in vitro du projet qui vise à démontrer une croissance dirigée des cellules le long de motifs micrométriques a fait l'objet de plusieurs publications par d'autres équipes. Notre objectif est d'étendre ces résultats à un autre type de cellules souches, les cellules souches adultes humaines de culture primaire (CSAH_{CP}). Les premiers résultats montrent que nous avons réussi cette étape (poster ci-dessus et poster suivant : VAYSSE Laurence, BEDUER Amélie, ARNAUDUC Florent,2, SOL Jean-Christoph, SEVERAC Childerick, VIEU Christophe, LOUBINOX Isabelle. Innov in stroke : stem cell graft and nanotechnology as innovative therapeutic strategy in cerebral ischemia. Congrès « Autour de la cellule souche ». Bordeaux Mars 2010). Une publication relative à cette étape est en préparation.

La partie in vivo du projet sur le rat générera sans l'ombre d'un doute de nombreuses publications En premier lieu, l'innocuité, la viabilité, la prolifération et la différenciation appropriée des cellules implantées ont déjà été montrées avec les CSAH_{CP} dans un modèle de lésion de CA1 de l'hippocampe (Olstorn et al. Neurosurgery 2008), et il est très vraisemblable que nous validerons ces effets par des études histologiques dans notre modèle lésionnel du cortex moteur. Deuxièmement, en ce qui concerne l'effet sur le comportement moteur, une dizaine d'équipes a d'ores et déjà montré une meilleure récupération des déficits après greffe de cellules souches humaines issues de lignées cellulaires (CSAH_{LC}) (Hara et al., Prog Neurobiol. 2008). Là aussi, notre contribution sera d'étendre ce bénéfice aux CSAH_{CP} sur notre modèle lésionnel, puis de démontrer dans un troisième temps le bénéfice apporté par le couplage prothèse/cellules souches. Enfin, pour ce qui est des biomatériaux (particules sphériques de PLGA porteuses de cellules souches), une équipe a démontré leur capacité à régénérer un tissu cérébral incluant des neurones (Bible E, et al. Biomaterials. 2009). Nous prévoyons de valider cette étape avec le biomatériau que nous avons choisi (silicone) qui lui, peut être microstructuré pour guider la croissance axonale. Ici, c'est le bénéfice comportemental qui reste à démontrer.

L. Vaysse, post-doctorante et candidate CR à l'INSERM, produira donc des publications sur la partie in vitro et in vivo du projet dans des revues de fort impact.

En fait, la partie à risque ne réside pas dans l'expérimentation in vitro et in vivo chez l'animal mais est restreinte à la réussite de la combinaison prothèse/cellules souches et au passage à l'homme. Cette étape ne sera atteinte que dans 6-8 ans et ne concerne pas les doctorants et post-doctorants actuels.

Le Comité a relevé que l'expertise de la chercheuse responsable de la technique des cellules souches est faible et que sa liste de publications est limitée et ne contient aucune publication internationale en 2008 et 2009. Nous signalons que cette chercheuse a un papier actuellement en révision favorable. **Vaysse L, Sol JC, Lazorthes Y, Courtade Saidi M, Eaton M.J, Jozan S. GABAergic pathway in a rat model of chronic neuropathic pain: modulation after intrathecal transplantation of human neuronal cell line. Under revision for Cell transplant. IF 5.25**

Par ailleurs, on peut expliquer la faible production récente de L. Vaysse par le fait que ses recherches ont été soutenues par des contrats avec des industriels du médicament (Laboratoires Pierre Fabre pour des études sur les cellules souches embryonnaires et Sanofi-Aventis pour des études sur les cellules souches humaines adultes) qui ne lui ont pas permis de publier librement.

Pour ce qui concerne l'imagerie, le Comité a soulevé la question du délai dans la mise en oeuvre du nouveau scanner dédié à l'étude des petits animaux en arguant qu'il représente un risque supplémentaire pour le suivi du projet à l'aide de techniques non invasives. De gros efforts sont entrepris pour trouver une solution à une implantation rapide d'une IRM 7T petit animal. Certains développements (imagerie anatomique des lésions, imagerie anatomo-fonctionnelle au chlorure de manganèse pour le traçage des fibres, imagerie du silicone) sont néanmoins possibles sur l'IRM 3T du pavillon Baudot (homme/singe) pour le rongeur, avec une antenne genou ou poignet. Cette IRM est actuellement opérationnelle et n'attend que l'autorisation de lieu pour ouvrir. L'autorisation sera demandée et étendue aux rongeurs dans un délai très proche. Enfin, un PET petit animal va être installé sur le site du CHU Purpan dans un délai d'un an. Ce type d'appareil est maintenant couplé avec un scanner X permettant des images anatomiques de haute qualité. En conclusion, nous serons équipés très prochainement pour le petit animal. En attendant, nous procédons aux nombreuses validations histologiques citées plus haut.

Enfin, le Comité remarque que si le porteur de projet a une bonne liste d'invitations dans des congrès internationaux jusqu'en 2005, aucune invitation n'est indiquée après 2005. Il faut préciser qu'Isabelle Loubinoux a été démarchée personnellement par LG Cohen, expert internationalement reconnu en matière de récupération motrice post-AVC chez l'homme pour importer au NIH son savoir en traitement d'images (séjour de 4 mois en 2006). I. Loubinoux vient aussi d'être invitée au congrès Symposium on Brain Stimulation and Brain Repair qui se tiendra à Greifswald en Septembre 2010. Il est vrai qu'elle a consacré beaucoup d'énergie et de temps aux 3 autres projets en cours, avec des encadrements de plusieurs M2R et doctorants: TMS (recrutement intensif de patients), réalité virtuelle (supervision d'un ingénieur pour la construction de capteurs de mouvements adaptés aux patients) et placebo/apprentissage (mise en place chaotique de la promotion INSERM avec 3 chefs de projet successifs; supervision d'un ingénieur programmeur Labview pour créer le test d'apprentissage moteur). I. Loubinoux a dû s'investir de manière intensive dans le nouveau projet (Innov-in-Stroke: cellules souches et nanotechnologies), projet très prenant en terme de mise en place de l'expérimentation animale en particulier. Les mises aux points étant maintenant terminées, I. Loubinoux et son équipe vont maintenant récolter les fruits de cet investissement.