



HAL
open science

Laboratoire de bioénergétique fondamentale et appliquée

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Laboratoire de bioénergétique fondamentale et appliquée. 2010, Université Joseph Fourier - Grenoble - UJF, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02033568

HAL Id: hceres-02033568

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02033568>

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 :

Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et
Appliquée

sous tutelle des
établissements et organismes :

Université Grenoble 1

INSERM

INRA

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 :

Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et
Appliquée

Sous tutelle des établissements et organismes

Université Grenoble 1

INSERM

INRA

Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mai 2010



Unité

Nom de l'unité : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et appliquée

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement : 884

Nom du directeur : M. Uwe SCHLATTNER

Membres du comité d'experts

Président :

M. Daniel RICQUIER (Paris)

Experts :

M. Luc BERTRAND (Louvain, Belgique)

M. Vladimir VEKSLER (Chatenay-Malabry)

M. Francesc VILLARROYA (Barcelone, Espagne)

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

M. Charles COUET, membre du CNU

Mme Fabienne FOUFELLE, membre de la CSS de l'INSERM

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Pascal FERRE

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

M. Laurent DAUDEVILLE (Université Joseph Fourier)

M. Hervé PELLOUX (Université Joseph Fourier)

M. Raymond BAZIN (INSERM)

M. Patrick ETIEVANT (INRA)



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite

La visite s'est faite le 12 Février 2010 de 8h30 à 16h30 dans les locaux du LBFA à l'Université Joseph Fourier (UJF). Après une brève réunion entre les experts et le délégué de l'AERES, une présentation du bilan de l'Unité a été faite par le directeur sortant avant que son successeur présente le projet du laboratoire. Ces exposés ont été suivis par des présentations détaillées des résultats et projets par 5 enseignant-chercheurs responsables d'équipes ou de thématiques. Le Comité, en 3 sous-groupes, a ensuite échangé avec les enseignant-chercheurs, chercheurs, ITA, doctorants/post-doctorants. Il a aussi pris l'avis des représentants des tutelles locales et institutionnelles puis posé quelques questions au directeur sortant et au porteur du projet. Le Comité d'Evaluation, réuni à huis-clos, a ensuite consacré 2h15 à l'évaluation du laboratoire en préparant une ébauche du présent rapport. Le représentant de l'INRA, empêché à cause des conditions climatiques, a joint ultérieurement par téléphone le Président du Comité AERES.

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

Le LBFA créé en 1990 sous un autre nom et fusionné après avec une unité ex-CNRS est devenu Equipe Mixte INSERM EMI-221 en 2002 puis Unité U-884 (mono-équipe) en 2007. Il est également associé à l'INRA depuis 2002. Il est installé dans des locaux spacieux (1350 m²) dans un bâtiment du campus scientifique de l'UJF. Le laboratoire est équipé pour les travaux de physiologie-biologie-biochimie cellulaire et a accès à une animalerie de rongeurs. Le domaine de recherche du LBFA est le métabolisme énergétique cellulaire : production, transfert et utilisation de l'ATP. Il s'agit de travaux sur le métabolisme intermédiaire analysé sous l'angle de la bioénergétique, une grande partie du travail concernant la biochimie/physiologie des mitochondries et de certaines kinases d'intérêt pour la bioénergétique. Des aspects plus intégrés au niveau cellulaire (relations mitochondries - autres compartiments), ou au niveau de l'organisme (modèles de rongeurs) sont aussi pris en considération. Les personnels du laboratoire sont pour la plupart universitaires, rattachés à l'une ou l'autre des quatre UFR de médecine, pharmacie biologie ou APS. Il s'agit d'une nouvelle demande avec un porteur de projet différent.

- Equipe de Direction :

M. Uwe SCHLATTNER



- 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) | 19 | 17 |
| 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) | 4 | 4 |
| N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | 9 | 10 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | 3 | 0 |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | 11 | 11 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 14 | 13 |

2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global :

L'unité INSERM de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée (U 884) est une unité dynamique, caractérisée par un passé scientifique sérieux et qui désire évoluer fortement dans les années à venir. La production scientifique des 5 dernières années est très importante (251 publications) si l'on se réfère au document écrit mais beaucoup d'articles sont issus de collaborations. Les compétences accumulées au cours de ces années serviront de tremplin au nouveau projet scientifique ambitieux qui inclut une réorganisation de l'unité pré-existante ainsi que son intégration dans une nouvelle structure interdisciplinaire fédérative. Cette Unité de recherche s'intéresse à de grandes questions de physiologie et de biochimie métabolique vues à travers le prisme de la bioénergétique c'est à dire la production et l'utilisation de l'ATP, en s'intéressant au rôle essentiel des mitochondries, mais aussi au réseau de kinases utilisant l'ATP et mettant en relation divers compartiments de la cellule. L'approche mécanistique et systémique développée par l'équipe est originale. Elle s'appuie sur des travaux conduits à l'échelle moléculaire, sub-cellulaire, cellulaire, tissulaire et l'organisme entier (rongeur). L'activité scientifique est bien perçue tant au niveau régional que national et international. Les personnalités qui ont créé et développé le LBFA contribuent à ce rayonnement. Outre la production scientifique de qualité, les travaux ont été valorisés par de nombreux brevets (n=10 entre 2006 et 2009).

Le projet est cohérent, pluridisciplinaire, porté par des personnels très impliqués. Il est soutenu sans réserve par l'Université Joseph Fourier qui accompagne l'équipe dans sa volonté de création d'une structure fédérative de Biologie Intégrative et Systémique.



- Points forts et opportunités :

La recherche effectuée est clairement pluridisciplinaire et s'appuie sur une approche scientifique multi-niveaux et translationnelle originale. Le point fort du laboratoire est indiscutablement son expertise reconnue au niveau national et européen dans le domaine de la bioénergétique mitochondriale et de son application au domaine des maladies métaboliques. La réunion au sein d'une même unité d'une équipe moléculaire et d'une équipe physiologique permet de créer une ensemble très cohérent. Riche de sa pluridisciplinarité et située à l'interface de la biophysique et de la biologie, cette équipe participe à l'innovation dans le champ des systèmes biologiques complexes de la régulation de la bioénergétique mitochondriale et cellulaire en recourant à des approches expérimentales modernes (interactomique, phosphoproteomique, ...).

L'unité est très dynamique en terme de collaborations scientifiques nationales et internationales et en terme de séjours de scientifiques. Par leur implication et leur rayonnement scientifique, les responsables d'équipe ont créé un réseau productif de collaborations internationales et exercent une forte attractivité auprès des doctorants et post-doctorants, lesquels sont satisfaits de leur encadrement et des ressources qui leur sont allouées pour conduire leur travaux. L'Unité réussit donc à accueillir ou recruter des scientifiques étrangers. Les directeurs successifs de cette unité sont très appréciés au sein du laboratoire, et aussi dans les structures locales, régionales, nationales et internationales.

Les financements obtenus sont élevés et sont d'origines diverses (nationaux et européens). L'obtention de nombreux brevets, pris pour partie en partenariat avec la recherche privée, témoigne de la capacité du laboratoire à valoriser sa recherche. La recherche translationnelle menée est également un point très fort de l'unité puisqu'elle lui permet d'obtenir des financements récurrents importants et de participer à travers la création de start up à la valorisation de nouveaux médicaments dans le traitement du diabète de type 2.

La recherche conduite par ce laboratoire devrait bénéficier de la nouvelle dynamique générée par la création d'une structure fédérative BiSy, à vocation européenne et soutenue par le plan « Campus » de l'université Grenoble. La démarche très volontariste du laboratoire dans la genèse de BiSy lui permet une prise de risque supplémentaire dans la mise en œuvre de certains projets (modélisation mathématique des régulations intracellulaires de la production d'ATP).

- Points à améliorer et risques :

L'équipe fédère au sein d'une même structure deux équipes avec des compétences complémentaires. Ceci doit devenir un atout et permettre l'émergence de projets scientifiques communs. Au-delà du partage de certaines ressources techniques, les interactions entre les 2 futures équipes du LBFA n'apparaissent pas très clairement. L'unité pourrait améliorer les interactions scientifiques réelles entre les deux groupes principaux (un seul article scientifique en commun entre les 2 responsables de groupes durant les 5 dernières années). C'est d'autant plus important qu'une structure fédérative, regroupant ces 2 groupes de l'unité, ainsi que d'autres unités, est en projet.

Le niveau général des publications ainsi que le nombre des contributions émanants des recherches propres du laboratoire doit être amélioré. Sur les 15 publications de prestige citées en exemple (p. 2 du projet), uniquement un tiers sont signées en dernier auteur par un membre de l'unité.

Pour une meilleure visibilité et appréciation de l'activité, les publications émanants des hospitalo-universitaires et qui n'ont aucun rapport avec les thèmes développés par l'unité doivent être dissociées dans le bilan des autres publications.

L'activité scientifique repose quasi exclusivement sur des enseignants-chercheurs universitaires (n=12) ou hospitalo-universitaires (n=5) dont deux atteindront l'âge de la retraite en 2012. Cette Unité de l'INSERM n'a recruté aucun CR ou DR de l'INSERM. Un seul CR1 INRA figure dans l'effectif du futur projet.

La quantité des chercheurs impliqués dans les projets va devenir un problème critique dans les années qui viennent. Il est nécessaire de recruter deux jeunes chercheurs et d'analyser le devenir des thèmes développés par les deux chercheurs atteignant l'âge de la retraite. La pérennisation de certaines compétences techniques de l'équipe pourrait être compromise par le départ de techniciens et d'ingénieurs.

L'intérêt pour la valorisation est de qualité mais il ne doit pas limiter les travaux sur les mécanismes impliqués dans les observations à l'origine des brevets.



- **Recommandations au directeur de l'unité :**

L'unité doit améliorer le niveau de ses publications (facteurs d'impact plus élevés, articles signés en « authorship » principal). Elle devrait également tenter d'augmenter les interactions scientifiques (et non uniquement techniques) entre les différents groupes de recherches (projets de recherche communs, doctorats en co-direction). Enfin, l'unité devra recruter des chercheurs temps-plein et devra veiller à remplacer les futurs départs des cadres

- **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 | 18 |
| A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet | 4 |
| A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$ | 100% |
| A4 : Nombre d'HDR soutenues | 2 |
| A5 : Nombre de thèses soutenues | 10 |

3 • **Appréciations détaillées :**

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

Le laboratoire, constitué de 2 équipes, développe une approche originale de l'étude de l'organisation et de la régulation des transferts d'énergie dans la cellule. Il s'agit principalement de comprendre comment est synthétisé, utilisé et transféré l'ATP dans une cellule normale ou «malade». Le but est de mettre en évidence des dysfonctionnements de la synthèse ou du transfert de l'ATP dans des situations ou des modèles de pathologies ou changements du métabolisme : diabète de type 2, obésité, adaptation nutritionnelle, réponse métabolique au stress. Un autre but est de parvenir à modéliser les échanges et transferts d'énergie dans une perspective dite de «bioénergétique des systèmes». Les systèmes étudiés sont certaines kinases de type AMPK et les mitochondries. Des résultats de qualité ont été obtenus donnant à ce laboratoire une bonne visibilité et une attractivité pour des doctorants, chercheurs post-doctorants ou visiteurs étrangers. Au cours des 4 dernières années, le laboratoire a contribué à un grand nombre de publications dont certaines dans de bons journaux (environ 10). Toutefois, une grande partie des publications (70%) correspondent à des collaborations sans une forte contribution du laboratoire et concernant parfois des travaux distincts des activités véritables du laboratoire. Les chercheurs ont aussi publié 6 revues de qualité. Le laboratoire obtient régulièrement d'importants moyens financiers attribués par de divers organismes d'état (6 contrats ANR), de région, de l'Europe et de l'industrie. On remarque que le laboratoire a déposé 10 brevets et est fortement impliqué dans la valorisation de ses résultats. Le porteur du projet est un chercheur allemand venant de Suisse, présent depuis 3-4 années dans le laboratoire, PU de l'UJF, qui a certainement réussi son implantation au sein du laboratoire et du tissu scientifique local.

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

Les 2 équipes constituant le laboratoire sont reconnues dans leurs domaines au niveau national et européen. Elles sont attractives pour les doctorants (11 thèses en cours) dont des doctorants extérieurs à l'UJF, et pour des chercheurs étrangers (10 visiteurs en 4 années). Le laboratoire finance aisément ses recherches en diversifiant les sources de financement. Il est très actif dans la prise de brevets (10 brevets depuis 2006) et la valorisation des résultats et leurs éventuelles applications en médecine des maladies métaboliques.



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

La stratégie utilisée et proposée est ambitieuse car elle vise à modéliser les flux d'énergie dans une cellule en essayant de déterminer la nature de certains événements bioénergétiques dans des situations de pathologie ou bien lors de modifications nutritionnelles.

La gouvernance de l'Unité, évaluée au niveau de tous les groupes appartenant au laboratoire est de grande qualité. Les membres du laboratoire sont tous impliqués dans l'enseignement à l'UJF au sein des 4 UFR de biologie, APS,, pharmacie et médecine.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet est créatif et ambitieux car il s'agit de mesurer et d'expliquer les changements bioénergétiques dans une cellule, voire un organe, au cours d'événements tels une modification du flux d'un substrat ou une perturbation métabolique liée à une pathologie. L'ambition et la difficulté du projet est d'effectuer des analyses au niveau moléculaire (complexes multiprotéiques), au niveau de divers organites (dont les mitochondries), au niveau d'une cellule ou encore d'un organe, voire d'un organisme. L'intégration des résultats expérimentaux dans un modèle mathématique permettant de passer de la bioénergétique moléculaire à la bioénergétique des systèmes est un défi en soi. Il s'agit là d'un vrai défi. Les moyens financiers ne manquent pas. En revanche, il faut certainement étoffer les moyens humains en recrutant de jeunes chercheurs avant la fin du plan quadriennal débutant.

4 • Analyse équipe par équipe

Intitulé de l'équipe : Bioénergétique des molécules et des systèmes

Responsable : M. Uwe SCHLATTNER

- **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) | | 8 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | | 0 |
| N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité) | | 1 |
| N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | | 0 |
| 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 2.7 du dossier de l'unité) | | 6 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | | 7 |



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

L'équipe développe une approche originale de l'étude de l'organisation et de la régulation des transferts d'énergie dans la cellule. Il s'agit d'identifier, quantifier et modéliser des systèmes biologiques qui, en mettant en jeu divers compartiments de la cellule, contrôlent la respiration cellulaire et les flux d'ATP et d'énergie. L'analyse spatio-temporelle des flux énergétiques à l'échelle de la molécule, de la mitochondrie et de la cellule, constitue une approche intégrée et moderne de la bioénergétique. Une grande partie des travaux est centrée sur l'AMPK, sujet sur lequel la compétition internationale est cependant très forte. Le projet s'appuie sur la transversalité des acquis conceptuels et techniques et les compétences de 7 enseignants-chercheurs et de nombreuses collaborations locales, nationales et internationales. Le responsable de l'équipe, arrivé récemment dans le LBFA a réussi son implantation.

Au cours des 4 dernières années, l'équipe a publié, directement et en collaboration, une quarantaine d'articles dans des journaux scientifiques de bon impact (JBC 2008, JBC 2009, J Mol Biol 2007, AJP 2010), l'impact moyen est 4,2, le facteur H du porteur du projet étant de 16 pour les années 2005-2009. L'équipe a aussi publié 3 revues générales (AJP, BBA, FASEB J) et 3 chapitres de livre. Un des chercheurs de l'équipe a publié un livre « Molecular System Bioenergetics. Energy for life » chez Wiley VCH. Sur les 43 publications citées dans le rapport, seules une dizaine sont signées comme dernier auteur par un membre du laboratoire. Ce faible pourcentage pourrait refléter une collaboration accrue (point positif, voir paragraphe suivant) mais également une dilution des forces au détriment des sujets propres du laboratoire (point négatif).

Un dernier point qui caractérise la recherche de ce groupe est la haute technologie de l'approche expérimentale. Toutefois, cette recherche technologiquement de pointe ne s'intéresse parfois finalement que très peu à l'aspect physio-pathologique sous-jacent.

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

Le groupe de recherche a un rayonnement certain et est incontestablement reconnu pour l'analyse structurale, moléculaire et fonctionnelle des kinases et de l'AMP-activated protein kinase, la créatine kinase et la nucléoside diphosphate kinase en particulier, ainsi que pour son intérêt dans la compartimentation de l'ATP. En 3-4 années, cette équipe a recruté 3 doctorants extérieurs à l'UJF et obtenu des financements nationaux (ANR) et internationaux (3 partenariats européens dans le cadre des 6 et 7èmes programmes européen de recherche et développement technologique). Il s'agit là de signes prometteurs. L'équipe a de nombreuses collaborations avec des laboratoires étrangers, en particulier sur des développements méthodologiques. Un des chercheurs de l'équipe a été distingué par l'Académie des Sciences d'Estonie.

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

Le porteur du projet est un directeur d'équipe dynamique et apprécié, soucieux de la satisfaction de ses collaborateurs, animant des réunions de son équipe. Il est très impliqué dans la vie universitaire locale en tant que vice-président recherche et aussi via son enseignement de biologie moléculaire et cellulaire. Par ailleurs, il est fortement impliqué dans le projet BiSy (biologie intégrée des systèmes), projet de regroupement de 3 laboratoires fortement soutenu par l'UJF et financé via le plan Campus.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet vise à obtenir des données mécanistiques sur les interactions intracellulaires de biomolécules (interactomique) en s'appuyant sur des méthodes analytiques sophistiquées (Fluorescent Resonance Energy Transfer, Small-angle X-ray Scattering, Surface Plasmon Resonance, protéomique, spectrométrie de masse, double-hybride non conventionnel) dont l'équipe a la maîtrise ou accessibles via des collaborations. L'étude des complexes multiprotéiques et de leurs interactions intracellulaires est sans doute une force du projet et de l'équipe. L'intégration des résultats expérimentaux dans un modèle mathématique permettant de passer de la bioénergétique moléculaire à la bioénergétique des systèmes, est sans doute un défi.



- Conclusion :

- Avis :

Légitimement ambitieux et reposant sur des acquis solides, le projet devrait déboucher sur une nouvelle perception spatio-temporelle des systèmes de régulation de l'équilibre énergétique cellulaire. Le projet est légitimement ambitieux mais risque de souffrir d'une très forte concurrence dans des domaines hautement compétitifs comme celui de l'AMPK. Le porteur de projet a mis en place les méthodologies ou les collaborations qui devraient lui permettre de répondre aux questions posées. Le devenir de la thématique développée par le chercheur proche de l'âge de la retraite doit être envisagé sérieusement. Enfin, il serait important que l'équipe fasse évoluer ses thèmes vers une recherche plus physiologique et plus appliquée aux problèmes de santé puisqu'elle souhaite se rattacher à l'INSERM.

Les dernières années coïncidaient avec l'arrivée du porteur de projet au sein du laboratoire. Elles ont été principalement dédiées à la mise en route des outils analytiques aujourd'hui opérationnels. Le projet devrait maintenant générer une quantité importante de données nouvelles.

- Points forts et opportunités :

Le responsable d'équipe est reconnu dans le domaine de l'analyse structurale des kinases. Il est très actif au niveau local (Vice-Pdt recherche de UJF) et national (membre nommé de CSS4 INSERM). Il montre preuve d'un grand dynamisme lui permettant d'attirer des doctorants et des chercheurs étrangers. Cette équipe utilise et développe des méthodes très pointues et interagit avec de nombreuses équipes européennes pour mener à bien ses projets.

- Points à améliorer et risques :

Les approches méthodologiques sophistiquées ne doivent pas masquer les véritables objectifs. Une partie du projet nécessite des collaborations avec des partenaires français et étrangers. Il faudra veiller à ce qu'une proportion certaine de ces collaborations soit signée par le laboratoire comme acteur principal. Il en va du bien des doctorants, post-docs et autres scientifiques de l'unité. Le projet risque de souffrir dans les quatre ans qui viennent, d'un manque de ressources humaines du à des départs en retraite. Il faudra essayer de l'anticiper en recrutant des jeunes chercheurs. Enfin, il serait souhaitable d'orienter certains aspects du projet vers une recherche translationnelle plus en adéquation avec les objectifs de l'INSERM.

- Recommandations :

Il faut s'assurer que les approches et développements méthodologiques ne se font pas au détriment des objectifs scientifiques. Il faudra essayer de développer des projets à orientation physiologique voir physiopathologique plus en adéquation avec les missions de l'INSERM. Dans la mesure du possible, le niveau des publications ainsi que le nombre de publications en tant que contributeur principal devra être augmenté.



- 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 |
| 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) | | 0 |
| 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 2.7 du dossier de l'unité) | | 5 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | | 7 |

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

L'équipe développe une recherche originale tournée vers les dysrégulations bioénergétiques (niveau d'ATP, mitochondries) impliquées dans les maladies métaboliques (les obésités, le diabète de type 2, modèles expérimentaux), ainsi que dans les réponses à des drogues hypoglycémiantes dans le traitement du diabète de type 2. Des avancées scientifiques significatives ont été effectuées (mécanisme d'action mitochondrial de la metformine, mise en évidence d'une induction des récepteurs des hormones thyroïdiennes chez des rats résistants à la prise de poids, métabolisme du lactate). Une autre partie du travail de l'équipe, également de bonne qualité, concerne le pore mitochondrial de transition de perméabilité.

L'accès à des cohortes nationales (EVA, SU.VI.MAX) et européennes (ZENITH) a aussi permis à l'équipe d'examiner in vivo chez la personne âgée les relations entre le statut anti-oxydant, en éléments traces (zinc, sélénium), en polyphénols et les altérations des fonctions cognitives et de la sensibilité à l'insuline liée à l'âge.

Cette équipe a publié environ 50 articles avec un facteur d'impact moyen de l'ordre de 4. Quelques publications sont de bon niveau (JBC). Cependant, un nombre élevé de publications correspond à des collaborations impliquant modérément l'équipe Grenobloise. 7 thèses ont été soutenues et cette équipe a déposé 6 brevets.

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

Les ressources financières dont dispose l'équipe sont élevées et réparties entre l'INSERM, l'UJF, l'ANR, la région, l'Europe et divers industriels.

L'équipe est reconnue au niveau national et européen. Elle accueille plusieurs doctorants et attire en nombre des chercheurs temporaires invités (10 personnes en 4 années). Le porteur de projet (directeur sortant de l'Unité) a été fait Docteur Honoris Causa) de Budapest.

L'implication de cette équipe dans la valorisation de ses résultats est excellente (10 Brevets) et est effectuée avec l'aide de Floralis, filiale de l'UJF.



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

Le responsable de l'équipe assume d'importantes fonctions à l'INRA ainsi qu'à l'INSERM et ne peut être très présent sur le site. Toutefois, le suivi des projets est effectué lors de son jour de présence sur le site, le vendredi et cette absence relative ne semble pas pénaliser les doctorants, ni les chercheurs du groupe.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet s'inscrit dans la continuité des acquis des dernières années. La ligne directrice reste focalisée sur le métabolisme énergétique avec une part toujours importante faite aux mitochondries. Les 3 principales directions sont la régulation de l'activation du pore mitochondrial de transition de perméabilité, l'adaptation des mitochondries à l'environnement métabolique, le métabolisme énergétique et la nutrition dans les situations de pathologie aiguë ou chronique. La pertinence de ces projets est indiscutable et la faisabilité est bonne, étant donné la qualification et l'expertise de l'équipe. L'équipe continuera à exploiter ses diverses ressources financières. La partie du projet portant sur l'étude des modifications mitochondriales par le régime alimentaire est originale et présente un certain risque. La partie du projet portant sur le pore de transition de perméabilité présente moins de risque et gagnerait à être plus ambitieuse.

- **Conclusion :**

- **Avis :**

cette équipe a une expertise incontestable et unique en France dans le domaine de la bioénergétique mitochondriale. La notoriété du responsable de l'équipe a permis la mise en place de collaborations très actives avec l'industrie pharmaceutique avec plusieurs brevets à l'appui et la création d'une start-up. La recherche translationnelle est indiscutablement le point fort de l'équipe. L'équipe va poursuivre les études entamées ces dernières années. Ces études sont composées harmonieusement de projets risqués et d'autres plus ordinaires. L'exploitation de certaines recherches passées au niveau industriel est également un élément important du projet.

- **Points forts et opportunités :**

La problématique scientifique est tout à fait pertinente et mise en oeuvre par des chercheurs ayant une qualification et une expertise excellente. La recherche translationnelle et la valorisation des résultats à travers l'interaction avec des industriels est assurément un point fort de l'équipe qui doit être poursuivi.

- **Points à améliorer et risques :**

Les ressources humaines sont limitées sur les projets et des personnels impliqués dans la direction de groupe auront atteint la limite d'âge au moment du prochain quadriennal. Il est important de savoir quelle sera l'évolution de ces groupes. L'émergence de jeunes chercheurs et de personnels techniques est indispensable à la pérennisation des projets.

L'équipe devra essayer d'augmenter le nombre de publications dans des journaux à IF élevé et améliorer le nombre d'articles provenant directement des travaux de l'équipe

Le projet sur le rôle du lactate comme agent inter-organes n'a pas de véritable plan d'étude malgré son intérêt.

- **Recommandations :**

Il est important d'approfondir les aspects mécanistiques de certaines observations en cours de valorisation, par exemple celle relative au niveau de récepteurs T3 chez le rat Lou. Une réflexion sur la direction de l'équipe et sur celle des groupes composant l'équipe doit être menée puisque certains chercheurs atteindront l'âge de la retraite.



| 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 : BIOENERGETIQUE DES MOLECULES ET DES SYSTEMES

| 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 | non noté | A |

Nom de l'équipe : BIOENERGETIQUE ET METABOLISME

| 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 | non noté | A |

Grenoble, le 26 Mars 2010,

AERES
Monsieur le Président Jean François Dhainaut

**Objet : Réponse de l'Université Joseph Fourier Grenoble 1 au Rapport du Comité de Visite
Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et appliquée (LBFA) - UMR_S 884**

Monsieur le Président, Cher Collègue,

Nous avons examiné le rapport préliminaire d'évaluation mis en ligne sur votre application le 17/03/10 pour :
Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et appliquée (LBFA) - UMR_S 884

Au nom de l'établissement et de l'ensemble des membres de ce laboratoire, nous tenons à vous faire part de nos remerciements pour cette évaluation approfondie.

Nous sommes très sensibles au travail qui a été réalisé par les experts de l'AERES, à l'effort qu'ils ont fait pour s'imprégner de nos thématiques, de nos outils et de nos projets. Nous avons évidemment bien apprécié le document de synthèse et l'opinion globalement positive émise, sans méconnaître toutefois les difficultés, les limites et les points à améliorer qu'ils ont soulevés.

Politique de publication

Nous avons bien relevé le commentaire concernant la nécessité d'améliorer sensiblement le facteur d'impact moyen de nos articles. Nous en sommes très conscients.

Si nos thématiques de recherche sont évaluées comme pertinentes et compétitives, il est clair que l'accès à un changement d'échelle des outils initié ces dernières années avec des outils moléculaires et génétiques, en complément de nos outils d'imagerie, de protéomique et de métabolisme, est indispensable pour valoriser nos problématiques et leurs impacts physiologiques dans l'avenir.

Ceci passe par une politique active de renforcement de nos collaborations, dans une grande partie supporté par l'ANR ou la communauté européenne, et alors nécessairement par un grand nombre de publications en collaboration. Ces publications ne sont pas de simples prestations de service. Elles attestent au contraire de l'intégration des chercheurs dans des réseaux européens ou internationaux. Des collaborations ont été particulièrement indispensables pour une thématique (US) qui a été installée il y a seulement trois ans quand les moyens humains ne correspondaient pas au potentiel maintenant mis à disposition de l'équipe 1.

Le point concernant les publications cliniques mérite des commentaires spécifiques. Il est important de mettre en avant qu'il s'agit souvent des travaux collaboratifs (grandes cohortes par exemple) et que les multiples signatures signent la réalité des collaborations indispensables. Celles ci sont fortement encouragées. On ne peut pas encourager les activités translationnelles d'un côté et ne pas reconnaître les spécificités et contraintes de la recherche clinique de l'autre. Par contre, il est peut être souhaitable de mieux identifier et distinguer dans le bilan d'activité ce type de travaux de ceux qui sont plus fondamentaux.

Enfin, pour la collaboration entre les deux équipes futures, elle est déjà initiée, et seule une analyse des publications du prochain quadriennal permettra de conclure.

Recrutement

La faiblesse de recrutement de jeunes chercheurs ces dernières années est une difficulté majeure que nous réalisons parfaitement. La difficulté de trouver simultanément de bons candidats, des supports de recrutement et d'une mécanique institutionnelle adaptée est majeure.

Nous avons des objectifs précis dans ce contexte avec des candidats potentiels, des invitations en cours et programmées dont on peut espérer des perspectives réelles. Qu'il soit permis de dire que notre unité a recruté a plusieurs reprises des enseignants-chercheurs étrangers : V. Saks (PU Estonie), F. Péronnet (PU Canada), Hélène Perrault (MCU Canada) et enfin U. Schlattner (PU RFA).

Dans certains cas, cela a influencé considérablement évolution de notre unité (V. Saks) et détermine complètement sa configuration présentée dans ce projet (U. Schlattner), tandis que d'autres opérations n'ont hélas pas été durables (F. Péronnet & Hélène Perrault), essentiellement du fait de la difficulté, pour des chercheurs étrangers, de s'adapter et de s'intégrer au système français.

Recherche technologique

Les approches méthodologiques et technologiques mises en avant dans certains aspects de notre projet ont donné lieu à des interrogations sur leur lien avec la recherche physiopathologiques. Il nous paraît que d'abord, pour des thématiques nouvelles de l'unité au niveau moléculaire, cela a été une première phase inévitable. Ensuite, nous insistons sur une valeur indépendante de cette recherche moléculaire fondamentale, pas ciblé en premier lieu sur une question physiopathologique, mais qui s'avère souvent indispensable pour des avancées en recherche appliquée.

Valorisation

Nous avons bien noté l'appréciation du comité d'évaluation porté sur notre stratégie de valorisation, mais nous ne partageons pas la crainte que cela se fasse au dépend de la recherche fondamentale. En effet, cette dernière est indispensable pour alimenter et renouveler l'offre de service aux industriels. Le transfert depuis la recherche vers la valorisation s'appuie sur la filiale de valorisation de l'Université Joseph Fourier Grenoble I (Floralis) et une *business unit* (Oneox) avec un personnel indépendant du LBFA, seule la coordination étant confiée à un chef d'équipe en fin d'activité.

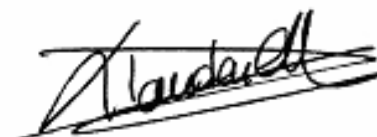
Personnel technique

Enfin, il nous paraît important qu'il n'y ait pas d'ambiguïté autour du personnel technique car du fait de la répartition entre équipes telles qu'elle est proposée on peut avoir l'impression (fausse) qu'il n'y a aucun support technique dans les deux équipes (c'est une question de forme bien sûr – nous avons 10 personnels IATOS).

Nous vous prions de recevoir, l'expression de nos cordiales salutations.

**P/ Le Président de
l'Université Joseph Fourier Grenoble I
Farid OUABDESSELAM**

**P/O Le Vice-président
du Conseil Scientifique de
l'Université Joseph Fourier Grenoble I
Laurent DAUDEVILLE**



PJ : Courrier mentionnant les erreurs factuelles relevées dans le rapport préliminaire