



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 Neurobiologie et Transgénèse  
sous tutelle des  
établissements et organismes :

Université d'Angers

Mars 2011



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 Neurobiologie et Transgénèse  
sous tutelle des  
établissements et organismes :

Université d'Angers

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités  
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mars 2011



# Unité

Nom de l'unité : Laboratoire de Neurobiologie et Transgénèse

Label demandé : EA

N° si renouvellement : EA3143

Nom du directeur : M. Joël EYER

## Membres du comité d'experts

### Président :

M. Luc BUEE, Université Lille Nord, France

### Experts :

M. Yves CHARNAY, Université de Genève, Suisse

Mme. Sandrine HUMBERT, Institut Curie, Paris

M. Jean-Philippe LOEFFLER, Université de Strasbourg, France

M. Beat RIEDERER, Université de Lausanne, Suisse

M. Claude VITAL, Université de Bordeaux, France

M. Jean-Claude MONBOISSE, Université de Reims, au titre du CNU

## Représentants présents lors de la visite

### Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Bruno BONTEMPI

### Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Jean-Louis FERRIER, Université d'Angers

M. Ramaroson ANDRIANTSITOHAINA, Université d'Angers



# Rapport

## 1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La visite s'est tenue le 15 Mars 2011. Elle a débuté par une présentation du directeur de l'unité qui a présenté le bilan de l'unité en terme d'encadrement, recrutement, valorisation, publications et fonctionnement. Après discussion avec les membres du comité, l'évaluation s'est poursuivie par la présentation scientifique des deux équipes par les responsables et une discussion avec les membres du comité. Après le déjeuner, les membres du comité ont rencontré les doctorants, les IATOS et les enseignants-chercheurs. Le comité a ensuite rencontré les représentants de l'Université. Enfin, le comité s'est entretenu avec le porteur du projet. La visite s'est terminée par une réunion à huis clos du comité d'évaluation qui a conduit au présent document de synthèse.

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

Cette unité est localisée sur le site du CHRU d'Angers. Elle s'est récemment implantée dans un nouveau bâtiment (IRIS-IBS) qui accueillera les services biologiques hospitaliers et les équipes de recherche du site. L'activité de recherche de l'unité concerne le cytosquelette neuronal, notamment les neurofilaments et leur interaction avec les microtubules. Elle étudie également les modifications du cytosquelette dans certaines pathologies neurodégénératives (sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique) en s'intéressant particulier à l'interface axone-cellule myélinisante.

- Equipe de Direction :

L'unité est dirigée par M. Joël EYER qui est également responsable de l'équipe 1.

- Effectifs de l'unité :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	6	5
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1	1
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 (2.7) du dossier de l'unité)	4	3
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	4	4
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	1	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	3	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	5	5



## 2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global sur l'unité:

L'unité possède une expertise reconnue sur le cytosquelette neuronal avec un positionnement national et une spécificité bien identifiée sur les neurofilaments. Sa production scientifique est consistante, avec une bonne valorisation. Son intégration dans le tissu hospitalier régional est manifeste, de même qu'au niveau de l'IFR132. Le rayonnement de l'EA est attesté par l'accueil régulier de doctorants de l'inter-région, le nombre de collaborations internationales et la capacité à obtenir des financements. L'EA pourrait toutefois progresser en termes d'attractivité pour des chercheurs temps pleins et de compétitivité pour des appels à projets plus sélectifs au plan scientifique. La caractérisation des peptides dérivés des neurofilaments et la recherche de leurs activités biologiques sur le cytosquelette représentent un atout majeur pour la connaissance scientifique et dans la perspective d'applications cliniques. Le projet central de l'EA (identification des sites d'interaction avec la tubuline, mécanismes d'entrée et d'action des peptides bioactifs dans les cellules...) est à soutenir sans réserve. L'évaluation de faisabilité d'un usage thérapeutique dans les gliomes et glioblastomes de ce type de peptide doit être accentuée. L'EA a un énorme potentiel et un recentrage des forces paraît nécessaire. En particulier, l'équipe 2 doit aider à une meilleure transversalité du projet vers le secteur hospitalier en apportant ses compétences.

- Points forts et opportunités :

- Expertise reconnue dans le cytosquelette neuronal, avec un potentiel élevé sur les nouveaux peptides bioactifs dérivés des neuro-filaments.
- Lien fort entre activités de recherche expérimentale et activités hospitalières pouvant conduire à une évaluation efficace du potentiel thérapeutique de ces peptides.

- Points à améliorer et risques :

- Forte dichotomie entre les deux équipes.
- Efficacité du couplage entre activités de recherche expérimentale et activités de valorisation. En particulier, une attention particulière devrait être donnée à la recherche sur les différentes fonctions des peptides bioactifs et leur caractérisation (séquence de pénétration dans la cellule et site bioactif).

- Recommandations :

Le comité recommande de fusionner les 2 équipes.

- Données de production :

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	7
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	100%
A4 : Nombre d'HDR soutenues	0
A5 : Nombre de thèses soutenues	3



### 3 • Appréciations détaillées :

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

L'unité a une expertise scientifique et technologique reconnue dans le cytosquelette neuronal, en particulier les neurofilaments. L'originalité des travaux vient également du criblage de peptides dérivés des neurofilaments bioactifs sur le cytosquelette. Cette activité confère à l'EA un bon positionnement au niveau national et lui donne un fort potentiel au niveau international.

La production scientifique est satisfaisante au niveau quantitatif, avec 1 à 2 articles par an par ETP cadre scientifique ; elle est de très bonne qualité, dans des revues du domaine (J Neurosci, J Cell Sci...). L'EA est en outre à l'origine de deux brevets, et 2 Thèses ont été soutenues et 3 sont en cours (pour 5 HDR).

L'équipe a su nouer par ailleurs de nombreuses relations collaboratives, ce qui a généré une part importante des publications dont celles, en particulier, de meilleur niveau.

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

L'attractivité et le rayonnement de l'EA sont bons, comme en témoignent l'accueil de post-doctorants et l'arrivée d'un MCU-PH en 2012. Par ailleurs, le nombre important de collaborations internationales a également conduit à des publications de haut niveau. L'EA pourrait toutefois progresser en terme d'attractivité pour des chercheurs temps plein.

L'unité a montré également une bonne capacité à obtenir des financements externes. Cependant, elle semble avoir délaissé les appels à projets plus compétitifs qui pourraient pourtant la faire progresser sur le plan scientifique comme l'ANR ou l'Europe.

La valorisation des recherches est bonne mais mériterait une attention plus soutenue.

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

La gouvernance est encore relativement informelle et peu structurée du fait de la faible taille de l'unité, mais la volonté de parfaire l'organisation est réelle. Une mise en conformité pour les organismes génétiquement modifiés est nécessaire. L'unité est constituée de deux équipes sur le papier mais dans son fonctionnement, elle est plutôt mono-équipe avec différentes thématiques. L'unité a une activité dans la formation doctorale, et l'enseignement représente, avec la recherche, une part importante de l'implication de l'unité au sein de la Faculté de Médecine.

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

L'originalité et la crédibilité du projet relèvent essentiellement de l'identification de peptides dérivés des neurofilaments présentant des propriétés bioactives sur le cytosquelette comme les microtubules; l'étude de leur potentiel anti-gliomes est une prise de risque que l'EA assume encore trop timidement. La faisabilité de ce programme impliquera d'établir ou de renforcer les liens avec des laboratoires reconnus au niveau national dans le domaine des tumeurs gliales. La politique d'affectation des moyens n'est pas explicitement affichée, en raison probablement de la bonne santé financière du laboratoire.



## 4 • Analyse équipe par équipe

Equipe 1 : Analyse du cytosquelette neuronal

Nom du responsable : M. Joël EYER

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet :

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

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Cette équipe a une originalité nationale sur la thématique des neurofilaments. La recherche sur les peptides dérivés des neurofilaments présente un grand intérêt et de fortes potentialités de développement de nouvelles stratégies thérapeutiques anti-cancéreuses mais la valorisation a ralenti les publications. L'équipe doit intensifier sa recherche sur ce projet. Néanmoins, ce travail sur les neurofilaments se traduit par des publications de qualité comme trois J Neurosci en 2006, 2007, et 2009. Les enseignants-chercheurs ne sont pas toujours associés aux publications princeps de l'équipe et leur degré d'implication dans les différents axes n'apparaît pas clairement.

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

L'équipe attire de jeunes doctorants au niveau interrégional et intègre des post-doctorants dans des programmes de collaboration nationale. Un enseignant-chercheur va rejoindre l'équipe en apportant de nouvelles méthodologies en génomique et métabolisme mitochondrial. Avec un bon financement (Associatif, Inca...), l'équipe doit continuer à chercher des financements, par exemple vers l'ANR. L'équipe a également une bonne valorisation avec dépôt d'un brevet mais fait encore preuve d'un manque de réactivité dans la valorisation de sa découverte. Au total, l'équipe doit avoir une politique plus agressive dans la communication.

- Appréciation sur la stratégie scientifique et le projet :

L'équipe a un fort potentiel lié aux découvertes des peptides de neurofilaments bioactifs sur le cytosquelette. Elle doit fédérer ses efforts pour exploiter et développer un projet à la hauteur de ce potentiel. Elle doit s'appuyer sur les facilités locales de valorisation. Si le projet est bien défini à court terme, l'équipe ne se projette pas de façon ambitieuse à plus long terme. La prise de risques reste insuffisamment perceptible.



- Conclusion :

- Avis global sur l'équipe :

Il existe un enthousiasme remarquable, particulièrement chez les jeunes qui manifestent un esprit d'équipe et affirment leur bon épanouissement scientifique. La disponibilité et la compétence des personnes qui les encadrent dont le porteur de projet font également partie des attraits plaidant en faveur de leur choix. Il conviendrait de recentrer le projet sur les peptides bioactifs. Ceci devrait permettre au porteur du projet de mieux affirmer son « leadership » en fédérant autour de lui l'ensemble de ses chercheurs.

- Points forts et opportunités :

- Bon potentiel de jeunes doctorants et étudiants en master affirmant leur souhait d'une carrière de chercheur-enseignant (biologistes et médecins) ;
- Peptides à fort potentiel clinique ;
- Infrastructure, animalerie, imagerie ;
- Recherche translationnelle.

- Points à améliorer et risques :

- Leadership plus affirmé de la part du porteur de projet
- Focaliser les objectifs du projet, notamment sur les peptides bioactifs et la caractérisation de leurs propriétés.

- Recommandations :

- La mise en place d'un journal Club et la mise à disposition d'un ordinateur dédié aux étudiants sont nécessaires.
- Eviter la dispersion dans des tâches administratives facultatives et consommatrices de temps (expertise, etc...)
- Eviter la dichotomie fondamentale-clinique





Equipe 2 : Analyse des interdépendances entre le cytosquelette neuronal et les cellules myélinisantes

Nom du responsable : Mme Catherine FRESSINAUD

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet

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

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Le programme scientifique de l'équipe 2 est lui-même divisé en quatre sous-programmes avec un appui sur le Centre de Ressources Biologiques du CHRU d'Angers pour le premier. Toutefois, en raison du faible nombre de personnel de cette équipe, un tel programme ne paraît pas réalisable en profondeur, d'où l'aspect parcellaire des résultats obtenus, même si certains sont de bonne qualité. L'étude des fractions protéiques sur les oligodendrocytes souffre d'une réelle orientation et le modèle ne paraît pas convaincant. L'étude de l'effet des peptides sur ces mêmes cellules souffre également d'une ligne directrice bien définie. En conséquence, la production scientifique est insuffisante malgré un article en 2011 avec une revue scientifique en français et deux chapitres d'ouvrage, et quelques publications en collaboration dans des journaux à fort facteur d'impact. Aucune thèse n'a été soutenue pendant le quadriennal.

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

La capacité à recruter des chercheurs, post-doctorants ou étudiants de haut niveau, en particulier étrangers est mauvaise. Un PHRC local a été obtenu pour l'étude anatomo-pathologique en microscopie électronique des échantillons biologiques de patients atteints de sclérose en plaques.

La participation à des programmes internationaux ou nationaux, l'existence de collaborations lourdes avec des laboratoires étrangers est presque inexistante.

La valorisation de la recherche ne peut pas se résumer uniquement à des communications de congrès.



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

Le projet comporte encore au moins 4 programmes différents dont le dernier ajoute un modèle expérimental animal, certes intéressant en lui-même mais qui ne fait qu'accroître la dispersion ressentie au sein de cette équipe dont le potentiel en personnel chercheur n'est pas suffisant pour un développement poussé des différents programmes. Le projet doit se focaliser sur les aspects collaboratifs avec l'équipe 1 en permettant une meilleure compréhension de l'interface axone-cellule myélinisante. De plus, l'équipe 2 peut apporter une ouverture à une recherche plus translationnelle vers l'hôpital à l'équipe 1.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

- Bon potentiel à condition de se concentrer sur les aspects translationnels de la recherche en liaison avec le projet de l'équipe 1 et de fusionner avec cette équipe.

- **Points forts et opportunités :**

- Interface axone-cellule myélinisante ;
- Modèles cellulaires ;
- Transversalité pour les glioblastomes ;

- **Points à améliorer et risques :**

- Interaction - Manque d'originalité sur la recherche clinique (diminution des marques de plaques SEP). L'étude de l'expression de différentes protéines dans les échantillons humains ne devrait pas se poursuivre dans l'objectif actuel car elle n'apporte pas d'éléments nouveaux pour la thématique développée par l'équipe 1.

- **Recommandations :**

- La fusion avec équipe 1 est fortement recommandée ;
- Recentrer le projet en l'intégrant dans la thématique 1.

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
LABORATOIRE NEUROBIOLOGIE ET TRANSGÉNÈSE (LNBT)	A	A	B	B	A
MÉCANISMES MOLÉCULAIRES MIS EN JEU DANS L'INTERACTION ENTRE NEUROFILAMENTS ET MICROTUBULES [EYER-EYER]	A	A	Non noté	A	A
CYTOSQUELETTE ET RELATIONS AXONOGLIALES [EYER-FRESSINAUD]	C	C	Non noté	B	C

**C1** Qualité scientifique et production

**C2** Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement

**C3** Gouvernance et vie du laboratoire

**C4** Stratégie et projet scientifique



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

### Sciences du Vivant et Environnement

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

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

### Intitulés des domaines scientifiques

#### Sciences du Vivant et Environnement

- SVE1 Biologie, santé
  - SVE1\_LS1 Biologie moléculaire, Biologie structurale, Biochimie
  - SVE1\_LS2 Génétique, Génomique, Bioinformatique, Biologie des systèmes
  - SVE1\_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement animal
  - SVE1\_LS4 Physiologie, Physiopathologie, Endocrinologie
  - SVE1\_LS5 Neurosciences
  - SVE1\_LS6 Immunologie, Infectiologie
  - SVE1\_LS7 Recherche clinique, Santé publique
- SVE2 Ecologie, environnement
  - SVE2\_LS8 Evolution, Ecologie, Biologie de l'environnement
  - SVE2\_LS9 Sciences et technologies du vivant, Biotechnologie
  - SVE2\_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement végétal

Aux membres du Comité d'Expertise AERES,

Sans rentrer dans le détail de chaque point, nous veillerons à appliquer au mieux les recommandations du rapport.

En particulier, la recommandation de fusionner les deux équipes n'est pas un obstacle pour le projet, car dans notre esprit et le mode de fonctionnement passé, cette différenciation correspondait déjà à deux thématiques différentes (et non à deux équipes différentes). Nous sommes désolés que l'utilisation du terme "équipe" au lieu de "thème" ait entraîné cette confusion.

Dans le même cadre, la transversalité fondamental / clinique existe et représente un point fort sur lequel s'appuie notre projet, en particulier pour le développement des peptides. Ainsi, l'étude des peptides sur les cellules myélinisantes, comme les oligodendrocytes, est indispensable pour aborder les possibles effets toxiques des peptides et mieux comprendre les relations entre l'axone et la gaine de myéline.

Concernant les tâches administratives elles sont inhérentes à la taille de notre laboratoire. Le regroupement au sein du nouveau bâtiment IRIS devrait les alléger en partie. Par ailleurs, la mise en route de la nouvelle animalerie de souris EOPS, dont le responsable est Joël Eyer, sera un chantier majeur afin de respecter au mieux les normes EOPS.

Dans le même cadre, lors de la visite du Comité de l'AERES, nous avons manifesté notre besoin crucial de poste d'IATOS, et des demandes en ce sens sont effectuées régulièrement auprès de l'Université d'Angers. Le Pr. G. Moguedet, Vice-Président du Conseil d'Administration de l'Université d'Angers, nous a assuré que tout allait être effectué pour y remédier.

Enfin, la recommandation concernant la mise en place d'un "journal club" est une très bonne idée. Vu la taille de notre équipe, cela sera difficile à appliquer, mais nous y travaillerons. Nous verrons aussi si cela pourrait être mis en œuvre dans le cadre des autres équipes/laboratoires du bâtiment IRIS, afin d'accroître les interactions entre étudiants.

#### **Des corrections seraient nécessaires (erreurs factuelles) dans le "Rapport de l'AERES":**


**1- Effectifs de l'unité (page 3 et page 6):** Il y a **3 doctorants dans le projet**: Balzeau Julien, Lepinoud-Chambaud Claire, et Romain Rivalin.

**2- Nombres de thèses soutenues (page 4):** **3 thèses de science** ont été soutenues dans le dernier quadriennal: Franck Letournel, Rodolphe Perrot et Arnaud Bocquet, et **1 thèse de Médecine** a été soutenue en 2007 par J. Leguilloux.

3- L'EA est à l'origine de **deux brevets** (page 5) : WO/2005/121172 et EP09306227.1

4- Concernant la production scientifique de "l'équipe 2", qui représente une somme conséquente de travaux (prélèvements, microscopie électronique, morphométrie), il y a eu **29 articles** publiés par le Pr. F. Dubas, dont certains avec de **forts facteurs d'impact** (Nature genet 2006, New Engl J Med 2009, Brain, Lancet Neurol 2009). Certes certains articles sont plutôt "cliniques", mais cela illustre le point fort de notre unité qui est la transversalité clinique-fondamental.

Bien cordialement,

  
Joël Eyer

Directeur UPRES-EA3143

Laboratoire de Neurobiologie et Transgène