



HAL
open science

Structure et instabilité des génomes

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Structure et instabilité des génomes. 2013, Museum national d'histoire naturelle - MNHN, Centre national de la recherche scientifique - CNRS, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02031424

HAL Id: hceres-02031424

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02031424v1>

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

Evaluation de l'AERES sur l'unité :
Régulation et Dynamique des Génomes
sous tutelle des
établissements et organismes :
Muséum National d'Histoire Naturelle
Centre National de la Recherche Scientifique
Institut national de la santé et de la recherche
médicale



Décembre 2012



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

Section des Unités de recherche

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des Unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glaudes



Notation

À l'issue des visites de la campagne d'évaluation 2012-2013, les présidents des comités d'experts, réunis par groupes disciplinaires, ont procédé à la notation des unités de recherche relevant de leur groupe (et, le cas échéant, des équipes internes de ces unités). Cette notation (A+, A, B, C) a porté sur chacun des six critères définis par l'AERES.

NN (non noté) associé à un critère indique que celui-ci est sans objet pour le cas particulier de cette unité ou de cette équipe.

Critère 1 - C1 : Production et qualité scientifiques ;

Critère 2 - C2 : Rayonnement et attractivité académique ;

Critère 3 - C3 : Interaction avec l'environnement social, économique et culturel ;

Critère 4 - C4 : Organisation et vie de l'unité (ou de l'équipe) ;

Critère 5 - C5 : Implication dans la formation par la recherche ;

Critère 6 - C6 : Stratégie et projet à cinq ans.

Dans le cadre de cette notation, l'unité de recherche concernée par ce rapport et ses équipes internes ont obtenu les notes suivantes.

- Notation de l'unité : **Régulations et Dynamique des Génomes**

C1	C2	C3	C4	C5	C6
A	A	A	A+	A	A+

- Notation de l'équipe : **Artificial TALEs for Investigating Genome Repair and Regulations**

C1	C2	C3	C4	C5	C6
A	A	A	NN	NN	A+

- Notation de l'équipe : **Structures des acides nucléiques, télomères et évolutions**

C1	C2	C3	C4	C5	C6
A	A	A	NN	NN	A+

- Notation de l'équipe : **ADN Répété, Chromatine, Evolution**

C1	C2	C3	C4	C5	C6
NN	NN	NN	NN	NN	A



Rapport d'évaluation

Nom de l'unité :	Régulation et Dynamique des Génomes
Acronyme de l'unité :	
Label demandé :	UMR CNRS UMR_S INSERM
N° actuel :	UMR 7196 UMR_S565
Nom du directeur (2012-2013) :	M ^{me} Carine GIOVANNANGELI
Nom du porteur de projet (2014-2018) :	M. Jean-François Riou

Membres du comité d'experts

Président :	M. Robert FUCHS, Aix-Marseille Université
Experts :	M. Frédéric COIN, Université de Strasbourg M. Eric DEFRANCO, Université Joseph Fourier, Grenoble (représentant du CoNRS) M. Thierry FORNE, Université de Montpellier M. Christian LEUMANN, Université de Berne, Suisse M. Patrick SCHULTZ, Université de Strasbourg (représentant des CSS INSERM)

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Pierre VIERLING

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

M. Jacques MADDALUNO, CNRS
M^{me} Stéphanie POMMIER, INSERM
M^{me} Sylvie REBUFFAT, Muséum National d'Histoire Naturelle



1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

L'unité « Régulations et Dynamique des Génomes » a été créée en 2002. Elle est localisée au Muséum National d'Histoire Naturelle (MNHN), rue Cuvier à Paris. C'est une unité mixte MNHN-CNRS-INSERM. Depuis sa création, cette unité est dirigée par M^{me} Carine GIOVANNANGELI, assistée d'un directeur-adjoint qui a été successivement M. Jian-Sheng SUN (2002-2006), M. Jean-Louis MERGNY (2006-2009) et M. Jean-François RIOU (depuis fin 2009). Elle est actuellement composée de 2 équipes dont les orientations scientifiques sont liées aux acides nucléiques, à leurs structures, à leur dynamique, aux interactions qu'ils établissent avec différents partenaires cellulaires, à leurs fonctions cellulaires, en particulier à celles impliquées dans divers processus pathologiques et évolutifs. Au 30/06/2012, l'unité comprend 9 enseignants-chercheurs qui sont affiliés ou au MNHN (7), ou à l'Université Paris 6 (1) ou à l'Université de Reims (1), 6 chercheurs CNRS, 2 chercheurs INSERM et 9 personnels administratifs ou techniques (4 MNHN, 1 CNRS, 4 INSERM).

Pour le contrat quinquennal à venir, l'unité s'intitulera « Structure et Instabilité des Génomes ». Elle a structuré son projet autour de 3 équipes suite à l'émergence d'une nouvelle thématique « Séquences d'ADN répétées et chromatine » initiée par un chercheur d'une des 2 équipes actuelles.

Équipe de Direction

M. Jean-François RIOU dirigera l'unité pour le contrat quinquennal à venir. Il sera assisté par M^{me} Ester SAISON-BEHMOARAS qui sera son adjointe. Après avoir dirigé cette unité avec beaucoup de charisme pendant une dizaine d'années, M^{me} Carine GIOVANNANGELI souhaite se consacrer à son nouveau projet scientifique (protéines TAL).

Nomenclature AERES

SVE1—LS1, ST4

Effectifs de l'unité

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014	2014-2018 Nombre de producteurs du projet
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	9 [4,5]*	9 [4,5]*	9
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	7	9	9
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	11 [10]*	10 [9]*	
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)			
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	3	3	
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	3 [2,5]*	3 [2,5]*	
TOTAL N1 à N6	33 [27]*	34 [28]*	18

Taux de producteurs	100%
---------------------	-------------

* en ETP



Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014
Doctorants	9	
Thèses soutenues	14	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *	8	
Nombre d'HDR soutenues	2	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	9	9



2 • Appréciation sur l'unité

Points forts et possibilités liées au contexte

Le projet scientifique de l'unité « Structure et Instabilité des Génomes » s'articule autour de trois grands thèmes scientifiques, i) les protéines artificielles de type effecteur TAL (Transcription Activator Like), ii) les télomères et les G-quadruplexes, et iii) la chromatine et les séquences répétées. Ces trois thématiques préfigurent logiquement l'organigramme en trois équipes de la future Unité. Les membres de cette unité possèdent les compétences pluridisciplinaires nécessaires pour mener à bien ce projet ambitieux, novateur et cohérent. L'équipe 1, dirigée par M^{me} Carine GIOVANNANGELI, est fortement modifiée notamment suite à l'émergence de l'équipe 3 (voir ci-dessous). Le projet de l'équipe 1 a évolué vers l'utilisation des protéines TAL comme outils pour l'étude des translocations et des mécanismes de réparation des cassures double-brin. Ce projet s'appuie sur la plateforme TALGENE (créée et dirigée par l'actuelle directrice), labellisée IBISA et Investissement d'Avenir (Infrastructure nationale en Biologie Santé). Les projets de l'équipe 2, dirigée par M. Jean-François Riou, restent centrés autour des télomères et des G-quadruplexes comme axes principaux. De plus, un axe transversal entre cette équipe et plusieurs unités du MNHN sur l'évolution des télomères et de la longévité contribue au renforcement de cette équipe. L'émergence de l'équipe 3, dirigée par M. Christophe ESCUDE, résulte des études des séquences répétées initiées il y a quelques années au sein de l'équipe 1. Cette nouvelle équipe se consacrera à l'étude des structures chromatiniennes formées au niveau des séquences répétées et leur évolution dans différents organismes par des approches pluridisciplinaires qui vont de la bioinformatique, la chimie, la biochimie à la biologie cellulaire.

Le comité a été particulièrement impressionné au cours de la visite sur site par la qualité des relations humaines qui se dégage à travers les discussions avec les différentes composantes de l'unité, et par la cohésion de l'unité.

Points à améliorer et risques liés au contexte

On peut identifier quelques points faibles et quelques risques :

1. un nombre limité de publications de très haut niveau résultant de travaux directement issus de l'unité ;
2. une faiblesse du recrutement en doctorants qui risque en partie de perdurer suite à la disparition prochaine de l'école doctorale ED N° 387 Interdisciplinaire pour le Vivant (IViv) de l'Université de Paris 6 (PRES Sorbonne Universités) à laquelle est principalement adossée l'unité ;
3. un déficit de recrutement en post-doctorants, en particulier étrangers, lié à un déficit de visibilité de l'unité qui, de façon surprenante, ne profite pas de la très bonne visibilité du MNHN ;
4. des contraintes en termes de locaux qui limitent un meilleur déploiement des activités de recherche ;
5. des difficultés administratives liées à la multiplicité des tutelles et à la difficulté d'harmonisation des procédures entre les tutelles ;
6. Des domaines de recherche explorés très concurrentiels.

Recommandations

Bien que la nouvelle structuration et les thématiques des trois équipes qui composent la future unité soient globalement très pertinentes et très cohérentes, l'unité devra avoir une politique de recrutement de doctorants et post-doctorants plus offensive. A cet égard, elle devra se positionner rapidement dans le futur paysage des écoles doctorales des PRES Sorbonne Université et Sorbonne Paris Cité. Elle devra aussi déployer des efforts notamment pour publier ses travaux dans des revues à très fort impact et pour mieux profiter de l'image et du rayonnement international du MNHN.

Les recommandations spécifiques aux équipes sont énoncées plus loin dans ce document.



3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

La production scientifique de l'unité et sa qualité sont, dans son ensemble, très bonnes avec, depuis 2007, 138 articles avec comité de lecture (production moyenne comprise entre 2,2 et 2,5 articles par ETP et par an) qui ont paru pour bon nombre d'entre eux dans de très bonnes revues (Nat Struct Mol Biol, PloS Genet, Nucleic Acids Res, Angew. Chem., EMBO J, J. Amer. Chem. Soc...), 7 chapitres d'ouvrage, 1 ouvrage, 6 brevets (avec extension internationale) et 2 logiciels. Le facteur d'impact moyen est de 5,4, ce qui, compte tenu du domaine de recherche exploré, est très honorable. Comme cela est mentionné plus loin au niveau de l'analyse par équipe, beaucoup des publications de haut niveau résultent de collaborations très fructueuses. Quelques publications de très haut niveau résultant de travaux plus directement issus de l'unité augmenteraient la visibilité internationale de l'unité et permettraient d'attirer plus de post-doctorants étrangers.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'unité a obtenu, en réponse à de nombreux appels d'offre compétitifs, 6 partenariats européens ou internationaux (qui représentent 10% des ressources), 20 financements nationaux dont 12 publics (IBISA, Investissements d'Avenir, ANR) et 8 associatifs (Cancéropôle, LNCC, ARC, AFM) et 3 soutiens régionaux. 19 de ces 31 contrats sont multi-partenaires et 8 d'entre-eux sont coordonnés par un membre de l'unité. Parmi ces soutiens, il faut souligner la participation de l'unité à une infrastructure nationale en biologie santé dans le cadre des investissements d'avenir. Les chercheurs et enseignants-chercheurs du laboratoire sont régulièrement sollicités pour l'expertise de projets. Depuis 2007, les membres de l'unité ont été invités à 35 conférences (dont 24 dans des congrès internationaux qui ont été essentiellement données par les précédent et actuel responsables scientifiques de l'équipe 2) et ont participé en tant qu'orateur à 25 communications. L'on peut néanmoins encourager les autres membres de l'unité actuelle à augmenter davantage leur visibilité et leur présence sur la scène internationale.

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

L'unité a produit 6 brevets avec des extensions internationales et 2 logiciels libres. Elle a obtenu 2 contrats privés (EDF, Sigma TAU). Elle participe activement à la diffusion des connaissances par la rédaction d'articles et d'ouvrages de vulgarisation, par l'organisation d'animations scientifiques lors des fêtes de la science et au cours de manifestations diverses auprès des scolaires et du grand public. La direction actuelle (directeur et directeur-adjoint) joue ou a joué un rôle important dans la structuration de la recherche au niveau national (DGRI, ITMO/INSERM-AVIESAN, CoNRS, CSS INSERM, voir plus loin).

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

La cohésion qui règne entre les composantes de l'unité est excellente, ce qu'a confirmé la visite sur site et les diverses rencontres avec le personnel. La gestion du personnel et la pertinence des initiatives visant à l'animation scientifique, à l'émergence de nouvelles équipes et de collaborations transversales sont remarquables. Il est à noter également une très grande transparence dans la gestion des difficultés, un pilotage irréprochable et une richesse de la communication au sein de l'unité. Bien que l'unité ait connu plusieurs départs (dont celui de l'ancien responsable de l'équipe 2 avec qui elle poursuit des collaborations), elle a néanmoins su augmenter son potentiel humain permanent par un flux entrant bien plus important que le flux sortant et sans que cela nuise à la très bonne cohésion de l'unité, bien au contraire. Il est important de souligner que les nouveaux arrivants chercheurs et enseignants-chercheurs ont un parcours recherche de très bonne qualité.



Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'unité comprend 9 HDR et depuis 2007, 14 thèses ont été soutenues et 9 autres sont en cours. La plupart des doctorants (12) sont ou ont été affiliés à l'ED N° 387 IViv de l'Université de Paris 6 (PRES Sorbonne Université), 4 d'entre-eux à l'ED N° 436 Médicament, Toxicologie, Chimie, Environnement du PRES Sorbonne Paris Cité (Université de Paris 5), 3 à l'ED N° 418 Cancérologie, Biologie, Médecine Santé de l'Université de Paris Sud, les 4 restant sur 3 autres écoles doctorales. Il est à relever une très bonne intégration des étudiants dans les activités scientifiques de l'unité,

une mise en œuvre d'une stratégie de suivi des docteurs, et une très bonne offre de séminaires internes et surtout externes liée à la situation géographique exceptionnelle de l'unité dans l'environnement universitaire parisien (Universités de Paris 5, 6 et 7). Les doctorants de l'unité ont également la possibilité de présenter leurs travaux dans des congrès. Enfin, les 9 enseignants-chercheurs de l'unité assurent pour l'essentiel leurs cours au MNHN.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

La structuration en trois équipes semble optimale. Dans son ensemble, la prise de risque reste limitée malgré un choix de thématiques ambitieuses et novatrices. La cohérence et la pertinence du projet scientifique au regard des ressources humaines et matérielles disponibles sont également très bonnes. Des recommandations individuelles pour chaque équipe figurent plus loin dans ce document.



4 • Analyse équipe par équipe

Équipe 1 :

Bilan : Modifications génomiques et réponses cellulaires
 Projet : Artificial TALEs for Investigating Genome Repair and Regulations

Nom du responsable : M^{me} Carine GIOVANNANGELI

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014	2014-2018 Nombre de producteurs du projet
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	5 [2,5]	3 [1,5]	3
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	4	3	3
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	4 [3,5]	4 [3,5]	
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)			
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	1		
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	2	2	
TOTAL N1 à N6	16 [13]	12 [10]	6

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014
Doctorants	5	
Thèses soutenues	10	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	4	
Nombre d'HDR soutenues	1	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	4	2



• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Au cours de la période 2007-2012, cette équipe a (1) mis en place la plateforme TALGENE (pour TAL effectors for GENome Engineering) de production de nucléases artificielles grâce à un financement IBISA et Investissement d'Avenir Infrastructures en Biologie-Santé. L'application de ces nucléases lui a permis (2) d'étudier le mécanisme moléculaire de formation des translocations chromosomiques (en particulier celui de la double cassure double brin) et leur rôle dans l'oncogénèse au travers du développement de nouveaux modèles cellulaires humains, et montré que la réparation des cassures s'opérait par jonction d'extrémités non-homologues. L'équipe a également (3) développé des outils pour la manipulation de séquences d'ADN et l'étude des génomes via la synthèse de molécules reconnaissant spécifiquement l'ADN, la mise en place d'approches d'imagerie cellulaire, des méthodologies protéomiques reposant sur l'analyse bioinformatique, et (4) caractérisé des agents antisens originaux.

L'équipe a fait preuve d'un très bon niveau de publications (72 articles soit 2 publications par ETP et par an, 4 chapitres d'ouvrage, 5 brevets et 2 logiciels). Avec un impact facteur moyen de 5,1, l'essentiel de ces 72 publications figure dans de bons à très bons journaux (comme Methods Mol Biol, Nat Struct Mol Biol, Genome Res, PloS Genet, Nucleic Acids Res). Si beaucoup de publications résultent de collaborations, l'équipe fait néanmoins état de quelques publications de très bon niveau qu'elle signe en premier et/ou dernier auteur (Methods Mol Biol, PloS Genet, Nucleic Acids Res).

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Cette équipe est très active et performante pour lever des fonds puisqu'elle a obtenu de nombreux (16) contrats publics (IBISA, Investissements d'Avenir, 4 ANR dont 1 en coordination) ou associatifs (Cancéropôle, LNCC, ARC, AFM) en réponse à des appels d'offre compétitifs. Elle est également bien intégrée dans le tissu scientifique national et international comme en témoignent les nombreuses collaborations et la participation à 2 GDR dont un qui est co-dirigé par un membre de l'équipe. Les membres de cette équipe participent régulièrement à des congrès (surtout nationaux et plus rarement internationaux) où ils sont invités pour des exposés oraux (14 conférences).

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

Les membres de l'équipe prennent une part active dans de nombreux domaines liés à l'enseignement (universitaire, grandes écoles, Muséum). Ils ont assuré la coordination des « rendez-vous de la science » et animé des ateliers de rencontre chercheurs-lycéens. En terme de valorisation de la recherche, l'équipe est dépositaire de 5 brevets. Par ailleurs, les membres de l'équipe participent ou ont participé à de nombreuses instances de pilotage de la recherche au niveau national soit en tant que directeur du département Santé à la DGRI, ou directeur-adjoint de l'ITMO - Aviesan, ou encore comme membres nommés à la section 16 du CoNRS ou de la CSS INSERM. Enfin, la responsable de l'équipe a reçu la Légion d'Honneur.

Appréciation sur l'organisation et la vie de l'équipe :

cf item unité

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

cf item unité



Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

La taille de cette équipe s'est réduite suite à plusieurs départs (hors unité) et à l'émergence de l'équipe 3. Elle compte actuellement 6 chercheurs et enseignants-chercheurs. Le projet est concentré sur l'étude des protéines de type TAL (Transcription Activator-Like) dont la structure modulaire permet de cibler à volonté toute séquence d'ADN. La maîtrise de ces protéines nécessite encore de nombreuses études fondamentales afin de mieux appréhender les règles de reconnaissance des séquences d'ADN, surtout dans un contexte de chromatine. De nombreuses applications de ciblage de gènes dans les cellules eucaryotes deviennent possibles grâce à la fusion de ces domaines TAL à des domaines d'endonucléase. L'on peut aussi en espérer des outils très intéressants pour la visualisation et la compréhension de la réparation et de l'expression de l'ADN au niveau de sa transcription. En conclusion, l'équipe propose un projet ambitieux et novateur qui semble réalisable grâce aux compétences des membres de l'équipe et à la mise en place de la plateforme TALGENE, labellisée IBISA. Cette plateforme est fonctionnelle et facilitera le développement de ce projet.

Conclusion :

- **Points forts et possibilités liées au contexte :**

Les protéines artificielles TAL et leurs propriétés de reconnaissance spécifique de séquences d'ADN permettent d'envisager de très nombreuses applications. Plusieurs objectifs pourront être poursuivis : i) caractérisation des mécanismes conduisant à des translocations à l'origine de certains cancers ; ii) amélioration de l'utilisation des nucléases TALEN pour l'étude des mécanismes de réparation des cassures double brin et iii) développement d'une stratégie de KI de transgènes par l'utilisation de protéines TAL fusionnées à des transposases. Il s'agit d'un sujet novateur pour lequel l'équipe concernée dispose des compétences nécessaires et pourra aussi s'appuyer sur la plateforme TALGENE, labellisée IBISA, qui est opérationnelle.

- **Points à améliorer et risques liés au contexte :**

La compétition dans le domaine d'études des protéines TAL est et sera très intense. Compte tenu de la relative petite taille de l'équipe, il faudra veiller à ne pas se disperser et à bien choisir les sujets d'applications de la technologie TAL et à restreindre le nombre d'applications (une ou deux).

Les membres de cette équipe participent trop rarement comme conférenciers dans des congrès internationaux.

- **Recommandations :**

Il reste beaucoup de questions fondamentales liées aux protéines TAL (par ex : comment s'opère la reconnaissance des séquences d'ADN dans un contexte de nucléosome ?). Il serait judicieux d'aborder aussi ces aspects fondamentaux et ne pas se limiter aux seules applications pratiques des protéines TAL.



Équipe 2 : Structures des acides nucléiques, télomères et évolutions

Nom du responsable : M. Jean-François Riou

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014	2014-2018 Nombre de produisant du projet
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	4	4	4
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	1	1	1
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	2	1	
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	0	0	-
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	2	3	-
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	0	0	
TOTAL N1 à N6	9	9	5

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014
Doctorants	3	
Thèses soutenues	4	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	4	
Nombre d'HDR soutenues	1	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	4	4



• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe a appréhendé l'étude des G-quadruplexes selon plusieurs facettes depuis leur structure et leurs caractéristiques biophysiques (influence de la longueur des boucles et de la composition en bases), leur signification biologique (étude de leur diversité dans différentes espèces), les facteurs protéiques qui les reconnaissent jusqu'à la recherche et la conception de ligands et d'inhibiteurs. La production scientifique qui en découle est de 67 articles à comité de lecture, 4 chapitres d'ouvrage et 1 brevet. Le niveau des publications (impact facteur moyen de 5.7 et 1300 citations dans la période de référence) est de très bonne qualité, avec un certain nombre d'articles dans des revues comme Angew. Chem., Plos One, Nucleic Acids Res., EMBO J, J. Amer. Chem. Soc., ce qui témoigne d'une très bonne reconnaissance dans le domaine. L'ensemble du personnel est productif (6 chercheurs ou enseignants-chercheurs soit 2 articles par ETP et par an). Bien qu'un grand nombre de publications aient été réalisées avec l'ancien responsable de l'équipe qui a quitté l'unité en septembre 2009, l'équipe actuelle continue de collaborer étroitement avec celui-ci.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'équipe a une très bonne attractivité, une reconnaissance nationale et internationale comme l'indiquent les collaborations avec de nombreux chercheurs du domaine (plus d'une dizaine de collaborations internationales et d'une dizaine de collaborations nationales) et leur labellisation par la Ligue Nationale Contre le Cancer (LNCC). Il faut noter que ces collaborations s'effectuent avec des partenaires de premier plan.

Un certain nombre de conférences invitées (21) et de communications orales (14) ont été données dans des congrès nationaux (12) ou internationaux (23) ce qui atteste de la reconnaissance de cette équipe dans le domaine des G-quadruplexes.

Les très bonnes attractivité et visibilité de l'équipe sont aussi démontrées par le type et nombre de financements obtenus via des appels d'offres compétitifs de type PCRD (1), ANR (2), ARC (1), LNCC (4), INCa (1) et Cancéropole Ile de France (1) et la participation au GDR G-quadruplexes.

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

L'équipe est labellisée par la Ligue Nationale Contre le Cancer depuis 2006. Un certain nombre de membres de l'équipe s'impliquent dans les instances locales (responsabilité de la formation continue de l'Université de Paris 6, du Diplôme d'Accès aux Etudes Universitaires Scientifiques) et nationales (CoCNRS section 16, Commission Scientifique spécialisée de l'Inserm, Conseil scientifique de la Ligue Nationale de lutte contre le Cancer, comité Ile de France...). L'équipe participe également à la vulgarisation scientifique pour le grand public au travers de la fête de la science au Muséum et des Rendez-vous de la Science (ateliers scientifiques pour les scolaires).

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

Cf item Unité

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Cf item Unité



Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet scientifique de l'équipe représente une continuation logique des travaux déjà réalisés centrés autour des télomères. Ceci correspond au savoir-faire reconnu de l'équipe. Un axe transversal entre plusieurs équipes du muséum sur le thème de l'évolution des télomères vient d'être mis en place et semble tout à fait opportun, d'autant plus qu'un recrutement MCF du muséum est prévu pour renforcer cet axe. L'équipe a par ailleurs pour volonté de renforcer l'activité synthèse de ligands afin de ne plus être tributaire de collaborations (même si celles-ci sont très efficaces). Dans ce contexte, un chercheur de l'industrie a rejoint l'équipe en 2010 en tant que bénévole. L'approche n'est pas de cribler des banques de produits mais plutôt d'affiner des pistes existantes.

Conclusion :

▪ Points forts et possibilités liées au contexte :

L'équipe bénéficie d'une très bonne expertise dans le domaine des G-quadruplexes avec des compétences complémentaires allant de la chimie de synthèse à la biophysique et à la biochimie. L'environnement du laboratoire au sein du Muséum est également propice pour réaliser des recherches innovantes et transverses.

▪ Points à améliorer et risques liés au contexte :

La taille de l'équipe semble un peu critique car elle subira deux départs au cours du contrat et il n'y a qu'un seul doctorant. Même si la thématique est assez homogène et centrée sur les télomères, il semble que des axes assez distincts s'individualisent (G-quadruplexes, topo-III, évolution des télomères), avec un risque de dispersion entre la chimie, la biologie moléculaire, et les approches biophysiques au vu de la taille de l'équipe. Le recrutement de personnel permanent devrait permettre de limiter ces risques.

L'attractivité vis-à-vis de doctorants et post-doctorants n'est pas suffisante et doit être améliorée pour pouvoir mener le projet dans de meilleures conditions.

▪ Recommandations :

L'équipe devra mieux adapter sa stratégie scientifique aux forces en présence et à leur évolution. Le risque de dispersion et donc de perte de compétitivité est réel pour une équipe de cette taille. Il faudra veiller à concentrer les efforts sur les thématiques les plus porteuses et trouver les synergies entre les différents axes de recherche identifiés. L'équipe devra déployer notamment des efforts pour trouver les financements leur permettant d'attirer et recruter davantage de doctorants et de post-doctorants.



Équipe 3 : ADN Répété, Chromatine, Evolution

Nom du responsable : M. Christophe ESCUDE

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014	2014-2018 Nombre de producteurs du projet
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés		2	2
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés		5	5
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)			
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)			
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)			
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)			
TOTAL N1 à N6		7	7

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014
Doctorants		
Thèses soutenues		
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité		
Nombre d'HDR soutenues		
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées		3



• Appréciations détaillées

Suite à l'émergence d'une nouvelle thématique « Séquences d'ADN répétées et chromatine » initiée par M. Christophe ESCUDE, un des chercheurs de l'équipe 1 actuelle, l'unité a choisi de proposer la création de cette nouvelle équipe 3 qui sera pilotée par ce chercheur. Elle comprendra 2 enseignants-chercheurs provenant également de l'équipe 1 actuelle ainsi que 4 chercheurs qui ont rejoint très récemment l'unité. Ce nouvel ensemble réunit des expertises et des compétences très complémentaires qui laissent présager une équipe très performante sur la thématique affichée. La dynamique que le responsable a créée au sein de l'équipe 1, et l'attractivité qui en a résulté semblent être les garants d'un bon point de départ pour cette nouvelle équipe. Stratégiquement, l'association d'un scientifique aguerri et d'un jeune chercheur, physicien de formation, et possédant une excellente visibilité nationale et internationale est tout à fait judicieuse. Autour de ce tandem complémentaire et solide, l'apport de chercheurs expérimentés et/ou ayant des compétences technologiques et scientifiques plus spécifiques ainsi que les interactions avec les 2 autres équipes, seront tout à fait déterminants pour la réussite du projet envisagé.

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

La productivité des futurs membres de l'équipe proposée est très bonne aussi bien en quantité qu'en qualité, avec 72 publications, dont 4 qui sont signées en commun par des chercheurs de la future équipe, et dans de très bonnes revues de la discipline comme Mol. Cell., Methods Mol. Biol., Nat. Struct. Mol. Biol., PloS Genet, EMBO J., Nucleic Acid Res., Chem. Comm.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Le rayonnement et l'attractivité de l'équipe sont aussi satisfaisants, non seulement grâce à la reconnaissance scientifique dont bénéficie son responsable (contrats, invitation à des conférences, expertises), mais aussi grâce à celle de certains membres de l'équipe, dont l'action est bien connue tant au plan national (création et pilotage de réseaux interdisciplinaires, organisation de colloques et d'écoles thématiques) qu'au niveau international (invitations à des conférences). Toutefois, il est souhaitable que l'équipe veille à renforcer sa visibilité internationale (collaborations internationales).

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

La très bonne interaction avec l'environnement social et culturel des membres de la future équipe est reflétée par la rédaction de plusieurs articles ou ouvrages de vulgarisation et par des conférences « grand public ». Toutefois, dans le contexte de la nouvelle équipe, cet aspect pourra sans doute être encore renforcé, particulièrement dans le contexte du muséum.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'activité de formation par la recherche des membres de la future équipe est excellente: encadrement de thèses, enseignement à l'Ecole Polytechnique, et en Master à travers toute la France (Toulouse, Lyon, Lille, Paris). Il est néanmoins souhaitable que d'autres chercheurs de l'équipe soutiennent leur HDR dans les années à venir. L'implication dans la formation par la recherche devrait donc constituer un point fort de la nouvelle équipe.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet scientifique est focalisé sur une seule thématique : l'évolution et la fonction biologique des séquences satellites centromériques et péricentromériques chez les eucaryotes. Bien qu'il s'agisse d'une thématique très compétitive, l'équipe a des compétences originales qui lui permettent de se démarquer dans ce domaine. Les stratégies envisagées semblent suffisamment diversifiées et bien balancées entre des approches éprouvées au laboratoire et d'autres où la prise de risque est plus élevée. Les compétences des chercheurs associés au sein de cette nouvelle équipe sont parfaitement complémentaires. Cette stratégie assure au projet une marge de manœuvre confortable qui présume d'une excellente faisabilité, pour peu que l'équipe réussisse à établir des priorités une fois que les approches les plus prometteuses auront été clairement identifiées.



Conclusion

▪ Points forts et possibilités liées au contexte :

L'équipe proposée bénéficiera de la très bonne reconnaissance scientifique et de la forte complémentarité de ses membres dont les compétences cumulées permettent de répondre de manière très satisfaisante à excellente à l'ensemble des « critères » d'évaluation.

L'activité de formation par la recherche devrait constituer un point fort de la nouvelle équipe.

L'environnement scientifique du Muséum et celui des équipes 1 et 2, ainsi que l'approche pluridisciplinaire envisagée, seront des atouts importants pour le projet scientifique proposé.

▪ Points à améliorer et risques liés au contexte :

Le nombre de financements obtenus au sein de l'équipe n'est à ce jour pas suffisant pour assurer une bonne viabilité de celle-ci.

L'interaction des chercheurs avec l'environnement social et culturel, particulièrement dans le contexte du Muséum, est à améliorer.

▪ Recommandations :

Dans cette phase de démarrage de l'équipe, il est nécessaire d'organiser régulièrement des réunions pour maintenir la cohésion du groupe, faciliter la coordination des stratégies envisagées (notamment pour la recherche de financements), et pour définir les priorités et ainsi limiter la prise de risque (dispersion) sur un sujet ambitieux, novateur mais très compétitif.



5 • Déroulement de la visite

Date de la visite :

Début : Mercredi, 19 décembre 2012 à 8h00

Fin : Mercredi, 19 décembre 2012 à 18h00

Lieu de la visite :

Institution : MNHN

Adresse : 43, rue Cuvier 75005 Paris

Déroulement ou programme de visite :

8h00-8h30	Présentation de l'AERES par le délégué AERES au comité de visite (huis clos)
8h30-8h45	Présentation du comité et de l'AERES par le délégué AERES devant l'unité
8h45-9h45	Présentation générale de l'unité par les directeurs actuel et proposé puis discussion
9h45-10h30	Présentation Equipe TIGRRE, Artificial TALEs for Investigating Genome Repair and Regulations (M ^{me} Carinne Giovannangeli)
10h45-11h30	Présentation Equipe SANTE, Structures des Acides Nucléiques, Télomères et Evolution (M. Jean-François. Riou)
11h30-12h	Présentation Equipe ARCHE ADN Répété, Chromatine, Evolution (M. Christophe ESCUDE)
12h-12h45	Rencontre avec les représentants des tutelles (CNRS+ INSERM+MNHN) Auditoire : membres du comité, délégué AERES
12h45-14h30	Déjeuner de travail
14h30-14h50	Rencontre avec les doctorants, post-doctorants et/ou CDD « chercheurs » Auditoire : membres du comité, délégué AERES, sans les tutelles, ni la direction
14h50-15h10	Rencontre avec les ITA titulaires et CDD Auditoire : membres du comité, délégué AERES, sans les tutelles, ni la direction
15h10-15h45	Rencontre avec les enseignants-chercheurs et chercheurs titulaires. Auditoire : membres du comité, délégué AERES, sans les tutelles, ni la direction
15h45-16h	Débriefing Présence : membres du comité, délégué AERES
16h00-16h30	Rencontre avec la direction de l'unité, le cas échéant (optionnel) Auditoire : membres du comité, délégué AERES
16h30-18h00	Réunion du comité à huis clos Présence : membres du comité, délégué AERES



Points particuliers à mentionner :

M^{me} Florence LESEQ et M. Jean-Christophe JULLIAN, représentants des élus C respectivement de la CSS 1 INSERM et de la Section 16 du CoNRS, ont assisté en tant qu'observateur à l'ensemble des présentations ainsi qu'à la rencontre du comité avec le personnel ITA titulaire et CDD.



6 • Statistiques par domaine : SVE au 10/06/2013

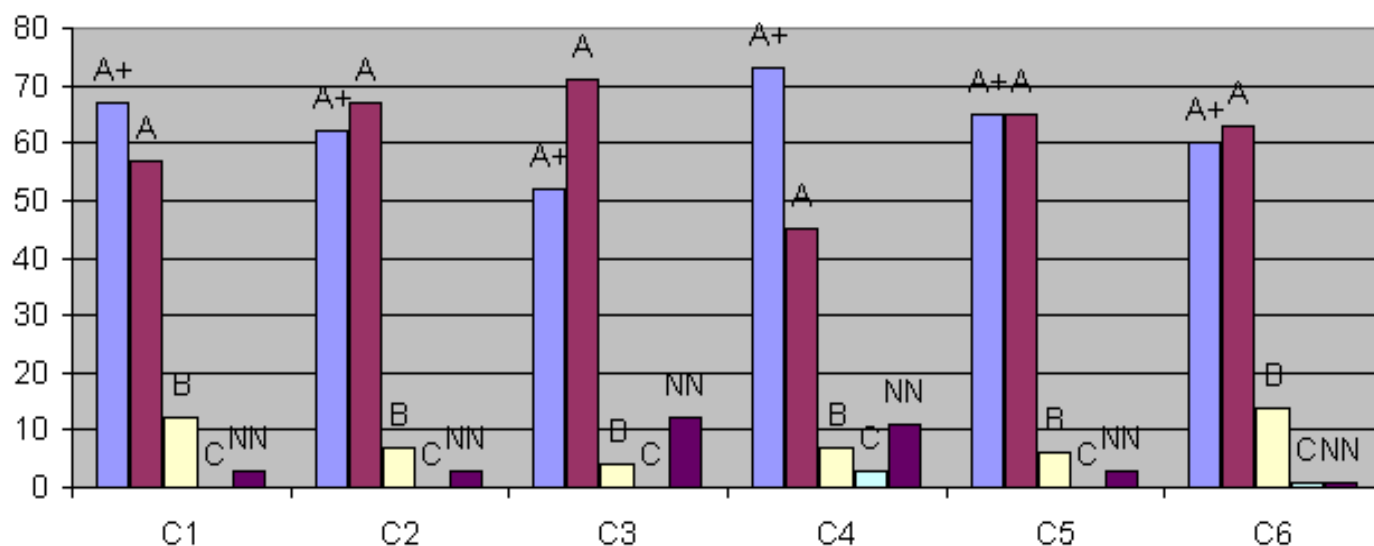
Notes

Critères	C1 Qualité scientifique et production	C2 Rayonnement et attractivité académiques	C3 Relations avec l'environnement social, économique et culturel	C4 Organisation et vie de l'entité	C5 Implication dans la formation par la recherche	C6 Stratégie et projet à cinq ans
A+	67	62	52	73	65	60
A	57	67	71	45	65	63
B	12	7	4	7	6	14
C	0	0	0	3	0	1
Non Noté	3	3	12	11	3	1

Pourcentages

Critères	C1 Qualité scientifique et production	C2 Rayonnement et attractivité académiques	C3 Relations avec l'environnement social, économique et culturel	C4 Organisation et vie de l'entité	C5 Implication dans la formation par la recherche	C6 Stratégie et projet à cinq ans
A+	48%	45%	37%	53%	47%	43%
A	41%	48%	51%	32%	47%	45%
B	9%	5%	3%	5%	4%	10%
C	0%	0%	0%	2%	0%	1%
Non Noté	2%	2%	9%	8%	2%	1%

Domaine SVE - Répartition des notes par critère





7 • Observations générales des tutelles

Muséum National d'Histoire Naturelle
" Régulations et Dynamique des Génomes "
INSERM U 565 - CNRS UMR 7196
43 rue Cuvier – 75231 Paris Cedex 05

Phone: + 33 1 40 79 37 08 – Fax: + 33 1 40 79 37 05
e-mail : giovanna@mnhn.fr/ riou@mnhn.fr

Réponse au rapport d'évaluation - Commentaires généraux

Paris, le 4 avril 2013,

Nous tenons à remercier le comité pour son travail d'évaluation de notre unité et de son projet, pour son soutien et ses recommandations. Nous souhaitons commenter brièvement certains des points de l'analyse présentés dans le rapport d'expertise et informer le comité d'éléments nouveaux, postérieurs au 30 juin 2012 qui ne figurent pas dans le bilan. Les points commentés concernent l'ensemble des équipes et donc nous avons choisi de faire une réponse globale pour éviter les répétitions.

Projet global et moyens humains : Nous avons noté que le comité a apprécié « la cohérence et la pertinence » de notre projet, nos choix de « thématiques ambitieuses et novatrices » et de structuration en 3 équipes, dont 1 autour d'une thématique émergente. Nous avons construit notre projet global, avec un équilibre entre des projets déjà bien démarrés et des projets nouveaux et une politique proactive de recrutement et de collaborations externes, pour renforcer notre expertise actuelle et garantir la compétitivité de nos recherches.

Cette politique active de recrutement, soulignée par le comité dans la partie bilan (page 6, 4ème paragraphe) avec 9 arrivées de C/EC et 5 ITA depuis 2010, se poursuit depuis Juin 2012 avec des nouveaux recrutements qui ont eu lieu tout récemment ou sont en cours en 2013 (Equipe 2 : 1 MC MNHN prévu fin 2013 ; 1 CR1 CNRS, classé 2^{ème} en section 16, pour 3 postes à pourvoir ; 1 IE CNRS prévu fin 2013 (concours, campagne ERP) ; Equipe 3 : 1 IE recruté à l'Inserm en Décembre 2012).

Nous poursuivrons cette démarche en adéquation avec nos objectifs et priorités scientifiques et la cohérence de notre projet global d'unité.

Recrutement de doctorants : Le bilan du contrat précédent nous paraît indiquer un flux de doctorants comparable à celui observé lors des périodes précédentes et équivalent aux autres laboratoires de notre secteur disciplinaire. En effet, 10 doctorats sont en cours fin 2012, nombre identique à celui de fin 2007, pour un total de 9 HDR au sein de l'unité. Les consignes données par nos Ecoles Doctorales de rattachement sont de ne pas dépasser 1-2 doctorants par encadrant et permettent la « très bonne intégration des étudiants dans les activités scientifiques de l'unité » et notre « stratégie de suivi des docteurs » remarquée par le comité (page 7).

Concernant les années à venir, nous avons mentionné lors de nos discussions avec le comité et dans notre document écrit, l'évolution d'une des Ecoles Doctorales à laquelle nous émargeons, IViv, qui sera remplacée par un Programme interdisciplinaire dont le fonctionnement n'est pas encore établi. Cette situation constitue donc un changement par rapport à la situation actuelle et nous sommes

particulièrement vigilants à nous positionner au mieux dans ce nouveau paysage du PRES Sorbonne-Université auquel nous appartenons.

Enfin, dans un avenir proche plusieurs chercheurs du laboratoire devraient soutenir leur HDR -1 est déjà prévue en 2013-, afin de renforcer notre potentiel d'encadrement de doctorants.

Nous mettrons en œuvre une politique proactive pour maintenir et amplifier le niveau de recrutement en doctorants du précédent contrat.

Recrutement de post-doctorants : Conformément aux recommandations du comité, nous avons la volonté de renforcer notre politique de recrutement de post-doctorants, ce qui a été initié ces derniers mois. En effet depuis le mois de Juin 2012, quatre nouveaux Post-Doctorants ont rejoint ou rejoindront le laboratoire, grâce aux financements obtenus en réponse à des appels d'offres nationaux et internationaux (Equipe 1 : ANR, recrutement depuis Février 2013 pour 2 ans ; Human Frontier Science Program, prévu en Juillet 2013 pour 2 ans ; Equipe 2 : CNRS, depuis Octobre 2012 pour 1 an ; Equipe 3 : Région Ile de France à partir du 1^{er} Mai 2013 pour 18 mois).

Pour finir, nous sommes ravis que le comité ait été « impressionné par la cohésion de l'unité » (page 5), « la gestion du personnel, la pertinence des initiatives visant à l'animation scientifique et à l'émergence de nouvelles équipes, la richesse de la communication, le pilotage » (page 6) qui sont et resteront des facteurs essentiels pour nous, garants de dynamisme et de succès.

Carine Giovannangeli
Directeur actuel

Jean-François Riou
Candidat directeur



Le Directeur général
du Muséum national d'histoire naturelle

Thomas GRENON