



**HAL**  
open science

## BGE - Biologie à grande échelle

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. BGE - Biologie à grande échelle. 2010, Université Joseph Fourier - Grenoble - UJF, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives - CEA. hceres-02033571

**HAL Id: hceres-02033571**

**<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02033571>**

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 :  
Biologie à Grande Echelle  
sous tutelle des  
établissements et organismes :  
CEA  
INSERM  
Université Grenoble 1

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 :

Biologie à Grande Echelle

Sous tutelle des établissements et  
organismes :

CEA

INSERM

Université Grenoble 1

Le Président  
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités  
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mai 2010



## Unité

Nom de l'unité : Biologie à Grande Echelle

Label demandé : UMR\_S INSERM, Unité mixte CEA

N° si renouvellement :

Nom du directeur : M. Jérôme GARIN

## Membres du comité d'experts

Président :

M. Jean-Michel CAMADRO, Université Paris 7

Experts :

Mme Mounira AMOR-GUERET, Université Paris 11

Mme Julia CHAMOT-ROOKE, CNRS, Ecole Polytechnique

M. Henning HERMJAKOB, EBI, Hinxton, Royaume Uni

M. Hubert HONDERMARK, Université de Lille 1

M. Bruno LEMAITRE, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Suisse

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

Mme Jane-Lise SAMUEL, membre des CSS de l'INSERM

## Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Pierre BEDOSSA

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

M. Jacques NETTON (CEA),

Mme Catherine LABBÉ-JULIE (INSERM),

M. Uwe SCHLATTNER (UJF)



# Rapport

## 1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite:

Visite les 8 et 9 février 2010.

Après une réunion à huis-clos des membres du comité d'évaluation, le directeur de l'unité a fait une présentation générale du projet BGE suivi d'une présentation par les responsables des équipes EDyP, Biomics et Gen&Chem des grandes orientations de leurs équipes dans le cadre de la mise en place de BGE. Le comité de visite a organisé 3 sessions parallèles pour discuter avec 1) les doctorants et Post-docs, 2) les ingénieurs, techniciens et personnels administratifs et 3) les chercheurs statutaires. Le comité a eu un entretien avec le directeur et le directeur adjoint de BGE, puis une réunion à huis-clos avec les représentants des tutelles (CEA, INSERM et UJF) et enfin une réunion à huis-clos de synthèse. Une visite des plateformes technologiques a également été organisée.

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

L'unité « Biologie à Grande échelle » est l'une des 4 unités de l'Institut de Recherches en Technologies et Sciences du Vivant (IRTSV) implanté sur le campus CEA à Grenoble. BGE résulte de la restructuration de 6 laboratoires (laboratoire d'étude de la dynamique des protéomes, laboratoire de biologie informatique et mathématiques, laboratoire Biopuces, laboratoire de transduction du signal, laboratoire de criblage pour molécules bio-actives et le groupe informatique pour les scientifiques du Sud-Est) en 3 équipes : (1) Etude de la Dynamique des Protéomes (EDyP) ; (2) Biopuces et Génomique Fonctionnelle (Biomics) et (3) Génomique et Chémogénomique (Gen&Chem)

Comme l'indiquent les intitulés de ces laboratoires les domaines d'activité de l'unité concernent les domaines de la protéomique, de la génomique fonctionnelle, de la chémogénomique et de la bioinformatique.

BGE a une forte activité de recherche dans ces différents domaines, mais aussi, au travers de structures labellisées (Ibisa, par exemple) des activités de service, largement ouvertes à la communauté des chercheurs en biologie de France.

- Equipe de Direction proposée pour le prochain quadriennal :

Directeur de BGE : Jérôme Garin (Directeur de l'IRTSV)

Directeur adjoint de BGE : Xavier Gidrol

Directeur d'EDyP : Christophe Bruley, Directeurs adjoints: Myriam Ferro et Jérôme Garin

Directeur de Biomics : Xavier Gidrol, Directeur adjoint : Brigitte Fouqué

Directrice de Gen&Chem : Marie-Odile Fauvarque, Directrice adjointe : Caroline Barette



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

N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	0
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	25
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	26
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	2
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier bilan de l'unité et formulaire 2.7 du dossier projet de l'unité)	7
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	9

## 2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global :

L'unité « Biologie Grande Echelle » a pour ambition de développer des approches d'étude du vivant reposant sur des technologies performantes, qui toutes ont comme caractéristique commune de produire de très vastes ensembles de données. Le traitement de l'information devient critique pour extraire des données les éléments nécessaires à la compréhension des phénomènes biologiques étudiés.

L'unité BGE se positionne donc dans le courant actuel de la biologie systémique, ou biologie intégrative. BGE dispose de nombreux atouts pour réussir. En particulier, cette unité regroupe des équipes qui ont toutes une bonne, voire une très bonne, expertise dans les domaines de la biologie quantitative et de la génomique. Les différentes approches proposées, protéomique, transcriptomique, activités de criblages grande échelle ont toutes une place légitime dans BGE, et devraient permettre la combinaison d'approches globales performantes pour l'analyse de problèmes importants en biologie et santé.

BGE permet le regroupement de différentes équipes de bio-informatique qui disposent d'expériences différentes et d'expertises complémentaires. Compte tenu de l'importance de la dimension « traitement de l'information » dans le projet, la réussite de l'intégration du pôle bio-informatique est une condition essentielle au succès de BGE.

Pour réussir, le projet BGE doit bénéficier d'un soutien total des tutelles, CEA INSERM et Université Joseph Fourier (UJF). Un axe fort du projet BGE passe par le développement des collaborations entre les équipes de l'IRTSV (DSV CEA) et des équipes du DTBS (DRT CEA). Il est de la responsabilité de ces deux directions générales de mettre en place les conditions favorisant ces collaborations. L'implication de l'UJF dans BGE est actuellement quasi inexistante. Il est souhaitable qu'elle soit renforcée pour permettre une réelle intégration de cette unité dans un ensemble cohérent des laboratoires de biologie de Grenoble.



- **Points forts et opportunités :**

Dans le cadre de la restructuration du campus CEA de Grenoble, les équipes de l'unité BGE vont être regroupées sur un même site. Ceci représente incontestablement un point positif. La proximité entre les personnels des 3 équipes de BGE doit contribuer à favoriser le renforcement des liens entre les équipes, et permettre le développement de nouveaux projets en collaboration.

Les collaborations en cours avec le DTBS permettent d'envisager le développement de méthodes nouvelles et véritablement innovantes pour l'étude du vivant.

Le nouvel organigramme de BGE, qui propose le regroupement en 3 équipes des activités de 6 groupes de l'IRTSV conduit à un renforcement réel de certains axes de recherche, en particulier dans le domaine de la bio-informatique.

Dans ce contexte, la nouvelle direction proposée pour l'équipe EDyP n'est pas neutre en terme d'orientation scientifique. Elle est indicative du rôle prépondérant qu'est amené à jouer le pôle bio-informatique.

- **Points à améliorer et risques :**

Les changements importants des contours de plusieurs équipes dans le cadre de la mise en place de l'unité BGE représente un challenge certain. Ceci est particulièrement important pour l'équipe Biomix qui se constitue en 3 sous groupes de taille assez différente, avec des thématiques diversifiées.

Les activités scientifiques de l'unité reposent en partie sur le développement et la mise en œuvre de technologies avancées pour l'étude du vivant. Les ressources technologiques sont largement ouvertes pour des collaborations scientifiques extérieures. Il est, dans ce contexte, important de bien mettre en valeur les contributions scientifiques propres des équipes de BGE. Le réseau de collaborations apparaît actuellement comme étant principalement français. Le comité a noté une volonté d'ouverture de l'unité par la mise en place de programmes européens, mais il y a encore peu de collaborations hors de l'UE.

Il semble nécessaire d'améliorer la visibilité de l'Unité. Sur le plan scientifique, il faut certainement envisager une participation plus systématique des membres des équipes à des congrès internationaux. Sur le plan « communication » il serait souhaitable de prévoir la refonte du site web de l'unité et la mise à disposition de pages en anglais (la version anglaise du site web de l'IRTSV propose les bannières en anglais, mais conserve les pages en français).

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

L'évolution de l'unité BGE est en partie tributaire de la qualité des relations entre les tutelles, CEA, INSERM et Université Joseph Fourier. L'un des points préoccupant est la quasi absence d'interactions entre BGE et l'UJF. L'établissement de liens avec l'UJF ne semble pas favorisé du fait de divergences des politiques scientifiques des organismes de tutelle en particulier au niveau local. Nous pensons néanmoins que le directeur de l'Unité doit tenter de se rapprocher de l'UJF. Ceci peut passer par une implication plus grande dans des enseignements universitaires, dans l'encouragement pour les chercheurs à passer une Habilitation à Diriger des Recherches (HDR) et la mise en place d'une politique appropriée de recrutement d'étudiants en thèse (en co-tutelle si nécessaire), de post-docs (en utilisant par exemple le levier des bourses Marie-Curie) et de chercheurs étrangers. Quelques chercheurs CNRS affectés à l'unité BGE semblent en situation difficile vis-à-vis de leur tutelle. Il convient de mettre en place des modalités d'accueil pérennes pour ces chercheurs.

L'équipe de direction devra poursuivre la mise en place des conditions favorisant le développement des synergies entre les différentes équipes dans l'unité. Il est également important de contribuer au développement des synergies entre BGE et les autres unités de l'IRTSV. Le directeur de BGE qui est aussi directeur de l'IRTSV se trouve investi d'une responsabilité importante pour garantir le bon fonctionnement des différentes structures dont il est responsable, et de garantir l'équilibre entre ces différentes structures.

L'accréditation ISO 9001 de l'équipe EDyP est un point très positif. Les efforts entrepris pour obtenir cette accréditation devront être poursuivis pour permettre aux autres plate-formes de service d'obtenir ce label. Ceci est d'autant plus important qu'il y a une forte demande des ingénieurs de ces plate-formes pour contribuer à ce travail.



- Données de production :

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	5
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	72%
A4 : Nombre d'HDR	11
A5 : Nombre de thèses soutenues	16

### 3 • Appréciations détaillées :

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Le projet de l'unité BGE vise à permettre l'intégration de méthodes innovantes d'analyse du vivant en utilisant des approches à grande échelle. Ces approches incluent : (1) des analyses protéomiques, et en particulier des méthodes de quantification absolue des protéomes, (2) des approches génomiques, et en particulier des cribles cellulaires d'analyse de la fonction des gènes et des interactions génétiques (siRNA grande échelle, transcriptome, etc...), (3) des analyses d'interférences fonctionnelles par criblage de vastes collections de composés chimiques (chimiothèques). Ces approches peuvent être très complémentaires quand elles sont mises au service de projets de recherche communs.

La production scientifique de BGE est de tout premier plan. La qualité des équipes constitutives de BGE peut s'évaluer par l'analyse de leur production au cours du précédent contrat quadriennal de l'IRTSV (2005-2009). « EDyP » a produit 83 publications dont le facteur d'impact moyen est de 5.59, et le facteur d'impact moyen des meilleures publications (10%) est de 10.8. « Biopuces » a produit 47 publications dont le facteur d'impact moyen est de 5.62, et le facteur d'impact moyen des meilleures publications (10%) est de 16.6. « Transduction du signal » a produit 59 publications dont le facteur d'impact moyen est de 4.94, et le facteur d'impact moyen des meilleures publications (10%) est de 13.8. « Biologie, Informatique et Mathématiques » a produit 16 publications dont le facteur d'impact moyen est de 5.6, et le facteur d'impact de la meilleure publications est de 22.8 (Nat Biotechnol).

Les membres des équipes de BGE ont présenté plus de 120 posters et communications à des congrès nationaux ou internationaux.

16 thèses ont été soutenues. Les laboratoires ont déposé 17 brevets dans la période 2005-2009.

Les relations contractuelles avec les organismes de tutelle sont très inégales. Le CEA est l'organisme qui a incontestablement le poids le plus important dans la structure. Le CEA soutient fortement le projet BGE. L'INSERM avait labellisé plusieurs unités de l'IRTSV. La labellisation de BGE devrait être obtenue. L'UJF est très peu présente dans BGE. La nature même du partenariat entre l'UJF et BGE doit être repensée. Il semble évident que ce problème dépasse largement le cadre de l'unité BGE et devra être abordé dans le contexte plus général de la structuration de la Biologie sur Grenoble.



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

Un jeune chercheur du laboratoire Biopuce a obtenu le prix Nine Choucroun en 2007.

Les chercheurs seniors de l'unité sont régulièrement invités à des conférences internationales

Même si le niveau de recrutement actuel semble en deçà des capacités d'accueil, l'unité a une attractivité importante pour recruter des chercheurs de très bon niveau. Il existe cependant des freins institutionnels ou culturels à certains recrutements. La politique de gestion de la sécurité dans les établissements du CEA ne favorise pas vraiment l'accueil de tout chercheur étranger.

Les modalités de fonctionnement de certaines écoles doctorales peuvent aussi limiter les flux de doctorants dans les laboratoires de BGE

Le laboratoire dispose d'une remarquable capacité à obtenir des financements extérieurs. Le taux de succès aux appels d'offre nationaux est très bon. Très bonne politique de gestion des contrats, permettant d'assurer un financement constant des recherches. Il est à noter que certains projets en collaboration ne démarrent que quand les financements sont obtenus.

Cette politique est rendue nécessaire de par le désengagement constant des tutelles (y compris le CEA) pour l'attribution de crédits de fonctionnement récurrents.

Il existe de nombreuses participations à des programmes nationaux. Les équipes de BGE sont engagées dans des démarches actives de contribution à des programmes européens. Très bonne implantation dans des réseaux tel que le réseau national des génopôles ou réseau des plates-formes protéomiques.

La valorisation des recherches est attestée par le grand nombre de brevets nationaux et internationaux déposés lors du dernier quadriennal. L'exploitation de certains brevets a donné lieu à la constitution de sociétés (start-up) implantées au sein du campus CEA de Grenoble.

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

Le regroupement de 6 équipes de l'IRTSV en 3 groupes au sein de BGE conduit à un recentrage des thématiques de recherche et une rationalisation des moyens disponibles. L'organigramme de l'unité a été approuvé par les personnels lors de votes au sein des différentes équipes. Les changements de direction des différentes équipes ont eux aussi été approuvés par vote.

Le modèle d'organisation d'EDyP a été retenu par l'ensemble des équipes. Le directeur de BGE est secondé par un directeur adjoint qui est par ailleurs responsable de l'équipe Biomics. Ceci doit garantir la cohérence du projet et contribuer à éviter la mise en œuvre de politiques par trop orthogonales au sein des équipes.

Les modalités de communication interne et externe ont-elles aussi eu l'agrément des membres de BGE.

La demande pour la mise en place d'actions d'animation scientifiques transversales au sein de BGE est forte. Les actions entreprises jusqu'à présent semblent appropriées. Le principe des « retraites » hors site fait consensus.

BGE peut se trouver confrontée à une apparente contradiction : certaines activités (protéomique, criblage de chimiothèques, cribles génétiques grande échelle) nécessitent la mise en œuvre de procédures très strictement codifiées qui laissent peu de place à la prise de risque. Il est pourtant nécessaire d'être innovant dans tous ces domaines pour rester performant.

Le secteur Biomics semble actuellement le plus apte à apporter des innovations technologiques radicales. Ceci sera d'autant plus réalisable que les interactions avec les laboratoires du LETI seront renforcées.

De par la faiblesse structurelle des relations avec l'Université Joseph Fourier, l'implication dans des activités d'enseignement reste marginale, et repose essentiellement sur des initiatives individuelles.



- **Appréciation sur le projet :**

Les projets scientifiques au sein de BGE reposent actuellement principalement sur des collaborations extérieures. Il sera essentiel de définir rapidement des axes de recherche communs aux différentes équipes pour tirer de meilleur parti du très grand potentiel d'analyse qu'offre l'unité BGE

La politique d'affectation des moyens est bien définie. Les porteurs de projet bien identifiés, et les ressources nécessaires pour le développement des projets adaptées aux objectifs

BGE dispose de nombreux atouts pour devenir une équipe de premier plan dans le domaine de la biologie intégrative. Cette unité dispose du potentiel technologique, des compétences et de la volonté de réussir pour donner à la biologie moderne de nouveaux outils d'analyse, et contribuer à une meilleure connaissance du vivant.

## 4 -Analyse équipe par équipe

**Intitulé de l'équipe 1 :** Etude de la Dynamique des Protéomes (EDyP)

**Responsable :** M. Christophe BRULEY

- **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)	0	0
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	8	9
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	0	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	8 (7.2 ETP)	10 (9.2)
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	2 ETP
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier bilan de l'unité et formulaire 2.7 du dossier projet de l'unité)	2	3
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	5	5



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

Les développements méthodologiques réalisés par EDyP pour des approches de quantification absolue par spectrométrie de masse (approche PSAQ) sont très originaux et conduisent à une reconnaissance internationale de l'équipe dans le domaine. L'impact des résultats obtenus dans le domaine est important et a conduit à la création d'une start-up.

Les recherches menées en bio-informatique ont permis la mise au point de différents logiciels, dont un LIMS largement diffusé dans le réseau des plates-formes protéomiques françaises et dorénavant déjà adopté par plusieurs d'entre elles.

D'une manière générale, on peut noter un transfert important des méthodologies développées vers les communautés concernées (et des applications dans des domaines ardu pour la protéomique, tels que la biologie végétale).

Les publications du groupe portent soit sur les méthodologies mises au point par l'équipe soit sur les applications basées sur ces méthodologies. Le nombre et la qualité sont excellents avec un impact facteur moyen de 5.59 et de 10.8 pour les 10% les meilleures.

Les communications en congrès reflètent bien la visibilité/reconnaissance de l'équipe. Le nombre de thèses soutenues est faible et est un point améliorable.

Une grande partie des ressources de l'équipe (>80%) provient de contrats publics sur des programmes nationaux (type ANR) ou européens mais également de contrats privés avec l'industrie pharmaceutique. Certains de ces contrats viennent juste de démarrer et assureront une bonne partie des ressources pour le prochain quadriennal.

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

L'équipe est particulièrement bien intégrée dans son environnement comme en témoigne le rattachement à un Institut de recherche, les nombreuses collaborations locales, régionales et nationales ainsi que la participation à des réseaux. L'unité a réussi à recruter des ingénieurs INSERM lors du précédent quadriennal et le séjour de nombreux stagiaires venant d'autres laboratoires est aussi une indication de son attractivité.

Le nombre d'invitations à des manifestations internationales est améliorable compte tenu de la reconnaissance de l'équipe pour ses travaux en analyse protéomique quantitative.

Il y a assez peu d'étudiants ou post-doctorants étrangers. Point améliorable.

Il existe un excellent pourcentage de réussite pour les appels d'offre auxquels l'équipe répond ainsi qu'une participation remarquable à des programmes nationaux et internationaux. EDyP coordonne notamment un projet européen (DECANBIO) du 7ème PCRD, impliquant plusieurs laboratoires étrangers.

L'équipe a déposé 2 brevets sur le dernier quadriennal et permis la création d'une start-up pour valoriser les recherches liées à l'utilisation de protéines isotopiquement marquées en quantification absolue de protéines.



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

Il s'agit d'une équipe très structurée à l'intérieur de laquelle la communication semble efficace. Les choix stratégiques en termes de projets, de recrutement, et d'une manière générale les décisions importantes pour l'avenir de l'équipe sont pris après concertation de tous et vote. Il existe différentes strates au niveau des prises de décision. Il existe apparemment une excellente ambiance de travail au sein de l'équipe.

Excellente intégration régionale de l'équipe qui participe clairement à la structuration de la recherche en région.

Au niveau des activités d'enseignements, malgré une force de proposition et une motivation forte des membres de l'équipe à participer aux enseignements, il semble que l'UJF n'ait jusqu'à présent pas été en mesure d'intégrer cette dynamique à ses filières existantes de formation. Cette situation devra être améliorée dans l'avenir tant il est incontestable que l'excellence et la spécificité des recherches de l'équipe doit pouvoir bénéficier aux étudiants. L'attribution de postes Universitaires à l'équipe serait certainement un facteur de solution.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet est d'excellente qualité dont la pertinence est forte dans un contexte général de forte attente et du développement important des approches à grande échelle et intégratives. Un effort particulier pour renforcer l'axe bio-informatique, qui est le cœur du projet, devra être réalisé lors du prochain quadriennal. La spécialité du nouveau directeur, ainsi que l'arrivée prochaine d'un spécialiste du domaine internationalement reconnu seront clairement des atouts.

La politique d'affectation des moyens (tant en termes d'instrumentation que de ressources humaines) est mûrement réfléchi et étroitement corrélée aux projets développés.

Malgré l'excellence du projet, son originalité n'est pas le point le plus saillant, dans la mesure où il existe, au niveau national et international, un mouvement général pour aller vers la biologie systémique. La prise de risques ne semble pas être dans la culture de l'équipe ; aucune prise de risques n'a été particulièrement mise en avant.

- **Conclusion**

– **Avis :**

L'équipe EDyP s'est forgée une réputation nationale et internationale dans le domaine de l'analyse protéomique quantitative par spectrométrie de masse au travers de développements méthodologiques originaux (approche PSAQ notamment). La quantité de données très importante générée par spectrométrie de masse a également conduit EDyP à développer un pôle informatique/bio-informatique très fort, dont l'expertise est attestée par le développement de nouveaux logiciels d'ores et déjà adoptés par plusieurs plates-formes protéomiques en France. La production scientifique de l'équipe est excellente, tant au niveau de la qualité que de la quantité. La qualité scientifique de l'équipe est également attestée par le nombre de contrats, tant publics que privés, obtenus lors du dernier contrat quadriennal. L'équipe coordonne un projet européen du 7ème PCRD dans le cadre de la recherche de biomarqueurs de pathologies, qui est l'un de ses axes de recherches majeurs. La visibilité nationale de l'équipe est excellente, la visibilité internationale est très bonne mais n'est peut-être pas tout à fait à la hauteur de ce qu'elle mériterait compte-tenu de sa position de leader, au niveau national, dans le domaine de la quantification.



– Points forts et opportunités :

EDyP est une équipe jeune de part sa composition, dynamique, et extrêmement bien structurée, dont l'activité s'appuie sur une expertise de longue date en analyse protéomique et en bio-informatique. Elle a su effectuer des recrutements de jeunes chercheurs et ingénieurs de grande qualité ces dernières années qui lui permettent d'envisager le prochain contrat quadriennal de manière sereine, du point de vue du potentiel humain. EDyP montre une réelle volonté de valoriser ses résultats au travers de publications de très bonne qualité, mais aussi de la création d'une start-up qui sera en charge du développement de la méthode PSAQ pour la quantification en analyse protéomique. Plus de 80% des ressources de l'équipe proviennent de contrats obtenus dans la plupart des cas lors d'appels d'offre compétitifs (ANR, 7ème PCRD).

– Points à améliorer et risques :

Le nombre d'étudiants préparant une thèse dans l'équipe EDyP est plutôt faible en regard du nombre de permanents et il serait souhaitable que cette situation s'améliore à l'avenir, peut-être par la mise en place d'un partenariat plus fort avec l'Université Joseph Fourier. Une grande partie de la reconnaissance nationale et internationale d'EDyP est liée à celle de son directeur actuel, qui n'assurera plus ses fonctions de direction de l'équipe dans le cadre du nouveau quadriennal. Le choix du nouveau directeur d'EDyP a reçu l'assentiment général et constitue une originalité/force dans la mesure où il s'agit d'un informaticien de culture. Tout processus de transition comportant un facteur de risque il conviendra d'être vigilant sur le bon déroulement de la transition et du leadership. La présence de l'ancien directeur dans le comité de direction de l'équipe permet d'envisager ce changement de manière très positive.

– Recommandations :

Il est recommandé à EDyP de poursuivre ses activités au niveau d'excellence auxquelles elles se situent actuellement (publications, réponses aux appels d'offre, contrats industriels), et de développer ses partenariats avec les laboratoires de biologie implantés localement. Un renforcement du pôle bio-informatique sera nécessaire dans les années à venir pour répondre à l'ambition d'EDyP dans le cadre du projet « biologie à très grande échelle », qui passe par l'intégration d'un très grand nombre de données de sources variées.

Intitulé de l'équipe 2 : Biomics

Responsable : M. Xavier GIDROL

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet

N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	0
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	14
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	6
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	2
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier bilan de l'unité et formulaire 2.7 du dossier projet de l'unité)	4
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	5



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

L'équipe Biomix propose l'utilisation des nanotechnologie pour l'étude du vivant à l'aide de puces à siRNA ou de puces cellulaires. L'équipe bénéficie d'un environnement unique au sein de l'unité « Biologie à Grande Echelle » et la proximité du LETI/DTBS. L'équipe Biomix est dirigée par un chercheur qui dirigeait une équipe Biopuce au Génoscope à Evry. Cette équipe se divise en trois sous-groupe : « Génomique fonctionnelle », « Groupe Biosystèmes », et un petit groupe « Signalisation & différenciation ». L'intégration au sein de l'unité et sur le site est optimale pour le développement de nouvelles technologies. Ceci a été confirmé lors des visites des plateformes technologiques.

L'originalité est attestée par le nombre de brevets (plus d'une quinzaine) et un nombre important d'articles. Le niveau des publications est jugé « très bon » du point de vue de leur impact. Certains articles sont issus de collaborations avec l'extérieur. Parmi les résultats marquants, on note l'utilisation de puces à cellule unique avec « des patterns variés » permettant l'étude de la cellule dans son environnement 3D, la fabrication de puces permettant de mesurer directement un phénotype cellulaire, la réalisation de cribles siRNA ciblant l'ensemble des kinases humaines et leur implication en cancérogénèse. Notons aussi le développement dans le cadre d'une thèse en co-tutelle avec le LETI, d'une puce permettant d'extraire l'ARN et de réaliser une PCR-quantitative sur cellule unique.

Cinq thèses ont été soutenues ces 4 dernières années et quatre sont en cours (2 financées par le MRT, 1 par le CEA et 1 bourse d'excellence Eiffel).

Plusieurs projets sont développés dans le cadre de collaborations, tous financés dans le cadre de contrats émanant d'organismes français (ANR, collectivités territoriales, ARC, Ligue contre le Cancer, INCa, entreprises...), européens (projets COMICS, contrat S4P du consortium Eureka, projet TOXDROP, projet Strep (Receptronics)...) ou internationaux (Emory University, Atlanta, NIH).

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

Les membres de l'équipe ont une renommée internationale comme en témoignent les invitations à des congrès internationaux (28 invitations à des congrès, colloques, workshops, dont 10 à des congrès internationaux).

Par ailleurs, 2 chercheurs ont été lauréats du Prix « Coup de Cœur » dans la catégorie « Innovation de rupture », et de 4 prix de création dont celui d'Aventis Fondation de France et Emergence Anvar pour la création de la start-up Synapcell.

Un étudiant en thèse chinois a bénéficié de la bourse d'excellence Eiffel.

La capacité à obtenir des financements externes est excellente

Des projets collaboratifs avec des laboratoires nationaux, européens, américains et japonais sont en cours.

A noter, l'excellente valorisation des recherches comme en témoignent le dépôt d'une quinzaine de brevets et la création de start-ups.

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

La nouvelle structure de cette équipe est très prometteuse. L'arrivée récente du responsable de l'équipe est un atout pour le développement car il devrait permettre l'émergence d'un pôle biopuce important dans le contexte européen. Le regroupement inclut aussi du personnel travaillant sur des questions « biologiques » (signalisation, drosophile). Il faudra veiller à la bonne intégration de ces équipes au sein d'une structure à vocation technologique. On doit cependant attendre des synergies, l'impact des publications à composante méthodologique étant généralement jugé à l'aune d'un problème biologique.

Il faudra par conséquent gérer l'héritage humain des anciennes équipes et donner une nouvelle structure à cette équipe. Après une période de transition, il faudra bien concentrer les forces de l'équipe sur certains projets et établir des collaborations pertinentes.

La motivation des membres de l'équipe nous a paru excellente.



L'animation scientifique telle qu'elle était menée dans l'équipe EDyP convient à tout le personnel. L'animation de l'unité « Biologie à Grande Echelle » sera calquée sur le modèle « EDyP », très apprécié.

Plusieurs projets sont clairement liés à une prise de risque, ce qui explique pourquoi certains d'entre eux donnent des résultats très novateurs.

L'implication des membres de l'unité dans les activités d'enseignements est faible, et les relations avec l'Université Joseph Fourier sont inexistantes. En revanche, plusieurs membres de l'équipe sont très impliqués dans l'information scientifique et technique et la vulgarisation à travers des interventions à des journées doctorales, des médiathèques....

- **Appréciation sur le projet :**

Les technologies développées par l'équipe ont des applications directes pour l'étude de nombreux problèmes fondamentaux et appliqués en biologie et en santé. Le projet se caractérise par une très grande originalité dans le développement de nouvelles technologies pour l'analyse du vivant (en particulier en collaboration avec les laboratoires du LETI)

- **Conclusion :**

- **Avis :**

L'équipe Biomix est une structure nouvelle constituée par le regroupement de chercheurs renommés et productifs. La production scientifique est jugée de très haut niveau et certains projets de recherche sont particulièrement originaux. Les résultats sont très bien valorisés comme en témoignent le dépôt de nombreux brevets (une quinzaine). L'intégration de l'équipe Biomix au sein de l'Unité « Biologie à Grande Echelle » ne fait aucun doute, notamment du fait de collaborations déjà existantes avec l'équipe EDyP. L'implantation de l'équipe Biomix sur le site du CEA semble optimale, notamment avec la proximité du LETI/ DTBS.

Il faudra cependant veiller à la bonne intégration des diverses composantes et veiller à ne pas disperser les forces sur un trop grand nombre de projets. Il est essentiel de concentrer les activités sur certains projets phares.

La sollicitation de collaborations par des équipes de renommée internationale témoigne de la reconnaissance des compétences de cette équipe et contribuera sans conteste à encore augmenter la visibilité de Biomix.

- **Points forts et opportunités :**

Forte capacité d'innovation du fait de l'implantation de chercheurs de haut niveau au sein d'une unité et d'un site offrant de nombreuses opportunités de développement (qualité des relations avec EDyP et proximité de LETI/DTBS). Cette configuration est unique et devrait conduire à un fort développement technologique. L'arrivée de Xavier Gidrol devrait permettre de fédérer cette activité. Cet ensemble a un potentiel d'innovation jugé très élevé.

- **Points à améliorer et risques :**

Il existe un risque de dispersion du à l'existence de sous-groupes au sein de l'équipe et de projets impliquant très peu de personnes et qui risquent de ce fait d'affaiblir la « force de frappe » de l'équipe. Il est donc capital de recentrer les forces de l'équipe sur quelques projets fédérateurs et innovants.

Le positionnement international de la plateforme sera critique dans l'avenir. L'établissement de collaborations internationales et une augmentation de la visibilité (site web) devraient permettre de passer à un échelon supérieur.

- **Recommandations :**

Les recommandations du comité sont 1) d'éviter la dispersion des forces sur un trop grand nombre de projets, 2) de veiller à ce que l'intégration des nouveaux chercheurs se passe au mieux, 3) de développer les collaborations internationales afin d'améliorer la visibilité de l'équipe et d'augmenter l'impact des publications, 4) de renforcer les liens avec l'université Joseph Fourier, et 5) de poursuivre le développement de la bioinformatique.



Intitulé de l'équipe 3 : Gen&Chem

Responsable : Mme Marie-Odile FAUVARQUE

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

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

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'équipe Gen&Chem a utilisé une combinaison d'approches génétiques et biochimiques pour étudier la réponse immunitaire de la drosophile, en particulier le rôle des ubiquitine proteases dans la signalisation de la voie Imd. La drosophile est un modèle de choix pour l'étude de la réponse immunitaire dont la pertinence n'est plus à démontrer. Cette équipe a obtenu des résultats intéressants dans ce domaine. Soulignons que cette équipe est la seule travaillant sur cet organisme modèle dans la région grenobloise.

Le niveau de publication est très bon vu la petite taille de l'équipe. La publication d'un article important dans la revue Cell Host & Microbes en 2009 démontre que cette équipe a aujourd'hui acquis une certaine maturité. La visibilité de cette équipe est en augmentation. La responsable a démontré sa capacité à animer et diriger une équipe. Ceci est illustré par la réussite de plusieurs thèses de doctorats et la bonne motivation des chercheurs de son équipe.

L'équipe a pu se développer grâce à des crédits régionaux et le faible coût des recherches engagées. La difficulté à obtenir des financements nationaux s'explique sans doute par la petite taille de l'équipe, l'existence d'une très forte compétition intra-fançaise dans le domaine de l'immunité innée de la drosophile. Cette situation devrait s'améliorer grâce aux nouvelles publications et la prise en charge de la plateforme de criblage grande échelle.

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

La responsable de l'équipe a été invitée à quelques congrès internationaux.

Son expertise sur la drosophile pourrait permettre d'établir des ponts avec l'université afin de diffuser les connaissances et l'intérêt de ce modèle.

Le recrutement est essentiellement local (plusieurs étudiants de thèse). L'équipe est composée essentiellement de statutaires. L'absence de financement ANR et l'émergence récente de cette équipe n'a pas permis le recrutement de post-doc étranger.



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

Non relevant

- **Appréciation sur le projet :**

L'équipe fait l'objet d'une forte re-structuration dans le nouvel institut. Il a été proposé que la responsable continuera ses travaux sur l'implication des ubiquitine protease dans la réponse immunitaire innée. Cependant, elle prendra la responsabilité de la plateforme de criblage haut débit. Cette nouvelle responsabilité lui donne un ancrage très clair dans le nouvel institut BGE. Elle représente cependant un défi car ceci nécessitera l'encadrement d'un nombre plus important de chercheurs, l'acquisition de nouvelles expertises, la gestion de nombreux contrats liés à la plateforme et la direction de deux projets en parallèle.

Plusieurs éléments appuient favorablement cette nouvelle organisation :

- l'existence d'un corps de statutaires (ingénieurs/techniciens) capables de faire tourner la plateforme de criblage
- la très forte motivation du responsable de l'équipe à assurer cette nouvelle responsabilité
- La capacité déjà démontrée à animer une équipe.
- L'adhésion des membres de la plateforme de criblage à cette nouvelle organisation.
- L'adossement d'un projet scientifique à une plateforme technologique est jugé intéressant.

- **Conclusion :**

- **Avis global:**

L'équipe Gen&Chem est dans sa configuration actuelle la plus petite équipe de BGE. Elle a néanmoins entièrement sa place dans le projet de l'unité. Gen&Chem résulte d'une reconfiguration de la plate-forme de criblage CMBA de l'IRTSV dont la responsable quitte l'unité pour poursuivre une activité de valorisation de résultats obtenus au CMBA (caractérisation d'une molécule à fort potentiel thérapeutique). L'équipe Gen&Chem sera structurée en 2 pôles : l'équipe de recherche de la responsable de l'équipe (petite équipe performante) et la plate-forme de criblage (équipe ayant une bonne expertise dans le développement de cribles, en particuliers de cribles en cellules vivantes). Ces deux composantes souhaitent vivement travailler ensemble et interagissent déjà au travers du développement de cribles grande échelle des chimiothèques disponibles sur le site pour la recherche de modulateurs de l'activité d'enzymes impliquées dans le métabolisme de l'ubiquitine. Cette collaboration doit être un facteur de succès pour le développement de l'activité de service inhérent à la plate-forme de criblage.

- **Points forts et opportunités :**

La Plate-forme de criblage a une très bonne expertise, reconnue au niveau français. Elle contribue à la mise en place d'un réseau national des plates-formes de criblage de chimiothèques. La plate-forme a mis en place une collaboration très fructueuse avec un laboratoire de biostatistiques canadien. Cette collaboration doit être maintenue et développée. La nouvelle directrice de Gen&Chem est très bien intégrée dans la communauté française des « drosophilistes ». Elle a de ce fait la possibilité de pouvoir élargir le vivier des laboratoires intéressés par des collaborations et promouvoir les qualités de la plate-forme de criblage.

- **Points à améliorer et risques :**

Le risque majeur est la marginalisation de Gen&Chem au sein de BGE. L'équipe de recherche est de taille modeste par rapport aux autres structures, et les activités de criblage, bien que représentant une quantité de travail très considérable pour chaque projet, reste de productivité moyenne par rapport aux autres activités de service associées à BGE.



– Recommandations :

Pour éviter la marginalisation de Gen&Chem, la directrice de l'équipe devra veiller à assurer la meilleure intégration possible de son projet de recherche dans BGE (en envisageant par exemple le développement d'approches protéomiques ciblées sur ses pôles d'intérêts). L'équipe Gen&Chem doit pouvoir augmenter son potentiel en recrutant de nouveaux chercheurs.

Il y a certainement des pistes intéressantes à explorer pour augmenter l'impact de l'activité de criblage, peut être en mettant en place un circuit de distribution des molécules disponibles (tout ou partie) pour des projets de criblage déportés dans les laboratoires intéressés par cette approche (levuristes, drosophilistes, etc..).

Gen&Chem pourrait alors avoir une activité de conseil ou de consultant.

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+

Equipe 1 : Etude de la Dynamique des Protéomes (EDyP)

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+

Equipe 2 : Biomics

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+



Equipe 3 : Gen&Chem

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

Monsieur Jean François DHAINAUT  
Président de l'AERES  
20 rue Vivienne  
75002 PARIS

Fontenay-aux-Roses, le 21 mai 2010  
Réf : CEA/DSV/Dir/ 2010-304 /GB.yg  
Réf UJF : 396 – 10 LD/ESA/FT

Objet : Observations du CEA/DSV et de l'Université Joseph Fourier Grenoble 1 suite au rapport du comité de visite de l'unité Biologie à Grande Echelle (iRTSV, Grenoble ; Directeur Jérôme Garin)

Monsieur le Président, Cher Collègue,

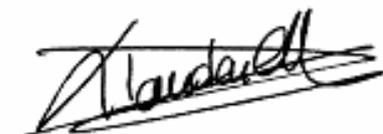
Comme nous vous l'avons indiqué fin avril avant la réunion d'harmonisation et de notation de l'AERES, le rapport préliminaire d'évaluation de l'unité mixte UJF/ Inserm / CEA Biologie à Grande Echelle nous a surpris. Plusieurs passages de ce rapport nous semblaient inappropriés et relevaient, de fait, d'erreurs factuelles qui devraient être corrigées ou supprimées.

Les notes très bonnes voire excellentes attribuées par l'AERES aux trois équipes de cette unité (et de façon plus globale à l'unité), relativisent la sévérité de certaines critiques contenues dans le pré-rapport.

Le Directeur de l'unité considère qu'il ne lui est pas possible de fournir des observations pertinentes sur le rapport, l'AERES ne donnant pas aux structures évaluées l'accès au texte définitif du rapport et donc, en pratique, la possibilité de savoir si les modifications demandées ont été acceptées.

Nous ne souhaitons pas nous substituer au Directeur d'unité et nous ne formulerons donc aucune observation concernant le bilan et le projet de l'unité. Nous tenons cependant à manifester conjointement notre plus vif désaccord avec certains commentaires du pré-rapport faisant état de divergences entre la stratégie scientifique de l'Université Joseph Fourier et celle de la Direction des Sciences du Vivant du CEA. Ce sujet n'a en effet jamais été abordé lors de la visite du comité d'expert et ces commentaires sont complètement infondés. Nous espérons qu'ils ont été supprimés du rapport définitif, comme le demandait le Directeur d'unité.

Veuillez accepter, Monsieur le Président, Cher Collègue, l'expression de nos meilleures salutations,



**P/ Farid Ouabdesselam**  
Président de  
l'Université Joseph Fourier Grenoble 1



**Gilles Bloch**  
Directeur des Sciences du Vivant  
CEA

**P/O Laurent Daudeville**  
Le Vice-président du Conseil Scientifique  
de l'Université Joseph Fourier Grenoble 1

Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives  
Direction des Sciences du Vivant – Bât. 38-2 – BP6 - 92265 Fontenay Aux Roses Cedex  
Tél. : 33- 1 46 54 94 67 – Fax : 33 1 46 54 78 48

Etablissement public à caractère industriel et commercial  
R.C.S. PARIS B 775 685 019

Université Joseph Fourier Grenoble 1  
ADRESSE GEOGRAPHIQUE : BATIMENT ADMINISTRATIF - 621, AVENUE CENTRALE  
DOMAINE UNIVERSITAIRE - SAINT MARTIN D'HERES - GIERES  
ADRESSE POSTALE : B.P.53 - 38041 GRENOBLE CEDEX 9 - FRANCE  
TELEPHONE : (33) 04 76 51 46 00 - TELECOPIE (33) 04 76 51 48 46

Grenoble, le 5 Avril 2010

**Objet :** Demande de correction d'erreurs factuelles dans le projet de rapport AERES concernant l'Unité « Biologie à Grande Echelle » (Grenoble)

### **Point 1 : Relation avec l'UJF, et relations entre les tutelles**

Page 4 : « Pour réussir, le projet BGE doit bénéficier d'un soutien total des tutelles, CEA INSERM et Université Joseph Fourier (UJF). Un axe fort du projet BGE passe par le développement des collaborations entre les équipes de l'IRTSV (DSV CEA) et des équipes du DTBS (DRT CEA). Il est de la responsabilité de ces deux directions générales de mettre en place les conditions favorisant ces collaborations. L'implication de l'UJF dans BGE est actuellement quasi inexistante. Il est souhaitable qu'elle soit renforcée pour permettre une réelle intégration de cette unité dans un ensemble cohérent des laboratoires de biologie de Grenoble ».

Page 5 : « L'évolution de l'unité BGE est en partie tributaire de la qualité des relations entre les tutelles, CEA, INSERM et Université Joseph Fourier. L'un des points préoccupant est la quasi absence d'interactions entre BGE et l'UJF. L'établissement de liens avec l'UJF ne semble pas favorisé du fait de divergences des politiques scientifiques des organismes de tutelle en particulier au niveau local. Nous pensons néanmoins que le directeur de l'Unité doit tenter de se rapprocher de l'UJF ».

Page 6 : « La nature même du partenariat entre l'UJF et BGE doit être repensée. Il semble évident que ce problème dépasse largement le cadre de l'unité BGE et devra être abordé dans le contexte plus général de la structuration de la Biologie sur Grenoble ».

A notre connaissance, ni la direction de la future unité BGE, ni le représentant du CEA, ni le représentant de l'Université Joseph Fourier n'ont évoqué, au cours de la visite du Comité, les relations entre les tutelles dans le cadre général de la politique scientifique grenobloise. Nous souhaitons donc que ces remarques et considérations soient toutes supprimées.

### **Point 2 : Nombre d'HDR au sein de BGE (tableau page 6)**

Le nombre de chercheurs ayant soutenu une HDR au sein de l'unité BGE est de 11 : 5 pour EDyP, 5 pour Biomics (voir Point 7) et 1 pour Gen&Chem.

### **Point 3 : Innovation**

Page 7 : « BGE peut se trouver confrontée à une apparente contradiction : certaines activités (protéomique, criblage de chimiothèques, cribles génétiques grande échelle) nécessitent la mise en œuvre de procédures très strictement codifiées qui laissent peu de place à la prise de risque. Il est pourtant nécessaire d'être innovant dans tous ces domaines pour rester performant ».

Nous ne comprenons pas la teneur de ce paragraphe. Les procédures « très codifiées » sont nécessairement très présentes au niveau des **plates-formes de BGE**. Par contre, l'adossement de ces plates-formes aux trois équipes de recherche de BGE permet à l'innovation technologique d'être au cœur de notre activité, en particulier dans tous les domaines cités, à savoir la protéomique, le criblage de chimiothèques, et les cribles génétiques à grande échelle. L'innovation se trouve ainsi à l'origine de nombreuses publications méthodologiques. Voir pour cela par exemple la réponse faite au point 5 pour EDyP, et un des commentaires faits par le comité de visite pour l'équipe Biomics : Page 13 : « Le projet se caractérise par une très grande originalité dans le développement de nouvelles technologies pour l'analyse du vivant (en particulier en collaboration avec les laboratoires du LETI) » ; « Cet ensemble a un potentiel d'innovation jugé très élevé ».

Par conséquent, nous demandons à ce que ce paragraphe soit supprimé.

### **Point 4 : Projet Scientifique**

Page 8 : « Les projets scientifiques au sein de BGE reposent actuellement principalement sur des collaborations extérieures. Il sera essentiel de définir rapidement des axes de recherche communs aux différentes équipes pour tirer de meilleur parti du très grand potentiel d'analyse qu'offre l'unité BGE ».

Contrairement à ce qui est écrit, la majeure partie de l'activité de BGE sera consacrée à des projets scientifiques portés par les équipes de l'unité BGE. Ces projets ont été décrits dans le document « Projet » qui a été soumis à l'AERES, et présentés aux membres du Comité de visite par les directeurs des trois équipes ; ils ont d'ailleurs fait l'objet de questions de la part des experts lors de la visite du Comité AERES. Ces projets sont rappelés ici : (i) Pour l'équipe Biomics : l'équilibre Prolifération/Différenciation dans la cancérogénèse ; (ii) Pour l'équipe Gen&Chem : la réponse immunitaire innée et inflammatoire ; (3) Pour l'équipe EDyP : la dynamique des compartiments intracellulaires (« Vidéo-Protéomique »), et la recherche méthodologique en Protéomique clinique dans le but de découvrir de nouveaux biomarqueurs du cancer.

Nous souhaitons également souligner que, lors de la visite du Comité, nous avons présenté l'ébauche d'un programme de recherche qui concernera les cellules iPS, programme qui rassemblera l'ensemble des équipes de recherche et des plates-formes de BGE.

Ceci étant précisé, il est vrai qu'une partie de l'activité de BGE s'exerce dans le cadre de collaborations extérieures. Parmi ces collaborations, il convient d'ailleurs de faire la distinction entre celles qui sont « pilotées » par les équipes de BGE dans le cadre des problématiques de recherche que nous menons, et celles qui sont liées à l'activité des trois plates-formes « abritées » par BGE, plates-formes dont les activités sont largement ouvertes à l'ensemble de la communauté scientifique.

Nous souhaitons donc que ce paragraphe soit supprimé.

### **Point 5 : Originalité et prise de risque au sein de l'équipe EDyP**

Page 10. « Malgré l'excellence du projet, son originalité n'est pas le point le plus saillant, dans la mesure où il existe, au niveau national et international, un mouvement général pour aller vers la biologie systémique. La prise de risques ne semble pas être dans la culture de l'équipe ; aucune prise de risques n'a été particulièrement mise en avant ».

Outre le fait que cette critique soit en contradiction avec certains passages du projet de rapport (voir par exemple : Page 8 : « BGE dispose de nombreux atouts pour devenir une équipe de premier plan dans le domaine de la biologie intégrative. Cette unité dispose du potentiel technologique, des compétences et de la volonté de réussir pour donner à la biologie moderne de nouveaux outils d'analyse, et contribuer à une meilleure connaissance du vivant » ; Page 9 : « Les développements méthodologiques réalisés par EDyP pour des approches de quantification absolue par spectrométrie de masse (approche PSAQ) sont très originaux et conduisent à une reconnaissance internationale de l'équipe dans le domaine. L'impact des résultats obtenus dans le domaine est important et a conduit à la création d'une start-up » ; Page 10 : « L'équipe EDyP s'est forgée une réputation nationale et internationale dans le domaine de l'analyse protéomique quantitative par spectrométrie de masse au travers de développements méthodologiques originaux (approche PSAQ notamment) »), nous souhaitons apporter les réponses factuelles suivantes montrant que la « prise de risques » fait bien partie de la culture de l'équipe EDyP :

#### Prises de risques méthodologiques et technologiques

- La stratégie de quantification absolue des protéines par spectrométrie de masse utilisant comme standards internes des **protéines « full length » isotopiquement alourdies** (méthode PSAQ) est le fruit d'une prise de risque importante. Cette méthode a en effet été développée alors que la méthode de référence adoptée dans un nombre croissant de Laboratoires consistait à utiliser **des peptides isotopiquement alourdis** comme standards internes de quantification. Plusieurs revues récentes citent aujourd'hui la méthode PSAQ comme la direction à suivre pour de nombreuses applications dans le domaine de la Protéomique quantitative, en particulier du fait que la méthode PSAQ est la seule qui puisse tenir compte des traitements de l'échantillon en amont de l'analyse par spectrométrie de masse : digestion par la trypsine, fractionnement biochimique, etc.
- Le projet visant à annoter les **séquences génomiques brutes** (génomés eucaryotes) à l'aide des spectres MS/MS a également représenté une prise de risques importante à un moment où les spectres MS/MS étaient uniquement utilisés en les confrontant aux données contenues dans les **banques de données protéiques**. C'est d'ailleurs le caractère extrêmement ambitieux de ce projet qui a motivé l'INRIA (équipe HELIX ; Alain VIARI) à entamer une collaboration avec l'équipe EDyP. La demande de rattachement d'Alain VIARI à l'équipe EDyP dans le cadre du nouveau contrat quadriennal est une des conséquences de ce travail collaboratif qui a été mené avec l'INRIA dans ce cadre depuis plus de 7 ans.
- Le choix fait par l'équipe EDyP de recruter dès l'année 2004 un chercheur informaticien (Christophe BRULEY) afin de concevoir et développer des outils informatiques adaptés aux besoins de la Protéomique a constitué une originalité du Laboratoire. Aujourd'hui, le LIMS conçu et développé par le Laboratoire est utilisé par de nombreuses plates-formes ; d'autres logiciels sont également appelés à être déployés en France. Dans le même ordre d'idée, les efforts de structuration des données d'identification sont une originalité importante de l'équipe EDyP. Cette structuration nous permet : (1) De faire de la protéomique à grande échelle ; (2) De réunir d'ores et déjà tout l'environnement nécessaire au travail de bioanalyse/bioinformatique que nous allons entreprendre dans le cadre du prochain contrat quadriennal afin de mettre en œuvre des projets de biologie des systèmes.

#### Prises de risques « applicatifs »

Le fait de ne pas démontrer la validité de nos développements méthodologiques sur des modèles bactériens « simples » mais d'avoir fait le choix de les appliquer à des questions biologiques complexes, telles que l'analyse de compartiments intracellulaires eucaryotes ou de fluides biologiques dans un contexte clinique impliquant des cohortes de patients, représente à nos yeux une véritable prise de risques. Il s'agit même, selon nous, d'un des paris de l'unité BGE : la biologie à grande échelle ne pose pas simplement la question du passage à l'échelle des méthodes, mais elle met également en

évidence des problèmes que l'on ne rencontre pas à plus petite échelle, et encore moins quand la question biologique adressée concerne un système biologique de faible complexité.

#### Prise de risque « managériale »

Le fait de confier, dans le cadre du nouveau contrat quadriennal, la direction de l'équipe EDyP à Christophe BRULEY, informaticien, constitue également une originalité de l'équipe EDyP dans le paysage français. C'est d'ailleurs un point qui a été souligné par les membres du comité de visite dans le projet de rapport : Page 5 : « Dans ce contexte, la nouvelle direction proposée pour l'équipe EDyP n'est pas neutre en terme d'orientation scientifique. Elle est indicative du rôle prépondérant qu'est amené à jouer le pôle bio-informatique ». Page 11 : « Le choix du nouveau directeur d'EDyP a reçu l'assentiment général et constitue une originalité/force dans la mesure où il s'agit d'un informaticien de culture ».

En conclusion, nous souhaitons que ce paragraphe soit supprimé.

#### **Point 6 : Collaborations locales de l'équipe EDyP**

Page 11 : « Il est recommandé à EDyP de ... et de développer ses partenariats avec les laboratoires de biologie implantés localement ».

Une analyse détaillée de la localisation géographique des Laboratoires impliqués dans les 83 publications répertoriées dans le bilan de l'équipe EDyP montre l'existence de très forts partenariats locaux. En effet, 41 publications (49%) sont co-signées avec des équipes grenobloises, dont 29 sont des équipes de l'IRTSV.

Nous souhaitons donc que cette phrase soit supprimée, ou remplacée par : « Il est recommandé à EDyP de ... et de poursuivre ses partenariats avec les laboratoires de biologie implantés localement ».

#### **Point 7 : Nombre d'HDR au sein de l'équipe Biomix (tableau page 11)**

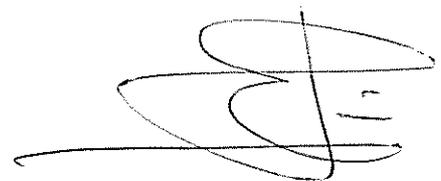
Le nombre de chercheurs titulaires d'une HDR est de 5 et non de 3.

(Xavier Gidrol, Maxim Balakirev, Nathalie Picollet D'Ahan, Jacques Baudier, Claudie Lemercier)

#### **Point 8 : Tableau Gen&Chem**

Tableau N4 : L'équipe Gen&Chem compte 5,5 ITA (Delphine Reysset à 50%)

Tableau N5 : L'équipe Gen&Chem compte 2 Ingénieurs et techniciens non titulaires (Delphine Filiputti et Anne Martinez)



Jérôme GARIN  
Directeur de l'unité U880