



**HAL**  
open science

## Maladies rares : génétique et métabolisme

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Maladies rares : génétique et métabolisme. 2010, Université Bordeaux 2, Université Bordeaux 1 sciences et technologies, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02032458

**HAL Id: hceres-02032458**

**<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032458v1>**

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 :  
Maladies Rares: Génétique et Métabolisme  
Sous tutelle des établissements et  
organismes :  
Université Bordeaux 2  
Université Bordeaux 1  
INSERM

Mai 2010



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :  
Maladies Rares: Génétique et Métabolisme  
Sous tutelle des établissements et  
organismes :

Université Bordeaux 2

Université Bordeaux 1

INSERM

Le Président  
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités  
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mai 2010



## Unité

Nom de l'unité : Maladies Rares: Génétique et métabolisme

Label demandé : UMR\_S INSERM

N° si renouvellement :

Nom du directeur : M. Didier LACOMBE

## Membres du comité d'experts

Président :

M. Yves MALTHIÈRY, INSERM, Université d'Angers

Experts :

M. François-Jérôme AUTHIER, APHP

M. Jacques DUMONT, Université Libre de Bruxelles, Belgique

M. Rémi HOULGATTE, INSERM, Nantes

M. Frédéric ROSA, ENS

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

M. Philippe JONVAUX, membre du CNU

Mme Agnès LINGLART, membre des CSS de l'INSERM

## Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Jacques BARATTI

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

M. Alain BLANCHARD, Université Bordeaux 2

M. Jean-Rodolphe PUIGGALI, Université Bordeaux 1

M. Chantal LASSERE-PINTO, INSERM

M. Liliane CHARTIER, INSERM



# Rapport

## 1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La Visite s'est déroulée le 26 novembre 2009 selon le programme suivant :

Visite sur le site principal de la future Unité, dans le service de Génétique Médicale du CHU de Bordeaux, service dirigé par le porteur du projet

Exposés scientifiques du porteur de projet et des 3 acteurs principaux du projet.

Entretiens individuels avec chercheurs, enseignants-chercheurs, IATOS, doctorants et post-doctorants, représentants des tutelles, porteur du projet accompagné des 3 chefs d'équipes.

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

Création d'une structure faisant suite à l'EA 4137 associant des personnes issues de l'Unité Inserm 688 (T. Letellier) et de l'équipe GPP UMR NuAGe 1067 (Inra - Ifremer - Bordeaux 1)

La structure demandée sera localisée dans les locaux adjacents au service de Génétique Médicale du CHU de Bordeaux (étage inférieur) sur 500 m2 ainsi que dans des locaux de l'Université Bordeaux 1.

Association de l'équipe EA 4137 (génétique moléculaire des maladies malformatives), d'une composante de l'U.688 Inserm (métabolisme mitochondrial) et de l'équipe NuAGe (Inra - Ifremer - Bordeaux 1, Nutrition, Aquaculture, Genomique).

- Equipe de Direction :

Le directeur Didier LACOMBE est assisté de Messieurs Benoit ARVEILER, Patrick BABIN, Rodrigue ROSSIGNOL



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

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	-	9
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)	-	10
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	-	4
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	-	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	-	3
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	-	9

## 2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global :
  - Les compétences regroupées dans le présent dossier sont certaines. Pourtant le projet unique et cohérent de l'unité reste à construire. Le leadership scientifique proposé (porteur/+chefs de groupes) doit maintenant s'affirmer.
  - Le projet présenté est intéressant, mais la méthodologie scientifique demande à être assurée. Construire un projet unique et cohérent intégrant les diverses compétences rassemblées apparaît être la priorité.
  - Le niveau de publication devra être amélioré, et ceci pour chacune des composantes. Ce but pourra être atteint, par exemple par la mise en place d'une politique de publication commune associant les différentes composantes de l'unité.
  - La volonté exprimée de travailler ensemble devrait aisément permettre l'émergence d'un projet global associant les diverses compétences. Ce projet s'appliquera à exploiter les savoir-faire de chacun mais devra recruter ou développer des technologies nouvelles nécessaires à la création d'un projet "moderne". Les technologies de transcriptomique, de protéomique et de métabolomique sont tout particulièrement souhaitées.



- Points forts et opportunités :

- Volonté de "travailler ensemble" et de faire émerger un projet commun. Les compétences sont complémentaires et une volonté apparaît de les mettre au service de la construction d'un projet commun. Un comité de direction regroupant les principaux acteurs du projet porte cette volonté.
- Transversalité du projet, associant des compétences multiples au service d'une vision transversale de l'analyse des certaines pathologies rares.
- Complémentarité des compétences et des savoir-faire. La qualité des équipes est individuellement reconnue. Les expériences de chacun ont volonté à être mises en commun pour construire une structure commune, au service d'un projet commun.
- Pathologies abordées dans le projet originales et opportunes. Les maladies rares sont des modèles exploitables, en pathologie humaine, pour l'analyse des processus métaboliques cellulaires.
- Bonne implication des activités hospitalières. Projet soutenu par une structuration clinique (Centre de référence sur les maladies du développement).

- Points à améliorer et risques :

- Le projet scientifique reste à construire et développer. Les trois projets et compétences proposés, potentiellement complémentaires, doivent être travaillés pour construire le projet unique de l'unité. Il apparaît nécessaire d'approfondir la réflexion stratégique du projet.
- Il apparaît un "gap" méthodologique et technologique dans l'approche des pathologies que l'on se propose d'analyser, "gap" entre les analyses des anomalies génomiques et génétiques d'une part et les approches métaboliques et thérapeutiques évoquées d'autre part. Une analyse des conséquences métaboliques d'une anomalie génique n'est pas envisagée avec des techniques d'analyses exploratoires ou globales. Seules deux voies métaboliques sont pressenties (métabolisme lipidique et métabolisme mitochondrial), à l'exclusion d'une approche transcriptomique et/ou métabolomique.
- Il est nécessaire de prendre la mesure du modèle animal proposé (zebrafish) dans son utilisation pour explorer les pathologies humaines du développement et surtout les maladies métaboliques. La pertinence de ce modèle reste à prouver dans les pathologies analysées, l'extrapolation des voies métaboliques n'est pas certaine et l'analyse des anomalies géniques humaines dans ce modèle demande d'affirmer l'orthologie de celles-ci.
- Risque de dispersion si le projet ne se limite pas à une ou quelques (peu) pathologies précibées. Il n'est pas envisageable de s'attacher à tout cas pathologique opportun, s'il ne rentre pas dans une catégorie préétablie.
- Il existe un risque de concentrer une attention analytique sur un métabolisme (fonction mitochondriale et/ou métabolisme lipidique), de lui attribuer la causalité d'anomalies phénotypiques alors qu'elle ne serait qu'un marqueur de celles-ci. L'analyse rétroactive de cette fonction ne doit pas dispenser d'une approche analytique et globale des voies métaboliques cellulaires dans les pathologies explorées.
- Le développement de collaborations nationales et internationales pourrait permettre un accès à des technologies innovantes pour les investigations génomiques ou métaboliques.
- Une unité de lieu semble souhaitable à terme pour réunir les compétences et permettre, plus aisément, l'émergence d'un projet unique.



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

- Construire un projet global de l'unité intégrant les différentes composantes, en s'appuyant sur le comité de direction scientifique. Renforcer la gouvernance par une action intégrée de ce comité dans la définition des axes prioritaires.
- Conforter la volonté de rapprochement des acteurs de la recherche en permettant une intrication technologique et favoriser une prise de conscience des intérêts et des limites des technologies déployées. Cela pourrait passer par l'organisation, dès aujourd'hui, de séminaires communs.
- Développer des technologies répondant à la volonté d'analyse des pathologies retenues. Ces technologies inclueront les démarches transcriptomiques et métabolomiques, selon les volontés exprimées dans le projet de l'unité. La proposition d'approche thérapeutique devra intégrer cette dimension méthodologique.
- Savoir positionner le projet scientifique en évitant l'opportunisme aléatoire des cas cliniques.

- **Données de production :**

(cf. [http://www.aeres-evaluation.fr/IMG/pdf/Criteres\\_Identification\\_Ensgts-Chercheurs.pdf](http://www.aeres-evaluation.fr/IMG/pdf/Criteres_Identification_Ensgts-Chercheurs.pdf))

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	9
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	3
A3 : Taux de producteurs de l'unité [A1/(N1+N2)]	0,82
A4 : Nombre d'HDR soutenues	3
A5 : Nombre de thèses soutenues	5

### 3 • **Appréciations détaillées :**

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

- **Pertinence et originalité des recherches, qualité et impact des résultats :**

Individuellement, les trois parties du projet présentent un bon degré de pertinence et d'originalité. La qualité est bonne, pour chacun des thèmes, en rapport avec son contexte scientifique propre. Les résultats sont validés de façon convenable.

De ses trois thèmes il devra naître un projet commun dont on peut aisément deviner la pertinence. La qualité de ce projet sera très dépendante de la stratégie scientifique développée dans la conception de ce projet unique.

Le travail mené sur la Chondrodysplasie, qui présente un intérêt certain et tout à fait original, ne pourra pas se contenter d'analyses structurales de l'ADN. Il apparaît que le recours à des analyses post-génomiques (transcriptomique, ChIP-chip, miRNA arrays...) sera rapidement nécessaire.

Les analyses du métabolisme mitochondrial et/ou de l'usage du modèle animal (zebrafish) devront trouver leur performance et leur pertinence dans les applications propres au projet à venir.





- **Quantité et qualité des publications, communications, thèses et autres productions :**

Le bilan global de la production scientifique nous apparaît inégal selon les thèmes. Quoiqu'il faille tenir compte, outre de la disponibilité des acteurs de la recherche, du contexte dans lesquels ces travaux ont été menés. Il n'est pas aisé d'apprécier la part propre des porteurs de thématiques qui évoluent, jusqu'à ce jour, dans des contextes d'unités de recherche différents.

Le nombre de thèses présentées au cours des années passées ou en cours de réalisation est un peu faible en regard du nombre des HDR de la structure.

- **Qualité et pérennité des relations contractuelles :**

Ces relations n'apparaissent pas très développées. Elles semblent plus particulièrement ouvertes aux financements de soutien régional.

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

- **Nombre et renommée des prix et distinctions octroyés aux membres de l'unité, y compris les invitations à des manifestations internationales :**

Les membres du projet apparaissent avoir un rayonnement (conférences, invitations) spécialisé, tourné pour certains, plutôt vers une audience scientifique, et pour d'autres vers une audience médicale.

- **Capacité à recruter des chercheurs, post-doctorants ou étudiants de haut niveau, en particulier étrangers :**

Le nombre de post-doctorants est raisonnable (3 à 4 sur 3 années), dans les 3 structures d'origine. La capacité de recruter des chercheurs ou d'assurer des recrutements restera à définir dans la structure prochaine. Le projet de recrutement d'un des post-doctorants actuel de la structure est clairement exprimé.

- **Capacité à obtenir des financements externes, à répondre ou susciter des appels d'offres, et à participer à l'activité des pôles de compétitivité :**

Bonne efficacité d'obtention de financements externes, des collectivités régionales (apparemment généreuses), ainsi que de l'ANR (2 projets validés). Pas de relation évidente avec les pôles de compétitivité.

- **Participation à des programmes internationaux ou nationaux, existence de collaborations lourdes avec des laboratoires étrangers :**

Pas de participations fortes à des projets internationaux. Les collaborations sont plus volontiers nationales, notamment dans le contexte des "réseaux cliniques" de maladies rares.

- **Valorisation des recherches, et relations socio-économiques ou culturelles :**

Valorisation des recherches surtout tournée vers les associations de malades et les applications en diagnostic médical (maladies rares).

Mise en place d'une plate-forme de génomique labellisée par IBISA aujourd'hui intégrée dans l'Institut de Génomique Fonctionnelle de Bordeaux 2.



- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la préparation du projet :**

- Pertinence de l'organisation de l'unité, qualité de la gouvernance et de la communication interne et externe :

Cette stratégie de préparation d'une future équipe (projet et gouvernance) reste à définir. Une volonté est clairement affichée de construire, ensemble, cette future structure de recherche.

- Pertinence des initiatives visant à l'animation scientifique, à l'émergence, et à la prise de risques :

L'animation scientifique relève d'une préparation commune. Des réunions multiples ont permis de préparer ce projet, même s'il reste à perfectionner. Une véritable animation scientifique, lieu de communauté, est mise en place.

- Implication des membres de l'unité dans les activités d'enseignement et dans la structuration de la recherche en région :

Tous les acteurs seniors sont fortement impliqués dans les activités d'enseignement. Leur implication dans la structuration régionale apparaît secondaire à la réalisation du présent projet. Noter la création d'une plateforme de génomique labellisée IBISA.

- **Appréciation sur le projet :**

- Existence, pertinence et faisabilité d'un projet scientifique à moyen ou long terme :

Le projet scientifique reste à construire et développer. Les trois projets et compétences proposés, potentiellement complémentaires, doivent être travaillés pour construire le projet unique de l'unité. Il apparaît nécessaire d'approfondir la réflexion stratégique du projet. Le travail permettant la définition d'un véritable projet scientifique d'unité apparaît comme prioritaire, à court et moyen termes.

- Existence et pertinence d'une politique d'affectation des moyens :

Absence de politique définie d'affectation des moyens (dans le dossier et au cours de la présentation orale).

- Originalité et prise de risques :

La principale originalité du projet est sa transversalité. Il n'apparaît pas de vraie prise de risque, ce qui fait défaut, notamment au niveau des développements méthodologiques et technologiques.

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



Monsieur Pierre GLORIEUX  
Directeur de la section Unités de recherche  
AERES

Bordeaux, le 2 avril 2010

Monsieur le Directeur,

Je vous transmets les observations de Monsieur Didier LACOMBE, Porteur du projet d'Unité « Maladies rares : Génétique et Métabolisme », faisant suite au rapport du Comité de visite de l'AERES.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur, à l'assurance de mes sincères salutations.

Le Vice-Président du Conseil Scientifique,

Alain BLANCHARD

## Lettre de réponse au rapport d'évaluation de l'AERES, Unité MRGM

Les membres de l'Unité MRGM (Maladies Rares : Génétique et Métabolisme) remercient les membres du comité AERES pour les appréciations positives et les recommandations émises dans le rapport. Les points forts relevés concernent le regroupement et la complémentarité des compétences sur un projet biomédical commun, la transversalité du projet, la bonne implication des activités hospitalières, l'originalité des pathologies abordées et l'intérêt pour la compréhension des maladies rares. La critique concerne la jeunesse du projet et son manque d'unité.

Le projet de l'Unité MRGM comprend le regroupement de compétences et d'expertises complémentaires, permettant une approche physiopathologique de certaines maladies rares dont la complexité des mécanismes biologiques nécessite un savoir-faire intégré en génétique médicale et humaine, en neurobiologie et en biochimie métabolique que nous avons su réunir au sein de ce nouveau laboratoire. Le projet scientifique de l'Unité est donc l'analyse "du gène à la pathologie" de quelques maladies rares peu étudiées en France (paraplégies spastiques liées à SPG5, SPG31 et SPG47, maladies de la fusion-fission mitochondriale, obésités syndromiques) et pour lesquelles nous avons rassemblé des cohortes de patients, du matériel biologique et des données clinico-biologiques.

Le point de départ de nos travaux sur les paraplégies spastiques et les maladies mitochondriales est l'identification du lien de causalité qui existe entre des mutations génétiques déjà caractérisées chez des patients atteints des pathologies étudiées et l'élucidation des mécanismes biologiques et physiopathologiques mis en jeu. Une partie importante du projet est centrée sur l'étude des paraplégies spastiques héréditaires qui réunissent un groupe de maladies hétérogènes d'un point de vue génétique (47 loci identifiés à ce jour) mais également d'un point de vue physiopathologique. Parmi les acteurs moléculaires dont la mutation est corrélée à la dégénérescence du nerf périphérique, on connaît aujourd'hui des mutations dans des gènes qui codent pour des protéines de la mitochondrie (4) et des protéines du métabolisme des lipides (4). Notre stratégie vise à comprendre le lien physiologique entre la neuro-dégénérescence, la (dys)fonction mitochondriale et le métabolisme des lipides dans ces maladies. Notre projet est, dans un premier temps, centré sur l'étude du rôle des protéines mutées dans les processus physiopathologiques et la validation d'hypothèses mécanistiques. Par exemple, pour la protéine REEP1 (SPG31), notre hypothèse concerne le rôle putatif de REEP1 dans le transport des mitochondries et son interaction avec les microtubules, par analogie avec son homologue chez la levure. Nos résultats préliminaires montrent, après biopsie, une anomalie de la morphogenèse mitochondriale et une déficience du métabolisme énergétique dans le muscle squelettique de patients atteints d'une paraplégie spastique. De telles hypothèses ont été formulées pour les autres gènes cibles étudiés, selon une approche classique en recherche physiopathologique. Cette approche ne préjuge pas de l'utilisation ultérieure de méthodes et outils de transcriptomique, protéomique et métabolomique afin d'identifier les autres acteurs moléculaires impliqués dans les voies cellulaires et métaboliques. Les membres de l'équipe MRGM ont démontré la maîtrise des technologies de transcriptomique et de protéomique (voir publications). L'utilisation des plateformes disponibles sur le site de l'Université Bordeaux 2 est clairement indiquée dans notre projet (p. 157, axe 1 p. 132). Une approche transcriptomique est d'autant plus réalisable que l'équipe dispose de deux lecteurs de puces à ADN et de l'expertise associée, mais également du savoir faire pour la mise en œuvre d'une méthode sophistiquée et puissante de l'analyse, sans a priori sur les gènes impliqués, du transcriptome (SAGE) associée à une analyse protéomique (projet Européen CRYOCYTE : Knoll-Gellida et al., *BMC Genomics* 2006, 7 : 46 ; projet GIS AGENAE et projet ANR Genanimal GFAT, manuscrits soumis).

Notre volonté de regrouper des chercheurs fundamentalistes avec des cliniciens au sein d'une même équipe de recherche autour d'un nombre restreint de pathologies rares s'inspire de laboratoires européens ou nord-américains reconnus dans l'étude des maladies rares. La structuration transversale du MRGM s'appuie sur trois Centres de Référence maladies rares adossés au CHU de Bordeaux et répond aux objectifs du Plan National Maladies Rares. La stratégie mise en œuvre permet une mise en commun et une évolution fructueuse, à la fois conceptuelle et méthodologique, des moyens pour aller du lit du malade au laboratoire et inversement. Il s'agit d'une approche novatrice sur le site de Bordeaux et qui est de fait soutenue par le PRES Université de Bordeaux, le CHU, et les Associations de malades.

Professeur Didier LACOMBE