

**Génétique, physiopathologie et approches  
thérapeutiques des maladies héréditaires du système  
nerveux**  
Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Génétique, physiopathologie et approches thérapeutiques des maladies héréditaires du système nerveux. 2013, Université Paris Descartes. hceres-02032540

**HAL Id: hceres-02032540**

**<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032540>**

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 :  
Génétique, physiopathologie et approches  
thérapeutiques des maladies héréditaires  
du système nerveux  
sous tutelle des  
établissements et organismes :  
Université Paris Descartes – Paris 5



Janvier 2013



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 a obtenu les notes suivantes :

- Notation de l'unité : **Génétique, physiopathologie et approches thérapeutiques des maladies héréditaires du système nerveux**

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



## Rapport d'évaluation

Nom de l'unité :	Génétique, physiopathologie et approches thérapeutiques des maladies héréditaires du système nerveux
Acronyme de l'unité :	
Label demandé :	EA
N° actuel :	INSERM UMR_S745
Nom du directeur (2012-2013) :	M. Michel VIDAUD
Nom du porteur de projet (2014-2018) :	M. Michel VIDAUD

## Membres du comité d'experts

Président :	M. Claude FEREC, Université de Bretagne Occidentale, Brest
Experts :	M. Marc ABRAMOWICZ, Hôpital Erasme, Bruxelles, Belgique M. Gert MATTHIJS, Université catholique de Louvain, Belgique M. Marco SERI, Hôpital S. Orsola-Malpighi, Bologne, Italie
Délégué scientifique représentant de l'AERES :	M. Bernard DASTUGUE
Représentant(s) des établissements et organismes tutelles de l'unité :	M. Stephano MARULLO, Université Paris Descartes



## 1 • Introduction

### Historique et localisation géographique de l'unité :

L'unité Inserm UMR\_S745 a été créée au 1 janvier 2006. Elle est située sur le site de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Paris Descartes. Elle dispose de 250 m<sup>2</sup> environ de laboratoire à la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques. Elle bénéficiera de l'accès aux plateaux techniques et à la plateforme de génomique (NGS) de l'hôpital Cochin où les enseignants chercheurs effectuent leur activité diagnostique.

Cette équipe a vécu au printemps 2012 le départ de son directeur et de l'un de ses deux responsables de groupes de recherches. Le responsable du deuxième groupe de recherches a proposé en quelques mois un projet s'accompagnant d'une reconfiguration. Le projet actuel regroupe les membres du groupe génétique de l'UMR\_745 et les membres de l'équipe 23 de l'UM-S1016.

Ce responsable a été nommé Directeur de l'UMR\_S745 jusqu'au 31 décembre 2013.

### Équipe de Direction :

Directeur : M. Michel VIDAUD

### Nomenclature AERES :

SVE1\_LS2

### Effectifs de l'unité :

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014	2014-2018 Nombre de produisants du projet
<b>N1</b> : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	8	8	8
<b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés			
<b>N3</b> : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	4	3	2
<b>N4</b> : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)			
<b>N5</b> : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	1	1	
<b>N6</b> : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)			
<b>TOTAL N1 à N6</b>	13	12	10

Taux de producteurs	77%
---------------------	-----



<b>Effectifs de l'unité</b>	<b>Nombre au 30/06/2012</b>	<b>Nombre au 01/01/2014</b>
Doctorants	1	
Thèses soutenues	6	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *	1	
Nombre d'HDR soutenues	0	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	6	



## ● Appréciation sur l'unité

### Points forts et possibilités liées au contexte :

Il s'agit d'un projet proposant la reconfiguration d'une ancienne équipe Inserm (UMR\_S745) et de l'arrivée de membres de l'équipe 26 de l'UMR\_S 1016 recentrée sur une thématique de génétique et de génomique avec trois projets :

- Etude de l'hétérogénéité génétique du syndrome de Kallmann et de la neurofibromatose de type 1
- Etude de l'implication des gènes SUZ12 et ANRIL dans la tumorigénèse associée à NF1
- Etude de la physiopathologie des tumeurs des gaines nerveuses des patients NF1

La cohérence du programme présenté pour l'unité est à souligner. La recherche est bien focalisée sur 2 groupes de maladies ; d'une part la neurofibromatose de type 1 et d'autre part le syndrome de Kallman. Cette recherche repose sur de très importantes et exceptionnelles collections de patients qui ont déjà conduit récemment à une belle série de publications. Ces collections permettront certainement encore d'enrichir cette recherche dans les prochaines années.

En ce qui concerne le projet 2014-2018, le comité d'experts entrevoit des synergies possibles entre ces 2 domaines comme par exemple l'utilisation de méthodes d'analyse génomique communes, de plateformes de séquençage à moyen et haut débit.

Pour le projet neurofibromatose (NF1), les objectifs du projet reposent sur l'identification de nouveaux gènes modificateurs et le démantèlement des voies de signalisation impliquant NF1. Il faut noter qu'il s'agit d'un domaine qui est très compétitif au niveau mondial. Cette recherche n'est pas limitée à la recherche de gènes candidats classiques comme en témoigne l'identification par l'équipe du premier gène modificateur de NF1 qui est un ARN non codant.

L'équipe a d'ores et déjà une bonne interaction au niveau international. Des projets de réseaux européens sont en cours .

A moyen terme, ce projet peut déboucher sur le développement de thérapies pour certaines tumeurs.

La découverte de nouveaux gènes dans le syndrome de Kallmann illustre une belle contribution aux progrès récents réalisés dans le domaine. L'équipe est connue et réputée au niveau mondial. Elle a l'opportunité de découvrir et de valider des causes oligogéniques du syndrome de Kallmann, de montrer des liens émergents avec le syndrome de Waardenburg. Des publications dans ce domaine sont actuellement en cours d'évaluation.

Le contexte est très favorable, grâce à la collection déjà existante de patients, grâce aux collaborations mises en place, grâce à l'accès et à la proximité des plateformes de génétique et de génomique.

### Points à améliorer et risques liés au contexte :

Il s'agit de projets qui s'inscrivent dans des domaines très compétitifs.

Le comité d'experts note, comme l'avait déjà signalé le Directeur, l'absence à l'heure actuelle de chercheurs statutaires à plein temps.

Cette création doit permettre la mise en place d'une synergie entre les deux équipes.

Actuellement il n'existe pas de financements européens mais des projets sont en cours.





### Recommandations :

Le développement de cette unité doit s'accompagner du recrutement de chercheurs EPST et de post-doctorants.

Ces projets doivent s'inscrire dans des réseaux et des financements européens.

Les collaborations doivent être plus étroites et documentées avec les groupes de génétique fonctionnelle (poisson zebre, modèles murins, etc...).

Au cours des dernières années, il y a eu un nombre limité de thèses soutenues. Ce point peut être amélioré.

Le comité suggère de stimuler l'animation scientifique ou que cette animation soit partagée avec celle proposée par l'Institut Cochin.



### 3 • Appréciations détaillées

#### Appréciation sur la production et la qualité scientifiques :

Depuis 10 ans, les deux groupes qui constituent l'unité ont mis en place une très belle collection de patients bien phénotypés. A partir de ces collections, ils ont apporté des connaissances nouvelles et une production scientifique soutenue.

Le premier groupe a consacré l'essentiel de sa recherche à l'étude des relations génotype/phénotype à partir de leur collection unique de patients NF1. Ils ont mis en évidence le gène ANRIL, le premier gène modificateur impliqué dans la neurofibromatose.

Le second groupe de l'équipe possède une longue expertise et une reconnaissance mondiale dans le dénombrement des gènes impliqués dans le syndrome de Kallman (PROK2, PROKR2, SEMA3A, FGFR1 et SOX10). Les membres du groupe ont fait preuve d'une très bonne connaissance de la physiopathologie de ce syndrome. La capacité qu'ils ont montrée à se servir d'une observation unique qui leur a permis d'aller du gène à la fonction en est une bonne illustration. Ce travail s'est concrétisé par une publication dans le «Journal of Clinical Investigation (JCI)».

Leur recherche historique sur le Kallman leur permet d'avoir une vision mécanistique du syndrome et de choisir intelligemment des gènes candidats.

Les données préliminaires présentées par la responsable du groupe sont convaincantes et doivent aboutir à de bonnes publications dans un avenir proche.

La production scientifique de l'équipe est très bonne (38) avec la moitié des publications dans des journaux dont l'impact factor est supérieur à 5 dont 2 supérieur à 10. Ces articles sont publiés dans des revues telles que Hum Mol Genet (4), P.Natl Acad Sci (1), J.Clin Invest (1), PloS Genet (1), Cancer Res (1), J.Natl Cancer Inst (1) ou Blood (1)

De plus, onze publications sont parues dans le cadre de collaborations avec les équipes de recherche de l'IMTCE (IF compris entre 4 et 10).

#### Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques :

Les investigateurs principaux de cette unité ont une réputation nationale (ils ont été leaders dans un PHRC national) et internationale dans leur domaine. Ils ont développé de très nombreuses collaborations internationales et vont mettre en place des projets européens.

Le directeur de l'unité a été pragmatique dans sa construction, il a choisi de consolider son équipe sans brûler les étapes.

Le Directeur est co-responsable de l'UE6.24 génétique humaine et épidémiologie génétique en L3, co-responsable de l'UE 3.06 génétique humaine en L2 de l'Université Paris Descartes. Il est co-responsable de l'UE *Molecular genetics of human diseases* du Master 2 de génétique des Universités Paris Diderot et Paris Descartes.

Cet enseignement, en particulier le M2, est réalisé en langue anglaise et a un recrutement international.

Le Directeur est également depuis le 17 avril 2008, président du Collège des Ecoles Doctorales de l'Université Paris Descartes. Il a pris la direction de l'Institut de Formation Doctorale qui a remplacé le Collège le 14/12/2012.

Cette équipe possède un potentiel certain pour accueillir de bons chercheurs post-doctorants.

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

L'investissement et l'engagement important du directeur et des enseignants chercheurs de l'unité auprès des Associations de patients sont à souligner

Par ailleurs, les membres de l'unité sont sensibles à la valorisation de leur travaux de recherche ; ils ont ainsi participé au projet HEPACHRONIX, projet labellisé par le pôle de compétitivité MEDICEN en 2008.

En 2011, quatre demandes de brevet ont été déposées (co-invention Bio-Rad, AP-HP, Inserm Ariana, CNRS).



Le Directeur est également engagé dans la création de plateformes et plateaux techniques comme par exemple la plateforme de séquençage de nouvelle génération (NGS) de l'Institut Cochin et à l'APHP dans laquelle l'Association Neurofibromatose et Recklinghausen a financé un équipement de séquençage moyen débit (PGM Life Technologies à 113k€). Un plateau technique de PCR quantitative (Q-PCR) a également été monté par les enseignants chercheurs de l'unité.

Par ailleurs, le directeur est actuellement membre du bureau de l'Association Nationale des praticiens de génétique moléculaire, association au service des professionnels de la génétique moléculaire.

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

De façon unanime, les membres de l'unité ont souligné la bonne entente qui règne au sein du groupe. Le départ de l'autre équipe en 2012 a été vécu douloureusement. Cependant cet événement ne les a pas trop déstabilisés et leur a permis de rebondir avec la mise en place de ce projet.

Le directeur a un « leadership » important au sein de l'unité et dans la communauté génétique française.

Une organisation managériale structurée n'est pas encore nécessaire à ce stade mais le deviendra rapidement si l'unité s'accroît.

Les étudiants et les personnels techniques se sentent bien impliqués dans le projet.

### Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche :

Le comité d'experts souligne la très forte implication de l'équipe des enseignants chercheurs dans la formation et l'enseignement.

Il n'y a actuellement qu'un seul doctorant et un seul post-doctorant dans l'unité mais c'est un choix délibéré du directeur, compte tenu de la restructuration en cours.

### Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans :

L'unité étudie l'hétérogénéité génétique du syndrome de Kallman et de la neurofibromatose de type 1.

L'objectif est d'étudier d'une part les gènes *SUZ12* et *ANRIL* dans la tumorigénèse associée à la neurofibromatose de type 1 et d'autre part la physiopathologie des tumeurs des gaines nerveuses des patients atteints de neurofibromatose de type 1. Ceci devrait leur permettre d'évaluer de nouvelles approches thérapeutiques.

Le projet d'étude de l'hétérogénéité génétique du syndrome de Kallman bénéficie d'une collection exceptionnelle de patients. L'approche « découverte de nouveaux gènes et validation » est bien pensée avec une étude classique qui n'est pas en opposition avec une stratégie de « force brutale » qu'ils pourraient conduire avec les outils de séquençage dits de nouvelle génération.

Il est souhaitable que la gestion de la data-base clinique qui a démontré sa valeur soit exploitée avec une définition phénotypique plus fine, à condition qu'elle soit par exemple dotée d'un attaché de recherche clinique.

En ce qui concerne le projet sur la neurofibromatose de type 1, le groupe prend un risque mesuré et pesé en s'engageant sur les pistes épigénétiques.

La stratégie de pharmacothérapie à long terme semble appropriée pour une unité établie en faculté de pharmacie avec des partenariats établis avec l'Institut Médicament Toxicologie Chimie Environnement (l'IMTCE).

Enfin la capacité d'adaptation de l'unité en réponse aux évolutions de l'environnement est très bonne en particulier grâce à la cohérence avec les activités hospitalo-universitaires, aux liens étroits avec la plateforme de l'IMTCE, aux centres de référence des maladies rares.

L'analyse SWOT déclinée par le directeur illustre bien sa prise en compte de ses forces et de ses points d'amélioration et donne du crédit à ce projet pour une réussite à 5 ans.



## 4 • Déroulement de la visite

### Dates de la visite :

Début : le mardi 29 janvier à 8 heures

Fin : le mardi 29 janvier à 17 heures

Lieu de la visite : Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institution : Université Paris Descartes

Adresse : 4 avenue de l'Observatoire, 75006 Paris

### Déroulement ou programme de visite :

Le comité a été reçu à 8h30 par le Directeur, après une présentation du déroulement de la journée par le délégué scientifique représentant l'AERES. Le Directeur et la responsable de l'un des groupes ont présenté leur projet de recherche. La présentation s'est accompagnée d'un échange scientifique interactif avec les membres du comité d'experts. Les présentations scientifiques ont été extrêmement convaincantes et augurent bien de la réussite de ce projet.

### Points particuliers à mentionner :

La visite s'est déroulée dans de bonnes conditions.



## 5 • Statistiques par domaine : SVE au 10/06/2013

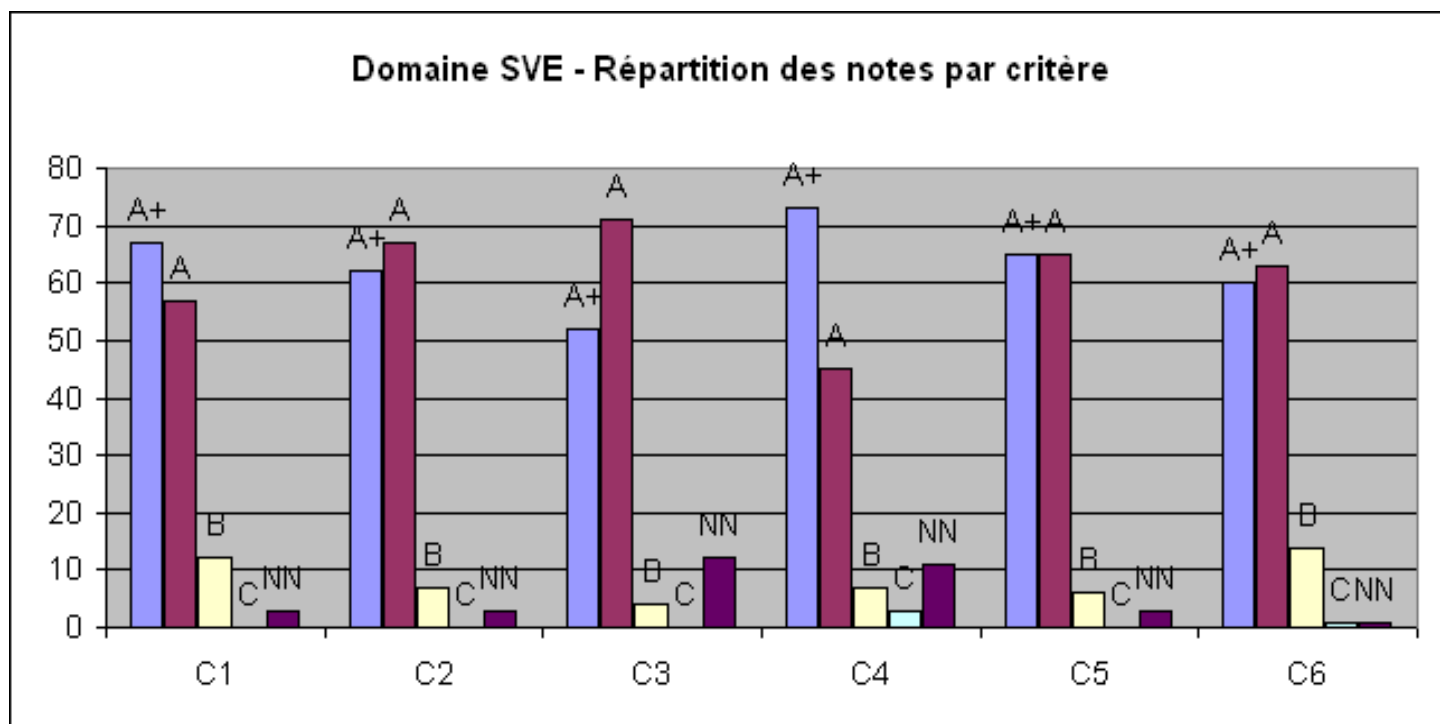
### Notes

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
<b>A+</b>	67	62	52	73	65	60
<b>A</b>	57	67	71	45	65	63
<b>B</b>	12	7	4	7	6	14
<b>C</b>	0	0	0	3	0	1
<b>Non Noté</b>	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
<b>A+</b>	48%	45%	37%	53%	47%	43%
<b>A</b>	41%	48%	51%	32%	47%	45%
<b>B</b>	9%	5%	3%	5%	4%	10%
<b>C</b>	0%	0%	0%	2%	0%	1%
<b>Non Noté</b>	2%	2%	9%	8%	2%	1%

Domaine SVE - Répartition des notes par critère





## 6 • Observations générales des tutelles

Vice Président du Conseil Scientifique

Paris le 16.04.2013

Vos ref : S2PUR140006245 –  
Génétique, physiopathologie et  
approches thérapeutiques des  
maladies héréditaires du système  
nerveux - 0751721N

Monsieur Pierre GLAUDES  
Directeur de la section des unités de recherche  
Agence d'Évaluation de la Recherche et de  
l'Enseignement Supérieur  
20, rue Vivienne  
75002 PARIS

Monsieur le Directeur

Je vous adresse mes remerciements pour la qualité du rapport d'évaluation fourni à l'issue de la visite du comité d'expertise concernant l'unité « Génétique, physiopathologie et approche thérapeutique des maladies héréditaires du système nerveux »

De même que le Directeur de l'unité, Michel VIDAUD, le Président et moi-même n'avons aucune remarque particulière à apporter.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de ma considération distinguée.

Le Vice Président du Conseil Scientifique



Stefano Marullo, DM, DesSci