



**HAL**  
open science

# **RADEME - Maladies génétiques rares du développement embryonnaire et du métabolisme : du phénotype au génotype et à la fonction**

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. RADEME - Maladies génétiques rares du développement embryonnaire et du métabolisme : du phénotype au génotype et à la fonction. 2014, Université Lille 2 - Droit et santé. hceres-02032709

**HAL Id: hceres-02032709**

**<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032709>**

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

Évaluation de l'AERES sur l'unité :

Maladies génétiques RAres du DEveloppement  
embryonnaire et du MEtabolisme : du Phénotype au  
Génotype et à la Fonction

RaDeMe

Sous tutelle des établissements et  
organismes :

Université Lille 2 – Droit et Santé

CHRU de Lille

Novembre 2013



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

Section des Unités de recherche

*Pour l'AERES, en vertu du décret du 3  
novembre 2006<sup>1</sup>,*

- M. Didier HOUSSIN, président
- M. Pierre GLAUDES, directeur de la section  
des unités de recherche

*Au nom du comité d'experts,*

- M. Thierry FREBOURG, président du  
comité

---

<sup>1</sup> Le président de l'AERES « signe [...], les rapports d'évaluation, [...] contresignés pour chaque section par le directeur concerné » (Article 9, alinea 3 du décret n°2006-1334 du 3 novembre 2006, modifié).



# Rapport d'évaluation

Ce rapport est le résultat de l'évaluation du comité d'experts dont la composition est précisée ci-dessous.

Les appréciations qu'il contient sont l'expression de la délibération indépendante et collégiale de ce comité.

Nom de l'unité :	Maladies génétiques Rares du Développement embryonnaire et du Métabolisme : du Phénotype au Génotype et à la Fonction
Acronyme de l'unité :	RaDeMe
Label demandé :	Equipe d'accueil
N° actuel :	
Nom du directeur (2013-2014) :	Création <i>Ex-nihilo</i> : pas de directeur actuellement
Nom du porteur de projet (2015-2019) :	M <sup>me</sup> Sylvie MANOUVRIER-HANU

## Membres du comité d'experts

Président :	M. Thierry FREBOURG, Université de Rouen
Experts :	M. Marc ABRAMOWICZ, Campus Erasme, Bruxelles, Belgique M. Dominique BONNEAU, Université d'Angers M <sup>me</sup> Elisabeth TOURNIER-LASSERVE, Université Paris Diderot

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Bernard DASTUGUE

Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Régis BORDET, Université Lille 2  
M<sup>me</sup> Monique CAPRON, Université Lille 2  
M. Philippe DELANNOY (Représentant de l'École Doctorale n°446)  
M. Frédéric GOTTRAND, CHRU Lille



## 1 • Introduction

### Historique et localisation géographique de l'unité

- Création *ex nihilo* d'une structure de recherche en génétique basée sur le regroupement de 2 équipes travaillant respectivement sur les anomalies du développement embryonnaire des membres et des maladies héréditaires du métabolisme.

- Structure de recherche localisée dans le Centre de Biologie-Pathologie du CHRU de Lille.

### Équipe de direction

- Porteur du projet : M<sup>me</sup> Sylvie MANOUVRIER-HANU, PU-PH (génétique)

- Equipe de direction ; M<sup>me</sup> Sylvie MANOUVRIER-HANU; M. Gilbert BRIAND, MCU-PH (Biochimie); M. Joseph VAMECO, CR1 Inserm ; M<sup>me</sup> Fabienne ESCANDE, PH (Génétique Moléculaire).

### Effectifs de l'unité

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
<b>N1</b> : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	8 (2 ETP)	8 (2 ETP)
<b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	1 (1 ETP)	1 (1 ETP)
<b>N3</b> : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	9 (1,7 ETP)	9 (1,7 ETP)
<b>N4</b> : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	1 (0,5 ETP)	2 (0,8 ETP)
<b>N5</b> : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)		
<b>N6</b> : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	1 (1 ETP)	1 (1 ETP)
<b>TOTAL N1 à N6</b>	<b>20 (6,2 ETP)</b>	<b>21 (6,5 ETP)</b>



Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	1	
Thèses soutenues	sans objet*	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *		
Nombre d'HDR soutenues	sans objet*	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	10	11

\*Création

## 2 • Appréciation sur l'unité

### Avis global sur l'unité

Projet de création d'une équipe de recherche sur la génétique des maladies monogéniques, focalisée sur les anomalies du développement des membres et des maladies héréditaires du métabolisme, reposant sur une très solide expertise clinico-biologique dans ces domaines, d'intérêt stratégique pour le site de Lille et conduite par une actrice reconnue de la génétique française.

### Points forts et possibilités liées au contexte

- Expertise phénotypique reconnue au niveau national et international et importantes cohortes de patients dans les domaines des anomalies du développement des membres et des maladies héréditaires du métabolisme.
- Projet bénéficiant de la présence de 2 centres nationaux de référence des maladies rares labellisés et coordonnés par les porteurs du projet : Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs ; Maladies Héréditaires du Métabolisme.
- Complémentarité des expertises en génétique clinique, moléculaire et métabolomique.
- Projet fédérateur et leadership incontesté du porteur du projet.
- Intégration de l'équipe dans les réseaux nationaux de génétique ; investissement dans la recherche clinique attestée par la participation à de nombreux PHRC nationaux (23) ; collaborations internationales.
- Soutien affirmé et volonté des tutelles de créer une nouvelle structure de recherche focalisée sur la génétique des maladies monogéniques.
- Environnement technologique Lillois et accès aux plateaux techniques.

### Points faibles et risques liés au contexte

- La partie commune du projet, correspondant à l'exploration de la contribution des anomalies du métabolisme et des altérations des gènes des peroxines contrôlant l'import peroxysomal des protéines dans les syndromes malformatifs et définissant la valeur ajoutée du regroupement des 2 équipes, est récente et reste à développer.
- Insuffisance de l'expertise bioinformatique dans le domaine de l'analyse des exomes.
- Projet biologique de validation fonctionnelle des mutations insuffisamment développé.
- Insuffisance des compétences fondamentales dans le domaine des anomalies du développement.



- La partie du projet concernant les maladies peroxysomales (identification de nouveaux marqueurs de déficit en plasmalogènes) paraît en retrait par rapport au projet global.
- Publications limitées dans le domaine des maladies peroxysomales présentées comme un des principaux thèmes du projet.

### Recommandations

- Murir le projet commun, correspondant à la valeur ajoutée du regroupement des 2 équipes, pour que cette fusion soit réellement synergique.
- Importer des compétences en bioinformatique pour les analyses des exomes, la filtration des données et l'élaboration des pipelines bioinformatiques.
- Capitaliser sur l'implantation prochaine d'une plate-forme de poisson-zèbre à l'université Lille 2 pour la validation fonctionnelle des mutations.
- Tisser des liens structurels et fonctionnels avec des équipes de recherche en biologie du développement.

### 3 • Appréciations détaillées

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

L'équipe a acquis une position solide, dans la description phénotypique et des bases moléculaires des anomalies du développement embryonnaire des membres, grâce à des publications régulières avec, en particulier, 6 publications propres de l'équipe depuis 2011 dans l'*European Journal of Human Genetics* (Impact factor 4) et 4 publications en cours. D'une façon générale, l'équipe a participé à de très nombreux articles publiés par d'autres équipes nationales ou internationales, ce qui témoigne de son intégration dans les réseaux nationaux et internationaux de génétique.

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

La direction de 2 centres nationaux de référence, le pilotage de 2 PHRC nationaux, l'organisation des Assises Francophones de Génétique en 2008, l'implication du porteur de projet dans l'Agence de Biomédecine et la forte implication dans les projets nationaux et internationaux sont des indicateurs du rayonnement. Dans le domaine de la génétique des anomalies du développement embryonnaire des membres, cette équipe est une référence nationale.

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

- Activité d'innovation technologique et de transfert vers le diagnostic dans le domaine de l'exploration des maladies héréditaires du métabolisme (étude in vitro de la synthèse des plasmalogènes par substrats marqués par isotope stable).
- Très forte intégration de l'équipe dans le tissu médical et avec les associations de patients.
- Intégration judicieuse au projet d'une composante de sciences sociales dans le domaine du handicap

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

L'ensemble des membres de l'équipe, quel que soit leur statut, adhère massivement au projet, le considère comme stimulant et reconnaît, de façon unanime, le leadership du porteur du projet. La vie de l'unité se met progressivement en place avec l'organisation de réunions mensuelles.

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

Participation active aux enseignements de Master, direction de l'UE3 « Génomique, Génétique et Pathologies Humaines » du M1 Biologie Santé de l'UE3.

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

Le projet inclut 1) la caractérisation extensive des bases moléculaires du syndrome de Nail-Patella, modèle d'altération de la polarisation dorso-ventrale, par analyse fonctionnelle in vitro de variants de signification inconnue et approche exomique à partir de familles sans mutation de LMX1B, 2) de l'altération de la voie SHH dans des formes syndromiques de polydactylie pré-axiale et 3) l'étude de la perturbation des plasmalogènes dans les pathologies malformatives des membres. Les risques principaux de ces projets sont leur compétitivité qui sera conditionnée par le développement de l'expertise en analyse génomique et en modèles animaux. Le dynamisme du porteur du projet, l'environnement technologique et scientifique Lillois et le soutien des tutelles prêtes à étoffer l'équipe si une labellisation était officialisée, permettent d'être optimiste sur la faisabilité d'un projet ayant un véritable intérêt stratégique pour le site de Lille.





## 4 • Déroulement de la visite

### Date de la visite

Début : 5/11/13 8h30

Fin : 5/11 /13 17h00

Lieu de la visite Centre de Biologie et Pathologie

Institution : CHRU Lille

### Déroulement ou programme de visite

8h30	Réunion du comité d'experts et du DS
8h45-9h	Introduction par le DS et Présentation du comité d'experts
9h-10h15	Exposé scientifique et discussion
10h15-10h45	Pause
10h45-12h	Réunions successives avec les personnels
12-12h30	Réunion avec le porteur de projet
12h30-13h30	Lunch
13h30-16h	Rédaction du Rapport



## 5 • Observations générales des tutelles



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

Service de la Recherche, de la Valorisation  
et de l'Information Scientifique (SeRVIS)  
Affaire suivie par Christophe BOUTILLON  
Directeur du SeRVIS  
[christophe.boutillon@univ-lille2.fr](mailto:christophe.boutillon@univ-lille2.fr) / 03.20.96.52.16

**Le Président de l'Université**

à

**Monsieur le Professeur Pierre GLAUDES**  
**Directeur de la Section des unités de**  
**recherche**  
**Agence d'Evaluation de la Recherche et**  
**de l'Enseignement Supérieur (AERES)**  
20 rue Vivienne  
75002 PARIS

Lille, le 11 février 2014

V/Réf. : E2015-EV-0593560Z-S2PUR150007569-005873-RT

Objet : Observations de portée générale sur le rapport d'évaluation de l'unité *Maladies génétiques Rares du Développement embryonnaire et du Métabolisme : du Phénotype au Génotype et à la Fonction (RaDeMe)*.

Monsieur le Directeur,

Considérant le rapport que vous m'avez récemment transmis, je vous remercie au nom de l'Université Lille 2 et en particulier du directeur et des membres de l'unité *Maladies génétiques Rares du Développement embryonnaire et du Métabolisme : du Phénotype au Génotype et à la Fonction*, pour la qualité de l'évaluation effectuée le 5 novembre 2013 par votre comité d'experts.

Les appréciations et recommandations formulées seront soigneusement prises en considération et discutées avec le directeur de l'unité dans le cadre de la structuration de notre recherche pour le prochain plan quinquennal (2015-2019).

Vous trouverez ci-dessous les observations de portée générale sur le rapport d'évaluation de l'AERES, émises par le comité de direction de l'unité *Maladies génétiques Rares du Développement embryonnaire et du Métabolisme : du Phénotype au Génotype*.

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

  
Pr. Xavier VANDENDRIESSCHE



## Rapport d'évaluation AERES équipe RADEME

### Observations de portée générale sur le rapport d'évaluation

L'ensemble des membres de l'équipe remercie le comité d'évaluation pour ses encouragements et recommandations émises lors de la visite et présentes dans ce document d'évaluation. Nous proposons de préciser certains points.

1) L'équipe est consciente que la partie commune du projet reliant les 2 axes « Développement » et « Métabolisme » demeure à développer et à consolider, ce qu'elle avait poursuivi entre la phase d'écriture du projet et l'évaluation, et a prolongé depuis. Cette partie du projet est jugée par tous les membres de l'équipe comme très importante car de nature à développer les synergies au sein du groupe et à développer les aspects fondamentaux sur lesquels l'équipe souhaite également progresser.

2) Nous pensons que cet axe commun permettra aussi de répondre à la remarque du comité d'évaluation concernant la partie portant sur les maladies péroxysomales, puisqu'il permettra de favoriser la valorisation scientifique à partir de cet ensemble de pathologies rares mais que nous considérons comme sous-évalué et sous-exploré, notamment dans ses liens avec les anomalies du développement.

3) Le comité d'évaluation pointe les besoins en expertise bioinformatique et la nécessité de renforcer les compétences fondamentales y compris en ce qui concerne la validation fonctionnelle des mutations, notamment par le biais des modèles animaux. Ces besoins avaient été identifiés et exprimés par l'équipe dans le dossier fourni et lors de la présentation orale. Afin de répondre à ces difficultés nous développons des contacts d'une part avec les équipes de recherche des Universités lilloises, d'autre part avec les équipes nationales et internationales reconnues pour leurs compétences fondamentales dans le développement. Des mobilités de plusieurs jeunes chercheurs de l'équipe sont ainsi en cours d'organisation en France et à l'étranger afin de développer les liens avec d'autres équipes de recherche spécialisées en biologie du développement et d'acquérir les compétences fondamentales requises.

Le comité de direction et toute l'équipe RADEME renouvellent leurs remerciements à tous les membres du comité d'évaluation pour leur travail d'évaluation et leurs recommandations, sur lesquelles l'équipe ne manquera pas de s'appuyer dès à présent afin de poursuivre son développement et de parfaire sa structuration.

Le Président de l'Université

Pr Xavier VANDENDRIESSCHE



Sylvie Manouvrier-Hanu  
Pour le comité de Direction  
de l'équipe RaDeMe