



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

Section des Unités de recherche

Évaluation de l'AERES sur l'unité :

Laboratoire de génétique de Maladies rares :  
pathologie moléculaire, impact fonctionnel et  
bioinformatique génétique

LGMR

sous tutelle des établissements et  
organismes :

Nouvelle Université de Montpellier

Institut National de la Santé et de la Recherche

Médicale - INSERM





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. Michel VIDAUD, 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 :	Laboratoire de génétique de maladies rares : pathologie moléculaire, impact fonctionnel et bioinformatique génétique
Acronyme de l'unité :	LGMR
Label demandé :	UMR
N° actuel :	U 827
Nom du directeur (2013-2014) :	M <sup>me</sup> Mireille CLAUSTRÉS
Nom du porteur de projet (2015-2019) :	M. Michel KOENIG

## Membres du comité d'experts

Président :	M. Michel VIDAUD, Université Paris Descartes
Experts :	M. Claude FEREC, Université de Bretagne Occidentale, Brest
	M. Eric LEGUERN, Université Pierre et Marie Curie
	M. Stanislas LYONNET, Université Paris Descartes (représentant du CNU)
	M. Alexandre REYMOND, Université de Lausanne, Suisse
	M <sup>me</sup> Agnès RÖTIG, Université Paris Descartes (représentante des CSS INSERM)
Délégué scientifique représentant de l'AERES :	
	M. Bernard DASTUGUE
Représentant(s) des établissements et organismes tutelles de l'unité :	
	M. Jacques CAVAILLE, INSERM
	M. Christian JORGENSEN (représentant de l'École Doctorale N° 168)
	M. Jacques MERCIER, UM1



## 1 • Introduction

### Historique et localisation géographique de l'unité

L'unité INSERM UMR\_S 827 a été créée au 1<sup>er</sup> janvier 2007. Elle a vécu au cours du contrat le départ d'un CR1 INSERM et d'un MCU-PH et le recrutement d'un MCU-PH et d'un PU-PH qui est le porteur du projet.

Elle est située sur le site du campus IURC (Institut Universitaire de Recherche Clinique) de la Faculté de Médecine de l'Université Montpellier 1. Elle dispose d'environ 700 m<sup>2</sup> répartis sur trois niveaux.

### Équipe de direction

Directeur : M. Michel KOENIG

### Nomenclature AERES

SVE\_LS1

### Effectifs de l'unité

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013 (ETP)	Nombre au 01/01/2015 (ETP)
<b>N1</b> : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	2 (1)	5 (2,5)
<b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	2 (2)	2 (2)
<b>N3</b> : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	7 (3)	7 (2,8)
<b>N4</b> : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	1 (0,25)	1 (0,25)
<b>N5</b> : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	2 (2)	2 (2)
<b>N6</b> : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	8 (4,8)	9 (4,6)
<b>TOTAL N1 à N6</b>	22 (13,05)	26 (14,15)

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	4	3
Thèses soutenues	11	12
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	1	1
Nombre d'HDR soutenues	3	3
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	5	6



## 2 • Appréciation sur l'unité

### Avis global sur l'unité

L'unité bénéficie d'un très bon positionnement dans le domaine des maladies rares et héréditaires au plan national et européen et ce malgré un faible nombre de chercheurs statutaires. Cette unité est historiquement très intriquée avec le laboratoire hospitalier de génétique moléculaire du CHU de Montpellier avec lequel elle partage les locaux et des personnels. En conséquence, une proportion importante des effectifs n'a pas d'obligation de recherche.

L'unité a un investissement important dans la formation par la recherche (Master et Doctorat).

Les ressources financières propres de l'unité dépendent en particulier de financements d'associations caritatives (AFM, VLM et UNADEV) et de la participation à 2 programmes européens.

Les activités de recherche s'inscrivent dans la continuité du précédent contrat et les recommandations visant à organiser l'unité en groupes thématiques de façon à renforcer les interactions et la synergie entre les chercheurs, les enseignants-chercheurs et les hospitaliers ont été bien prises en compte. Néanmoins, cette continuité est aux dépens d'une certaine originalité et la prise de risque modeste a probablement limité les possibilités de publier dans des journaux à fort impact, la majorité des publications étant dans des journaux d'impact factor compris entre 2 et 6. La recherche est essentiellement translationnelle et porte en particulier sur la compréhension des mécanismes moléculaires et fonctionnels de trois maladies héréditaires : le syndrome de Usher, la myopathie de Duchenne et la mucoviscidose. Elle est efficacement complétée par une activité de recherche clinique adossée à des bases de données de type LSDB (Locus Specific Data Base), domaine dans lequel l'unité a une expertise reconnue. Les projets plus fondamentaux concernant la régulation de l'épissage du gène *DMD* et la régulation de l'expression du gène *CFTR* par les miRNAs n'ont pas encore donné lieu à des publications significatives mais ils arrivent à maturité et devraient être publiés dans un futur proche.

Les points forts de l'unité restent un haut savoir technologique en génétique moléculaire en particulier pour l'étude des conséquences fonctionnelles des mutations au sein de gènes de grande taille et une approche intégrée des pathologies étudiées. Cette expertise bénéficiera à la thématique du nouveau porteur de projet autour des ataxies cérébelleuses récessives, domaine dans lequel il a une notoriété internationale lui permettant de contribuer à renforcer la recherche fondamentale de cette unité.

### Points forts et possibilités liées au contexte

La production scientifique est régulière et constante.

L'unité a une très bonne visibilité sur le plan national et l'a renforcée sur le plan international avec l'arrivée du porteur de projet.

L'axe Génétique humaine est l'une des priorités de l'Université de Montpellier comme en témoigne le recrutement pendant le contrat d'un PU-PH, d'un MCU-PH, d'un AHU et d'un IE ce qui a été confirmé par son représentant lors de la visite d'évaluation.

L'équipe est soudée et adhère au nouveau projet scientifique.

Les compétences des membres de l'équipe sont complémentaires (praticiens et ingénieurs hospitaliers, biologistes, bioinformaticiens, chercheurs et universitaires), ce qui permet une approche intégrée des pathologies étudiées.

### Points faibles et risques liés au contexte

Le nombre de chercheurs statutaires a diminué durant le contrat et se limite à un CR1 CNRS.

Les publications, si l'on excepte celles du porteur du projet, sont dans de bons journaux de la spécialité mais aucune dans des journaux à IF  $\geq 10$ . Les publications des projets de recherche plus fondamentaux sont qualitativement et quantitativement en retrait par rapport aux publications des projets de recherche translationnelle et clinique.



L'expertise reconnue de l'unité dans le domaine de la bioinformatique n'a pas encore été étendue au séquençage à haut débit (NGS - *Next Generation Sequencing*). Le positionnement de l'unité dans les projets de plateforme NGS en lien avec le CHU et/ou les centres de recherche de Montpellier est à préciser.

### Recommandations

Tout en conservant l'esprit de l'unité, lié en particulier à l'investissement total de sa directrice actuelle, le porteur de projet doit conduire rapidement et en toute indépendance une réflexion approfondie concernant le positionnement de l'unité dans le contexte du CHU et de l'université de Montpellier et prendre la mesure des restructurations locales (fusion des deux universités, création du pôle Biologie-Santé, création d'un bâtiment de biologie hospitalière).

L'unité doit capitaliser sur les compétences bioinformatiques et les étendre aux approches de génomique et épigénomique à haut débit.

Sous l'impulsion du porteur de projet, l'unité doit diversifier et amplifier les sources de financement hors associations caritatives et intensifier les collaborations internationales.

Le porteur de projet doit mettre en œuvre les conditions, notamment en ce qui concerne les locaux, pour accueillir de nouveaux chercheurs statutaires.



### 3 • Appréciations détaillées

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

Les travaux s'inscrivent dans la continuité du précédent contrat et portent en particulier sur la compréhension des mécanismes moléculaires et fonctionnels de trois maladies héréditaires : le syndrome de Usher, la myopathie de Duchenne et la mucoviscidose. L'unité conserve une expertise forte en bioinformatique ayant permis le développement de bases de données de type LSDB (Locus Specific Data Base) nationales (*UMD-DMD* et *CFTR-France*) et internationale (*USH-bases*). Ces bases de données, mises à la disposition de la collectivité, constituent un outil très précieux pour l'interprétation des variants de signification incertaine et ont donné lieu à plusieurs publications collaboratives dont une revue dans *Nat Rev Genet*.

Les travaux de l'unité sont essentiellement publiés dans des journaux d'impact factor compris entre 2 et 6 et en particulier dans *Hum Mutat* (IF : 5,2 ; 16 publications) et *Eur J Human Genet* (IF : 4,3 ; 7 publications). Les travaux publiés ont porté principalement sur les conséquences fonctionnelles des mutations des gènes produisant des protéines et, en particulier celles affectant l'épissage, incluant les mutations introniques profondes, et celles siégeant au niveau des promoteurs.

Les résultats concernant les thèmes fondamentaux en lien avec les modifications épigénétiques et la régulation du gène *CFTR* font l'objet d'un dépôt d'invention en septembre 2013 et ne sont pas encore publiés.

Au total, les travaux de l'unité ont donné lieu au cours de la période évaluée à 103 publications de très bonne qualité dans la discipline mais sans avancée majeure dont 53 dans le cadre de collaboration.

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

Les investigateurs principaux de cette unité ont une réputation nationale et européenne dans leur domaine et les bases de données nationales (*UMD-DMD* et *CFTR-France*) et internationale (*USH-bases*) contribuent à ce rayonnement.

A l'initiative de la directrice de l'unité, le 14<sup>ème</sup> « *Human Genome Meeting* » a été organisé en 2010 à Montpellier.

On note 2 participations à des programmes européens FP7.

La directrice de l'unité est présidente de la Commission « Bases moléculaires et physiopathologie des dystrophies musculaires » du Conseil scientifique de l'AFM (Association Française contre les Myopathies) et a été membre du CNU section 44-01 de 2003 à 2013.

Les enseignants-chercheurs de l'unité participent à l'enseignement de la génétique au niveau du Master Biologie Santé des universités de Montpellier 1 et 2, du DES de Génétique médicale et dans le cadre de diverses formations continues (DIU, DU, HUGO courses, UMD training).

De 2008 à juin 2013, l'unité a accueilli 67 « stagiaires » (1/4 des demandes satisfaites) ce qui témoigne d'une très forte implication dans la formation par la recherche.

La directrice de l'unité fait partie de la direction éditoriale de la revue *Human Mutation* et plusieurs membres de l'unité ont des activités de *reviewing*.

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

L'investissement et l'engagement important de la directrice et des enseignants-chercheurs auprès des Associations de patients sont à souligner. L'unité a participé en particulier à la réalisation d'un film de l'AFM sur les maladies rares.

L'unité et le laboratoire hospitalier de génétique moléculaire du CHU de Montpellier sont très impliqués dans le diagnostic prénatal, le diagnostic pré-implantatoire (l'un des 4 laboratoires autorisés pour les activités de DPI) et plus récemment le diagnostic prénatal non invasif (DPNI).

Plusieurs membres de l'unité ont contribué activement à la rédaction de recommandations professionnelles à l'échelle française et à l'échelle européenne en lien avec Eurogentest.



Les résultats concernant la régulation du gène *CFTR* par les miARNs ont fait l'objet d'un dépôt d'invention en septembre 2013 (INSERM-Transfert EPI13306250.5).

Plusieurs membres de l'unité ont des fonctions au sein de l'Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire (ANPGM), 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.

La directrice actuelle a un « leadership » important au sein de l'unité et dans la communauté génétique française.

L'organisation managériale est bien structurée.

Les étudiants et les personnels techniques se sentent bien impliqués dans le projet et sont très satisfaits du mode d'organisation.

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

Le comité d'experts souligne la forte implication de l'équipe des enseignants chercheurs dans la formation et l'enseignement en particulier de 3<sup>ème</sup> cycle.

De 2008 à juin 2013, l'unité a accueilli 19 étudiants (11 M2 et 8 M1) du Master Biologie Santé des Universités de Montpellier 1 et 2. Les enseignants-chercheurs de l'unité sont co-responsables d'UE de ce Master : M1 - Bases moléculaires et métaboliques des maladies héréditaires (FMBS107) et Génétique médicale et conseil génétique (MBS206) ; M2 - Information génétique - Epigénétique - Bases mécanistiques (TC1).

Douze doctorats ont été soutenus de janvier 2008 à décembre 2013 dans le cadre de l'École Doctorale n°168 CBS2 Sciences chimiques et biologiques pour la santé » de l'Université Montpellier 1. Tous bénéficiaient d'un financement provenant en particulier d'associations (AFM, VLM, FRM) et les taux d'encadrement sont parfaitement respectés. Le comité d'experts a souligné l'absence de contrat doctoral de l'ED 168, justifiée par les modalités de recrutement des doctorants particulières à cette ED. L'insertion professionnelle des doctorants est clairement renseignée.

On note l'absence de responsabilités administratives dans les instances locales des membres de l'unité.

Plusieurs membres de l'unité sont très impliqués dans des réseaux nationaux (ANPGM) et européens (EUROGENTEST).

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

Le projet de l'unité est dans la continuité des travaux réalisés et a été enrichi par la nouvelle thématique du porteur de projet. Cette continuité est aux dépens d'une certaine originalité et d'une prise de risque ce qui peut limiter les possibilités de publier dans des journaux à fort facteur d'impact. Toutefois, les travaux plus fondamentaux sur la régulation des gènes et l'épigénèse peuvent donner lieu à des résultats importants, surtout si les approches présentées sont combinées.

Trois axes ont été identifiés : Régulation de l'expression des gènes dans le cadre des maladies génétiques (génétique, épigénétique et épissage), Pathologies moléculaires (identification de nouveaux gènes, corrélations phénotype/genotype, mutations non conventionnelles et LSDBs) et Innovations technologiques et bioinformatiques (DPI, DPNI et bioinformatique génomique).

L'un des nouveaux thèmes de l'unité est celui du porteur de projet et concerne l'identification des gènes impliqués dans les ataxies cérébelleuses récessives, domaine dans lequel il a une reconnaissance nationale et internationale attestées par des publications dans des journaux à fort impact (N Engl J Med, Am J Hum Genet, Brain, JAMA Neurol) et des collaborations internationales très établies. Ce nouveau thème de recherche plus fondamental, allant de l'identification du gène au modèle physiopathologique, va s'appuyer sur les compétences acquises par l'unité dans le domaine de la prédiction et de l'analyse des conséquences fonctionnelles de mutations siégeant dans des gènes de grande taille. Il pourrait en retour servir de modèle pour renforcer la recherche fondamentale de cette unité en particulier dans le domaine des surdités et du syndrome de Usher pour lequel l'unité est partenaire d'un projet E-Rare (Eur-USH).





Les projets concernant la mucoviscidose et les myopathies sont dans un contexte très concurrentiel et n'ont pas encore donné lieu à des publications significatives. Ils sont adossés aux compétences récemment acquises dans l'unité concernant la régulation de l'épissage du gène *DMD* et la régulation de l'expression du gène *CFTR* par les miRNAs. Les présentations réalisées par les responsables des deux thèmes ont été plus convaincantes que le projet écrit. Néanmoins, il serait pertinent de renforcer sur ces sujets les liens avec les centres de recherche fondamentale de Montpellier.

La synergie entre les différents projets n'apparaît pas dans le document écrit et le comité d'experts a souligné le rôle déterminant du porteur de projet qui doit éviter une simple juxtaposition de ses propres projets avec ceux existant déjà sur Montpellier. Il doit absolument saisir l'occasion du passage de témoin pour imprimer une nouvelle dynamique et conduire un projet structurant pour les cinq prochaines années.

L'analyse SWOT déclinée pour chacun des thèmes est honnête. On peut cependant regretter l'absence d'une analyse SWOT globale.



## 4 • Déroulement de la visite

### Date de la visite

Début : le mercredi 8 janvier 2014 à 8h30

Fin : le mercredi 8 janvier 2014 à 16h30

### Lieu de la visite

Institution : Délégation Régionale de l'INSERM du Languedoc-Roussillon

Adresse : 60, rue de Navacelles - 34394 Montpellier Cedex 5

### Déroulement ou programme de visite

Le comité d'experts a été reçu à 8h30 par la directrice et le nouveau porteur de projet. Après une présentation du déroulement de la journée par le délégué scientifique de l'AERES, la directrice actuelle a présenté le bilan de l'U827. Le porteur de projet a complété ce bilan par ses propres réalisations dans le domaine des ataxies cérébelleuses récessives et a présenté l'organisation générale de la nouvelle unité. Plusieurs responsables de thèmes se sont ensuite succédé pour présenter à la fois le bilan et le projet. Les présentations scientifiques ont complété le dossier écrit qui était parfois assez succinct. Dans le temps imparti, il a été difficile de rentrer dans le détail des projets scientifiques et le comité d'experts a privilégié des questions d'ordre stratégique. Les rencontres avec les tutelles ont été à cet égard riches d'enseignement.

### Points particuliers à mentionner

La visite s'est déroulée dans de bonnes conditions.



## 5 • Observations générales des tutelles