



**HAL**  
open science

## LGMR - Laboratoire de génétique des maladies rares

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. LGMR - Laboratoire de génétique des maladies rares. 2010, Université Montpellier 1 - UM1, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02033339

**HAL Id: hceres-02033339**

**<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02033339>**

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 :  
Laboratoire de génétique de maladies rares  
Sous tutelle des établissements et  
organismes :  
Université de Montpellier 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 :

## Laboratoire de génétique de maladies rares

### Sous tutelle des établissements et organismes

Université de Montpellier 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 :** Laboratoire de génétique de maladies rares.  
Pathologie moléculaire, études fonctionnelles et banques de données génétiques

**Label demandé :** UMR\_S INSERM

**N° si renouvellement :** U827

**Nom du directeur :** Mme Mireille CLAUSTRES

## Membres du comité d'experts

**Président :**

M. Thierry FREBOURG, Université de Rouen

**Membres du comité :**

M. Jacques BECKMANN, Université de Lausanne

Jean Louis BLOUIN, Université de Genève

Mme Geneviève GOURDON, Université Paris 5

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

Mme Sylvie MANOUVRIER-HANU, membre du CNU

Mme Pascale FANEN, membre des CSS de l'INSERM

## Représentants présents lors de la visite

**Délégué scientifique représentant de l'AERES :**

Mme Michelle DEBATISSE

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

Mme Chantal LASSERRE, INSERM

M. Jacques MERCIER, Université Montpellier 1



# Rapport

## 1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La visite a eu lieu les Jeudi 14 et Vendredi 15 Janvier 2010 (2 demi-journées). Le programme de la visite a été le suivant : Présentation orale avec introduction générale, présentation des 4 groupes de recherche Inserm et 4 groupes de recherche clinique, entretien avec les statutaires et les étudiants, entretien avec le directeur de l'Unité, entretien avec le Vice-Président du Conseil Scientifique de l'Université Montpellier I, visite du laboratoire.

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

Unité créée en 2007, s'étant autonomisée à partir d'une équipe CNRS et installée dans les locaux de l'Institut Universitaire de Recherche Clinique (IURC) de l'Université Montpellier I sur le site de la Faculté de Médecine. Unité intriquée au laboratoire hospitalier de génétique moléculaire du CHU de Montpellier. Activité de recherche translationnelle focalisée sur l'épidémiologie moléculaire, le développement de bases de données et de programmes de prédiction des effets des variations génétiques, l'analyse fonctionnelle de variations génétiques dans le cadre des maladies suivantes : Myopathie de Duchenne, mucoviscidose, syndrome d'Usher, dystonies, anévrismes aortiques.

- Equipe de Direction : Directrice et lab manager
- 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)	4	4
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1	2
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	5	5
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	3	3
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	2	1
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	10	4
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	6	7



## 2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global :

Cette unité très dynamique est, grâce à l'investissement total de sa directrice, un exemple réussi d'intrication entre activité hospitalière de diagnostic moléculaire et activité de recherche. La qualité de cette recherche translationnelle est attestée par la régularité des publications dans des journaux scientifiques d'impact factor supérieur à 5, l'importance des collaborations nationales et internationales et la participation à de nombreux programmes européens. Les deux points forts de l'unité sont : (1) l'expertise en bioinformatique reconnue au niveau international avec l'établissement de bases de données de mutations et de phénotypes utilisant le système UMD (Universal Mutation DataBase) et le développement d'outils de prédiction des effets des variations génétiques de signification inconnue, qu'il s'agisse de mutations faux sens ou de variations altérant l'épissage ; (2) l'étude de la régulation et de l'altération de l'épissage. La majorité des travaux de l'unité concerne ces 2 thèmes et ces travaux utilisent comme modèles les maladies pour lesquelles le laboratoire de diagnostic a une expertise nationale. D'autre part, il convient de souligner que le laboratoire de diagnostic auquel est associée cette unité intègre un des 3 centres agréés français de diagnostic pré-implantatoire, ce qui garantit le haut savoir faire technologique de cette unité en génétique moléculaire.

- Points forts et opportunités :

Expertise en bioinformatique avec mise à la disposition de la collectivité internationale de nombreuses bases de données de type LSDB (Locus Specific Data Base) et développement d'outils bioinformatiques de prédiction. Dans le cadre des analyses pangénomiques des maladies à déterminisme complexe, cette expertise sera de grand intérêt pour cibler les SNPs avec impact fonctionnel.

Qualité des interactions entre généticiens moléculaires et chercheurs assurant une expertise nationale, un diagnostic moléculaire, un conseil génétique et une prise en charge médicale de qualité pour la myopathie de Duchenne, la mucoviscidose, le syndrome d'Usher, la dystonie et les prédispositions familiales aux anévrysmes de l'aorte thoracique et dissections aortiques

Participation à plusieurs projet européens (4 projets FP6/FP7 : 2007-2011; 2008-2012; 2009-2011; 2010-2012) et intensité des collaborations internationales

Savoir-faire technologique (analyse de l'épissage, plate-forme de *C. elegans*, PCR sur cellule unique acquise dans le cadre du développement de la structure de DPI intégrée au laboratoire).

- Points à améliorer et risques :

L'unité ne compte que 2 chercheurs statutaires, ce qui est peu.

Certains articles, en particulier ceux sur l'épissage, auraient sans doute pu être publiés dans des revues à plus fort impact. Il conviendrait d'essayer de publier dans des revues à impact factor plus élevé.

- Recommandations au directeur de l'unité :

Compte-tenu de la communauté des approches utilisées, quelle que soit la maladie étudiée, il serait d'intérêt stratégique que l'unité soit organisée, non pas en groupes de recherche Inserm et groupes de recherche clinique mais en 4 groupes organisés selon 4 grands thèmes : « altérations de l'épissage », « bioinformatique », « étude dans des systèmes modèles (e.g. *C. elegans*) de maladies à déterminisme complexe » et « expression et épigénèse ». Cette structuration devrait - faciliter la diffusion des connaissances conceptuelles et du savoir-faire technologique en génétique - renforcer la synergie des chercheurs et des hospitaliers - éviter que des praticiens hospitaliers développent leur programme de recherche de façon isolée et - supprimer l'impression de dispersion thématique qui n'est en fait qu'apparente. Ceci peut nécessiter la responsabilisation et la promotion de cadres intermédiaires ayant un réel leadership scientifique incontestable.



- 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	6
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	9
A3 : Taux de producteurs de l'unité [A1/(N1+N2)]	100%
A4 : Nombre d'HDR soutenues	3
A5 : Nombre de thèses soutenues	6

### 3 • Appréciations détaillées :

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Les travaux de cette unité portent sur : les séquences régulatrices de l'épissage et son altération dans les maladies monogéniques, la bioinformatique génétique, la régulation transcriptionnelle du gène CFTR, la génétique des dystonies et le développement de modèles dans *C.elegans*, le syndrome d'Usher, les anévrismes et dissections aortiques et l'innovation technologique dans le diagnostic préimplantatoire. Cette unité a une expertise incontestable en bioinformatique qui a permis (1) le développement de bases de données compilant les mutations identifiées et les phénotypes correspondants et (2) des algorithmes permettant de prédire l'effet biologique de variations de signification inconnue (VSI) sur l'épissage ou les protéines (Human Splicing Finder, UMD Predictor) ou l'impact potentiel de certaines stratégies thérapeutiques. Ces banques, mises à la disposition de la collectivité, ont un intérêt médical et scientifique incontestable.

Les travaux de l'unité sont essentiellement publiés dans Human Mutation (impact factor 7) dont la politique éditoriale correspond à l'activité de l'unité. La plupart de ces publications de bon niveau concernent l'établissement de bases de données mutationnelles et phénotypiques, le développement d'outils informatiques de prédiction et l'altération de l'épissage. Les autres sujets font l'objet de publications de plus faible niveau. Le nombre moyen de publications de l'unité (hors collaborations) est de 10 par an ce qui est bon voire très bon, compte-tenu du nombre d'ETP.

L'unité est parfaitement intégrée à l'Université de Montpellier 1 qui a défini la génétique et la génomique comme un des axes scientifiques prioritaires du prochain plan quadriennal.

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

Participation très active du directeur de l'unité à l'organisation HUGO. Intégration de l'unité à 4 projets européens

Le savoir faire en bioinformatique devrait permettre l'attraction de chercheurs extérieurs, compte-tenu de l'expertise reconnue dans ce domaine au niveau national et international.

L'Unité apparaît comme bonne, voire très bonne, dans l'obtention de financements. La très bonne gestion du Directeur de l'Unité et l'importance des financements internationaux, représentant 50% du budget de l'unité, sont à souligner.

La participation à des programmes internationaux de recherche est excellente, comme l'atteste la participation à plusieurs projets européens (4 projets FP6/FP7 : 2007-2011; 2008-2012; 2009-2011; 2010-2012).



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

Cette Unité apparaît très soudée autour de sa directrice, qui en assure l'animation scientifique et qui est très impliquée dans la gestion des ressources humaines et financières. Le recrutement d'un lab manager sur un poste IE contribue à la bonne gestion financière de l'unité.

Implication des membres de l'unité dans les activités d'enseignement et dans la structuration de la recherche en région : participation très active des membres de l'unité dans l'enseignement de Master 1 et Master 2 avec notamment la création et la coordination du Tronc commun de génétique du Master 2 Recherche, de l'UE « Bases moléculaires et métaboliques des maladies génétiques » et de l'UE « Génétique médicale et conseil génétique » des Universités de Montpellier 1 et 2. Accueil de nombreux stagiaires et nombreuses demandes de stage dans cette unité. Qualité de l'encadrement attestée par tous les étudiants. Rôle pilote de l'unité dans le développement de la génétique dans la région.

- **Appréciation sur le projet :**

Les projets de l'unité sont essentiellement dans la continuité des travaux réalisés : développement de nouvelles LSDBs, d'outils de prédiction de la pathogénicité des variations génétiques dans le contexte du séquençage pangénomique et de banques de données cliniques ; régulation et altération de l'épissage du gène *DMD*; identification de nouveaux gènes impliqués dans les dystonies focales et développement d'un modèle perte de fonction dans *C. elegans* basé sur l'extinction par RNAi de l'homologue de *TOR1A* impliqué dans la forme DYT1 de dystonies. La faisabilité et la compétitivité de ces projets, en particulier sur l'épissage et en bioinformatique, semblent assurées. Il est important de prioriser un nombre limité de projets en bioinformatique, le risque naturel à long terme étant de s'orienter vers une activité de type prestation de service. Il serait également utile de renforcer et consolider l'équipe épissage, afin de lui permettre de maintenir son niveau d'excellence eu égard à la grande compétitivité dans ce domaine.

Deux nouveaux projets sont envisagés : étude de la régulation épigénétique du gène *CFTR* et de gènes modificateurs, ce projet étant initié à l'occasion de l'intégration d'un nouveau chercheur statutaire depuis août 2009; étude du taux de recombinaison dans les spermatozoïdes par génotypage de spermatozoïdes isolés, projet en prise directe avec l'activité diagnostique de DPI. Il sera nécessaire d'apprécier rapidement la pertinence et la compétitivité de ces nouveaux projets.

Si la prise de risque apparaît modeste, cette unité a clairement un positionnement national dans le domaine de la bioinformatique et cette expertise est attestée par son intégration à plusieurs programmes européens. Elle joue un rôle pilote dans l'établissement de bases données mutationnelles indispensables à l'étude de la physiopathologie des maladies génétiques, aux études corrélations génotype-phénotypes et à l'élaboration de stratégies thérapeutiques nécessitant la connaissance des génotypes.

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+	B





Montpellier, le 23 mars 2010

**Le Président**

Ph. A/NG

Départ n° 114

**Monsieur Pierre GLORIEUX**  
**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**

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 de recherche **«Laboratoire de génétique des maladies rares - Pathologie moléculaire, études fonctionnelles et banques de données génétiques (U827)»**

Le rapport étant très favorable, le Directeur de l'unité a jugé qu'il n'était pas nécessaire de répondre aux observations formulées par le comité.

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

**Philippe AUGE**



**Laboratoire de Génétique Moléculaire**  
**Chef de service: Pr. Mireille CLAUSTRES**

**INSERM UMR-S827 – Laboratoire de Génétique de Maladies Rares :**  
*Pathologie moléculaire, études fonctionnelles, banques de données génétiques.*  
**Directeur: Pr Mireille CLAUSTRES**

**UF DE GENETIQUE**

Diagnostic post-natal  
Diagnostic pré-implantatoire  
Diagnostic néonatal  
Bioinformatique génétique et banques  
Recherche clinique en génétique humaine

**PU-PH**

Mireille CLAUSTRES

**MCU-PH**

Christophe BEROU  
Anne GIRARDET

**PH**

Anne-Françoise ROUX (DHOS)  
Philippe KHAU VAN KIEN (DHOS)  
Véronique HUMBERTCLAUDE (AFM)

**Pharmacienne CHU**

Marie des GEORGES

**MCF-UM1**

Marie-Catherine ROMEY-CHATELAIN

**IR-UM1**

Sylvie TUFFERY-GIRAUD

**IE-UM1**

Julie MIRO

**CR1-INSERM**

Gwénaëlle COLLOD-BEROUD

**CR1-CNRS**

Albertina de SARIO

**IE-INSERM**

Karine DELETANG

**Scientifiques CHU - Analyse**

Corinne BAREIL  
Christel VACHÉ

**Scientifique CHU - LSDB**

Dalil HAMROUN

**AHU**

Caroline RAYNAL

**Attachée**

Mouna BARAT

**Interne**

Céline RENE

**SECRETARIAT**

Tel 33 4 67 41 53 60  
Fax 33 4 67 41 53 65

Professeur Jacques MERCIER   
Vice Président-Conseil Scientifique   
Université Montpellier 1

Montpellier, le 21 mars 2010

**OBJET: RAPPORT de l'AERES sur l'unité UMR\_S INSERM 825**

Monsieur le Président du Conseil Scientifique de l'UM1,

Après avoir lu avec attention le rapport d'évaluation de notre unité ("*Laboratoire de génétique de maladies rares*"), je te confirme que je n'ai pas de réponse particulière à faire aux observations formulées par les membres du Comité d'experts.

Je te prie d'agréer, cher Jacques, l'expression de ma considération cordiale et dévouée.

Mireille Claustres