



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 médicale
Laboratoire EA3949 - Avenir INSERM
sous tutelle des
établissements et organismes :
Université de Strasbourg
INSERM



Février 2012



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



Unité

Nom de l'unité :	Laboratoire de génétique médicale
Acronyme de l'unité :	
Label demandé :	Unité INSERM
N° actuel :	EA3949 -AVENIR INSERM
Nom du directeur (2009-2012) :	Mme Hélène DOLLFUS
Nom du porteur de projet (2013-2017) :	Mme Hélène DOLLFUS

Membres du comité d'experts

Président :	M. Michel GOOSSENS, Paris
Experts :	Mme Montserrat BAIGET, Barcelone, Espagne
	M. Claude FEREC , Brest (représentant de l'INSERM)
	Mme Nicole PHILIP, Marseille (représentant du CNU)
	M. Marco SERI, Bologne, Italie

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Bernard DASTUGUE

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

M. Jean-Marie DANION, Faculté de médecine, Strasbourg

Mme Chantal LASSERRE, INSERM

M. Eric WESTHOF, Université de Strasbourg



Rapport

1 • Introduction

Date et déroulement de la visite : 7 février 2012

Après une brève intervention du délégué de l'AERES, le porteur de projet a présenté le cadre général de la demande (contexte, bilan, axes, gouvernance) en donnant la parole à plusieurs chercheurs, ingénieurs et doctorants pour la description de certains des projets. Après une rencontre avec les enseignants-chercheurs et chercheurs, les ingénieurs et techniciens, et les représentants institutionnels, le comité d'experts s'est entretenu avec le porteur du projet avant de se réunir à huis clos pour identifier les points à éclaircir, établir ses recommandations et rédiger le rapport.

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

Ce laboratoire a été créé en 2003 avec l'objectif de développer une recherche translationnelle et fondamentale s'appuyant sur le recrutement du service de génétique clinique des hôpitaux universitaires de Strasbourg. L'activité concerne principalement l'étude de deux syndromes (Bardet-Biedl et Cockayne), modèles d'étude, respectivement des ciliopathies et des mécanismes de réparation de l'ADN, et de quelques syndromes très rares observés dans les centres de référence. Un travail d'épidémiologie descriptive des syndromes malformatifs inscrits dans le registre des malformations d'Alsace est conduit.

Equipe de Direction :

L'équipe est dirigée par Mme Hélène DOLLFUS.



Effectifs de l'unité :

L'équipe comprend 15 personnes.

Effectifs	Nombre au 30/06/2011	Nombre au 01/01/2013	2013-2017 Nombre de produisants du projet **
N1 : Enseignants-chercheurs	4	4	4
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC			
N3 : Autres enseignants-chercheurs et chercheurs			
N4 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs titulaires*	4		
N5 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs non titulaires*	2		
N6 : Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	2		
N7 : Doctorants	1		
N8 : Thèses soutenues	1		
N9 : Nombre d'HDR soutenues	1		
N10 : Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3		
TOTAL N1 à N7	13	4	4

* Si différent, indiquer entre parenthèses les ETP correspondants.

** Nombre de producteurs de la période [1^{er} janvier 2007-30 juin 2011] et qui seront présents en 2013-2017.

Définition et téléchargement des critères :

<http://www.aeres-evaluation.fr/Evaluation/Evaluation-des-unites-de-recherche/Principes-d-evaluation>.



2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité :

La porteuse du projet est une personnalité dynamique dont le rôle moteur et le charisme sont évidents. Son action et sa détermination lui ont permis de positionner en quelques années son groupe de recherche à un excellent niveau. Elle anime une équipe composée de cliniciens enseignants-chercheurs, d'ingénieurs et techniciens et d'étudiants, dont deux doctorants. La recherche effectuée s'appuie sur de remarquables cohortes de patients, et les liens avec la clinique constituent un atout majeur. Le groupe a acquis une réputation internationale en contribuant de façon très originale au nouveau domaine émergent des ciliopathies, groupe de maladies liées à la dysfonction du cil primaire, en développant un axe de recherche centré sur le syndrome de Bardet-Biedl (BBS), exemple emblématique de ce nouveau cadre nosologique. Plusieurs gènes de BBS nouveaux ont été décrits, et les études effectuées sur les aspects physiopathologiques du BBS, en particulier sur l'adipocyte, ont fait progresser sur l'origine de l'obésité dont souffrent les patients, ouvrant des perspectives thérapeutiques nouvelles et originales.

Compte tenu de la qualité des projets, de leurs retombées et de la position internationale occupée aujourd'hui par l'équipe, il conviendrait qu'elle renforce son potentiel humain et ses ressources afin de maintenir sa position au plus haut niveau de la compétition internationale.

Points forts et opportunités :

Ce projet répond à la véritable définition de la recherche translationnelle, en couvrant tous les champs d'action, de la prise en charge des patients jusqu'à la thérapeutique.

La production scientifique est très bonne pour un groupe de petite taille.

Le charisme de la directrice, qui en 10 ans a réussi à construire, ex nihilo, un groupe enthousiaste et très actif, est un atout indéniable.

La grande proximité avec les activités cliniques, l'expertise des cliniciens et le recrutement exceptionnel qui permet de disposer de cohortes de patients sont des points forts très bien valorisés, en particulier au travers des financements obtenus dans le cadre de plusieurs PHRC. Cette symbiose commence à attirer l'attention de l'industrie pharmaceutique.

Le dynamisme de groupe et sa réactivité scientifique constituent un autre atout, avec la capacité de mobiliser rapidement ses forces, d'adapter ses outils à un domaine de recherche qui évolue constamment technologiquement et conceptuellement. La synergie entre cliniciens et scientifiques, qui s'opère au travers d'une vision de biologie intégrative, constitue le ciment de cette dynamique et devrait renforcer l'attractivité, ainsi que la visibilité nationale (2^{ème} Plan National pour les Maladies rares, PNMR2) et internationale de l'équipe à travers certains de ses thèmes forts.

Enfin, la qualité reconnue de l'environnement scientifique et technologique (proximité et collaborations avec des instituts de recherche prestigieux comme l'IGBMC) constitue un avantage utilisé à bon escient.

Le soutien institutionnel est fort, que ce soit à l'Université, au sein des hôpitaux universitaires de Strasbourg ou à la Faculté de médecine qui fédère les équipes au sein d'une Fédération de Médecine translationnelle qui ambitionne de favoriser l'émergence et l'excellence.

Le projet de regroupement des activités de génétique au sein d'un Institut de génétique ou si possible dans le même bâtiment pourrait, s'il pouvait aboutir, apporter une importante valeur ajoutée en regroupant la plupart des acteurs.

Points à améliorer et risques :

- La masse critique est insuffisante vu l'ambition des projets et le départ en retraite prévu de plusieurs membres de l'équipe. Il est nécessaire de renforcer le dispositif en s'adjoignant dans les meilleurs délais la collaboration de chercheurs universitaires ou hospitalo-universitaires.
- Le nombre de chercheurs ou d'enseignants chercheurs titulaires de l'HDR est insuffisant.
- Cette équipe devrait être plus ambitieuse en encadrant davantage de doctorants.
- Le renforcement de l'équipe par un ou deux chercheurs de niveau post-doctoral est crucial.



- Enfin il conviendrait de porter l'effort sur l'obtention de contrats européens.

Recommandations :

- L'équipe doit saisir les occasions offertes de recentrer son action sur les projets ou thèmes pour lesquels elle peut se maintenir au meilleur niveau, voire en position de leader au plan international, ce qui augmenterait son attractivité.
- Le projet de réunir l'ensemble des acteurs de la génétique (clinique, cytogénétique et moléculaire) en un même lieu au sein de l'hôpital de Strasbourg doit être poursuivi. Ce rassemblement constituerait une plus-value considérable pour le développement de la recherche en génétique et conforterait la position de l'équipe dans son domaine d'excellence. Il conviendrait de mieux positionner le projet scientifique qui fait l'objet de la présente évaluation dans les perspectives de développement de la génétique médicale du CHU de Strasbourg, dans toutes ses composantes.



3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

- Cette équipe a développé un axe de recherche original à travers l'étude du syndrome de Bardet-Biedl (BBS), en contribuant à élargir le spectre des gènes impliqués et en focalisant son attention sur la physiopathologie de l'obésité dont souffrent les patients et, dans ce contexte, sur la biologie des adipocytes. Ces travaux explorent un domaine compétitif et très important, celui des ciliopathies, dont l'équipe a contribué à l'émergence et au développement. Cette ciliopathie rare est étudiée par l'équipe comme modèle d'étude de la physiopathologie de l'obésité et du diabète. La production scientifique issue de ces travaux la situe à la pointe de la recherche, au plan international, sur ce créneau.
- L'exploitation intelligente d'un recrutement exceptionnel de patients a produit un nombre substantiel de publications (16 dans des journaux internationaux à comité de lecture) de très bonne qualité, dont la majorité dans des journaux de spécialité (2 Hum Genet, 1 J Med Genet, 2 Clin Genet, 1 Eur J Hum Genet, 1 Eur J Med Gene, 2 Ophthalmic Genet) et quelques unes dans d'excellentes revues (1 PNAS, 2 Am J Human Genet, 1 Kidney Int, 1 Prog Retin Eye Res, Collaboration à 2 Nat Genet). On dénombre 22 conférences sur invitation (HD), deux prix (Claude Worth medal et Fondation Dalloz). Deux brevets ont été déposés. La porteuse de projet est très active dans l'organisation de colloques.
- Les enseignants-chercheurs hospitalo-universitaires sont très impliqués dans l'enseignement de la génétique et/ou de la pédiatrie dans le CHU de Strasbourg.

Appréciation sur l'intégration de l'unité dans son environnement :

- 2 brevets déposés pour l'identification des gènes BBS BBS10 et BBS12 (ULP et John Hopkins University), il existe des projets de contrats industriels ciblés sur la mise en œuvre de thérapies originales.
- La responsable de l'équipe est très proactive auprès des associations de patients, et est impliquée au plus haut niveau (Vice-Présidente recherche) dans le pilotage du PNMR 2.
- Elle est également coordinatrice du centre de référence Maladies rares pour les affections rares en génétique ophtalmologique (CARGO) depuis 2004. Le Registre des malformations congénitales d'Alsace, qui est au centre d'un travail d'épidémiologie descriptive des malformations, est dirigé par un membre de l'équipe.
- Le modèle de recherche translationnelle développé par l'équipe est très bien intégré dans la Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg. Dans ce contexte, les interactions sont fortes avec les autres centres de références, comme le centre des anomalies dentaires rares, avec lequel des travaux originaux et productifs ont été conduits.
- L'équipe a été capable d'obtenir plusieurs subventions de recherche : Deux ANR (Genopath 2006-2009, et 2009-2012), une subvention du GIS maladies rares, et un PHRC national. Plusieurs contrats de recherche proviennent des associations de patients (Retina France, Unadev, Formicœur, ...).
- L'équipe accueille de nombreux stagiaires et a établi des interactions fortes avec les plateformes technologiques du site (hôpital, IGBMC, Clinique de la souris, CIC).

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité de l'unité de recherche :

- La responsable de l'équipe a reçu deux prix (Claude Worth medal et prix Fondation Dalloz) et a fait 22 conférences sur invitation.
- Le chercheur moteur dans le projet « adipocytes BBS » a donné plusieurs conférences invitées, dont 2 internationales (Birmingham et Tubingen).
- L'absence de recrutement de chercheurs extérieurs est une préoccupation ; ce point est à corriger.
- Les collaborations sont nombreuses et judicieusement choisies, avec notamment l'IGBMC, et l'Institut Clinique de la souris, et avec des équipes nord américaines, britanniques, et allemandes. On note une collaboration avec BIOprod (Genethon, Paris, Nantes). La collaboration avec le centre référence maladies rares des anomalies dentaires procure à l'équipe un sujet original, en dehors des sentiers battus, et mérite d'être poursuivie.
- La responsable de l'équipe coordonne le projet multicentrique «100 exome RETINA » engagé avec tous les autres centres de référence français en ophtalmologie.



Appréciation sur la gouvernance et la vie de l'unité :

L'équipe est motivée et soudée. Les communications présentées sont d'excellente qualité, claires et didactiques. La responsable du projet est très disponible et présente dans l'équipe, en dépit des charges d'enseignement et cliniques lourdes qu'elle assume.

- Le comité d'experts relève une bonne animation scientifique, une veille scientifique attentive qui permet d'exploiter très rapidement les observations faites en clinique par une équipe réactive.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans :

Le document écrit, conforté par les interventions orales, présente un projet scientifique de qualité, dans la continuité du quadriennal précédent, qui se décline selon deux axes :

1 - Une étude « phénotype-génotype » centrée sur les pathologies rares ou ultra rares ; elle conduit à l'identification de nouveaux gènes utilisant les technologies à haut débit. Les plus importantes sont le BBS et les ciliopathies apparentées (syndrome d'Alström), ainsi que le syndrome de Cockayne (et syndromes apparentés), modèles d'étude des anomalies de la réparation de l'ADN. Ce programme se fait en liaison avec le registre des malformations congénitales d'Alsace.

2 - Le deuxième thème est très original et innovant. Il est centré sur la pathogénèse du syndrome de Bardet Biedl et des ciliopathies apparentées, avec deux questions majeures posées : a) sur l'origine ciliaire de l'obésité et des complications métaboliques liées aux ciliopathies, qui pourraient mettre sur la voie de thérapies nouvelles, b) sur le développement de thérapies contre la dégénérescence rétinienne (pharmacologie ou thérapie génique).

Ce projet excellent et original s'appuie sur un recrutement exceptionnel de patients et l'expertise pointue des cliniciens et chercheurs de l'équipe, qui sont moteurs dans les démarches croisées allant du patient au gène et du gène au patient. Il bénéficie de la qualité et de l'efficacité des réseaux de collaboration mis en place dans ces domaines des maladies rares, de l'aide financière et logistique des associations de patients, ainsi que du registre des malformations. Ce contexte très favorable limite les risques d'échec ou de blocage qui pourraient néanmoins devenir préoccupants si l'équipe ne parvenait pas à augmenter sa masse critique à brève échéance, en recrutant des chercheurs à plein temps notamment. La faisabilité et le succès du projet dépendra aussi de la capacité de l'équipe à définir ses priorités, et à adapter ses actions aux moyens disponibles. Le fait que l'équipe travaille dans un environnement scientifique d'excellence qui lui apporte collaborations et expertise, à proximité de plateformes technologiques performantes, est un facteur encourageant.

Appréciation sur l'implication de l'unité dans la formation :

Le laboratoire, qui constitue un bon terrain de stage pour les étudiants de Masters 1 et 2, assure une formation par la recherche aux étudiants en médecine et des cursus scientifiques. Pendant la période 2007-2011, 25 étudiants ont été accueillis en stage de M1, dans le cadre du Master de Physiopathologie Cellulaire et Moléculaire. 8 étudiants de M2 ont également été encadrés, dont 6 étudiants en médecine et 2 scientifiques. Plusieurs des stagiaires ont été impliqués dans les publications. Enfin trois thèses d'université ont été soutenues à la fin 2011, ainsi qu'une HDR. Parallèlement, les membres seniors de l'équipe participent à de nombreuses sessions d'enseignement post-universitaire.



4 • Notation

À l'issue des visites de la campagne d'évaluation 2011-2012, 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 quatre critères définis par l'AERES. Elle a été accompagnée d'une appréciation d'ensemble.

Dans le cadre de cette notation, l'unité de recherche concernée par ce rapport (et, le cas échéant ses équipes internes) a (ont) obtenu l'appréciation d'ensemble et les notes suivantes :

Appréciation d'ensemble de l'unité « Laboratoire de génétique médicale » (Physiopathologie et thérapie des maladies génétiques) :

Unité dont la production, le rayonnement, l'organisation, l'animation et le projet sont très bons.

Tableau de notation :

C1	C2	C3	C4
Qualité scientifique et production.	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement.	Gouvernance et vie du laboratoire.	Stratégie et projet scientifique.
A	A	A	A



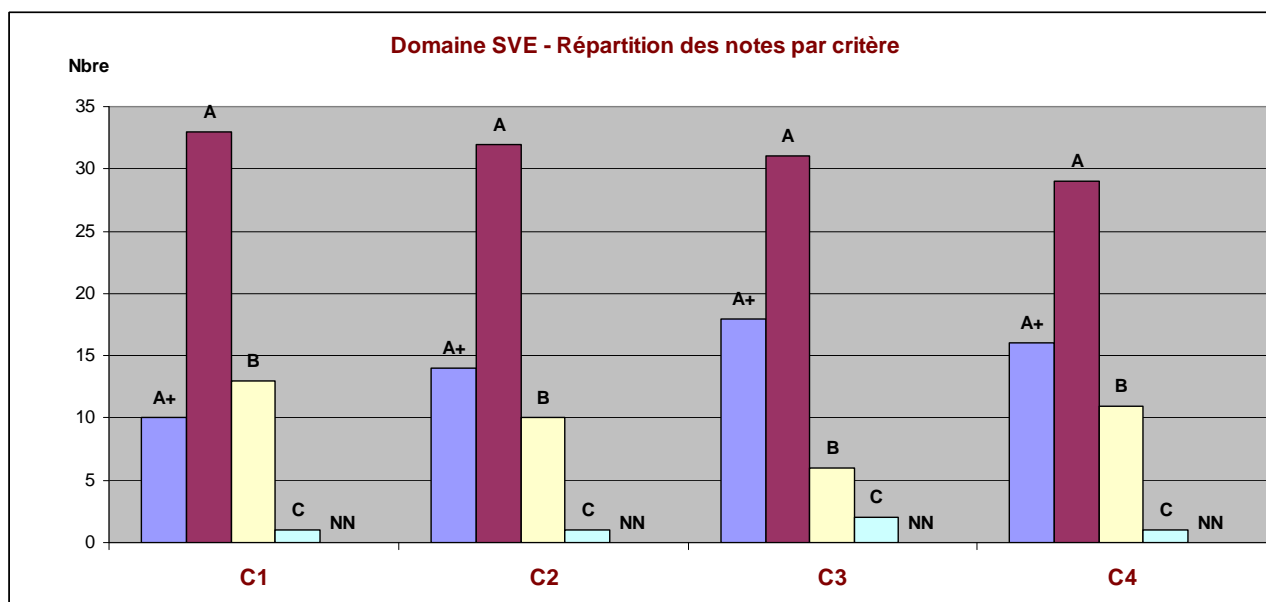
5 • Statistiques par domaines : SVE au 10/05/2012

Notes

Critères	C1	C2	C3	C4
	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Gouvernance et vie du laboratoire	Stratégie et projet scientifique
A+	10	14	18	16
A	33	32	31	29
B	13	10	6	11
C	1	1	2	1
Non noté	-	-	-	-

Pourcentages

Critères	C1	C2	C3	C4
	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Gouvernance et vie du laboratoire	Stratégie et projet scientifique
A+	18%	25%	32%	28%
A	58%	56%	54%	51%
B	23%	18%	11%	19%
C	2%	2%	4%	2%
Non noté	-	-	-	-





6 • Observations générales des tutelles

Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la Section des Unités de recherche
Agence d'évaluation de la recherche et de
l'enseignement supérieur (AERES)
20 rue Vivienne
75002 PARIS

Alain BERETZ
Président

Strasbourg, le 8 mars 2012

Objet : Rapport d'évaluation de l'unité de recherche Laboratoire de génétique médicale (réf. S2PUR130004503-RT)
Réf. : AB/EW/N° 2012- 106

Affaire suivie par
Eric WESTHOF
Vice-président Recherche
et formation doctorale
Tél : +33 (0)3 68 85 15 80
eric.westhof@unistra.fr

Direction de la recherche

Cher collègue,

Je vous remercie pour l'évaluation de l'unité de recherche « Laboratoire de génétique médicale » (EA 3949) dirigée par Madame Hélène Dollfus.

Le projet 2013 – 2017 de l'unité s'inscrit dans le cadre d'une demande de reconnaissance d'unité mixte de recherche Université de Strasbourg et INSERM.

Vous trouverez ci-joint les réponses de la directrice de l'unité de recherche concernant les erreurs factuelles et les remarques et appréciations du comité d'experts.

Je n'ai pas de remarque particulière à ajouter au nom de l'Université.

Je vous prie d'agréer, Cher Collègue, l'expression de mes sentiments distingués.


Alain BERETZ

P.J. :

- Une première partie corrigeant les erreurs factuelles
- Une seconde partie comprenant les observations de portée générale

AVENIR INSERM

Laboratoire Physiopathologie
des Syndromes Rares Héritaires
Directeur : Hélène DOLLFUS

Lettre réponse rapport AERES

Strasbourg, le 7 mars 2012

A Monsieur le Professeur Eric Westhof, vice président recherche de l'Université de Strasbourg

Cher Monsieur Westhof,

Nous avons bien reçu le rapport AERES sur lequel nous n'avons que des remarques mineures à faire.

Ces remarques concernent le libellé du laboratoire :


Quadriennal précédent : Laboratoire de physiopathologie des syndromes rares héréditaires

Futur quinquennal : Laboratoire de génétique médicale (par souci de simplification et meilleure visibilité)

Pour le reste je ne vois pas (ainsi que mes collaborateurs qui ont relu) de commentaires immédiats et reste à votre disposition si besoin.

Très cordialement

Hélène Dollfus


Professeur HÉLÈNE DOLLFUS
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Hôpital de Hautepierre
Service de Génétique Médicale
Avenue Molière
67098 STRASBOURG Cedex