



HAL
open science

Physiologie, diagnostic et traitements des maladies osseuses

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Physiologie, diagnostic et traitements des maladies osseuses. 2010, Université Claude Bernard Lyon 1 - UCBL. hceres-02032335

HAL Id: hceres-02032335

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032335v1>

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 :

Physiopathologie, Diagnostic et traitements des
Maladies osseuses

sous tutelle des établissements et
organismes :

Université Lyon 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 :

Physiopathologie, Diagnostic et traitements des
Maladies osseuses

sous tutelle des établissements et
organismes :

Université Lyon 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 : Physiopathologie, Diagnostic et Traitements des maladies Osseuses

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement :

Nom du directeur : M. Philippe CLEZARDIN

Membres du comité d'experts

Président :

Mme Ariane BERDAL, Université Paris 7

Experts :

Mme Alberta ZALLONE, Università degli Studi di Bari, Bari, Italie

M. René RIZZOLI, Hôpital Cantonal, Genève, Suisse

Mme Florence CABON, Université Paris 11

M. Jean-Jacques BODY (absent, commentaires écrits envoyés au comité)

Expert(s) proposés par les CSS de l'INSERM :

Mme Françoise REDINI, membre des CSS de l'INSERM

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 :

Mme Marie-José LEROY-ZAMIA, INSERM

M. Germain GILLET, Université Lyon 1

M. Jean-François MORNEX, Université Lyon 1



Rapport

1 • Introduction

- **Date et déroulement de la visite :**

La visite a eu lieu le 18 janvier 2010 dans les locaux de l'Hôpital Edouard Herriot et les bâtiments de recherche UFR Lyon-Est. Après une réunion à huis-clos du comité de visite, le projet général de l'unité (30 mn) et de chaque équipe (30 mn x4) a été exposé et discuté et les conclusions et perspectives, résumées par le porteur de projet. Le personnel et les doctorants ont été rencontrés séparément par une partie des experts. Après la rencontre avec les institutionnels et un débat à huis-clos sur le dossier par le comité, un entretien a été conduit avec le porteur de projet. Le contenu du rapport a été préparé.

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

L'Unité proposée résulte de la fusion de l'Unité U664 (3 équipes) et de l'Unité U831. L'Unité traite des maladies du système ostéo-articulaire : métastases osseuses des tumeurs solides, ostéoporose et fragilité osseuse. Une recherche translationnelle est conduite en physiopathologie et leurs approches pharmacologiques en expérimentation in vitro, in vivo notamment par l'étude de la cinétique des tumeurs sur petit animal vivant, et en recherche clinique par le suivi de cohortes, l'utilisation de marqueurs biologiques et d'explorations fonctionnelles en imagerie et biomécanique originales de l'Unité.

- **Equipe de Direction :**

L'Unité est dirigée par le porteur de projet et quatre chefs d'équipe. Ce comité de direction met en œuvre la stratégie scientifique de l'unité et valide les décisions structurelles.



- Effectifs de l'unité (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	bilan U664	bilan U831	projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	4	3	6
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	6	3	7
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	4	2	11
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	8	7	12
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	5		8
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	5	3	16
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	7	2	9

2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global :

Le projet réunit deux unités de grande visibilité internationale sur la physiopathologie et la pharmacothérapie des maladies fragilisant l'os (ostéoporose et métastases osseuses). Les 24 chercheurs (dont 7 INSERM/CNRS et 6 enseignants-chercheurs) ont créé un continuum particulièrement solide et original en recherche translationnelle. On peut citer des cohortes significatives et caractérisées en détail sur le plan clinique, biologique et en imagerie, des modèles originaux issus des deux unités (métastases tumorales suivies in vivo chez la souris, imagerie établie et innovante ex vivo des différents niveaux structuraux et biomécaniques de l'os, modélisations mathématiques) et la découverte de voies moléculaires importantes de l'ostéomimétisme et de la progression tumorale. La production scientifique, abondante dans les meilleures revues des spécialités de l'os et de l'oncologie et généralistes, la dynamique transversale des équipes de l'unité et la construction claire du dossier appuyé sur un réseau soutenu de collaborations académiques et industrielles démontrent une faisabilité certaine du projet. Le potentiel de valorisation est très significatif pour le diagnostic et les traitements pharmacologiques. Les chercheurs ont un rôle-moteur dans l'animation scientifique, le partenariat régional, national et international avec les référents du domaine.

- Points forts et opportunités :

Le thème de l'unité se rapporte à un sujet important en santé publique, de par la mortalité et la morbidité des pathologies tumorales et dégénératives des systèmes ostéo-articulaires.

Les deux groupes fondateurs, de qualité, sont visibles et intégrés à des réseaux académiques et industriels en physiopathologie et en pharmacologie du tissu osseux. La fusion des deux unités est très positive, renforçant l'ensemble et porté par une direction forte. Il existe une réelle opportunité de dynamique transversale entre les équipes.



Les résultats obtenus à partir de lignées tumorales avant et après passage dans l'environnement osseux et validés par différentes méthodes de biologie cellulaire moléculaire et in vivo, apportent des pistes crédibles au projet. Certaines hypothèses sont très originales. Quelques thèmes de recherche sont ambitieux, novateurs, accessibles par cette fédération et soutenus à terme par leur valorisation.

Le continuum de recherche translationnelle est exemplaire (cohortes, épidémiologie, essais cliniques, méthodes d'exploration biologiques, biomécaniques et en imagerie originales, modèles expérimentaux innovants, contrôle-qualité permettant le transfert dans le monde industriel,..).

Le projet a une faisabilité certaine par son assise sur des compétences multiples, des pathologies, aux méthodes de haute technologie d'investigations en imagerie, en biomécanique et en biologie, aux modèles cellulaires et animaux, et aux partenariats concrets avec des entreprises du développement en diagnostic et en pharmacologie (notamment dans l'équipe 4 avec CisBio). Le potentiel de valorisation est important.

La dynamique de fusion avec une mise en avant des projets transversaux apportera une importante valeur ajoutée menant ce groupe à se situer encore plus clairement au premier plan européen.

- **Points à améliorer et risques :**

L'équipe 3 doit rapidement saisir l'opportunité d'exploiter les modèles animaux (métastases osseuses et souris transgéniques pour la qualité osseuse) pour renforcer l'analyse physiopathologique avec les méthodes dont ils disposent. L'intégration de chercheurs contractuels et statutaires renforcerait cet aspect transversal. Le nombre d'encadrants (détenteurs d'une HDR) doit être augmenté.

L'intégration de l'unité dans le tissu universitaire et hospitalier devra être renforcée et clarifiée au fur et à mesure de la structuration régionale en cours (postes MCU, bourses MRT...).

Les projets avec l'industrie pharmaceutique présentent le risque de dépendre de leur niveau d'investissement.

- **Recommandations au directeur de l'unité :**

Le directeur issu des deux Unités constituantes est un excellent fédérateur. Il sera en situation par son dynamisme et son charisme d'accélérer l'interpénétration des thèmes et le mélange des cultures scientifiques et méthodologiques des chercheurs.

1. Des recrutements de post-doctorants de chercheurs et d'enseignants chercheurs sur les sujets jonctionnels clairement définis dans les exposés avec une certaine prise de risque renforceront le projet.

2. Des thèses ou des projets de post-doctorants conduits par étapes successives dans plusieurs équipes permettront une circulation accélérée des expertises (exploitation des modèles animaux).

3. La succession de chercheurs-clés et la pérennisation du savoir-faire unique dans le domaine basé sur la maîtrise de nombreuses techniques dans l'étude du tissu osseux devront être anticipées pendant ce quadriennal.

4. Un ancrage dans des champs universitaires dans lesquels l'expertise scientifique de l'unité est établie (biomécanique, sciences de l'ingénieur, épidémiologie..) en plus de l'activité claire de formation dans différents Mastères de biologie et de médecine apportera une assise plus claire à l'unité.

5. Une réflexion stratégique de l'intégration universitaire et hospitalière de l'unité (batiments, écoles doctorales, participation à la formation, complémentarité avec d'autres équipes squelette...) devrait être conduite avec la structuration hospitalo-universitaire lyonnaise actuellement en cours.



- **Données de production :**

(cf. 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	13
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	13
A3 : Taux de producteurs de l'unité [A1/ (N1+N2)]	1
A4 : Nombre d'HDR soutenues	2
A5 : Nombre de thèses soutenues	10

3 • **Appréciations détaillées :**

- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production :**

Les maladies osseuses sont des problèmes majeurs de santé publique, de par le pronostic vital des métastases osseuses, la fréquence et la morbidité de l'ostéoporose. Leur approche pluridisciplinaire, expérimentale et clinique présente une force originale et visible en recherche translationnelle du thème osseux.

Les 3 équipes de l'Unité U664 ont produit 129 publications internationales (IF moyen 5.1) dont 53 au-dessus de 6 et 40 entre 4 et 6 dans des revues de cancérologie (J Natl Cancer Inst, Cancer Res), d'endocrinologie et du domaine ostéo-articulaire (Arthritis Rheum, J Bone Min Res, Osteoporosis Int), et plus générales (J Biol Chem, PNAS, JAMA, New England J Med). 34 publications sont notées sans comité de lecture. Pour les communications orales, 118 sont internationales : 73 sur invitation, 45 dans des congrès majoritairement avec acte et 49 sont nationales : 41 sur invitation, 8 orales avec acte et 54 affiches. Des chapitres (7) et des directions d'ouvrage (3) portent sur l'oncologie. 10 thèses.

L'Unité U831 a produit 163 publications internationales (IF moyen 5.5 pour 2005-2006 et en augmentation IF 6.5 pour la période 2007-2009). 63 publications sont situées au-dessus de 6, et 70 entre 4 et 6 dans des revues du système ostéo-articulaire (Arthritis Rheum, J Bone Min Res, Osteoporosis Int) et plus générales (BMJ, New England J Med). 8 revues sans comité de lecture ont été publiées. Les communications orales sur invitation (27), dans des congrès (27) se complètent par 10 présentations nationales et 63 affiches. 6 chapitres d'ouvrage ont été rédigés. 3 thèses ont été soutenues.

De nombreuses relations contractuelles ont été générées au travers d'appel d'offres internationaux, nationaux, de fondations et avec l'industrie pharmaceutique. Les deux Unités s'appuient sur un partenariat avec les Hospices civils de Lyon, l'hôpital de Desgenettes et le Centre anti-cancéreux de Léon Bérard. Le porteur de projet dirige l'IFR 62 regroupant le pôle-Est lyonnais. Ces relations ont permis d'élaborer des outils et des plateformes pérennes et validées à l'échelle internationale : Salle blanche en L2 pour le suivi des métastases osseuses chez le petit animal avec l'assurance-qualité de l'industrie, Cohortes de suivi longitudinal (15. 000 patients EPIDOS, OFELY, MINOS, STRAMBO et QUALYOR) avec des Méthodes d'analyse et d'imagerie acceptées par la FDA et l'international Society for Clinical Densitometry.

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

Plusieurs chercheurs de l'unité sont reconnus internationalement comme l'atteste l'attribution de 5 prix et un nombre de 100 invitations à donner des séminaires dans leur spécialité. Le porteur de projet est président de la société internationale « Cancer and Bone Society ».



L'Unité 664 a attiré progressivement des chercheurs du monde industriel : un chercheur a rejoint l'unité en janvier 2006 (vice-président de la société SYNARC de Lyon) et un deuxième chercheur dans le cadre d'une convention par INSERM-transfert. Nombreux post-doctorants, chercheurs et ingénieurs non contractuels sont associés aux équipes. Un chercheur statutaire CNRS a rejoint le groupe en mars 2006. Le projet est issu de la fusion des deux unités. De nombreux chercheurs devraient soutenir leur HDR.

Une quantité notable de financements externes sont issus d'appel d'offre Internationaux, 4 contrats européens, un contrat ELI LILLY ; nationaux : 3 ANR, 5 INCA et 1 PHRC, de fondations : 10 contrats Ligue et 3 ARC et avec l'industrie pharmaceutique : 9 partenaires industriels

Le projet d'Unité est fortement intégré dans le tissu Régional rattaché au RTRS Synergie Lyon Cancer et aux Hôpitaux (2 contrats d'interface)

Les deux Unités ont participé à 4 réseaux internationaux qui impliquent chacun, 5-20 laboratoires académiques en Europe (13 pays) et aux USA (NIH). Les outils (informatique, éléments finis...) et les plateformes (métastases osseuses suivies chez le petit animal vivant, imagerie...) de recherche présentent une visibilité internationale et soutiennent les collaborations académiques et industrielles pour des tests en préclinique et en phases I et II.

Les contrats avec l'industrie ont constitué 50% du financement des deux unités pendant le quadriennal. Neuf partenaires sont impliqués : Proskelia/Galapagos, Novartis, Procter et Gamble, Eli Lilly, AMGEN, Acceleron, Roche, Servier. Trois brevets ont été déposés. Des licences ont été vendues. Un partenariat avec la société SYNARC de Lyon a été mis en place par INSERM-transfert.

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

La stratégie de fusion des deux unités constituantes créé un ensemble fort et original en physiopathologie osseuse reliant deux enjeux de santé publique, le traitement de l'ostéoporose et des métastases tumorales. Des approches innovantes en imagerie (HR-pQCT) et sur des voies moléculaires (LPA, miRNA, périostine..) s'intègrent sur un continuum de recherche translationnelle particulièrement solide.

L'historique est la fusion de deux importantes unités avec des organisations et une gouvernance spécifiques. La gouvernance actuelle est organisée avec une mission définie pour le directeur, le comité de direction composé des responsables d'équipe et le conseil de laboratoire, des réunions transversales mensuelles des équipes avec présentation par des étudiants, des bilans trimestriels pour l'avancée des travaux des doctorants.

Des séminaires et des réunions transversales mensuelles sont organisés par les chercheurs. Une journée scientifique annuelle est organisée par les doctorants et les post-doctorants, avec invitation d'un orateur extérieur. Les données produites par la génomique fonctionnelle et mises à l'épreuve par les données expérimentales et cliniques de l'unité sont une matière pour l'émergence de nouveaux projets d'applications cliniques. La prise de risque est modérée.

Les enseignants-chercheurs des deux unités participent et coordonnent des enseignements en formation initiale et Mastères de Médecine et de sciences de la Vie. Les chercheurs s'intègrent dans les formations en Biologie, en Sciences de l'Ingénieur et en Biotechnologie. Le porteur de projet a dirigé l'IFR62 du pôle Est-Lyonnais qui regroupe la plupart des unités et des centres de recherche. L'unité forme avec d'autres laboratoires de la région Rhône-Alpes-Auvergne et de Genève un Réseau des Tissus Minéralisés (RETIM).

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet est réaliste, ambitieux et présente un fort potentiel de valorisation à moyen terme.

L'évolution à moyen terme est de réaliser ce projet en pérennisant sa crédibilité et d'assurer ainsi la fusion thématique et méthodologique des unités constituantes. La fusion est très fortement synergique et génère des axes transversaux.

L'évolution à long terme est dépendante des capacités de l'unité de maintenir les connaissances spécifiques d'étude multi-échelle de l'os, de dynamiser les projets par une circulation fluide des transferts de connaissance de la découverte de nouvelles pistes moléculaires vers les applications et de stimuler une politique d'émergence et de prise de risque.



Le budget récurrent, après retrait des frais mutualisés, sera distribué proportionnellement au nombre d'ETP dans les différentes équipes. Les crédits de contrats seront partiellement mutualisés selon les besoins.

Le choix du thème avec l'affichage « os » est pertinent dans le contexte scientifique international, avec un niveau de compétitivité que l'unité est en mesure d'assumer. L'originalité est le continuum exceptionnel du moléculaire au patient sur des cibles pathologiques importantes en santé publique. La réelle synergie de la fusion est déjà visible dans la valeur ajoutée des projets transversaux. La fusion situe l'unité dans un potentiel à devenir un groupe au premier plan européen avec une valeur attractive prévisible. La prise de risques sera facilitée pour le quadriennal à venir sur une assise fusionnée d'unité. Le projet actuel ouvre des sujets transversaux et quelques voies intéressantes et nouvelles (LPA, miRNA, périostine, cohortes, qualité osseuse et métastases...). L'expertise d'analyse multi-échelle du tissu osseux de l'équipe 3 est nécessaire et doit faire l'objet d'un plan de succession pour la relève à la fin du prochain quadriennal (+ augmenter le nombre des encadrants/HDR).



4 • Analyse équipe par équipe

Nom de l'équipe 1 : Approches épidémiologique et clinique des maladies osseuses

Nom du responsable : M. R. CHAPURLAT

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan Ex-U831 + Ex -664	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	2 + 2	5
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1 + 0	1
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	3 + 0	8
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	0 + 2	3
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)		
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	2	3
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	4	4

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :
 - Pertinence et originalité des recherches, qualité et impact des résultats :

Cette équipe se caractérise par la réalisation d'une recherche clinique de très haut niveau dans un domaine important en santé publique. L'équipe est toujours leader depuis des décennies par l'appui sur des cohortes larges (15.000 patients au total) en association avec un large spectre de marqueurs du remodelage osseux, des technologies d'imagerie établies et innovantes (HT-pQCT) et une excellente méthodologie de biostatistiques. Des relations significatives ont été établies entre morbidité de l'ostéoporose, paramètres de la microarchitecture, biologiques (molécules de pontage et AGE) et pharmacologiques (biphosphonates). Ces résultats ont des répercussions sur la compréhension physiopathologique des fractures, leur prévention, leur traitement et la prédiction du risque.

- Quantité et qualité des publications, communications, thèses et autres productions :

La production scientifique est abondante : sur le total de l'ex-Unité 831, après l'adjonction des publications parues depuis le dépôt du dossier, l'équipe comptabilise 49 publications avec le nom des participants au projet. Ils sont réalisés dans le domaine de la spécialité, majoritairement dans les meilleures revues avec les plus significatives dans J Bone Min Res (IF 6.7) et Nat Clin Pract Endocrinol Metab (IF 6.7). De surcroît sont notés 4 articles de revue sans comité de lecture, 6 conférences invitées, 9 communications internationales avec acte.

5 thèses ont été dirigées par les membres de l'équipe (1 soutenue).



Au total, cette production de très grande qualité et visibilité est à l'origine de la reconnaissance internationale de cette équipe, qui constitue une référence pour l'évolution de la prise en charge de la fragilité osseuse.

– **Qualité et pérennité des relations contractuelles :**

Le financement des recherches est assuré à 50% par des contrats qui sont clairement maintenus dans le moyen terme du contrat quadriennal. De nombreux partenaires (Eli Lilly, Amgen, Acceleron, Roche, Servier, Procter et Gamble) ont fait appel à l'équipe pour les tests précliniques de nouvelles molécules et le développement de nouvelles techniques d'exploration. Ces relations contractuelles sont pérennes de par la commercialisation effective des produits testés et la qualité de la plateforme d'exploration et d'essais cliniques, par exemple validée par la FDA et l'International Society for Clinical Densitometry de par la rigueur des procédures et le contrôle de qualité.

• **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :**

L'équipe se situe dans les trois premiers européens et les 10 premiers internationaux depuis de nombreuses années. Son rayonnement vient de sa longue expérience des études cliniques, notamment dans la gestion de cohortes et d'essais cliniques. La structure est attractive pour les partenaires industriels internationaux aux différentes étapes d'évaluation d'efficacité des traitements. De nombreux hospitalo-universitaires se fédèrent autour de l'équipe et une structure commune avec les Hospices Civils de Lyon. Le projet s'inscrit régionalement dans le réseau RETIM Région Rhône-Alpes-Genève, ayant permis de renforcer son positionnement par l'acquisition d'un équipement peu répandu (Xtreme, Scanco). Des projets d'essais cliniques sont réalisés dans le cadre de consortiums européens.

– **Nombre et renommée des prix et distinctions octroyés aux membres de l'équipe ou à ceux qui participent au projet, y compris les invitations à des manifestations internationales :**

La reconnaissance de l'équipe est dans le droit fil d'une réputation et d'une continuité de la recherche avec un historique fort. Les chercheurs (notamment le directeur d'équipe) sont régulièrement invités sur le plan national et international dans des congrès de référence sur les maladies osseuses en rhumatologie, en imagerie, en endocrinologie et pour la rédaction d'ouvrages.

– **Capacité à recruter des chercheurs, post-doctorants ou étudiants de haut niveau, en particulier étrangers :**

L'équipe constitue un lieu de formation reconnue pour les acteurs de Santé et en épidémiologie sur le plan National et international (étudiante Université de Sao Paulo).

– **Capacité à obtenir des financements externes, à répondre ou susciter des appels d'offres, et à participer à l'activité des pôles de compétitivité :**

L'équipe a obtenu de nombreux financements à la fois institutionnels (1 PHRC, 2 contrats ANR), industriels (6 partenaires), nationaux, européens et internationaux. Ce financement des recherches a doublé le montant du budget de l'équipe.

– **Participation à des programmes internationaux ou nationaux, existence de collaborations lourdes avec des équipes étrangères :**

Deux contrats européens ont été obtenus. Les méthodologies sont reconnues pour les demandes d'enregistrement des médicaments de la Food and Drug Administration.

– **Valorisation des recherches, et relations socio-économiques ou culturelles :**

Cet aspect constitue un point fort de l'équipe qui a su générer 7 contrats industriels pour des tests précliniques ou cliniques de médicaments. Pour les retombées biomédicales, l'équipe est une référence importante dans la



définition et la réévaluation des méthodes de diagnostic, d'identification des facteurs de risque de prévention et de traitement de l'ostéoporose.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :**
 - **Pertinence de l'organisation, qualité de la gouvernance et de la communication interne et externe :**

L'équipe présente une grande cohérence avec une intégration de méthodes épidémiologiques et de nombreux chercheurs hospitalo-universitaires en rhumatologie, rhumato-oncologie et chirurgie. De nombreux liens avec l'équipe 3 apportent l'analyse multi-échelle du squelette, par exemple la caractérisation des microcracks, important facteur de risque fracturaire non considéré dans le passé. Les apports de nouveaux marqueurs biologiques mis au point dans l'équipe 4 sont transférés. L'évolutivité du panel diagnostique confère une avance toujours perceptible de l'équipe dans le domaine. Les règles de gouvernance très clairement définies de l'Unité sont appropriées.

- **Pertinence des initiatives visant à l'animation scientifique, à l'émergence, et à la prise de risques :**

Les données obtenues par le projet sont susceptibles de modifier considérablement la prise en charge des maladies osseuses. L'initiative majeure a été la décision de fédérer l'équipe au sein de la nouvelle unité. Le fait marquant en est l'intégration du thème des métastases osseuses en lien avec l'équipe 2.

- **Implication des membres dans les activités d'enseignement et dans la structuration de la recherche en région :**

Un développement universitaire en épidémiologie est souhaitable ainsi que le passage d'HDR.

- **Appréciation sur le projet :**

Les maladies osseuses sont abordées par des études cliniques de suivi de cohortes et d'essais cliniques. L'originalité et la faisabilité à moyen et à long terme sont basées sur une structuration hospitalière robuste et une longue expérience méthodologique. Le projet est renforcé par l'apport des autres équipes d'une imagerie et de marqueurs biologiques. Cette association est originale dans le contexte international.

- **Originalité et prise de risques :**

L'équipe est la seule structure Française de recherche clinique dédiée à deux problèmes importants de santé publique en rhumatologie et en oncologie osseuse. D'une part l'ostéoporose constitue un réel fléau atteignant une femme sur deux et un homme sur quatre après 50 ans. D'autre part les métastases osseuses surviennent dans les deux cancers les plus fréquents (sein et prostate). L'originalité est la nature de la recherche épidémiologique, clinique et d'essais thérapeutiques. Les innovations du projet se situent dans les pathologies abordées qui envisagent les maladies cardio-vasculaires et les métastases osseuses et l'évaluation de la prise en charge clinique qui est déterminante dans une perspective d'économie de santé.

- **Conclusion :**

- **Avis :**

L'équipe se positionne dans les laboratoires les plus reconnus en recherche clinique sur la scène internationale depuis de nombreuses années. Elle est constituée de chercheurs hospitalo-universitaires de référence dans le domaine et renforcée par une série de méthodologies de caractérisation du tissu osseux, originales de par leur combinaison, leur enrichissement continu et leur exploitation statistique. Le bilan est excellent, avec une production de quantité et de qualité remarquables. Le projet est robuste, clair, faisable et porté par un directeur visible sur le sujet. Il devrait aboutir sur une modification des pratiques de prise en charge pour le diagnostic, le traitement pharmacologique et dans une dimension médico-économique.



– **Points forts et opportunités :**

Seule structure en France dans le cadre de la recherche translationnelle de cette spécialité. L'équipe est une référence internationale sur les pathologies osseuses. Elle a su se renouveler par l'introduction permanente de nouvelles méthodes d'étude de la qualité osseuse sur le plan structural et biologique, accentuée encore par la nouvelle configuration de l'unité. L'équipe a constitué des cohortes qui donnent une assise certaine au projet. Elle est sollicitée par de nombreux partenaires industriels à des fins épidémiologiques, d'essais précliniques et cliniques ayant des techniques validées d'assurance de qualité dans des instances internationales. Elle s'intègre dans des réseaux Nationaux et européens. Les nouveaux thèmes abordés dans le projet constituent des questions significatives, par exemple les interrelations entre pathologies cardio-vasculaires et ostéoporose. Les thèmes transversaux avec les autres équipes apportent une réelle plus-value, notamment sur l'effet néo-adjuvant des biphosphonates dans le cancer du sein.

– **Points à améliorer et risques :**

Un encadrant largement efficace serait à même de soutenir son HDR.

– **Recommandations :**

Un développement universitaire du thème de l'épidémiologie accompagnerait favorablement le projet. Les projets transversaux devront développer l'interface originale entre qualité et métastases osseuses, retracée dans le dossier et présentée lors des exposés oraux.



Nom de l'équipe 2 : Génomique fonctionnelle et Traitements des Métastases osseuses

Nom des responsables : M.P. CLEZARDIN et O. PEYRUCHAUD

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan Ex-équipe 1 unité 664	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)		1
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	4	4
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)		1
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	2	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)	4	2
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	3

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :
 - Pertinence et originalité des recherches, qualité et impact des résultats :

Le sujet traité est d'importance. Les tumeurs du sein et de la prostate touchent 10.000 femmes et hommes/an. La survenue de métastases osseuses est très fréquente et engage le pronostic vital.

Les recherches sont totalement originales. Le transcriptome des cellules tumorales dans l'environnement osseux a été identifié dans un consortium européen et a supporté des hypothèses de l'équipe. Des modèles originaux de métastases de lignées de tumeurs primaires chez l'animal ont été développés par P. Clézardin il y a 15 ans et sans cesse améliorés. Le modèle de formation de métastases osseuses a fait l'objet d'une licence d'utilisation.

L'équipe a découvert des mécanismes moléculaires des interrelations entre tumeurs et microenvironnement osseux, importants pour la compréhension physiopathologique (intégrine $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ et nidation, ostéomimétisme des cellules cancéreuses et LPA et progression des métastases, DKK-1) et les innovations diagnostiques et thérapeutiques (antagoniste de rôle $\alpha\text{v}\beta\text{3}$, biphosphonates en oncologie). D'autres pistes moléculaires (LPA, résultats non publiés sur les gènes Robo et RANK) alimentent le projet.

- Quantité et qualité des publications, communications, thèses et autres productions :

La quantité et la qualité de la production scientifique originale sont remarquables. On compte 41 articles d'IF moyen 5.5, 13 au-delà de 6 et 13 entre 4 et 6. Elles s'intègrent à des revues généralistes (PNAS, IF 9.4) et dans le domaine du cancer (Cancer Res IF 7.5, J Natl Cancer Inst IF 15.7). De plus, le nombre de publications de référence est



significatif, avec 7 articles de revue sans comité de lecture, 7 chapitres d'ouvrage, 3 directions d'ouvrage. Hormis les nombreuses invitations (36 internationales), 17 communications orales internationales et 2 nationales avec acte sont notées.

– **Qualité et pérennité des relations contractuelles :**

Le laboratoire a généré 50% de ses ressources au travers de contrats institutionnels nationaux (1 contrat ANR, 5 à l'INCA, 10 par la Ligue et 3 par l'ARC) et deux européens. De nombreux projets ont été financés par l'industrie (contrats, brevets, licences).

• **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :**

L'équipe est reconnue sur le plan régional, national et international pour ses travaux sur les métastases osseuses. L'équipe 2 joue un rôle actif dans la fédération de l'Unité. Elle joue un rôle-moteur sur le plan régional (coordination de l'IFR62 qui devrait se restructurer dans le SFR Lyon-Est, nombreuses interactions avec les centres sur le Cancer). L'équipe s'intègre parfaitement aux évolutions structurelles sur le pôle Est lyonnais, avec le CTRS-RTRS Synergie Lyon Cancer et le Centre Léon Bérard. L'équipe a participé activement à la constitution d'un réseau structuré (RETIM) pour regrouper les savoir-faire sur les tissus minéralisés entre la région Rhône-Loire et Genève. Des consortiums européens de recherche et de formation de doctorants et de post-doctorants ont été élaborés (PROMET, BONE-NET).

– **Nombre et renommée des prix et distinctions octroyés aux membres de l'équipe ou à ceux qui participent au projet, y compris les invitations à des manifestations internationales :**

Le directeur est invité fréquemment dans des congrès internationaux en oncologie fondamentale et appliquée aux métastases osseuses (36 présentations orales internationales). Il est le président de l'ICBD, ceci illustrant la reconnaissance de son travail et de son rôle d'animation scientifique des ouvrages, des réunions, des réseaux à une échelle internationale.

– **Capacité à recruter des chercheurs, post-doctorants ou étudiants de haut niveau, en particulier étrangers :**

L'équipe 2 est responsable de la coordination de la fusion des deux unités participant au projet. L'équipe a su attirer des chercheurs statutaires (1 CR1 dans le précédent quadriennal, Intégration d'un chercheur INSERM CR1 et d'un MCU dans le projet) et contractuels notamment au travers des nombreux contrats obtenus. De plus, un partenariat institutionnalisé par INSERM transfert avec une société biotechnologique, montrant l'attraction pour des chercheurs impliqués dans la valorisation (cf Equipe 4 du projet). Par ailleurs, elle a formé nombre d'étudiants (HDR, Thèses et Mastères).

– **Capacité à obtenir des financements externes, à répondre ou susciter des appels d'offres, et à participer à l'activité des pôles de compétitivité :**

La dynamique d'obtention de contrats en réseaux régionaux, nationaux et internationaux est forte sur les appels d'offre dans le domaine du cancer (5 INCA, 1 ANR, 10 Ligue et 3 ARC). L'équipe participe à l'animation de plateformes technologiques de la région lyonnaise (ONCOimage financé par l'INCA).

– **Participation à des programmes internationaux ou nationaux, existence de collaborations lourdes avec des équipes étrangères :**

Des réseaux européens d'envergure ont été obtenus METABRE, PROMET et sont soumis (1 programme Pierre et Marie Curie, et 2 réseaux EUSEBIOS et ERASE).



- **Valorisation des recherches, et relations socio-économiques ou culturelles :**

L'activité de valorisation est un point très fort du dossier avec des modèles animaux de métastases osseuses (licences d'utilisation pour les partenaires industriels), la participation à l'élaboration de protocoles thérapeutiques (2 contrats d'interface sur deux Centres hospitaliers), le transfert des données sur l'intégrine $\alpha v \beta 3$ par l'exploitation préclinique et clinique d'agent thérapeutique avec PROSKELIA/GALAPAGOS et 3 contrats industriels. Trois brevets ont été associés à un membre de l'équipe avec une extension internationale.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :**

La stratégie est claire et opérante : les données produites par la génomique fonctionnelle, validées en expérimentations in vitro et in vivo et de plus en plus ciblées, sont exploitées pour l'émergence de nouveaux projets. C'est ainsi que des innovations cognitives et appliquées sur la nidation, l'ostéomimétisme et la progression des tumeurs ont été obtenues et que le thème original des lysophospholipides a été élaboré. La prise de risque est réaliste.

Un directeur (porteur du projet d'unité) et un co-directeur, dont la fonction est visible pour tous les deux, coordonnent et animent la stratégie scientifique. Chaque étude de biologie cellulaire et moléculaire est distribuée sur les membres de l'équipe qui jouent un rôle-moteur pour l'évolution de l'unité. Les relations internes permettent dans le nouveau contexte d'émergence de projets transversaux souvent animés par l'équipe 2.

L'implication dans l'enseignement en biologie cellulaire et moléculaire, récemment renforcée par l'intégration d'un MCU, a une marge de progression réelle.

- **Appréciation sur le projet :**

- **Existence, pertinence et faisabilité d'un projet scientifique à moyen ou long terme :**

Le projet reflète la dynamique du bilan, avec une rapidité de la définition de sujets porteurs, la réactivité par l'amélioration des modèles (combinaison des agents chimiques, de souris mutées conditionnelles...) et la maîtrise particulière de l'équipe pour le transfert entre données fondamentales innovantes, recherche préclinique et applications. Le projet porte sur 6 cibles identifiées et accessibles. La faisabilité du projet ne fait aucun doute à moyen terme par les données préliminaires définies et à long terme, par la progression remarquable de la maîtrise des voies moléculaires étudiées et l'impact des données en thérapeutique.

- **Originalité et prise de risques :**

L'originalité est le caractère translationnel de la recherche, avec un continuum de l'identification d'une cible donnée, aux essais précliniques sophistiqués (RNAi, drogues, souris transgéniques, imagerie de l'animal vivant) à l'accès de cohortes de patients précisant et nourrissant les hypothèses et à l'aboutissement effectif aux essais cliniques. Cette originalité sera augmentée par l'analyse complémentaire de la qualité osseuse (équipe 3).

Les 6 pistes moléculaires envisagées sont pour certaines dans une certaine continuité (ERR, et les biphosphonates et les inhibiteurs de la voie RANK), et d'autres plus ciblées (rôle propre des différents récepteurs du LPA, des domaines de l'autotaxine) et d'autres, nouvelles (miRNA). La prise de risque est réelle et contrebalancée par la sûreté de productions solides et de qualité.

- **Conclusion :**

- **Avis :**

L'équipe a une visibilité internationale et un rôle-moteur dans le domaine du traitement pharmacologique des métastases osseuses de cancers extrêmement fréquents. L'équipe robuste en biologie cellulaire développe une approche intégrée de la voie moléculaire in vitro, à l'analyse physiopathologique dans un modèle original de métastases osseuses, à des essais précliniques et cliniques de médicaments. Le bilan est excellent, jalonné de publications de premier rang de spécialité et générales, de brevets, de contrats, de réseaux de partenariats à la fois



industriels et académiques, régionaux, nationaux et internationaux. Le projet est innovant, avec une certaine prise de risque pondérée par des résultats évidemment accessibles.

– **Points forts et opportunités :**

L'équipe 2 joue un rôle clef pour le développement de l'unité. Elle apporte une qualité de biologie cellulaire et moléculaire qui complète les approches multi-échelle du tissu osseux (équipe 3), d'investigations cliniques de très haut niveau (équipe 1) et de liens forts avec le développement d'outils diagnostiques et de médicaments (équipe 4). Elle anime visiblement les interactions inter-équipes. L'équipe est donc la clef de voûte du projet d'unité.

Elle est dirigée par le directeur de l'unité très dynamique et fédérateur et par un chercheur essentiel dans les projets les plus innovants.

Les choix du projet sont justes et ambitieux. Ils sont assis sur des données convergentes, générées par la richesse et la complémentarité du continuum in vitro / in vivo/ clinique.

Les partenariats renforcent le projet. Des réseaux académiques, régionaux, nationaux et internationaux sont structurés par l'équipe. Ses liens forts avec l'industrie sont attestés par la très forte activité de valorisation (brevets, licences d'utilisation, contrats et intégration de l'équipe 4 associant une entreprise biotechnologique...).

– **Points à améliorer et risques :**

Il est difficile de chercher des problèmes quand il n'en existe pas.

– **Recommandations :**

Cette équipe est certainement la plaque tournante de l'évolution de l'unité, qui devra être prise en considération par les autres équipes.



Nom de l'équipe 3 : Qualité Osseuse

Nom du responsable : M. G. BOIVIN

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan Ex-unité 831	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)		
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	2	2
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	1	1
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	2
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	3	4
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	1	1

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :
 - Pertinence et originalité des recherches, qualité et impact des résultats :

L'équipe 3 se caractérise par une maîtrise exceptionnelle d'un plateau technique de spécialité ostéo-articulaire. Son originalité est la multiplicité des méthodes d'explorations complémentaires aux différentes échelles de l'os : de l'architecture 2D et 3D, de l'anatomie à l'ultrastructure, des propriétés biomécaniques, de l'analyse physico-chimique et structurale du minéral et de ses interrelations avec la matrice, à la modélisation par des éléments finis. Cette équipe est un support essentiel à l'ensemble du projet. La qualité d'analyse de la qualité osseuse est rare dans la spécialité.

L'impact des résultats est la définition précise de la qualité osseuse. Elle a ouvert des pistes dans l'explication de la fragilité osseuse, aboutissant à la mise en œuvre d'outils de diagnostic en rhumatologie. Elle a fourni des éléments de l'interprétation physiopathologique du risque fracturaire. Elle a permis d'évaluer la performance thérapeutique de médicaments anti-ostéoporotiques.

Les résultats obtenus sont reconnus sur le plan international et servent de base pour l'évolution du diagnostic (microfractures), du traitement et de la prévention (biphosphonates, ranélate de strontium) de maladies osseuses.

- Quantité et qualité des publications, communications, thèses et autres productions :

La production abondante se situe dans le premier rang international des recherches ostéo-articulaires. A partir des publications de l'unité 831, 38 publications internationales avec les noms des participants au projet sont décomptées, en y ajoutant celles parues depuis le dépôt du dossier. Elles se situent en nombre et en qualité dans le premier rang des journaux de la spécialité, J Bone Min Res (IF, 6.4); 4 revues générales qui font autorité, 19 communications orales avec actes, 9 nationales. 6 thèses ont été dirigées par les membres de l'équipe (1 soutenue).

Le responsable de l'équipe a donné 20 conférences sur invitation.



- **Qualité et pérennité des relations contractuelles :**

Le financement des recherches est assuré à 50% par des contrats maintenus dans le moyen terme du contrat quadriennal. L'intérêt du plateau technique en fait un outil important permettant le développement des projets des autres équipes et des partenaires institutionnels et industriels garantissant une pérennité de ce support financier.

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :**

- **Nombre et renommée des prix et distinctions octroyés aux membres de l'équipe ou à ceux qui participent au projet, y compris les invitations à des manifestations internationales :**

Le directeur de l'équipe est invité régulièrement dans des conférences nationales et internationales sur le thème de la fragilité osseuse, sur le plan fondamental de l'analyse multi-échelle et sur leur traitement.

- **Capacité à obtenir des financements externes, à répondre ou susciter des appels d'offres, et à participer à l'activité des pôles de compétitivité :**

L'équipe 3 a obtenu 2 contrats ANR et a participé à un 1 PHRC.

- **Participation à des programmes internationaux ou nationaux, existence de collaborations lourdes avec des équipes étrangères :**

L'équipe a participé à deux contrats européens, ainsi qu'à un projet (jusqu'en 2013) avec le NIH.

- **Valorisation des recherches, et relations socio-économiques ou culturelles :**

7 contrats industriels ont été obtenus pour des tests précliniques ou cliniques de médicaments. L'équipe est une référence internationale pour l'évolution d'investigation de la qualité osseuse.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :**

La plateforme d'analyse multi-échelle du tissu osseux repose sur une assise technique bien structurée à pérenniser et qui sera amenée à s'appliquer sur l'ensemble du projet

Pour ce faire, la nouvelle configuration de l'unité permettra de promouvoir des sujets en rotation avec les autres équipes (2 voire 4) avec des thèses en commun.

- **Pertinence des initiatives visant à l'animation scientifique, à l'émergence, et à la prise de risques :**

L'introduction, en relation avec le projet, d'un thème nouveau pour l'équipe: les métastases osseuses et de modèles de souris transgéniques (équipe 2) dans le thème de la fragilité osseuse est porteuse d'innovation.

- **Implication des membres dans les activités d'enseignement et dans la structuration de la recherche en région :**

Les chercheurs participent aux enseignements de Mastères. Deux chercheurs de l'équipe doivent passer leur HDR. Le thème de la biomécanique pourrait permettre une intégration universitaire plus développée avec les écoles d'ingénieur et l'université.



- **Appréciation sur le projet :**

- **Existence, pertinence et faisabilité d'un projet scientifique à moyen ou long terme :**

Le projet consiste à analyser les paramètres de fragilité osseuse suivant le site anatomique, paramètre peu étudié et important dans le risque fracturaire, les conséquences potentiellement néfastes d'agents utilisés en rhumatologie sur le minéral et la matrice osseuse, l'exploration du mécanisme d'action du ranélate de strontium et une étude inhabituellement vaste (800 biopsies à une échelle internationale) de la qualité osseuse. Le projet présente une faisabilité établie à moyen terme. Des projets transversaux sur l'impact des métastases osseuses sont originaux. Le savoir-faire de l'analyse multi-échelle avec ses méthodologies très spécialisées d'analyse du tissu osseux doit absolument être pérennisé avec un recrutement de chercheur au prochain quadriennal.

- **Originalité et prise de risques :**

L'originalité est la plateforme d'analyse osseuse, rare, performante et établie. La prise de risque est l'innovation concernant l'approche biomécanique. Les projets en interface avec l'équipe 2 sont innovants.

- **Conclusion :**

- **Avis :**

L'équipe 3 constitue un maillon essentiel du projet de l'unité par sa compétence d'analyse multi-échelle de l'os. La rareté de ce type de plateforme est associée à l'importance des données produites dans le passé - facteurs de risque de la fragilité osseuse non étudiés tels que les microcracks - phénomène de minéralisation secondaire dans le traitement des biphosphonates. Seules ces méthodes peuvent permettre de comprendre la physiopathologie fracturaire en envisageant la qualité osseuse. La production est abondante et de qualité. La faisabilité du projet est établie, ainsi qu'un financement au travers de contrats à moyen terme.

- **Points forts et opportunités :**

La plateforme d'analyse multi-échelle de la qualité osseuse présente une originalité dans le contexte national et international. Elle peut contribuer à la découverte de faits marquants et orienter la conception des mécanismes fracturaires et de leur prise en charge.

L'équipe trouvera un développement avec les projets innovants des équipes 2 et 4, les modèles de souris transgéniques, mutées conditionnement et la problématique des métastases.

L'approfondissement de l'étude des contraintes mécaniques et la modélisation dans un réseau de laboratoires établi autour d'un jeune chercheur contractuel sont rendus possibles. Ils apportent un éclairage nouveau de la qualité osseuse.

- **Points à améliorer et risques :**

La succession du directeur et le recrutement de chercheurs dans ce thème sont des enjeux à considérer avec attention. Il serait dommageable pour la communauté scientifique de l'unité et plus largement de ne pas préserver cette plateforme exceptionnelle de l'unité.

- **Recommandations :**

L'intégration de chercheurs formés dans la plateforme, qui exige une somme de compétences dans les sciences biologiques, physiques et mathématiques, est un maillon essentiel du projet de l'équipe et de l'unité.



Intitulé de l'équipe 4 : Marqueurs biologiques de la qualité de l'os et des Métastases osseuses

Nom du responsable : M. P. GARNERO

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan Ex-équipe 3 unité 664	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)		
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)		
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	1	2
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)		2
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	2	2
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	1	1
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées		1

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :
 - Pertinence et originalité des recherches, qualité et impact des résultats :

L'équipe 4 a contribué au suivi biologique du remodelage osseux dans le contexte important du diagnostic de différentes maladies. L'équipe dispose d'une expertise sophistiquée des marqueurs moléculaires de la différenciation, des interactions et de l'activité d'ostéof ormation et d'ostéorésorption qui lui confère une très bonne position dans le contexte ostéo-articulaire. Les données récentes ont porté sur le dosage de DKK1 et de la périostine. L'équipe dispose d'une avance significative sur les marqueurs précoces des métastases osseuses dans un domaine compétitif. Les recherches ont abouti à la valorisation par la conception de kits et de méthodes pour les marqueurs du remodelage et des métastases osseuses en association avec l'entreprise CisBio partenaire du projet.

- Quantité et qualité des publications, communications, thèses et autres productions :

Le score de publications est abondant et d'excellente qualité. Sur les 61 publications des membres de l'équipe, 27 publications ont des IF supérieur à 6, 19 publications entre 4 et 6 et 8 de plus faible impact. 7 autres ont été acceptées depuis le dépôt du dossier. Les journaux sont les tous premiers de la spécialité ostéo-articulaire (Ann Rheum Dis, J Bone Min Res; Osteoporosis Int et en biochimie et endocrinologie (J Biol Chem et J Clin Endocrinol Metab).



Par ailleurs, on note 5 articles de revues sans comité de lecture, 21 présentations internationales, 3 présentations nationales, 10 communications orales avec acte dans des congrès internationaux, 10 chapitres de livres

– **Qualité et pérennité des relations contractuelles :**

L'équipe présente la singularité d'autofinancer ses salaires de chercheurs par l'intégration d'un partenaire privé CisBio validé par Inserm-transfert.

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :**

- **Nombre et renommée des prix et distinctions octroyés aux membres de l'équipe ou à ceux qui participent au projet, y compris les invitations à des manifestations internationales :**

Le directeur est reconnu internationalement. De nombreuses invitations à des manifestations internationales impliquent tous les domaines d'applications (arthrite, le turn-over osseux en rhumatologie en oncologie..) et des congrès de biochimie. Le directeur est Membre actif de « steering committee » sur les marqueurs biologiques osseux au NIH et OMERACT.

- **Capacité à recruter des chercheurs, post-doctorants ou étudiants de haut niveau, en particulier étrangers :**

Le laboratoire CisBio finance des thèses CIFRE et le responsable de l'équipe.

- **Capacité à obtenir des financements externes, à répondre ou susciter des appels d'offres, et à participer à l'activité des pôles de compétitivité :**

Intégration d'un partenaire privé CisBio.

- **Participation à des programmes internationaux ou nationaux, existence de collaborations lourdes avec des équipes étrangères :**

L'équipe 4 a participé activement à des projets internationaux (PROMET). Elle a co-coordonné des congrès internationaux.

- **Valorisation des recherches, et relations socio-économiques ou culturelles :**

Contrat INSERM-transfert avec CisBio

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :**

- **Pertinence de l'organisation, qualité de la gouvernance et de la communication interne et externe :**

L'organisation de l'équipe 4 est ciblée sur la valorisation - Il y a partage du temps entre unité de recherche et entreprise CisBio.

- **Implication des membres dans les activités d'enseignement et dans la structuration de la recherche en région :**

L'équipe 4 est en interface entre structure publique et privée offrant la possibilité de bourses CIFRE.



- **Appréciation sur le projet :**

Le projet présente une certaine force et une faisabilité établie. Il est ciblé sur la périostine. Celle-ci permettrait de retracer l'activité du périoste, paramètre non mesurable jusqu'à présent et importante dans l'ostéoporose et les métastases osseuses. Il s'ouvrira sur d'autres cibles par une recherche globale sur des collections de matériel pathologique. L'équipe 4 est associée avec les équipes 1 et 2 pour les cohortes et les modèles expérimentaux. L'expertise du groupe en biochimie, en biologie moléculaire et en recherche translationnelle est une garantie du projet. En conclusion, l'hypothèse ciblée est innovante et étayée, les méthodes d'étude, appropriées et le transfert diagnostique, important. De nouvelles voies seront ouvertes sur les protéines des cellules stromales dans les métastases.

- **Originalité et prise de risques :**

Ce projet de recherche translationnelle pour kits de dosage dans les maladies osseuses et en oncologie est original. Des données préliminaires montrent que la périostine est un marqueur de surfaces osseuses singulières. La périostine est une cible innovante et pertinente dans les métastases osseuses et le métabolisme du périoste dans les maladies dégénératives. La gestion de plateforme de tissu-thèque, RNA-thèque, transcriptomique (collaboration avec un équipe de Bern) des marqueurs du stroma donnera de nouvelles cibles de recherche à terme.

Les qualités de l'équipe, son environnement par les équipes de l'unité et leur réseau de collaborations, l'adossement à une entreprise biotechnologique établissent la faisabilité du projet.

- **Conclusion :**

- **Avis :**

La recherche conduite par l'équipe 4 est de caractère translationnel sur le diagnostic biologique des maladies osseuses. L'équipe a une stratégie claire qui a fonctionné dans le passé. Elle va de l'identification de pistes moléculaires innovantes jusqu'à l'utilisation de tests mis au point par l'équipe sur des cohortes de patients obtenus dans un réseau abondant de collaboration, ce en lien étroit avec l'équipe 1 et l'équipe 2 de l'unité et son environnement. Le bilan est excellent. L'équipe est reconnue dans un domaine compétitif. L'activité de valorisation est le point dominant de cette équipe.

- **Points forts et opportunités :**

L'introduction de l'équipe introduit une interface avec l'industrie qui confère une dynamique certaine au projet global de l'unité. La longue collaboration de l'équipe 4 avec les équipes 1 et 2 a été fructueuse et s'enrichira de la nouvelle configuration de l'unité.

La visibilité du directeur d'équipe ajoute au projet.

La nouvelle unité s'adresse à deux contextes de déséquilibre osseux, un chronique l'ostéoporose et un aigu, l'ostéolyse des métastases osseuses. Leur comparaison et l'accessibilité à de nouveaux marqueurs présentent un caractère très synergique.

L'équipe 4 renforce le continuum entre recherche d'amont et d'aval, déjà fortement marquée dans les autres équipes.

- **Points à améliorer et risques :**

La gestion scientifique d'une équipe ciblée sur une entreprise privée dans un laboratoire académique est particulière mais encadrée et validée par INSERM transfert.

- **Recommandations :**

Des thèses en interface avec les autres équipes de l'unité seraient intéressantes.



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	A+

Nom de l'équipe : Approches épidémiologique et clinique des maladies osseuses

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A+	A	A+	A	A+

Nom de l'équipe : Génomique fonctionnelle et Traitements des Métastases osseuses

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A+	A+	A+	A+	A+

Nom de l'équipe : Qualité Osseuse

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	A	A	A



Nom de l'équipe : Marqueurs biologiques de la qualité de l'os et des Métastases osseuses

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A+	A+	A	A	A+

Villeurbanne, le 26 Avril 2010

M. Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des unités de l'AERES
20 rue Vivienne

75002 PARIS

Monsieur le Directeur,

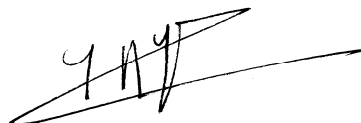
Je vous remercie pour l'envoi du rapport du comité de visite concernant l'unité de recherche :

«Physiologie, diagnostic et traitements des maladies osseuses» rattachée à mon établissement.

Ce rapport n'appelle pas de commentaire particulier de la part de l'université.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur, à l'expression de ma meilleure considération.

Le Président de l'Université



Lionel Collet

Observations sur le Rapport d'Évaluation fait par les Membres du Comité d'Experts

Le rapport (reçu le lundi 12 avril, 2010) a été analysé par le Comité de Direction du projet d'unité qui est constitué du Directeur et des Responsables des 4 équipes de ladite unité.

Le Comité de Direction tenait tout d'abord à exprimer ses plus vifs remerciements pour le travail d'expertise réalisé par les membres du Comité de Visite. Nous nous efforcerons de satisfaire au mieux les recommandations pertinentes faites par les experts. Nous souhaiterions néanmoins apporter quelques informations complémentaires.

Il est fait mention, page 5 (points à améliorer), que « *l'équipe 3 doit rapidement saisir l'opportunité d'exploiter les modèles animaux (métastases osseuses et souris transgéniques pour la qualité osseuse) pour renforcer l'analyse physiopathologique ...* ». Nous tenons à préciser qu'il est écrit dans le projet et qu'il a été clairement dit lors de l'audition que l'équipe 3 développera avec l'équipe 2 deux projets transversaux: *l'un* sur la qualité osseuse des fémurs provenant de souris « knock-out » pour les gènes des récepteurs du LPA et *l'autre* sur la résistance mécanique des métastases osseuses induites chez l'animal. Nous confirmons donc que ces 2 projets seront initiés dès que la nouvelle unité sera créée.

Il est fait également mention dans ce paragraphe, page 5, que « *l'intégration de chercheurs contractuels et statutaires renforcerait cet aspect transversal* ». Nous souscrivons entièrement à cela. Un jeune chercheur (contrat Inserm Junior), Helène Follet, postule actuellement à un poste de CR1 à l'Inserm (CSS3 et CSS6). Elle sera responsable du projet sur la résistance mécanique des métastases osseuses et collaborera avec l'un des co-responsables de l'équipe 2 sur la qualité osseuse et récepteurs du LPA.

Finalement, toujours dans le même paragraphe, il est dit que « *le nombre d'encadrants (détenteurs d'une HDR) doit être augmenté* ». Nous souhaitons apporter comme complément d'informations qu'un CR1 (P. Sulzc) passera son HDR en janvier 2011 et que deux autres chercheurs CR1 (E. Bonnelye dans l'équipe 2 et P. Chavassieux dans l'équipe 3) feront de même au début du deuxième semestre 2011.

Fait à Lyon, le 23 Avril 2010



Dr Philippe CLÉZARDIN