



HAL
open science

END-ICAP - Handicap neuromusculaire : physiopathologie, biothérapie et pharmacologie appliquées

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. END-ICAP - Handicap neuromusculaire: physiopathologie, biothérapie et pharmacologie appliquées. 2014, Université de versailles Saint-Quentin-En-Yvelines - UVSQ, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02033219

HAL Id: hceres-02033219

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02033219v1>

Submitted on 20 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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

Section des Unités de recherche

Évaluation de l'AERES sur l'unité :

Handicap Neuromusculaire : Physiopathologie,

Biothérapie et Pharmacologie appliquées

sous tutelle des

établissements et organismes :

Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines -

UVSQ

Institut National de la Santé Et de la Recherche

Médicale - INSERM





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

Section des Unités de recherche

*Pour l'AERES, en vertu du décret du 3
novembre 2006¹,*

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

Au nom du comité d'experts,

- M. Jean-Marie GILLIS, président du
comité

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



Rapport d'évaluation

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

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

Nom de l'unité :	Handicap Neuromusculaire : Physiopathologie, Biothérapie et Pharmacologie appliquées
Acronyme de l'unité :	
Label demandé :	UMR INSERM
N° actuel :	UMR CNRS 7215
Nom du directeur (2013-2014) :	M. Luis GARCIA
Nom du porteur de projet (2015-2019) :	M. Luis GARCIA

Membres du comité d'experts

Président :	M. Jean-Marie GILLIS, Université de Louvain, Belgique
Experts :	M. Jacques DEMONGEOT, Université de Grenoble
	M. Pierre-Alain JOSEPH, Université de Bordeaux (représentant du CNU)
	M ^{me} Isabelle LOUBINOUX, INSERM Toulouse (représentante des CSS INSERM)

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Jacques HAIECH

Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Helge AMTHOR, Université Versailles-St-Quentin (représentant de l'École Doctorale « MyoGrad »)

M. Fethi BEN OUEZDOU, Université Versailles-St-Quentin

M^{me} Marie-Joséphine LEROY-ZAMA, INSERM

M^{me} Marie-Pascale MARTEL, INSERM Paris 12 Créteil

M. Jean-Luc VAYSSIERE, Université Versailles-St-Quentin



1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

La création de l'unité « End-icap » résulte du regroupement des équipes d'accueil EA-4497 et EA-4501 (UVSQ), du rattachement à l'UFR des sciences de la santé de l'UVSQ depuis janvier 2013 de l'équipe « Biothérapies des Maladies Neuromusculaires » antérieurement établie à l'Institut de Myologie (UPMC) (UMR CNRS 7215), et du recrutement de deux chaires d'excellence HandiMedEx à l'initiative du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche dans le cadre des « Investissements d'Avenir - Instituts Hospitalo-Universitaires ».

Ce regroupement rassemble 49 statutaires.

Le laboratoire occupe 600 m² dans le nouveau bâtiment de l'UFR des sciences de la santé Simone Veil en 2012.

Équipe de direction

Le laboratoire est dirigé par le porteur du projet avec l'aide d'un conseil de pilotage qui se réunira mensuellement et qui comprend en plus du directeur les chefs d'équipes et les responsables des plates-formes techniques communes.

Nomenclature AERES

SVE1_LS1 Biologie moléculaire et structurale, biochimie

Effectifs de l'unité

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	13	13
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	14	16
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	16	16
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)		
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	4	4
TOTAL N1 à N6	47	49



Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	6	
Thèses soutenues		
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité		
Nombre d'HDR soutenues		
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	21	21

2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité

L'unité End-icap représente une chance pour la recherche française sur le handicap : par sa situation exceptionnelle, au centre d'un ensemble d'expertise et de moyens unique en France, rassemblant un hôpital spécialisé dans le handicap (Hôpital Raymond Poincaré de Garches), au recrutement et à la réputation uniques en Europe, deux universités proches (la tutelle UVSQ et Paris 11), avec de nombreuses grandes écoles prestigieuses en cours de rassemblement sur le plateau de Saclay, et enfin avec la présence proche de grands équipements d'imagerie (CEA) et d'informatique (INRIA futur Orsay et Méso-centre informatique d'Île de France sud). Les thématiques choisies permettent une complémentarité féconde et l'utilisation commune optimale de plates-formes techniques. Une politique de valorisation commune est prévue, permettant une recherche translationnelle efficace, unissant le site de Montigny, plus fondamental, au site de Garches, plus clinique. L'avis global est donc très favorable et l'unité End-icap devrait amplifier encore dans l'avenir sa visibilité, par une activité de publication et de brevets déjà très soutenue.

Points forts et possibilités liées au contexte

On peut noter les points forts suivants :

- réunion de trois équipes complémentaires, qui ont une unité de lieu et qui ont permis de rassembler des compétences uniques en France, par leur synergie et leur recrutement clinique, sur la thématique du handicap et de ses conséquences ;
- émergence d'une unité, avec la capacité de faire réellement de la médecine translationnelle (de la recherche fondamentale à la clinique) par un accès aux meilleures cohortes nationales dans leurs champs d'intérêt ;
- l'unité couvre un continuum allant de la molécule au malade en passant par les modèles animaux ;
- dynamique positive de synergie qui se met en place entre les trois équipes, synergie qui s'exprime à la fois dans la recherche et dans le développement et l'utilisation des plates-formes techniques communes ;
- existence des meilleures écoles d'ingénieurs dans l'environnement proche ;
- forte implication dans le transfert de technologie des trois équipes, avec la possibilité de mettre en place une stratégie de valorisation extrêmement dynamique ;
- le collège doctoral franco-allemand MYOGRAD est un facteur d'unité entre les trois équipes et une source d'étudiants de thèse en cotutelle.



Points faibles et risques liés au contexte

On peut noter les points faibles suivants :

- différences entre les trois équipes selon les critères. Possibilité d'amélioration pour chaque critère car chaque équipe va utiliser les bonnes pratiques et/ou l'excellence des équipes en avance ;
- politique de valorisation (brevets, création d'entreprise) à renforcer encore, ce qui devrait être rendu possible par l'installation prochaine d'une pépinière d'entreprises à Montigny.

Recommandations

Les recommandations du comité d'experts résultent de l'analyse des points forts et faibles ci-dessus :

- faire labelliser par le GIS IBISA les plateformes technologiques, de façon à pouvoir bénéficier d'un fléchage en aide humaine technique (Tech, AI et/ou IE) ;
- mettre en place un incubateur en étroite proximité avec l'unité, lié secondairement à une pépinière, voir à un hôtel d'entreprises ;
- profiter encore davantage de la présence, dans l'environnement immédiat, d'une excellente équipe de santé publique, collaborant déjà en épidémiologie, santé publique et évaluation médico-économique ;
- mettre en place un SAB (Scientific Advisory Board) avec la présence/implication des associations de patients handicapés ;
- concevoir une cellule (éventuellement virtuelle) permettant l'accueil des patients handicapés et leur éducation thérapeutique, par exemple en utilisant les techniques récentes d' « e-learning » et de « serious games » ;
- insérer des compétences permettant d'aborder la gestion des données, le challenge des « big data » (Rapprochement avec l'IMT-institut Mines-Telecoms), les méthodes modernes en épidémiologie moléculaire ;
- augmenter les liens avec la formation au niveau des masters en créant/participant à la mise en place de parcours-type transversaux permettant d'aller des sciences de l'ingénieur à la sociologie-santé ;
- profiter du voisinage des écoles d'ingénieurs pour recruter des candidats ingénieurs-médecins, futurs spécialistes du handicap ;
- explorer les possibilités d'associer sport et handicap en profitant de la proximité avec le nouveau vélodrome d'intérêt national et avec le club nautique d'intérêt départemental.



3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Les publications concernent des revues à fort impact, très bien classées dans les différentes disciplines dont relève l'unité End-icap. Nous noterons par exemple les classements suivants (réalisés sur les dernières publications des équipes constitutives de l'unité, en utilisant le site Internet Scientific Journal Rankings SJR (<http://www.scimagojr.com/journalrank.php>), qui classe, à l'intérieur de leur discipline, 20544 revues internationales, sur des critères de visibilité classiques). Ces classements montrent qu'un très fort pourcentage des revues choisies par l'unité est situé dans le premier quartile de leur discipline :

A - Pour l'équipe 1 :

- 1) Exp Gerontol (9/43, Aging) ;
- 2) Neuromuscul Disord (43/248, Neurology) ;
- 3) J Med Genet (30/237, Genetics) ;
- 4) EMBO Mol Med (4/102, Molecular Medicine) ;
- 5) Mol Ther (31/194, Molecular Biology) ;
- 6) Nucleic Acids Res (16/237, Genetics) ;
- 7) Hum Mutat (38/237, Genetics) ;
- 8) PLoS One (5/81, Multidisciplinary) ;
- 9) Nat Gen (1/237, Genetics) ;
- 10) FEBS J (48/283, Biochemistry) ;
- 11) Nat. Struct. Biol. & PNAS.

B - Pour l'équipe 2 :

- 1) Clin Neurophysiology (31/248, Neurology) ;
- 2) J Bone Joint Surg (3/156, Orthopedics and Sports Medicine) ;
- 3) Clin Biomechanics (29/156, Orthopedics and Sports Medicine) ;
- 4) Crit Care (4/58, Critical Care and Intensive care Medicine) ;
- 5) Crit Care Med (1/58, Critical Care and Intensive care Medicine) ;
- 6) Journal Rehab Medicine (33/156, Orthopedics and Sports Medicine) ;
- 7) Gait Posture (30/156, Orthopedics and Sports Medicine) ;
- 8) Sleep Medicine (18/97, Ophtalmology) ;
- 9) PLoS One (5/81, Multidisciplinary) ;
- 10) Eur J Pain (11/97, Anesthesiology and Pain Medicine) ;
- 11) AJRCCM (1^{er} avec IF 11) ;
- 12) Thorax (2^{ème}) ;
- 13) Trends Mol Med.



C - Pour l'équipe 3 :

- 1) Eur Urol (1/55, Urology) ;
- 2) J Urology (2/55, Urology) ;
- 3) British J Pharmacology(18/221, Pharmacology) ;
- 4) J Sexual Med (11/55, Urology) ;
- 5) Human Reprod (9/57, Developmental Biology) ;
- 6) Psychopharmacology (14/221, Pharmacology) ;
- 7) Neurobiol Aging (11/248, Neurology) ;
- 8) World J Urol (8/55, Urology) ;
- 9) Mult Scler (24/248, Neurology) ;
- 10) BMC NeuroI (61/248, Neurology).

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Le rayonnement académique est patent : les publications sont très visibles, comme nous l'avons noté ci-dessus et les invitations à des congrès très nombreuses (ERC - European Respiratory Congress ; EAU - European Association of Urology ; WMS - World Muscle Society ; ESGCT - European Society of Gene and Cell Therapy ; ASGT - American Society of Gene Therapy ; EMBO Conference ; Gordon Conference ; Cold Spring Harbor ; Neuromuscular-Disorders USA ; EMS - European Muscle Society ; Treat-NMD ; Assises de Génétique ; RNA-meeting EURASNET ; Myologie-AFM ; Clinigene-Nantes ; Société Française de Myologie ; ENMC - European Neuromuscular Center, etc.)

Par ailleurs, les travaux des trois équipes ont souvent été distingués et primés (Award du meilleur jeune investigateur de l'année ASGT et WMS Award of Excellence ESSM - European Society of Sexual Medicine, etc.)

Les membres de l'unité sont également responsables de nombreux projets de recherche collaboratifs, nationaux ou européens : par exemple, un des membres de l'unité récemment recruté a été coordinateur général du projet Européen HEVAR (Herpes virus Vectors Against Rotaviruses) (2007-2009).

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

L'activité passée en termes de brevets est très prometteuse (une vingtaine de brevets déposés), ainsi que le rapprochement avec la création de 3 entreprises privilégiées, avec lesquelles la collaboration devrait déboucher, après commercialisation, sur des licences génératrices de royalties. Certaines start-ups sont géographiquement éloignées, mais, si l'activité économique générée tient ses promesses, on peut raisonnablement envisager l'installation de filiales ou de « sisters companies » sur le site de Montigny, dans la pépinière ou hôtel prévus à cet effet.

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

Malgré l'éloignement entre les deux sites de l'unité, l'organisation du travail communautaire sur les plates-formes et les réunions fréquentes prévues de l'équipe de direction devraient combler aisément ce qui sera vécu comme une richesse (complémentarité du site clinique et du site fondamental, dans une optique de recherche translationnelle). La vie de l'unité sera rythmée par les réunions régulières du conseil de l'unité, dont la composition est harmonieuse et les missions précises, en particulier le suivi et la consultation concernant :

- la politique scientifique (choix des axes thématiques et projets scientifiques, recrutement, restructuration et composition des équipes, création et restructuration de plates-formes et services techniques, écriture des rapports d'activité, etc.) ;

- la politique budgétaire (affectation des moyens et gestion des ressources humaines, demandes budgétaires, suivi financier et analytique, la répartition des moyens alloués, recrutement, promotion et mobilité du personnel ITA, acquisition d'équipements lourds, affectation des locaux, etc.).



Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Les membres de l'unité sont impliqués dans de nombreuses formations de recherche au niveau national et au niveau européen : par exemple, un des chercheurs est un des coordinateurs/fondateurs du Collège Doctoral International MYOGRAD N°CDFA-06-11, dont les tutelles sont l'UPMC et la Free University Berlin, auxquelles l'UVSQ sera rattachée en 2014).

Plusieurs membres de l'unité participent en particulier à des modules d'enseignement de l'école d'été du Collège MYOGRAD et encadrent des étudiants en Master, école d'ingénieur et thèse de doctorat.

La participation des membres à des enseignements universitaires est donc très importante, notamment du fait du fort potentiel d'accueil de stagiaires et doctorants (plus de 15 HDR seront inscrits au profil de l'unité), provenant des Écoles Doctorales suivantes : Innovation Thérapeutique N°425 (Paris-Saclay, dont l'UVSQ fait partie) et Sciences Du Sport & Du Mouvement Humain N°456 (Paris-Saclay).

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet à 5 ans de l'unité est extrêmement prometteur, car les équipes actuelles sont au plus haut niveau dans leur spécialité et leur réunion au sein d'une même entité devrait engendrer des synergies certaines, potentialisant leur capacités de recherche et de valorisation et leur assurant une visibilité exceptionnelle sur le plan européen. Tant sur le plan clinique, où le recrutement de patients, unique en France, leur assure un quasi-monopole de la recherche de haut niveau sur le handicap, que sur le plan fondamental, où ils ont atteint un niveau très élevé de publication, les membres des 3 équipes devraient multiplier les interactions, au niveau des projets fondamentaux, des plates-formes techniques et des sites de valorisation, de manière à augmenter encore l'efficacité de la recherche translationnelle qu'ils pratiquent déjà très bien. En plus de la stratégie de recherche, très crédible et faisable, la stratégie de valorisation prévue devrait assurer rapidement à l'unité, compte tenu des investissements déjà importants, un retour en termes de licences des brevets déjà déposés et des brevets en préparation.

L'analyse des risques a été intelligemment conduite et, malgré la balance défavorable CDD/CDI et le contexte général non propice au capital-risque, tous les ingrédients d'une réussite médico-économique sont présents. Les tutelles locales ont d'ailleurs été, dans leur consultation, très optimistes et sont désireuses de soutenir très fortement l'unité dans l'avenir.

Les nombreuses collaborations internationales, en particulier avec les Allemands et les Suisses, c'est-à-dire dans un contexte européen proche, constituent un dernier facteur extrêmement positif, qui devrait, avec la dynamique puissante du site Paris-saclay, assurer définitivement l'avenir du projet à 5 ans, jugé extrêmement prometteur, de manière unanime, par le comité d'experts.



4 • Analyse équipe par équipe

Équipe 1 : Biothérapies des Maladies du Système Neuromusculaire

Nom du responsable : M. Luis GARCIA

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	1	2
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	1	3
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)		4
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	4	
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	4	4
TOTAL N1 à N6	10	13

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	4	
Thèses soutenues	2	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité		
Nombre d'HDR soutenues		
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	6

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Les recherches se situent à l'avant-plan de ce qui, aujourd'hui, semble la direction la plus prometteuse pour aboutir à un traitement génétique efficace de la myopathie de Duchenne : le saut de(s) exon(s) muté(s). L'équipe de M. Luis GARCIA a fait œuvre de pionnier dans cette approche. Sur les modèles animaux pertinents, la récupération de l'expression de dystrophine et les récupérations fonctionnelles qui s'en suivent sont hautement significatives et atteignent les niveaux qui sont visés pour la thérapie humaine.



L'utilisation de vecteurs viraux entraîne des réponses immunologiques qui compromettent à long terme l'efficacité de la thérapie génique, si des injections répétées sont nécessaires. L'équipe a développé deux nouveaux outils : un vecteur plasmide non-viral (CELiD, à l'étude) et un oligonucléotide (AON) antisens, le tricyclo-DNA (développé avec l'Université de Berne, cfr ci-dessous). Les résultats déjà obtenus avec le tricyclo-DNA démontrent une supériorité très importante par rapport aux autres AON étudiés ailleurs, tant pour le saut d'exon, l'expression de la dystrophine et la récupération fonctionnelle. C'est une avancée originale et importante.

L'équipe a développé un axe de recherche visant à comprendre les phénomènes d'atrophie et de métaplasie graisseuse qui affectent les patients Duchenne dans la seconde et troisième décennie de leur vie. Ils s'agit de récolter des informations essentielles pour élaborer un futur programme d'applications cliniques sur ces patients, approches qui combinent ré-expression de la dystrophine et sauvegarde des fibres musculaires restantes.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Dans la période 2008-2013, l'équipe a publié 134 articles, avec un IF moyen de 5.3 ± 4.7 , avec 9 publications dans les journaux du « top 5 % ». Dépôts de 10 brevets (dont 6 aux USA)

L'équipe possède un vaste réseau de collaborations locales, nationales et internationales (Allemagne, Angleterre, USA, etc.), ainsi que le support financier d'associations de parents d'enfants malades.

Le programme MYOGRAD du Collège Doctoral Franco-Allemand permet à l'équipe d'échanger des jeunes chercheurs français et allemands désirant travailler sur les maladies musculaires. Il y a 4 étudiants en thèses inscrits à l'UVSQ avec deux thèses en co-tutelle. Ceci est d'autant plus important que la myologie est une spécialité toute neuve dans le cursus médical.

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

En partenariat avec l'Université de Berne, l'équipe a fondé une entreprise pour la production des tricyclo-DNA (brevet déposé). L'accès à cette molécule est, actuellement, une exclusivité de l'équipe. Des dispositions contractuelles ont été prises pour éviter un éventuel rachat par une firme étrangère au projet. Ces dispositions démontrent que la préoccupation sociétale fait partie des objectifs de l'équipe

La création d'une autre entreprise est en gestation pour le développement du plasmide cyclique CELiD.

Appréciation sur l'organisation et la vie de l'équipe

L'accès aux plateformes techniques communes à l'unité se fait de façon tout à fait satisfaisante.

La taille de l'équipe ne justifie pas une organisation particulière.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Les membres de l'équipe mettent en évidence les très bonnes interactions lors des participations aux échanges scientifiques intra muros

La politique de formation se faisant au niveau de l'unité, ce critère n'est pas renseigné spécifiquement par équipe.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet de recherche de l'équipe 1 s'articule autour de trois axes, le développement de nouveaux vecteurs de la famille AAV, l'exploration de nouvelles approches thérapeutiques par modulation des ARN messagers en utilisant des tricyclo-ADNs et des approches thérapeutiques fondées sur le remodelage du tissu musculaire en comprenant les phénomènes cellulaires et moléculaires sous-jacent à la plasticité musculaire.

Le projet est en plein essor et les résultats déjà obtenus en expérimentation pré-clinique font prévoir le début d'applications cliniques dans les 2-3 ans.



Les outils développés permettront l'application de la thérapie génique à d'autres affections que la myopathie de Duchenne : Amyotrophie spinale et maladie de Pompe. Cet élargissement se situera dans la cohérence globale du projet. Les relations avec les cliniciens de l'hôpital Poincaré seront très importantes pour ces développements.

Les interactions avec l'équipe 2 permettront une articulation efficace entre recherches fondamentales et cliniques. En effet, l'équipe 2 est le maillon qui permet d'assurer un continuum allant de la recherche fondamentale à la recherche clinique.

Conclusion

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

Développement d'outils hautement performant de thérapie génique par saut d'exon.

Expertise large (locale et en collaboration) pour l'évaluation de l'efficacité pré-clinique, et plus tard, clinique en collaboration avec l'Equipe 2.

Interactions avec les cliniciens spécialistes des maladies neuro-musculaire (hôpital Poincaré) permettant, à terme, l'obtention de preuves de concepts et le démarrage des phases d'études cliniques.

▪ *Points faibles et risques liés au contexte :*

Le coût extrêmement élevé (en 2014) de la synthèse des tricyclo-DNA risque d'être un facteur très limitant dans les études de toxicité sur gros animaux (chiens, primates).

▪ *Recommandations :*

Examiner la possibilité d'avoir un troisième pays européen comme partenaire du programme MYOGRAD. Ceci permettrait d'avoir accès au Programme Erasmus.



Équipe 2 : Thérapeutiques Innovantes et Technologies Appliquées aux Troubles Neuromoteurs

Nom du responsable : M. Frédéric LOFASO et M. Marcel BONAY

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	8	8
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés		
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	7	4
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		1
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)		
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)		2
TOTAL N1 à N6	15	15

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	9	
Thèses soutenues	4	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité		
Nombre d'HDR soutenues	3	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	8	9

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe développe une recherche diagnostique et thérapeutique dans le domaine du handicap moteur développé autour de l'hôpital Raymond Poincaré avec le soutien de la fondation Garches, en relation étroite avec le centre d'innovation technologique (CIC-IT).

Le projet scientifique de l'équipe se fédère autour d'une activité transversale centrée sur les thérapeutiques innovantes, les technologies appliquées aux troubles neuromoteurs et aux complications de la déficience motrice. L'activité de l'équipe est basée sur la conception et le développement de stratégies thérapeutiques des complications de la déficience motrice en particulier dans l'insuffisance respiratoire/ventilation et les paraostéarthropathies.



Le dossier écrit était de qualité moyenne mais la présentation orale a permis de bien clarifier l'organisation de l'équipe.

L'équipe a deux axes principaux portés essentiellement par deux personnes :

- Le premier axe : « Thérapeutiques de la déficience motrice » rassemble :

1. les lésions médullaires et phénomènes inflammatoires associés ;
2. les lésions médullaires, la plasticité cortico-spinale ;
3. les paraostéoarthropathies (POA).

Faits marquants :

1. Dans les maladies respiratoires, l'équipe a montré que le stress oxydant et la voie de signalisation Nrf2/Keap1 ont un rôle essentiel dans la physiopathologie de nombreuses pathologies respiratoires aiguës et chroniques. Des dysfonctions de l'axe Nrf2/Keap1 ont été démontrées permettant d'établir de nouvelles cibles thérapeutiques. Dans le cas de lésion spinale cervicale partielle, une restauration de l'activité respiratoire et locomotrice a été obtenue grâce à des hypoxies intermittentes. La démonstration de l'efficacité clinique de cette nouvelle approche chez des patients paraplégiques en collaboration avec le Rehabilitation Institute of Chicago est un premier pas fondamental vers son développement dans le cas d'autres pathologies.

2. La plus grande série de patients PAO publiée au monde.

- Le deuxième axe : « Évaluation du handicap neuromusculaire et prises en charge cliniques et technologiques ». Il se divise en deux thèmes :

1. une recherche technologique à visée thérapeutique ;
2. des outils d'évaluations adaptés.

Le premier thème traite de l'amélioration de la ventilation mécanique, de l'amélioration de la communication et de l'interaction sociale, de l'amélioration de la locomotion.

Le deuxième thème traite de l'exploration de la mécanique respiratoire, d'exploration non invasive du diaphragme, d'évaluation des activités motrices en milieu écologique (locomotion, fauteuil roulant).

Un fait marquant est la mise au point d'une nouvelle technique de mesure des volumes pulmonaires mobilisables (pléthysmographie-opto-électronique).

Les publications sont de très bon niveau avec 188 publications dans des revues à comité de lecture dont 8 avec IF>8 et dans les meilleurs journaux de la spécialité : J Physiol, J Neurosci, Trends Mol Med, Am J Resp Crit Care Med (première revue du domaine), Crit Care Med, cité 33 fois (première revue du domaine), Thorax (deuxième revue du domaine) cité 68 fois, Antioxyd Redox Signal, meilleures revues dans le top 15 dans leur disciplines (Scientific Journal Ranking).

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'équipe a opéré une bonne montée en puissance au cours de la période avec l'obtention d'un « IHU prometteur » par le porteur de l'équipe, HandiMedEx. Elle est incontournable en France pour la recherche et la valorisation des dispositifs médicaux liés au handicap.

Elle est intégrée dans l'hôpital Raymond Poincaré qui a acquis dans ce domaine une expertise et une notoriété internationale.

La thématique "handicap et maladies neuro-musculaires", est unique en France et l'hôpital de Garches, par son large recrutement de patients, par l'implication active des associations de malades, l'AFM (myopathies) et l'ADEP (troubles ventilatoires chez les poliomyélitiques) notamment, et par la compétence de ses personnels cliniques, techniques et scientifiques, est parfaitement adapté à la R&D sur cette thématique.

L'expertise clinique, dans le domaine du handicap, est indiscutable, en raison du caractère référent de l'hôpital de Garches dans le domaine.



L'équipe a su attiré de jeunes chercheurs brillants, un lauréat d'une Chaire d'Excellence junior RBUCE-UP, Research Associate (jusqu'en juin 2012) dans un laboratoire renommé aux USA et qui a eu un prix de recherche Carolyn tumSuden.

Les membres de l'équipe participent à des rapports d'expertise (AFSAPS, HAS, Geneva Round Table, etc.) : un membre de l'équipe est membre du groupe de travail de l'AFSSAPS qui a permis d'établir les recommandations nationales (2009) sur la prise en charge pharmacologique de la spasticité.

L'équipe a de bonnes collaborations nationales. Les collaborations internationales sont peu nombreuses (Australie, USA) et pourraient être développées. Le rayonnement est donc excellent.

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

Les relations avec l'industrie existent de longue date, matérialisées par 5 brevets, des contrats et partenariats avec diverses entreprises. Des liens existent avec diverses grandes industries. La mise en place d'une cellule de valorisation pour l'organisation des partenariats industriels et le dépôt de brevets est très efficace et doit se poursuivre.

L'équipe est en lien avec Inserm-transfert pour le Nrf2 et la TMS.

Les membres de l'équipe sont PI de 5 PHRC. Il existe de nombreux financements d'associations de malades.

L'équipe est visible dans la presse. La dissémination des résultats scientifiques et de la place de la personne handicapée est réussie (sites internet, participation à des émissions de radio et TV, etc.).

En conclusion, la valorisation peut être notée excellente.

Appréciation sur l'organisation et la vie de l'équipe

La taille de l'équipe ne justifie pas une organisation particulière. C'est l'organisation de l'unité qui permet de mettre en synergie et en continuité l'équipe 2 avec les autres équipes de l'unité.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Il a été mis en place un Collège doctoral Paris/Berlin qui permet le recrutement de thésards, en plus de STAPS, et des écoles paramédicales. 5 thèses ont été soutenues, 8 sont en cours, 20 M2R ont été encadrés.

Un des membres de l'équipe est responsable de l'UE 2.3 S2 Santé, maladie, handicap et accident de la vie au sein des 8 IFSI liées à l'UVSQ. Un des chefs de l'équipe est responsable de l'UE 2.2.S1 : Cycles de la vie et grandes fonctions.

La formation par la recherche peut être qualifiée d'excellente.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet à 5 ans s'articule autour de deux axes, le développement de thérapeutiques de la déficience motrice et la prise en charge clinique et technologique du handicap neuromusculaire. Un des projets est d'améliorer la ventilation mécanique des malades (projet réalisé avec un partenaire industriel). Un autre projet consiste à améliorer la communication et l'interaction sociale des malades. Un troisième projet consiste à améliorer les technologies facilitant la locomotion et la préhension des malades. Finalement, l'équipe a pour projet de développer des outils d'exploration de la mécanique respiratoire de manière non invasive ainsi que l'exploration de la locomotion des malades en milieu écologique.

L'équipe présente un bon équilibre entre des recherches fondamentales, précliniques, cliniques et technologiques.

Il existe une bonne synergie de l'équipe avec le CIC-IT et le reste de l'unité de recherche qui regroupera toutes les équipes locales autour du handicap.

Les nombreux financements et les objectifs annoncés rendent le projet tout à fait faisable.

Le projet pourrait être plus ambitieux et peut être qualifié de très bon.



Conclusion

- *Points forts et possibilités liées au contexte :*

Il existe une réelle synergie de l'équipe avec le CIC-IT autour du handicap. Cette spécificité, déjà ancienne, rend le projet très faisable. L'implantation dans le nouveau bâtiment dédié va renforcer son attractivité et sa crédibilité auprès des divers partenaires. L'interaction entre cliniciens et fundamentalistes ayant recours aux modèles animaux est fructueuse.

- *Points faibles et risques liés au contexte :*

L'hôpital Poincaré est à quelques kilomètres du laboratoire, mais la synergie semble opérer.

- *Recommandations :*

Afin de maintenir l'excellente dynamique mise en place lors de ce quinquennat, il serait opportun de définir des projets plus originaux et plus ambitieux.

Les liens internationaux, peu présents aujourd'hui, devraient pouvoir être étendus progressivement pour améliorer la visibilité et l'attractivité.



Équipe 3 : Biothérapie et Pharmacologie des Dysfonctions Urogénito-sexuelles d'origine Neurologique

Nom du responsable : M. François GIULIANO et M. Alberto EPSTEIN

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	3	3
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	1	
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	2	
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, Visiteurs, etc.)	7	8
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	8	9
TOTAL N1 à N6	21	20

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	1	
Thèses soutenues	1	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité		
Nombre d'HDR soutenues	2	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	6	6

• Appréciations détaillées

L'équipe est focalisée sur le domaine très spécialisé des troubles génito-urinaires consécutifs à des traumatismes chirurgicaux ou accidentels. Son expertise dans ce domaine est déjà internationalement très bien établie.

Cinq faits marquants se détachent de la période d'activité 2008-2013 :

- évaluation préclinique de la dapoxétine aboutissant à la 1^{er} thérapeutique pharmacologique de l'éjaculation prématurée ;
- caractérisation fonctionnelle du générateur spinal d'éjaculation ;
- preuve de concept d'associations pharmacologiques (activation de la guanylate cyclase + inhibition de la phosphodiesterase type 5) dans la dysfonction érectile (Etude clinique de Phase II en cours) ;



- l'analyse physio-pathologique des troubles vésicaux neurologiques ;
- nouvelle méthode de production de vecteurs viraux herpétiques non pathogène en vue d'applications de thérapies géniques, à utiliser dans les projets présentés (vessie neurologique).

Impact scientifique:

Les travaux de cette période ont abouti à 170 publications, dont 31 avec un IF >10, ce en qui fait plus de 5 par an avec ce haut IF.

Conclusion :

L'expertise de l'équipe est internationalement reconnue tant pour l'originalité de sa recherche, que pour sa remarquable productivité.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Les membres seniors de l'équipe font partie de nombreux bureaux et/ou conseils scientifiques de sociétés scientifiques de la spécialité y compris les « editorials boards » de journaux importants.

Deux colloques internationaux ont été organisés.

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

L'impact social des projets de recherche est, à terme, extrêmement important, tant pour les patients que pour la Sécurité Sociale.

5 brevets ont été déposés. Ils concernent tant la pharmacologie que la production de vecteurs viraux.

Un des responsables de l'équipe a organisé 2 colloques et écoles internationales sur la théorie et les applications des vecteurs viraux en thérapie génique (International School on HSV-1 vectors. Pasteur Institute Montevideo, Uruguay en Avril 2008 et Second Franco-Argentinean Symposium in Neurosciences. School of Medicine, University of Buenos Aires, Argentine en Avril 2012).

Appréciation sur l'organisation et la vie de l'équipe

L'accès aux plateformes techniques communes à l'unité se fait de façon tout à fait satisfaisante.

La taille de l'équipe ne justifie pas une organisation particulière.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Les membres de l'équipe mettent en évidence les très bonnes interactions lors des participations aux échanges scientifiques intra muros. La politique de formation se fait au niveau de l'unité.

L'équipe 3 a été affiliée, pour la période évaluée, à l'École Doctorale ED n°423-GAO « Des Génomes aux Organismes », co-accréditée par l'UVSQ et l'UEVE. Elle regroupe 6 HDR. 3 étudiants en thèse et 3 étudiants en Master 2 ont été accueillis, certains médecins, d'autres scientifiques de formation. Elle a également accueilli des stagiaires d'écoles d'ingénieurs et des techniciens en formation. Deux membres de l'équipe sont responsables d'un module au sein du M2 Recherche handicap neurologique & complications génito-sexuelles.

Pour la période à venir, l'équipe sera inscrite dans l'ED n°425 « Innovation Thérapeutique », rattachée au campus Paris-Saclay.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet à cinq ans s'adressera à deux thématiques dont l'équipe a déjà une expertise de haut niveau et occupe une position de « world top leader » selon le comité d'experts qui a pris l'avis d'experts extérieurs :

1. les dysfonctionnement vésicaux, la « vessie neurologique ». Suite fréquente d'une intervention chirurgicale trop traumatique (pour cancer, p.ex.), les complications sont la cause de fréquentes réhospitalisations avec problèmes infectieux, insuffisance rénale, complications répondant mal aux agents pharmacologiques usuels.



L'équipe propose une approche tout à fait originale visant à (1°) définir les composantes nerveuses impliquées dans la régulation de la contraction vésicale et (2°) à réaliser une déafférentation moléculaire par thérapie génique, grâce au développement de vecteurs neurotropes visant des neuro-transmetteurs parfaitement identifiés. Cette approche, tout à fait originale, vise une sélectivité de cible, tant dans sa localisation que dans son fonctionnement, et que les outils pharmacologiques actuels sont incapables d'obtenir. Ce projet sera porté par un des responsables d'équipe.

2. étude multidisciplinaire de Générateur spinal d'éjaculation. Un des effets de la lésion médullaire post-traumatique est l'absence d'éjaculation. Etant donné que les patients présentant ces lésions spinales sont très souvent des hommes jeunes, cette absence d'éjaculation compromet gravement un éventuel projet parental. L'équipe de M. François GIULIANO a découvert l'existence d'un générateur spinal (région lombaire L2-L5) contrôlant l'éjaculation et en a réalisé une étude méthodique plurifactorielle comprenant l'anatomie l'histologie, l'imagerie 3D, la biologie moléculaire et la pharmacologie. L'équipe dispose donc d'une connaissance et d'une expertise unique pour mettre en œuvre le projet présenté :

Le but du projet est d'abaisser le seuil de réponse du générateur par (1°) des outils pharmacologiques (à tester d'abord sur des rats et des primates spinolésés) ainsi que par (2°) une approche génomique visant la régulation de la synthèse des neurotransmetteurs impliqués.

On remarquera que les deux volets du projet à 5 ans auront de nombreuses interactions par le biais des approches de pharmacologie génomique, résultat de la collaboration étroite entre un membre de l'équipe spécialisé en andrologie et un autre membre spécialiste de vecteurs génomiques à visées neurotropes. Les interactions avec les approches de thérapie génique développées par l'équipe 1 sont évidentes et seront exploitées. La faisabilité du projet ne fait aucun doute.

Conclusion

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

La parfaite connaissance de la physiopathologie des troubles étudiés doit, à terme, conduire à des approches thérapeutiques innovantes par leur efficacité et leur spécificité.

Projet parfaitement ciblé.

Etablissement de partenariats industriels focalisés sur les troubles uro-génitaux (PELVIPHARM, spinoff de l'INRA), assurance de financement.

Dans le cadre général de l'unité « End-icap », cette équipe a tout à fait sa place.

▪ *Points faibles et risques liés au contexte :*

Pas de points faibles majeurs.

• *Recommandations :*

Le recrutement de jeunes médecins, spécialisés en urologie, serait très souhaitable pour les développements cliniques attendus, cependant, ce recrutement s'avère très difficile (point faible lié au contexte de la pratique urologique qui est focalisée sur les affections prostatiques bénignes et cancéreuses).



5 • Déroulement de la visite

Date de la visite

Début : 12 février 2014 à 08h30

Fin : 12 février 2014 à 18h30

Lieu de la visite

Institution : UFR des Sciences de la santé Simone Veil

Adresse : 2 Avenue de la source de la Bièvre
78180 Montigny-le-Bretonneux

Déroulement ou programme de visite

08h30-09h00	Huis clos - Présentation de l'AERES au comité d'experts par le Délégué Scientifique de l'agence (DS)
09h00-09h15	Devant l'unité, présentation du comité d'experts et présentation de l'AERES par le DS
09h15-10h00	M. Luis GARCIA - présentation de l'unité, bilan et projet
10h-10h15	Pause

Audition des équipes (bilan & projet)

10h15-11h00	M. Luis GARCIA Équipe 1 : Biothérapies des Maladies du Système Neuromusculaire
11h00-11h45	M. Frédéric LOFASO et M. Marcel BONAY Équipe 2 : Thérapeutiques Innovantes et Technologies Appliquées aux troubles Neuromoteurs
11h45-12h30	M. François GIULIANO et M. Alberto EPSTEIN Équipe 3 : Biothérapie & Pharmacologie des Dysfonctions Urogénito-sexuelles d'origine Neurologique
12h40	Visite des locaux et plateformes (2 ^{ème} et 3 ^{ème} étages)
13h00-14h00	Déjeuner de travail

Sessions rencontres avec le personnel permanent et non permanent

(Le comité d'experts se répartit en trois sous-groupes - sans les tutelles, ni la direction ni les responsables d'équipes)

14h00-14h15	M. Helge AMTHOR Rencontre avec le représentant UVSQ de l'École Doctorale (franco-allemande) « MyoGrad » <i>Auditoire : membres du comité d'experts, DS et représentants des tutelles</i>
14h15-14h45	1) Rencontre avec les ITA titulaires, CDD <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i> 2) Rencontre avec les doctorants et post-doctorants et/ou CDD « chercheurs », Ingénieurs <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i>



	3) Rencontre avec les chercheurs et enseignants chercheurs titulaires. <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i>
14h45-15h00	pause
15h00-15h45	Rencontre avec les représentants de la tutelle <i>Auditoire : membres du comité d'experts, DS et représentants des tutelles</i>
15h45-16h15	Rencontre avec la direction de l'unité <i>Auditoire : membres du comité d'experts, DS et directeur et chefs d'équipes</i>
16h30-18h30	Réunion du comité d'experts à huis clos <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i>

Points particuliers à mentionner

Le présent rapport a été rédigé et validé dans sa rédaction définitive par les membres du comité d'experts, à l'exception de M. Pierre-Alain JOSEPH.

Pour le Comité

Jean-Marie Gillis, Président



6 • Observations générales des tutelles



Versailles, le mercredi 7 mai 2014

Le président de l'Université de Versailles
Saint-Quentin-en-Yvelines

à

Dossier suivi par :
Christian Delporte,
Vice-Président du conseil scientifique chargé de la
recherche et du développement scientifique
Réf : JLV/CD/MC/DREDDVal 14-170

Monsieur Didier Houssin
Président
Agence dévaluation de la Recherche et de
l'enseignement supérieur
20 rue Vivienne - 75002 PARIS

Réf. : [S2PUR150008415 - Handicap Neuromusculaire : Physiopathologie,
Biothérapie et Pharmacologie appliquées - 0781944P](#)

Objet : Evaluation des unités de recherche : Volet Observations de portée générale

Monsieur le Président,

Nous avons pris connaissance avec le plus grand intérêt du rapport de l'AERES concernant la demande de création de l'unité mixte de recherche dénommée « **End-ICAP** », portée par M. Luis Garcia.

Nous remercions l'AERES et le comité pour l'efficacité et la qualité de leur travail d'analyse et nous nous félicitons de cette évaluation. Le directeur d'unité et ses équipes ne manqueront pas de mettre en œuvre les recommandations constructives émises dans ce rapport avec le soutien de leurs tutelles et dans le contexte Paris-Saclay pour la période 2015-2019.

Nous vous adressons ci-joint la réponse du porteur de ce projet formulée au regard du rapport de l'AERES.

Nous vous prions de croire, Monsieur le Président, à l'expression de nos cordiales salutations.

Jean-Luc Vayssières
Professeur des universités



REPONSES au Rapport d'Evaluation du projet de création de l'entité de recherche ENDICAP

Evolution of neuromuscular diseases - innovative concepts and practices

Handicap Neuromusculaire : Physiopathologie, Biothérapie et Pharmacologie appliquées

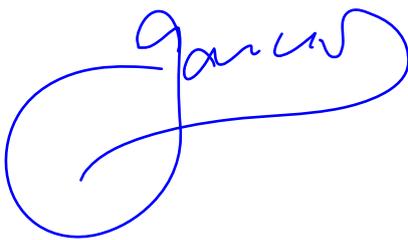
Référence : E2015-EV-07811944P-S2PUR150008415-005575-RT

Montigny-le-Bretonneux, le 24 avril 2014-04-24

Nous tenons avant tout à remercier le comité AERES pour son investissement dans l'évaluation de notre projet de création d'une nouvelle unité de recherche dédiée aux handicaps neuromusculaires et complications motrices des lésions médullaires.

Le rapport du comité d'évaluation de l'AERES a été examiné par les chefs d'équipes de la future entité ENDICAP. Il met en avant la forte cohérence du projet d'unité, servi par trois équipes complémentaires jugées excellentes dans leurs domaines d'expertises respectifs.

L'appréciation du comité est extrêmement positive et nous n'avons pas de commentaires particuliers à ajouter si ce n'est que nous tâcherons autant que possible de suivre ses recommandations afin de renforcer nos atouts et pallier aux risques liés au contexte.



Luis GARCIA
Futur Directeur