

Ancien nom : Développement et pathologie du tissu musculaire. Nouveau nom probable (non encore définitif) : Pathophysiologie animale et biothérapies des maladies du muscle et du système nerveux

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Ancien nom : Développement et pathologie du tissu musculaire. Nouveau nom probable (non encore définitif) : Pathophysiologie animale et biothérapies des maladies du muscle et du système nerveux. 2011, ONIRIS - École nationale vétérinaire, agroalimentaire et de l'alimentation, Nantes Atlantique, Institut national de la recherche agronomique - INRA. hceres-02035115

HAL Id: hceres-02035115

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02035115>

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 :

Développement et Pathologie du Tissu Musculaire
(DPTM)

sous tutelle des
établissements et organismes :

ONIRIS Nantes

INRA

Janvier 2011



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Développement et Pathologie du Tissu Musculaire
(DPTM)

sous tutelle des
établissements et organismes :

ONIRIS Nantes

INRA

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Janvier 2011



Unité

Nom de l'unité : Développement et Pathologie du Tissu Musculaire (DPTM)

Label demandé : UMR_A INRA

N° si renouvellement : UMR_A 703

Nom du directeur : Mme Marie-Anne COLLE

Membres du comité d'experts

Président :

Mr. Marc Fiszman, France

Experts :

Mr. Romain GHERARDI, INSERM, France

Mr. Roland POCHE, Université Libre de Bruxelles, Belgique

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

Mr. Jacques Haiech

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

Mr. Thierry PINEAU, INRA

Mr. Alain CHAUVIN, ONIRIS



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La visite de l'unité « Développement et pathologie du tissu musculaire » s'est déroulée le mercredi 12 janvier 2011 à Nantes. Après une rapide présentation des missions de l'AERES et du rôle du comité par le délégué de l'AERES dans une réunion à huis clos du comité, le comité de visite a commencé ses travaux.

Après une présentation de l'unité par le précédent directeur (suspendu de ses fonctions depuis mai 2010), les auditions se sont poursuivies avec des présentations scientifiques sur la plateforme APEX d'anatomo-pathologie et sur les deux axes développés par l'unité : thérapie génique dans le système nerveux central et maladie de DUCHENNE.

Les présentations ont été faites devant l'ensemble des membres de l'unité.

Après une pause-déjeuner, le comité a successivement rencontré les doctorants, les IATOS, et les représentants des tutelles. Le comité s'est ensuite réuni à huis clos de 15h à 16h45.

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

Cette unité est issue d'un laboratoire INRA créé dans les années 1980. L'unité est en adéquation avec l'équipe pédagogique de l'école vétérinaire (Anatomie Pathologique). L'unité est maintenant une unité mixte INRA/ONIRIS. ONIRIS résulte de la fusion de l'École vétérinaire et de l'ENITIAA (École Nationale d'Ingénieurs des Techniques des Industries Agro-Alimentaires) pour donner l'École nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes-Atlantique. Cette école se situe sur deux sites, le site de la Chantrerie et le site de la Géraudière. L'unité est localisée sur le site de la Chantrerie.

L'unité développe deux axes de recherche (un axe sur la thérapie génique dans le système nerveux central et un axe sur la thérapie cellulaire et génique de la myopathie de Duchenne) ainsi que la gestion d'une plate-forme d'anatomo-pathologie (APEX).

Au cours des quatre dernières années, l'unité a fait progresser sa production scientifique tant en quantité (54 versus 37 papiers publiés entre 2002 et 2006) qu'en qualité (IF moyen en augmentation de 2-3 à 4-5 en moyenne).

L'unité a une forte implication en enseignement tant à l'école vétérinaire, qu'en formation continue mais aussi en master et licence.

En terme de transfert technologique, l'unité a développé des relations avec deux compagnies de biotechnologie (Maco Pharma et DBV Technologie).

L'unité a développé de nombreuses collaborations avec des unités INSERM et des équipes hospitalières, mais uniquement localisées soit dans la région de Nantes soit à Paris. Une collaboration privilégiée existe avec l'UMR 649 en Thérapie Génique.

L'unité a un budget de fonctionnement de l'ordre de 200 Keuros/an avec une implication forte de l'AFM comme bailleur de fonds.

- Equipe de Direction :

L'équipe de direction est constituée par la directrice et une direction adjointe qui sont respectivement Maître de Conférences et chargé de recherche à l'INRA.



- Effectifs de l'unité :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	3	3
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1	1
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.7 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)	6	6
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	5	4
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaires 2.8 et 2.9 du dossier de l'unité)	4	2
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	3

2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global sur l'unité:

Une analyse du rapport de la dernière évaluation quadriennale fait apparaître un effort de structuration avec la mise en place de deux axes de recherche : un axe muscle et un axe cerveau. En association avec ces axes de recherche, l'unité a mis en place une plateforme d'expertise en anatomopathologie animale.

On note également une amélioration significative de la production scientifique, tant en nombre qu'en qualité.

Les travaux présentés sont en général de très bonne qualité avec une originalité qui est le fruit d'une parfaite maîtrise de modèles animaux. L'équipe a su mettre à profit cette compétence et appliquer avec bonheur un transfert vers des applications allant du fondamental (identification et caractérisation de précurseurs musculaires, les MuStem cells) à la biothérapie (élaboration de produits thérapeutiques).

- Points forts et opportunités :

- Disponibilité et expertise anatomo-pathologique
- Excellente maîtrise de nombreux modèles animaux allant des rongeurs aux primates non humains en passant par le chien et le chat. Ces modèles étant choisis en fonction de leur pertinence par rapport à la pathologie concernée.
- Dynamisme et jeunesse des membres de l'unité.

- Points à améliorer et risques :

- Approfondir les réseaux tant d'un point de vue scientifique que d'un point de vue d'intégration dans le cadre européen ;
- L'absence de stagiaires post-doctorants est une faiblesse qui doit être corrigée ;
- L'axe de recherche « muscle » est plus faible tant par la quantité que par la qualité des publications ;



- Peu d'interaction avec l'industrie pharmaceutique ;
- Risque de dispersion du fait du succès de la plate-forme d'anatomo-pathologie APEX ;
- La gouvernance doit évoluer.

- **Recommandations:**

- Veiller à rester dans le domaine de la recherche translationnelle (recherche préclinique) sans chercher à empiéter avec le domaine de l'essai clinique ;
- Essayer d'augmenter la masse critique de l'unité, en particulier en terme de chercheurs.

- **Données de production :**

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	4
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	10
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	4/4
A4 : Nombre d'HDR soutenues	2
A5 : Nombre de thèses soutenues	3

3 • **Appréciations détaillées :**

- **Appréciation sur le bilan scientifique de l'unité**

Les recherches développées dans cette unité concernent le développement de stratégies de thérapie génique et cellulaire appliquées au SNC et au muscle strié. L'axe de thérapie génique appliquée au SNC s'intéresse aux pathologies du stockage des activités enzymatiques lysosomiales telles que les mucopolysaccharidoses de types I et IIIB et la leucodystrophie metachromatique (MLD). Cette recherche est d'une très grande pertinence et répond à un besoin urgent puisqu'il s'agit de pathologies très délétères et pour lesquelles il n'existe pas d'approches thérapeutiques efficaces. La directrice a su développer une recherche préclinique de très bonne qualité scientifique. Les résultats obtenus qui montrent l'efficacité en terme de distribution du vecteur viral et d'efficacité thérapeutique sont encourageants et pourraient laisser espérer le développement d'un essai clinique.

L'axe des stratégies thérapeutiques appliquées au muscle s'intéresse aux thérapies par transfert de cellules pour les myopathies sévères du type myopathie de Duchenne de Boulogne (DMD). L'originalité du programme présenté est fondée sur l'utilisation d'une cellule souche originale, appelée MuStem, son mode de distribution et la pertinence du modèle animal sur lequel la stratégie est employée.

La cellule MuStem a été isolée du muscle canin par l'équipe sur la base de ses propriétés différentielles d'adhésion et de son potentiel prolifératif élevé. Cette cellule a été injectée par voie intra vasculaire chez le chien GRMD, modèle canin très pertinent de la DMD.

Des résultats très encourageants, obtenus sur 3 chiens, montrent notamment une amélioration fonctionnelle nette en dépit d'une réexpression modérée de la dystrophine par les fibres musculaires.

Parallèlement à ces recherches, l'unité a développé une plateforme d'expertise anatomopathologique (APEX) qui, à côté d'une activité traditionnelle, s'est également impliquée, avec divers partenaires, dans le développement d'une recherche originale concernant des pathologies émergentes telles que les infections par le virus du



Chikungunya ou le virus influenza de type H5N1. C'est ainsi que, dans les infections à Chikungunya, un rôle majeur des macrophages a pu être mis en évidence.

Depuis le 1er janvier 2006, l'unité a publié plus d'une cinquantaine de publications dont une quinzaine dans des revues à haut facteur d'impact telles que *Annals of Neurology*, *Molecular Genetic Metabolism*, *Molecular Therapy*, *Human Gene Therapy*, *Human Molecular Genetic*, *J. Clin. Invest* ou *J. Virol*. La très grande majorité de ces publications concerne l'axe de recherche en thérapie génique appliquée au SNC ainsi que l'activité de la plateforme d'expertise en anatomopathologie animale. On peut regretter que, dans le même temps, l'axe de recherche consacré au muscle n'aura contribué qu'à 9 publications dont 3 pour lesquelles le premier auteur est un membre de l'unité.

Dans le même temps, des membres de l'unité ont réalisé un nombre important de présentations à l'occasion de congrès aussi bien dans un contexte international et national.

Un total de 3 thèses ont été soutenues au cours des 5 dernières années.

L'unité est impliquée dans de nombreuses collaborations technologiques et intellectuelles que ce soit à l'échelon local et national. Ces collaborations reposent sur les expertises que l'unité a su développer et la qualité de ces collaborations est attestée par le nombre, la qualité et la diversité des domaines des publications auxquelles des membres de l'unité sont associés.

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

Malgré une montée en puissance évidente depuis la dernière évaluation quadriennale, le rayonnement international de l'unité reste modeste et essentiellement limité au monde médical. Un effort doit être entrepris pour étendre le rayonnement.

En accord avec le constat du faible rayonnement de l'unité, on constate l'absence de post-doctorants qu'ils soient nationaux ou étrangers.

Pour l'instant les financements sont essentiellement obtenus auprès de l'Association Française contre les Myopathies (AFM). Un effort devra être entrepris pour répondre à des appels d'offre internationaux. Par contre, il est vraisemblable que l'unité occupe une place importante dans le « pôle santé » régional.

Les collaborations avec des laboratoires étrangers restent très limitées.

Les compétences dans le domaine de la recherche préclinique devraient permettre un plus grand développement des interactions de l'unité avec le secteur pharmaceutique.

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

Depuis mai 2010, le précédent directeur de l'unité ayant été suspendu de ses fonctions, la direction a été confiée à une nouvelle directrice. De toute évidence cette situation entraîne un problème général de gouvernance du laboratoire. Pour l'instant, cette situation ne semble pas avoir de répercussion significative sur le déroulement des programmes de recherche mais il ne fait aucun doute que la situation devra évoluer rapidement.

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

Aucune réunion scientifique régulière n'existe au sein du laboratoire.

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

Forte implication des membres de l'unité dans les activités d'enseignement tant dans le cadre d'ONIRIS (école vétérinaire) qu'à l'université de Nantes.

- **Appréciation sur le projet :**

Qu'il s'agisse de l'axe thérapie cellulaire du muscle ou de l'axe thérapie génique appliquée au SNC, les projets proposés ne se contentent pas d'être une valorisation et une extension des résultats déjà obtenus mais font également apparaître une forte volonté d'innovation.



Pour ce qui est de la thérapie cellulaire du muscle, l'originalité du projet réside dans l'utilisation et les propriétés des cellules MuStem mais il est essentiel que leur caractérisation soit parfaitement réalisée et soit portée à la connaissance de la communauté scientifique. Le projet est clairement décrit comme devant déboucher sur la réalisation d'un essai clinique dans lequel seraient investis les membres de l'équipe. Cette volonté affichée traduit clairement une sous-estimation de la lourdeur de la prise en charge d'un essai clinique mais également une sous-estimation de la quantité de travail expérimental restant à réaliser sur le système canin avant même d'envisager le transfert vers des phases clinique chez l'homme.

Pour ce qui est de la thérapie génique appliquée au SNC, l'originalité du projet réside dans les observations concernant les possibilités de distribution des divers sérotypes d'AAV et leur capacité à cibler le SNC sans avoir à réaliser des interventions invasives. On peut s'interroger sur la nécessité de la partie du projet concernant la maladie de Pompe alors que le reste du projet risque déjà de mobiliser la majeure partie des forces vives disponibles dans l'équipe.

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
DPTM (ANIMAL PATHOPHYSIOLOGY AND BIOTHERAPY FOR MUSCLE AND NERVOUS SYSTEM DISEASES)	A+	A	B	A	A

C1 Qualité scientifique et production

C2 Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement

C3 Gouvernance et vie du laboratoire

C4 Stratégie et projet scientifique



Statistiques de notes globales par domaines scientifiques (État au 06/05/2011)

Sciences du Vivant et Environnement

Note globale	SVE1_LS1_LS2	SVE1_LS3	SVE1_LS4	SVE1_LS5	SVE1_LS6	SVE1_LS7	SVE2_LS3 *	SVE2_LS8 *	SVE2_LS9 *	Total
A+	7	3	1	4	7	6		2		30
A	27	1	13	20	21	26	2	12	23	145
B	6	1	6	2	8	23	3	3	6	58
C	1					4				5
Non noté	1									1
Total	42	5	20	26	36	59	5	17	29	239
A+	16,7%	60,0%	5,0%	15,4%	19,4%	10,2%		11,8%		12,6%
A	64,3%	20,0%	65,0%	76,9%	58,3%	44,1%	40,0%	70,6%	79,3%	60,7%
B	14,3%	20,0%	30,0%	7,7%	22,2%	39,0%	60,0%	17,6%	20,7%	24,3%
C	2,4%					6,8%				2,1%
Non noté	2,4%									0,4%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

* les résultats SVE2 ne sont pas définitifs au 06/05/2011.

Intitulés des domaines scientifiques

Sciences du Vivant et Environnement

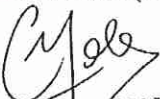
- SVE1 Biologie, santé
 - SVE1_LS1 Biologie moléculaire, Biologie structurale, Biochimie
 - SVE1_LS2 Génétique, Génomique, Bioinformatique, Biologie des systèmes
 - SVE1_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement animal
 - SVE1_LS4 Physiologie, Physiopathologie, Endocrinologie
 - SVE1_LS5 Neurosciences
 - SVE1_LS6 Immunologie, Infectiologie
 - SVE1_LS7 Recherche clinique, Santé publique
- SVE2 Ecologie, environnement
 - SVE2_LS8 Evolution, Ecologie, Biologie de l'environnement
 - SVE2_LS9 Sciences et technologies du vivant, Biotechnologie
 - SVE2_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement végétal

Nantes le 14 avril 2011,

Volet 2 : Observations de portée générale

Nous n'avons pas d'observations à rapporter.

Marie-Anne COLLE (Directrice de l'unité)


Marie-Anne COLLE
Maître de Conférences
Anatomie Pathologique

Karl Rouger (Directeur Adjoint)



