



HAL
open science

LIT - Laboratoire d'innovation thérapeutique

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. LIT - Laboratoire d'innovation thérapeutique. 2012, Université de Strasbourg, Centre national de la recherche scientifique - CNRS. hceres-02030820

HAL Id: hceres-02030820

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02030820>

Submitted on 20 Feb 2019

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

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



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur
l'unité :

Laboratoire d'Innovation Thérapeutique

LIT – UMR 7200

sous tutelle des
établissements et organismes :

Université de Strasbourg

CNRS



Novembre 2011



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

Section des Unités de recherche

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des Unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glaudes



Unité

Nom de l'unité :	Laboratoire d'Innovation Thérapeutique (UMR7200)
Acronyme de l'unité :	L.I.T.
Label demandé :	UMR
N° actuel :	UMR7200
Nom du directeur (2009-2012) :	M. Marcel HIBERT
Nom du porteur de projet (2013-2017) :	M. Marcel HIBERT

Membres du comité d'experts

Président : M. Jean-Claude FLORENT, Paris

Experts :

M. Alexandre de BREVERN, Paris (représentant CoNRS)

M. Pascal GEORGE, Longvillers

Mme Catherine LAVAUD, Reims

Mme Véronique MICHELET, Paris

M. Roland POCHET, Bruxelles, Belgique

M. Richard RETOUX, Caen (expert ITA)

Mme Nadia WALCHSHOFER, Lyon (représentant CNU)



| Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Pascal DUMY

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

Mme Marie-Hélène METZ-BOUTIGUE, Université de Strasbourg

M. Gérard DELERIS, INC CNRS

M. Jean-Marie BURGIO, Délégation DR10 CNRS



Rapport

1 • Introduction

Date et déroulement de la visite : 15-16 novembre 2011

La visite du comité s'est déroulée sur deux jours, les 15 et 16 Novembre 2011, selon un agenda préparé en concertation entre le délégué scientifique AERES, le Président du Comité, et le Directeur de l'Unité.

Les membres du comité d'experts avaient reçu auparavant les documents appropriés qui étaient de qualité autant par leur facture que par l'information incluse. En présence du comité et des membres de l'UMR, le directeur a présenté le bilan et les projets de l'unité. La séance s'est poursuivie par une série de présentations orales des bilans des travaux de recherche et des projets des 5 équipes, ouvertes à l'ensemble de l'unité. La visite s'est poursuivie le 16 Novembre par les rencontres successives, en l'absence du directeur, avec le conseil de laboratoire en présence de l'ACMO et du responsable PFU. Les discussions ont porté sur l'hygiène et la sécurité, la formation permanente, le fonctionnement et l'organisation du conseil de laboratoire et la politique de répartition des budgets. Puis successivement, une rencontre avec le personnel technique et administratif ITA/IATOS, les doctorants, et post-doctorants a été réalisée. Ces rencontres ont permis au comité d'échanger avec le personnel des différentes équipes. Enfin une rencontre avec les représentants des tutelles de l'université a clôturé ces échanges.

La deuxième partie de la matinée a été consacrée à une séance de discussions scientifiques devant des affiches en présence du personnel. L'après-midi, s'est déroulée une deuxième série de discussions devant des affiches. Le comité a clôturé cette journée et demi d'évaluation par une réunion de travail et de débriefing à huis clos pour tirer les premières conclusions sur l'évaluation.

Le comité a apprécié la qualité des documents fournis préalablement à la visite. Ces éléments avaient été complétés le jour de la visite par un document analysant la production scientifique ainsi que par une version papier de l'ensemble des transparents projetés lors des présentations des équipes. La grande qualité des échanges scientifiques lors de la visite est également à signaler.

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

L'UMR7200 a été créée au 1er janvier 2009 sous l'intitulé « Laboratoire d'Innovation Thérapeutique » (L.I.T.) et sous la Direction de Marcel Hibert. Le projet de laboratoire présenté en 2009 comptait initialement 8 équipes qui avaient été recomposées en cinq équipes prenant en compte les recommandations de l'AERES (section Sciences de la Vie). Dans le prochain contrat elle en comprendra 4 après le regroupement des équipes 1 et 2.

Les compétences de cette unité sont très variées allant de la chimie de synthèse (Eq. 1, Eq. 2, Eq. 3), à la pharmacochimie (Eq. 1, Eq. 2, Eq. 3), la chémobio-informatique (Eq. 4), la biophysique pharmacologie, physiopathologie biologie moléculaire et cellulaire (Eq.1) et la pharmacognosie (Eq. 5). La vision qui ressort sur cette unité est que sa préoccupation première concerne la compréhension du Vivant par l'utilisation de la chimie comme outil de recherche pharmacologique pour progresser éventuellement vers un candidat-médicament. Un autre aspect important est la « chemical biology », une activité qui consiste à appliquer des techniques de synthèses chimiques et outils divers de synthèse pour l'étude et la manipulation de systèmes biologiques. Cette activité fédératrice entre les équipes mériterait d'être encore plus développée.

Le domaine de compétence principal est l'étude du transfert du signal cellulaire et plus particulièrement les récepteurs couplés aux protéines G et autres systèmes de signalisation connexes. Les domaines thérapeutiques associés sont le système nerveux central (douleur, cognition/attachement), l'inflammation (asthme et broncho-pneumopathie chronique obstructive- BPCO), le cancer (cellules souches cancéreuses) et des maladies rares ou négligées.

Son directeur a su lors du dernier contrat persévérer dans sa vision d'intégration de la chimie et de la biologie qui s'est concrétisée par un regroupement de chimistes, de biophysiciens et de biologistes au sein de l'unité.

Certaines activités de l'UMR 7200 en rapport avec les domaines thérapeutiques du cancer (équipes 1,2,3,4), de l'inflammation (équipes 1,2,4) et sur les « diversophores » (équipes 1,2,3,4) sont intégrées au LABEX MEDALIS .

L'unité a une forte composante enseignant-chercheur, elle comporte 12 CNRS, 18 EC, 8 ITA/1 IATOS, 13 post-doctorants et 18 doctorants.



Equipe de Direction :

Le directeur de l'unité est entouré, d'un directeur exécutif et d'une équipe de direction associant les autres animateurs d'équipe . Dans le prochain contrat, un directeur-adjoint sera intégré dans l'organigramme.

Effectifs de l'unité : 95 (avec personnels services communs)

Effectifs	Nombre au 30/06/2011	Nombre au 01/01/2013	2013 - 2017 Nombre de produisants du projet **
N1 : Enseignants-chercheurs	18 (+ 3*)	15 (+6*)	15
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC	13	12	11
N3 : Autres enseignants-chercheurs et chercheurs	1	-	-
N4 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs titulaires*	9	8	
N5 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs non titulaires*	8		
N6 : Post-doctorants ayant passé au moins 3 mois dans l'unité	28		
N7 : Doctorants	18		
N8 : Thèses soutenues	27		
N9 : Nombre d'HDR soutenues	3		
N10 : Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	24	21	
TOTAL N1 à N7	95 (+3*)	35	

* Enseignants associés

** Nombre de producteurs de la période 2008-2011 qui seront présents en 2013-2017.



2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité :

L'UMR 7200 présente dans son ensemble un bilan qualitatif et quantitatif de bonne tenue. Les recherches entreprises ces dernières années dans le domaine des protéines GPCR ont abouti à la découverte de concepts originaux. Ceci concerne tout particulièrement: Les aiguilleurs allostériques fonctionnels, les molécules pharmacochaperones agonistes, les neutraligands d'interaction protéines-protéines. Il en est de même pour le développement des méthodologies originales de criblage pharmacologique par fluorescence. Cette activité a permis la déorphelinisation de RCPG comme l'apeline et la découverte d'antagonistes de la calmoduline. Elle aura des prolongements avec le développement de la microfluidique pour le criblage, méthodologie qui se met en place en collaboration avec le laboratoire ISIS, l'approche est peu développée en milieu académique. L'unité est bien implantée dans le contexte régional et réalise des travaux de grande qualité au niveau national qui sont pour certains de niveau international (RCPG, synthèses en multi-étapes cascades, chémogénomique). L'unité est bien impliquée dans la vie de l'université au travers de ses activités pédagogiques et de formation. Il faut noter un excellent taux de réponses positives aux appels d'offre nationaux et régionaux. Des partenariats dynamiques sont établis avec le monde socio-économique. Le comité a également apprécié le dynamisme de l'équipe de direction, la motivation forte des jeunes chercheurs, la qualité scientifique et technique de son personnel et sa culture de valorisation.

Points forts et opportunités :

Parmi les points forts de cette unité on trouve incontestablement des équipes motivées et dynamiques et l'adhésion de l'ensemble du personnel au projet d'unité, une bonne appréciation du mode de gouvernance et une grande dynamique du personnel.

En plus d'une très bonne implantation dans le contexte régional, les chercheurs sont bien impliqués dans des réseaux nationaux (GDR chémo-informatique, Chimiothèque Nationale, structuration nationale TGIR, FR-Openscreen et européenne EU-Openscreen pour le criblage et la « chemical biology », participation à l'Alliance pour la recherche et l'innovation des industries de santé (AARIIS).

Les recherches sont originales et de très bonne qualité.

L'activité de valorisation et de transfert des résultats est d'excellente qualité avec 15 brevets dont plusieurs licenciés et la création d'entreprises directement issues des travaux de l'unité.

L'unité dispose d'un très bon niveau d'équipement avec des plateformes de qualité tenues par une équipe technique de valeur.

Points à améliorer et risques :

Le nombre de conférences invitées dans les congrès internationaux et d'implications dans des réseaux et initiatives internationales est relativement modéré et ne reflète pas pleinement le niveau des recherches. Ce nombre devrait donc être amélioré.

Recommandations :

L'unité devra 1) poursuivre les efforts de divulgation des résultats dans des journaux de haut facteur d'impact, 2) améliorer la participation dans les différents réseaux et programmes de financement européens ce qui permettrait notamment à l'unité d'augmenter le nombre de stagiaires post-doctoraux étrangers en profitant des demandes de moyens au niveau international (FP7, ERC....) et 3) aussi persévérer dans les efforts pour attirer les jeunes chercheurs à fort potentiel. La labellisation LABEX est pour cela une opportunité.



3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'unité s'intéresse à des sujets de recherche très pertinents dans le domaine de la pharmacologie de l'inflammation respiratoire, la chimie et pharmacologie des RCPG, la chémogénomique et la synthèse en cascade de « scaffold contraints ». Elle utilise des approches scientifiques originales comme le criblage à haut débit par des techniques de fluorescence, la constitution de librairies de composés fluorescents adaptée à la « chemical biology ». Les principaux domaines de publication de l'unité sont principalement ceux de la pharmacie avec par ordre la pharmacologie, la biochimie, la biologie moléculaire, la chimie médicinale, la chimie organique, la chimie et sciences des végétaux. Certaines de ses équipes sont des leaders dans leur domaine au niveau national, voire international (chémogénomique, inflammation) qu'il faudrait renforcer. L'unité a fait le choix de nouvelles orientations scientifiques visant à faire progresser les connaissances sur des mécanismes fondamentaux (allostérie, coopérativité, dynamique cellulaire, bio-marquage). On peut noter favorablement ces efforts qui ont conduit à faire émerger des concepts, des technologies et des produits actifs innovants.

Il est très valorisant pour le LIT que certains axes importants dans les domaines du médicament comme les projets chimiokines, cellules souches cancéreuses, 'RFamides' et Microfluidique (en coopération avec le laboratoire ISIS), aient pu se voir intégrés au LABEX Médicament MEDALIS, autour du cancer et de l'inflammation.

La production scientifique : 222 publications sur 2007-2011, soit +30%, correspondant à 2,29 publications par ETP et par an, est de bon niveau. Le facteur d'impact moyen de 4,44 (+25%), est très bon, largement supérieur au facteur moyen de référence (1,92) des domaines de recherches. L'unité indique 88 conférences invitées dans les colloques nationaux et internationaux, néanmoins on peut observer que ces interventions sont très concentrées sur certains membres et devraient être mieux réparties en particulier sur les plus jeunes.

21 des 32 permanents du LIT sont enseignants-chercheurs. L'enseignement et la formation par la recherche tiennent donc une part importante dans les activités de l'unité. On note aussi que 27 thèses ont été soutenues depuis 2007 (+ 27%) et 18 sont en cours.

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

L'unité a une très bonne activité de valorisation de ses résultats, elle fait état de 15 brevets, 6 licences, un potentiel médicament en phase 2 (Minozac). Les efforts dans la consolidation de start-up créées sont importants et le projet d'une nouvelle création est ambitieux. De nouveaux brevets ont été déposés sur des sujets très novateurs concernant des inhibiteurs spécifiques de cellules souches cancéreuses, de composés anti-hyperalgésiques ou d'inhibiteurs de TrkB. La vente de licences de logiciels pour des grandes firmes pharmaceutiques (AsraZeneca, Servier, Abbot) est aussi à souligner.

L'unité fait partie du RTRA chimie de Strasbourg et certaines de ses équipes du LABEX MEDALIS et de l'I-DEX Université de Strasbourg.

La reconnaissance internationale est correcte pour certains domaines : la pharmacologie inflammatoire, les RCPG et le calcium, la synthèse organique multi-étape en cascade de composés contraints, la chémogénomique. Cette reconnaissance est concrétisée par des conférences invitées ou plénières et l'existence de plusieurs collaborations internationales. On note sur cet aspect cependant une assez grande disparité entre les équipes.

L'unité a réussi dans l'externalisation et la labellisation des plateformes Chimiothèque et Criblage qui sont ainsi devenues une unité Mixte de Service (PCBIS : UMS3286). Elle a aussi contribué à la mise en place d'une plateforme d'ADMETox (TechMedill) qui s'avère très utile à l'étude pharmacocinétique des petites molécules synthétisées dans les équipes et de la plateforme « eBioCyt » axée sur la cytomique. Cette dernière, en cours de labellisation, présente une offre originale. Ceci étant, les aspects criblages et plateformes sont une caractéristique positive très forte de cette unité, un label unique en France et ce positionnement a permis en particulier à l'unité de s'affirmer au niveau européen. Il faudra néanmoins veiller à ce que cette image n'empêche pas une meilleure visibilité des recherches qui en sont issues.

Si l'unité s'est montrée très efficace pour la recherche de financements institutionnels puisqu'elle a réussi à obtenir 21 ANR et 31 contrats par Appels à Projets, des progrès pourraient être réalisés dans la portance des ANR, en termes de leadership, en favorisant en particulier les demandes ANR jeunes.



Les crédits institutionnels (ANR, CPER, associations, etc.) représentent 64,37 % du budget. Ils ont pratiquement quadruplé en valeur absolue et doublé en valeur relative au cours du quadriennal par rapport au quadriennal précédent (30,25%), ce qui reflète le dynamisme et le taux de réussite élevé de l'UMR. Les crédits industriels sont restés constants en valeur absolue mais ne représentent plus que 23,15 % du budget au lieu de 53,08 %.

L'unité prend part à de nombreuses initiatives telles que la structuration et l'animation scientifique dans les domaines de la 'Chemical Biology' et de la chimie médicinale.

Elle a co-créé un GDR Chémoinformatique et son directeur actuel continue de jouer un rôle clef dans la valorisation du patrimoine chimique national en ayant été leader de sa création il y a plusieurs années, en animant actuellement la Chimiothèque Nationale et en structurant le criblage en milieu académique ainsi que dans la structuration d'une « Très Grande Infrastructure de Recherche nationale ou TGIR » et son pendant européen (Chemical Biology FR-Openscreen).

Des responsables de cette unité ont coordonné un Programme Interdisciplinaire Innovation Thérapeutique PIR du CNRS ou ont participé à la réflexion stratégique menée conjointement par les représentants de la recherche publique et les industries du médicament dans le cadre de l'Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé (ARIIS). Il faut noter aussi une implication au niveau européen avec l'intégration de l'équipe de pharmacognosie au réseau MAREX.

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

L'unité est attractive, ainsi durant le précédent quadriennal un Maître de Conférences a été recruté, un DR Inserm en Pharmacologie a rejoint l'UMR avec son équipe hospitalière, ainsi que deux PU-PH et un Maître de Conférences de pharmacologie hospitalière.

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

Le Directeur a mis en place un Comité de Direction regroupant les responsables d'équipes et un Directeur exécutif. Un Conseil de Laboratoire composé de tous les membres permanents du laboratoire et de membres élus représentant les personnels temporaires doctorants, post-doctorants, ingénieurs et techniciens a été mis en place et se réunit 2 à 3 fois par an, pour discuter en particulier de la répartition budgétaire et pour établir les bilans financiers intermédiaires. L'unité possède un responsable pour l'Hygiène et sécurité (ACMO), la formation, la communication.

L'animation scientifique dans le LIT est très correcte, un séminaire hebdomadaire d'UMR est organisé ainsi que des séminaires thématiques.

Les plateformes techniques dont l'activité est répartie sur plusieurs unités de recherche du site, le service commun d'analyse (SCA), le service de criblage PCBIS structuré en UMS CNRS et les plateformes « TechMed » et « eBioCyt », sont reconnues et bien équipées. Les ITA travaillant dans ces services sont très impliqués dans leurs activités et présentent un bon niveau de compétences. La mutualisation des moyens entre plusieurs laboratoires et l'implication dans l'activité de ces plateformes des personnels que ce soit à temps partiel ou complet permettent d'assurer de façon satisfaisante le fonctionnement et la maintenance de ces plateformes techniques. Les rencontres du comité d'experts avec le conseil de laboratoire et les personnels techniques et administratifs et les doctorants ont mis en évidence une bonne adhésion des membres du LIT à la gouvernance en place.

Au niveau de la région, l'unité fait partie du RTRA chimie de Strasbourg et certaines de ses équipes du LABEX médicament MEDALIS et de l'I-DEX Université de Strasbourg.

L'unité présente dans l'Université une offre pédagogique dans le domaine du Médicament. Les enseignants-chercheurs sont très impliqués dans la spécialité "Chimie Pharmaceutique et Biomédicament" du Master Sciences du Médicament. Le LIT possède une expérience industrielle (création de start-up, responsabilités au sein d'ARIIS).

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans :

Les orientations stratégiques du projet sont cohérentes et mobilisent bien les équipes en les consolidant (fusion 1+2) tout en leur permettant de s'affirmer dans leurs compétences reconnues. Trois grands pôles se dégagent, 1) le pôle MEDALIS (nouvelles équipes 1 et 3) comportant les thèmes cancer (nouvelles équipes 1 et 2, 3 et 4), l'Inflammation (nouvelles équipes 1, 2 et 4) et les diversophores (nouvelles équipes 1, 2, 3 et 4), 2) le pôle SNC (nouvelles équipes 1, 2, 3) et 3) les maladies négligées (nouvelles équipes 1, 3, 4).

L'axe de recherche de criblage par microfluidique est très pertinent et prometteur car il est dans le prolongement des expertises complémentaires et spécifiques des porteurs.



Le programme européen de recherche impliquant l'équipe 5 qui concerne la chimie et la valorisation marine devra se développer en tenant compte des ressources humaines de l'équipe et en faisant attention à éviter la dispersion thématique.

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

L'implication dans l'enseignement et la participation à la recherche en région est optimale. Le choix des enseignants-chercheurs d'exercer 250 h en moyenne peut s'avérer un handicap pour la recherche.



4 • Analyse équipe par équipe

Équipe 1 (ancienne): CHIMIE BIOLOGIQUE INTEGRATIVE

Nom du responsable : M. Marcel HIBERT - M. Jacques HAIECH

Effectifs : 24

Effectifs	Nombre au 30/06/2011	Nombre au 01/01/2013	2013-2017 Nombre de produisants du projet **
N1 : Enseignants-chercheurs	7 (+3*)	7 (+3*)	7
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC	3	6	6
N3 : Autres enseignants-chercheurs et chercheurs			
N4 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs titulaires*	1	2	
N5 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs non titulaires*	1		
N6 : Post-doctorants ayant passé au moins 3 mois dans l'unité	6		
N7 : Doctorants	6		
N8 : Thèses soutenues	7		
N9 : Nombre d'HDR soutenues	1		
N10 : Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	8	11	
TOTAL N1 à N7	24 (+3*)	15 (+3*)	13

* Si différent, indiquer entre parenthèses les ETP correspondants.

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

Définition et téléchargement des critères :

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



• Appréciations détaillées

Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Cette équipe comprend 8 HDR (11 permanents : 7 enseignants-chercheurs, 3 chercheurs, 1 ITA/IATOS). Il y a 3 idées clés pour définir cette équipe : l'innovation scientifique et technologique (grande pertinence pour la mise au point d'outils de criblage), son dynamisme entrepreneurial, son fort investissement au plan communication et pédagogique (en particuliers masters et thèses).

Elle possède de très fortes compétences en chimie médicinale et en biologie qui ont été intégrées dans trois thématiques : 1) récepteurs couplés aux protéines G, 2) « Chemical Biology » et technologies et stratégies ; 3) cancer et inflammation. L'équipe possède un savoir-faire original dans le milieu académique français de la chimie thérapeutique et en particulier dans le domaine de la synthèse de ligands modulateurs des récepteurs RCPG. L'équipe possède un savoir-faire dans la modélisation de la biologie (biologie systémique et signalisations complexes en particulier dans le domaine de l'inflammation respiratoire, tout en développant l'interface chimie-biologie. Elle développe des nouvelles méthodologies de criblage, mettant au point le développement technologique de tests de fluorescence de type FRET ou HTRF pour le criblage haut débit de petites molécules sur des cibles biologiques. Elle possède une expérience originale lui permettant après modélisation (collaboration interne avec virtual screening ou docking) de synthétiser des librairies de sondes fluorescentes pour la « chemical biology ».

La vision intégrative des activités donne une plus-value d'importance, en particulier dans le domaine de la « chemical biology » avec la découverte de nouveaux concepts permettant de disséquer les mécanismes du vivant et d'accéder à des outils de validation, de preuves de concepts dans la visée de nouveaux traitements thérapeutiques. Des concepts innovants ont été développés tels que « les aiguilleurs fonctionnels allostériques », les « pharmacochaperones biaisées » ou les « neutraligands ». Ces concepts ont permis la découverte de la chimiokine CXCL12. On peut relever également la mise au point d'un traceur fluorescent spécifique du récepteur V2 avec dépôt de brevet.

Les outils développés tels que la constitution de librairie de sondes fluorescentes sont remarquables, comme le sont également les aspects criblages. Un autre aspect marquant par son originalité est l'étude fondamentale de mécanismes moléculaires de certaines fonctions biologiques, comme la coopérativité, l'allostérie, la découverte de neutraligands, la modulation des cellules souches par des petites molécules. On peut noter aussi l'existence de sujets de recherche émergents : l'étude des cellules souches cancéreuses, la création de chimiothèque traçable et un projet de microfluidique.

Le domaine de la « chemical biology » que le directeur de cette équipe a pris très tôt en considération pourrait être encore plus développé à l'avenir. L'équipe a la capacité à devenir un des leaders européens dans ce domaine.

Une dernière originalité est la présence dans l'équipe de biologistes sur la thématique de l'inflammation des voies aériennes. Le développement de biomarqueurs ainsi que des modèles animaux pour accélérer l'étude de composés dans des modèles d'inflammation des voies aériennes est intéressante et l'équipe a fait des percées significatives dans ce domaine.

L'équipe est très impliquée dans la formation et les études doctorales, elle a contribué à la soutenance de 7 thèses et 6 sont en cours.

Concernant la divulgation scientifique, les résultats obtenus sont très significatifs et prometteurs, tous les indicateurs quantitatifs sont en nette progression par rapport au quadriennal précédent : nombre de publications +45%, facteur d'impact : + 36%, demandes de brevet : - 30% (sur un nombre faible), conférences/séminaires : +292%, contrats industriels : + 306%, contrats institutionnels : +364 %.

En ce qui concerne les publications, l'équipe publie dans 10 domaines de publications. La majorité (7/8) des indices sont favorables (IF median par rapport au median WoS IF). La productivité scientifique est bonne (64 publications avec un facteur d'impact moyen de 4,53, soit 2,18 publications/ETP/an.



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

L'équipe a obtenu un nombre appréciable de brevets (5).

Elle a une bonne visibilité nationale ainsi qu'internationale. On peut noter l'appartenance d'un de ses membres à plusieurs comités scientifiques européens (délégué national au programme européen COST, co-responsable du GDR européen « calcium signaling », membre du CA de « l'européen calcium Society »). De nombreuses conférences à des congrès (40) de la part de ses leaders. L'équipe est représentée dans de nombreuses instances nationales, notamment l'ARIIS. Elle a participé à la direction du programme CNRS, PIR « Innovation Thérapeutique», au GIS « Chimiothèque Nationale ». Sa reconnaissance au niveau régional et national se manifeste par son appartenance au RTRA Chimie (Frontier Research in Chemistry), ainsi que plus récemment au LABEX Médicament MEDALIS.

Le charisme de son directeur au sein de la communauté des chimistes de la chimiothèque nationale (CN), ses grandes qualités de rassembleur ont eu des prolongements au niveau national par la finalisation technique et juridique d'un GIS. Il faut souligner que ces efforts ont aussi été concrétisés par la reconnaissance de cette expertise au niveau européen. La réussite au niveau national pour la diffusion de la « Chimiothèque Nationale » et son articulation avec des plateformes de criblage est indéniable. On peut aussi noter les efforts déployés pour la tentative d'organisation d'un TGIR « Chemical Biology » au niveau national et pour l'organisation de la mise en route au niveau européen de l'infrastructure ESFRI « EU-Openscreen.

L'équipe fait état de nombreux financements sur projet (9 ANR, 12 autres AAP public, CNRS, AFM, ARC..) de 4 projets européens et de 7 contrats et prestations industriels.

Avec 251k€ de contrats avec l'industrie et 2 199k€ de contrats institutionnels, l'obtention de 9 ANR, l'équipe jouit d'une notoriété respectable et démontre un très bon dynamisme dans l'obtention de contrats de recherche.

Son expérience dans le domaine de la découverte et le développement de médicaments a été reconnue dans la labellisation au LABEX MEDALIS.

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

La productivité scientifique et le rayonnement de l'équipe sont excellents.

Les deux co-directeurs de cette équipe sont invités à présenter leurs travaux à des conférences internationales.

L'équipe doit davantage participer à des financements européens (Bourse Marie-Curie) permettant d'attirer des post-doctorants européens de haut niveau.

Conclusion :

Le fondement de cette équipe est basé sur une co-direction chimie-biologie qui reste exceptionnelle en France et qui a démontré un bon mélange interactif et productif entre chimiste et biologiste, cet état d'esprit sera poursuivi dans le prochain contrat avec un nouveau directeur pour la partie biologie.

Les recherches futures seront poursuivies selon cette philosophie, comporteront la synthèse de petites molécules pour comprendre et moduler le vivant et seront organisées autour de trois thématiques 1) « chemical biology », 2) cancer/inflammation et 3) cognition (amour)/ douleur. L'objectif sera de trouver en parallèle des méthodes et technologies innovantes et des nouveaux concepts. Cette équipe a su démontrer dans ce quadriennal que cette méthode pouvait conduire à des résultats remarquables.

L'équipe possède une expérience technologique dans l'ultra miniaturisation du criblage biologique et le développement de tests biologiques utilisant les technologies pointues de FRET, HTRF que l'équipe maîtrise bien.

Le prolongement en cours englobant les projets de microfluidique sont réellement d'un grand intérêt. Ce projet s'ajoutera bien à l'excellent potentiel reconnu de transfert de technologie en particulier en criblage de petites molécules et dans le développement de sondes chimiques fluorescentes et d'analyse.

L'équipe présente une excellente productivité et une très bonne expertise dans plusieurs domaines où elle occupe une position reconnue au niveau national et international.

La plateforme de petites molécules fluorescentes doit permettre d'aborder des problèmes complexes et cette plateforme technologique devrait permettre d'ouvrir de nouveaux partenariats.



- **Recommandations :**

Les objectifs scientifiques affichés sont pertinents au vu des compétences fortes et du bilan de cette équipe. Si certains travaux sont de niveau international (GPCR, calcium, CNS, inflammation), l'aspect étude à grande échelle de mécanisme biologique complexe grâce à des sondes pharmacologiques fluorescentes est prometteur pour l'étude de certains mécanismes atypiques d'activation et de régulation propre au CPCR entre autres. Si ce thème de recherche a permis la découverte de mécanismes nouveaux, leur étude et développement constituent aussi une opportunité, voire un élément fédérateur permettant d'améliorer la présence et l'implication de l'équipe dans des réseaux internationaux.



Équipe 2 (ancienne): AMIDINES ENDOGENES ET SYNTHETIQUES

Nom du responsable : M. Jean-Jacques BOURGUIGNON

Effectifs 12

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

* Si différent, indiquer entre parenthèses les ETP correspondants.

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

Définition et téléchargement des critères :

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



• Appréciations détaillées

Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'équipe est constituée essentiellement de chercheurs CNRS. Sa production scientifique est de 16 ACL avec un impact moyen de 5,36. L'équipe possède un nombre de conférences invitées très limité (1) avec des communications orales sans actes (3 dont 2 locales + 1 international) ; posters (13) ; séminaires (7 dont Egypte, Brésil, France). La production est en baisse depuis 2007, néanmoins avec des publications dans des journaux de chimie de bon niveau qui se sont transformés en journaux plus à l'interface, voire du domaine de la pharmacologie, ce qui fait augmenter l'IF des publications, mais dans lesquelles les chimistes ne sont pas auteurs principaux. Cette production reste faible pour des chercheurs à plein temps, aidés de personnel technique (5 CDD), par ailleurs le nombre de thèses soutenues et le nombre de post-doctorants est correct. Cette équipe a souffert du nombre peu élevé de permanents et d'HDR ce qui est en adéquation avec la chute du nombre moyen de thèses soutenues (4).

Les choix stratégiques de cette équipe ont été de se focaliser sur un nombre restreint de projets, avec notamment un projet principal visant les RCPG de neuropeptides à séquence RFamide. Elle a ainsi réalisé, la conception, la synthèse et l'optimisation structurale de ligands peptidiques, peptidomimétiques ou hétérocycliques, sélectifs pour chacun des récepteurs de neuropeptides à RFamide. Une librairie de ligands peptidomimétiques de 1300 composés contenant des arginines ou des hétérocycles a été construite en partie à l'aide de la chimoinformatique et est originale. Le projet de ligand peptidique de RCPG a obtenu 2 ANR (émergence Bio et neurosciences), celui ciblant le NPPF2, une ANR Piribio et une ANS Biotech (douleur). Le développement de méthodologie de criblage par FRAP avec des ligands fluorescents est très original et a montré des résultats très positifs sur cellule vivante. Le projet sur l'Apeline basé sur un criblage initial de type in silico en collaboration interne avec l'équipe 4 a conduit à une touche au niveau micromolaire en cours de développement.

Le projet qui concerne la synthèse de nouveaux châssis hétérocycliques, domaine où l'équipe possède une expertise certaine est potentiellement à encourager.

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

Concernant la valorisation des recherches on note 5 brevets en cours de dépôt tardif à cause de problèmes techniques apparus lors de la validation de tests biologiques. Son directeur s'est fortement impliqué dans un projet de création de start-up. L'équipe a réussi son intégration dans le LABEX MEDALIS. Elle a obtenu le soutien de son projet principal par le Pôle de compétitivité à vocation mondiale Alsace BioValley. Le taux de financement ANR, région, ARC (bourses de thèse, contrat) est élevé.

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

L'équipe accueille des post-doctorants venant en particulier du Brésil et d'Egypte. Une participation plus importante à des appels d'offre européens par exemple, améliorerait sa visibilité à l'international.

Conclusion :

Le projet scientifique est bon, dans la continuité du travail présenté dans le bilan. L'équipe a privilégié la valorisation via le dépôt annoncé de brevets, pour l'instant cette production n'est pas en rapport avec les moyens humains et financiers.

Le comité considère comme un très bon choix pour le prochain contrat de rejoindre l'équipe 1. Cela n'empêche pas que certains indicateurs comme le nombre de publications, de conférences invitées en congrès français ou internationaux, et l'ouverture sur l'extérieur doivent être améliorés.



Future Équipe 1 : ex équipe + équipe 2

CHIMIE BIOLOGIQUE INTEGRATIVE

Nom du responsable :

M. Marcel HIBERT - Mme Nelly FROSSARD

Effectifs :

15

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans :

Equipe 1 = ex-Equipe 1+ex-equipe 2

L'équipe 2 va être intégrée dans l'équipe 1, ce qui est justifié par la concordance des thèmes et le prochain départ à la retraite du responsable de l'équipe 2. L'équipe 1+2 avec ce renfort comportera 9 chimistes et 6 biologistes.

La nouvelle équipe issue du regroupement de 1+2 se focalisera sur un axe méthodologique (conception de sondes moléculaires pour la Chemical Biology) et deux axes thérapeutiques dont un axe interne (cancer/inflammation), intégré au LABEX MEDALIS, et un axe externe (cognition(amour)/douleur).

Dans le prochain quinquennal de nouveau une co-direction associant un chimiste et une biologiste sera mise en place. Au sein de l'équipe, les compétences se distribueront entre chimie, biophysique et biologie in vitro et pharmacologie in vivo.

Le regroupement de l'ex-équipe 2 est une bonne opportunité qui renforcera la masse critique et la cohésion en chimie thérapeutique et de synthèse, pour des projets intégrés.

L'idée de viser à un renforcement de la composante biologie au travers d'un recrutement d'enseignants-chercheurs sur les pôles d'enseignement est à poursuivre.

Le développement de projets en commun, en particulier sur les RCPG, déjà thématique commune aux deux équipes, les projets sur l'Appeline, et celui sur la diversité hétérocyclique (fonctionnalisation de nouveaux châssis azahétérocycliques) sont pertinents et pleins de potentiel au vu de l'expérience de l'ex équipe2 en chimie hétérocyclique et complètera bien l'expertise chimique de l'équipe1.

La collaboration avec Cisbio au sein du FUI « Cell2Lead » concernant le développement de kits de liaison spécifiques à diverses protéines (RCPG, récepteurs canaux, etc.) via une technologie HTRF est importante à noter, tout comme le projet de transférer aussi cette technologie sur la plateforme de criblage.

L'intégration de l'équipe 2 est un atout. Cette dernière devra travailler en synergie avec l'équipe 1, en potentialisant la chimie médicinale.

L'équipe 1+2 devra améliorer sa participation à des projets internationaux et devra veiller à encourager les cadres en particulier les plus jeunes à communiquer plus au plan international.



Équipe 3 : SYNTHÈSE DE BIOMOLÉCULES

Nom du responsable : M. Jean SUFFERT

Effectifs : 16

Effectifs	Nombre au 30/06/2011	Nombre au 01/01/2013	2013 - 2017 Nombre de produisants du projet **
N1 : Enseignants-chercheurs	1	1	1
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC	4	3	3
N3 : Autres enseignants-chercheurs et chercheurs			
N4 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs titulaires*	1	1	
N5 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs non titulaires*			
N6 : Post-doctorants ayant passé au moins 3 mois dans l'unité	6		
N7 : Doctorants	4		
N8 : Thèses soutenues	6		
N9 : Nombre d'HDR soutenues			
N10 : Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	3	
TOTAL N1 à N7	16	5	4

* Si différent, indiquer entre parenthèses les ETP correspondants.

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

Définition et téléchargement des critères :

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



• Appréciations détaillées

Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Cette équipe de petite taille est constituée de quatre chercheurs CNRS et d'un enseignant-chercheur: elle propose trois axes de recherche (animés par 2 Directeurs de Recherche et 1 Chargé de Recherche) indépendants et originaux, dont le point commun est la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse catalytiques et l'accès à des composés biologiquement actifs. L'équipe possède des compétences en chimie organométallique, en chimie de synthèse et en chimie médicinale comme en témoignent les publications récentes. La quantité de publications est constante alors que la qualité des publications est en nette progression (31 publications, 6 brevets, (1,53 pub/ETP/an) et IFmoy = 4,97). Soulignons l'excellence de cet indicateur en comparaison avec d'autres équipes appartenant à cette mouvance thématique dans d'autres universités (en Pharmacie par exemple) et la bonne lisibilité au niveau international. La formation par la recherche impliquant l'accueil de stagiaires (13 stagiaires), doctorants (6 doctorants pour la période du contrat) et post-doctorants (2) est très positive pour l'équipe. L'impact international des recherches est assez inégal selon les thèmes développés (3 conférences invitées, 30 séminaires), la partie la plus « visible » étant la synthèse de dérivés polycycliques selon des processus cascades.

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

Les différents membres de l'équipe sont impliqués dans l'enseignement du Master (M2 et M1) de l'Université de Strasbourg et à l'IUT Robert Schuman d'Illkirch (TP, TD, et cours de chimie organique). Le chef d'équipe participe aux instances nationales en tant que membre élu du CNU (32ème section) ou membre de différents comités d'Audit AERES. En outre, l'équipe a organisé et co-organisé de nombreux congrès nationaux et internationaux (5th Asian-European Symposium on Efficient Metal Mediated Organic Synthesis, French American Chemical Society, GECCO et plus récemment la Gordon Research Conference). La valorisation des recherches de l'équipe et sa capacité à obtenir des contrats sont un point positif de l'équipe. Ainsi, des contrats divers (CIFRE NOVALYST, Contrat Prestwick Chemical, ARC, OSEO, Projet Inca, ANR) ont été obtenus et 6 brevets ont été déposés et/ou publiés. L'équipe est porteur d'une ANR Blanche.

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

L'équipe possède de nombreuses collaborations publiques nationales et internationales (Allemagne, Italie, Canada, Etats-Unis) alimentées par des contrats de type ANR, ARC, Oseo, ou de la région Alsace. Les collaborations inter-équipes sont encore relativement faibles au regard des diverses possibilités d'applications des méthodologies développées. Sa capacité à attirer des chercheurs de haut niveau et l'insertion professionnelle de ceux-ci sont bonnes. La renommée nationale et internationale de l'équipe est très disparate selon les thèmes abordées (3 conférences invitées, 30 séminaires).

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans :

Les projets sont déclinés selon les 3 mêmes thématiques que le bilan ce qui pourrait nuire à l'impact des recherches. Le départ en retraite du leader de la thématique « hydroformylation » a été anticipé et un jeune Maître de Conférence travaillant déjà sur cet axe, va reprendre la thématique. Néanmoins, un recentrage serait souhaitable et devrait conduire à un impact plus élevé. L'accès à diverses sources de financements est également fortement souhaitable, avec un redéploiement des efforts et des affectations des moyens pour augmenter l'impact des résultats (valorisation, prise de risque).

L'objectif de synthèse et diversité structurale est une bonne évolution en particulier le ciblage de nouvelles structures hétérocycliques par hydroformylation et devrait se concrétiser par plus de collaborations intra-unité.

Conclusion :

L'équipe présente de bonnes compétences en chimie moléculaire, qu'elle a su mettre à profit en chimie organométallique et chimie médicinale. Les travaux récents montrent une dynamique augmentant la plus value « application biologique » des thématiques développées, à travers des collaborations fructueuses. Néanmoins, cette équipe de petite taille doit concentrer ses efforts et ses moyens sur les thématiques qui lui semblent les plus prometteuses, pour exploiter au maximum les résultats dans un temps raisonnable. Le comité recommande de placer une priorité sur les cibles qui devront se concrétiser par plus de collaborations intra-unité par exemple. Des demandes de moyens devront alimenter les programmes de recherche souhaités, en évitant une trop grande dispersion pour conserver le niveau et la quantité des publications dans le prochain contrat quinquennal. Des opportunités de participation à des congrès internationaux (communications, conférences) devraient être recherchées pour établir une reconnaissance nationale et internationale de certains thèmes.



Équipe 4 : CHEMOGENOMIQUE STRUCTURALE

Nom du responsable : M. Didier ROGNAN

Effectifs : 15

Effectifs	Nombre au 30/06/2011	Nombre au 01/01/2013	2013 - 2017 Nombre de produisants du projet **
N1 : Enseignants-chercheurs	4	3	3
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC	1	1	1
N3 : Autres enseignants-chercheurs et chercheurs			
N4 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs titulaires*			
N5 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs non titulaires*			
N6 : Post-doctorants ayant passé au moins 3 mois dans l'unité	7		
N7 : Doctorants	3		
N8 : Thèses soutenues	2		
N9 : Nombre d'HDR soutenues	1		
N10 : Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	3	
TOTAL N1 à N7	15	4	4

* Si différent, indiquer entre parenthèses les ETP correspondants.

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

Définition et téléchargement des critères :

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



• Appréciations détaillées

Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Equipe composée pour le prochain contrat de 1 DR CNRS, un PR et deux MC. L'équipe de « Chémogénomique Structurale » est spécialisée dans la sélection de sites « drugables » et le design rationnel des ligands. Elle a de fortes interactions avec les autres équipes de l'unité. Une de ses particularités est de lier applications d'intérêt et développements méthodologiques. Le responsable d'équipe est un acteur fort de la Chémoinformatique Française, co-fondateur de la Société Française de Chémoinformatique, il est membre du conseil Editorial de 5 périodiques Internationaux (J. Compu.Aided drug Des, QSAR&Combi Sci, Open Drug Discov, Journal, Curr Comput-Aided drug des, Med Chem Com.m), membre de la commission de recrutement d'une université étrangère (EPFL Lausanne).

Cette équipe propose des développements portant sur la détection des sites de liaisons, leurs similitudes par des approches novatrices (scPDB, SiteAlign, PFLP) qu'ils ont mis à disposition de la communauté et licencié à l'industrie (Accelerys, Servier). Ces méthodes sont largement utilisées en dehors du groupe. Les réussites applicatives de ces recherches portent sur des ligands identifiés par criblage virtuel et validées ensuite expérimentalement (CCR5, PrPSc, Trk...), avec une spécialisation d'importance sur les RCPGs.

Sur les quatre précédentes années (pour 3 ETPs), l'équipe a produit 47 publications. Ses publications se situent dans les meilleurs journaux liés à la Chémoinformatique (moyenne de 4,5), les meilleurs IFs étant liés à des collaborations expérimentales. Deux axes sont présents : Chémogénomique et PhysicoChimie Infra-moléculaire avec des résultats excellents pour le premier et correct pour le second.

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

L'équipe est fortement impliquée dans les relations avec le monde industriel, aussi bien par des licences logicielles que par des contrats qu'ils gèrent d'excellente manière, obtenant aussi de nombreux autres financements. Ils montrent une excellente implication dans la vie scientifique française notamment avec le Pôle MEDIALIS.

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

Cette équipe a été pionnière en Europe dans la mise au point et l'utilisation de méthodes de criblage virtuel à des fins d'identification de molécules bioactives. Elle est d'après l'analyse bibliographique l'équipe leader en France de chémoinformatique en termes de facteur d'impact, nombre de publications et citations. On peut noter qu'elle a obtenu 3 "Highlights" dans Nature Reviews Drug Discovery et son leader a participé à la rédaction sur invitation de 4 chapitres de livres et de 4 revues scientifiques. Cette équipe possède une bonne reconnaissance internationale dans son domaine : - Participation à des programmes de recherches Européens (Marie-Curie IOF, RTN) ; - Invitations dans des congrès internationaux (ex: ACS meeting, Australie MM-GPCR) ; - Elle possède une certaine attractivité avec l'accueil d'étudiants et de post-doctorants étrangers.

Son directeur a un rayonnement indéniable. Il a un rôle reconnu dans la structuration de la modélisation moléculaire et chémoinformatique en France (Société de Chémoinformatique, GDR chémoinformatique)

On note une très bonne attractivité pour les étudiants et post-doctorants. Par contre aucun poste permanent n'a été obtenu récemment ce qui à terme sera très pénalisant pour la gestion des bases de données en croissance exponentielle.

L'équipe participe à un nombre impressionnant de programmes eu égard à sa petite taille, il en va de même pour les collaborations internationales.

Si l'équipe a obtenu quatre ANR (PCV, blanc), il faudrait essayer d'en être plus fréquemment coordinateur et de s'investir davantage dans les projets européens.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans :

Les 3 axes principaux de ce projet sont dans la droite continuation des recherches précédentes : 1) étendant le criblage virtuel à des cas plus ardues tels ceux sans supports équivalents, utilisant alors la théorie des graphes pour détecter les interfaces protéines - protéines, 2) allant vers la recherche d'inhibiteurs touchant l'allostérie, recherche actuellement très compétitive, et 3) une recherche ciblée sur les récepteurs Trk.

Les 3 projets sont chapeautés par le responsable de l'équipe avec une co-direction pour le premier, dans le cadre d'une collaboration locale déjà fructueuse. L'ensemble des moyens sont mis sur ces axes.



Les différents points sont un mélange de recherche assez sûre du fait des connaissances du laboratoire, tel le Trk (point 3) à plus complexe mais gérable du fait de l'existence de recherche proche (point 1) à plus aventureux avec des développements complexes (point 2). L'ensemble semble tout à fait réaliste, réalisable et d'une grande utilité pour l'ensemble de la communauté.

Conclusion :

- **Avis global sur l'équipe**

L'équipe a plusieurs belles réussites : comme dans le développement d'une fonction de score topologique (IFP), qui a montré son efficacité pour prédire des interactions protéine-ligand et sélectionner des touches lors de criblage virtuel par docking. Le logiciel a été distribué en accès libre à de nombreux groupes académiques et compagnies pharmaceutiques (AstraZeneca, Solvay, Servier). Le programme de génération automatique de pharmacophores à partir de la structure 3-D de sites actifs (HS-Pharm) est très performant. Le logiciel a été licencié à la société AstraZeneca.

Ces outils technologiques ont ainsi fait progresser la recherche plus fondamentale ce qui a permis à l'équipe de faire des découvertes importantes. L'équipe a ainsi identifié dans le domaine des antiviraux (VIH), les premiers agonistes non peptidiques du récepteur CCR5 de chimiokine dans la maladie du prion (stabilisateurs de la forme infectieuse PrP^{Sc} de la protéine Prion). Dans le SNC, le premier antagoniste plein du récepteur TrkB (ANA-12), dans les maladies infectieuses des inhibiteurs de la protéine NACE de Schistozome. Enfin, dans le domaine des GPCR, le programme de modélisation comparative (GPCRmod) a permis de déterminer les modèles 3-D de récepteurs (NK2, V1a, B2 adrénergique, mu, delta, CCR5, CCR8, CaSR, GPRC6A).

Des méthodes de criblage chémo-génomique, portant sur la comparaison à haut débit de sites actifs a permis de découvrir dans le domaine du SNC une cible secondaire (synapsine I) régulant la libération de neuromédiateurs et aussi de vrais antagonistes du récepteur de l'oxytocine.

- **Points forts et opportunités :**

Le positionnement, du fait de la reconnaissance de son directeur, est particulièrement intéressant. Le savoir-faire de l'équipe est reconnu internationalement et présente surtout un bel équilibre entre développement et applications. Le nouveau projet montre les capacités fortes d'évolution, tout comme les capacités de saisir les opportunités actuelles (ANR, Union Européenne..).

- **Points à améliorer et risques :**

Comme noté dans le dossier, l'équipe est de petite taille, avec un seul chercheur et 3 enseignants-chercheurs. Il faut donc impérativement qu'un renforcement ciblé vienne aider cette équipe afin d'anticiper de plus un prochain départ en retraite. Le très grand dynamisme du responsable est un point positif qui peut devenir problématique.

- **Recommandations :**

Il faut continuer sur cette dynamique en ne diminuant pas les développements méthodologiques qui sont essentiels dans ce type de recherche. Il convient de ne pas faire que du service.



Équipe 5 : PHARMACOGNOSIE ET MOLECULES NATURELLES BIOACTIVES

Nom du responsable : Mme Annelise LOBSTEIN

Effectifs 21

Effectifs	Nombre au 30/06/2011	Nombre au 01/01/2013	2013 - 2017 Nombre de produisants du projet **
N1 : Enseignants-chercheurs	6	5 (+2*)	5
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC	1	1	1
N3 : Autres enseignants-chercheurs et chercheurs	1		
N4 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs titulaires*	1		
N5 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs non titulaires*	3		
N6 : Post-doctorants ayant passé au moins 3 mois dans l'unité	6		
N7 : Doctorants	3		
N8 : Thèses soutenues	10		
N9 : Nombre d'HDR soutenues			
N10 : Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	4	3	
TOTAL N1 à N7	21	6 (+2*)	6

* Si différent, indiquer entre parenthèses les ETP correspondants.

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

Définition et téléchargement des critères :

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



• Appréciations détaillées

Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'équipe constituée à 80% d'enseignants-chercheurs (5 EC, 1 CR), développe une activité de phytochimie largement orientée sur la connaissance de la pharmacologie des molécules naturelles au travers de nombreuses thématiques à l'interface chimie-biologie en bonne adéquation avec les thématiques portées par l'UMR. Cette équipe classée émergente dans l'évaluation précédente, a fait preuve d'un effort important d'intégration et de progression.

L'équipe a développé un projet intégré original sur l'inflammation consécutive ou liée aux cancers de l'intestin avec une approche nutritionnelle chimiopréventive avec la valorisation de déchets agricoles (OPC de marc de pommes et houblon), une étude sur l'expression des récepteurs RCPGs (en cytomique), et l'étude de modèles cellulaires d'inflammation (transporteurs membranaires modulés par des molécules naturelles).

Le nombre de publications est très satisfaisant pour une équipe composée essentiellement d'enseignants-chercheurs (1 seul CR CNRS) assumant des services d'enseignement supérieurs aux 192h statutaires (> 250h). Le taux de publication est très satisfaisant avec 3,45 pubs/ETP/an (la plus élevée des 5 équipes de l'UMR).

On note une forte progression en nombre de publications (de 15 en 2003-06 à 70 en 2007-11 (+140%)) et en IF moyen des domaines (de 1,96 à 3,10 (+ 158%)). Les revues visées sont reconnues internationalement et conventionnelles de la discipline (phytochemistry, J ethnopharmacol, J Nat prod,) et des domaines (PlosOne, Anticancer research, Apoptosis). Un article dans Lancet Oncology (IF 14.5), et 28 articles sur les 70 publiés (soit 40%) le sont dans des journaux avec un IF entre 8,6 et 2,5 comparables à ceux des autres équipes de l'UMR.

Par contre on peut noter beaucoup de publications sur des sujets divers voire en dehors des thématiques de l'équipe (ex : milieux aquatiques alsaciens), avec un seul nom de l'équipe comme co-auteur, ce qui peut traduire une dispersion induite par le nombre de projets développés.

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

L'équipe fait preuve d'un dynamisme important pour développer de nouvelles collaborations industrielles. Ainsi elle a su nouer de nombreux partenariats industriels et obtenir plusieurs financements sur contrats industriels (+ prestations de service) du domaine de la santé (Boiron ; Uriage ; Biotechmarine) et de la cosmétique (Guerlain ; Estée Lauder ; Yves Rocher ; ...), Ces contrats sont actifs ou pérennisés sur plusieurs années.

L'équipe a négocié 4 thèses Cifre avec ses partenaires industriels pour développer des projets de recherche alliant une recherche fondamentale directement valorisable pour des applications industrielles. Quatre brevets ont été déposés en nutrition et cosmétique dont 2 ouverts à l'international. Une partie de l'équipe est co-fondatrice et partenaire d'une start-up locale PHYTODIA qui lui permet de valoriser et développer certains résultats dans les maladies métaboliques (molécules naturelles agonistes de TGR5) et en cosmétologie.

Un membre permanent (CR) de l'équipe aidé actuellement d'un IR en CDD, gère la plateforme de cytomique « eBioCyt ». Cette plateforme est ouverte aux UMR strasbourgeoises (UMRs 7178, 7199, 7200, 7213) et à des industriels. Les tests pharmacologiques qui y sont développés sont en lien étroit avec les préoccupations des équipes 1, 2 et 5, et complètent l'arsenal des tests mis au point dans les équipes 1 et 2. Pour la pérennisation de cette plateforme et de son activité, pour la cohérence du projet de l'UMR et l'obtention des résultats escomptés, et ceci sans toutefois aboutir à une désorganisation de l'équipe « Pharmacognosie et Molécules Naturelles » il apparaît de façon prioritaire d'étoffer le personnel dédié à cette plateforme par un poste d'IR permanent.

Sur le quadriennal passé, l'équipe n'a pas émergé à une ANR et ne fait pas partie de réseau d'excellence hormis le programme européen MAREX (cf. ci-dessous). Il est vivement souhaitable que l'équipe développe une politique de réponse à des appels d'offre nationaux type ANR, et intègre l'ensemble de ses activités au sein du LABEX MEDALIS.



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

L'équipe a participé à plusieurs congrès nationaux et internationaux, se traduisant par une vingtaine de conférences sur invitation par 3 de ses membres, et 87 communications principalement par affiches.

Une partie de l'équipe est membre d'un projet européen d'envergure associant 19 équipes internationales « MAREX » (2010-2014), axé sur l'exploration de la biodiversité chimique des espèces marines et leur valorisation industrielle (santé, cosmétique, agrochimie, matériaux). Bien que la chimie du marin au sens large, soit soumise à une compétition internationale grande et fortement concurrentielle, ce projet se distingue par la participation de 5 sociétés et entreprises privées qui doivent faciliter les débouchés industriels de la recherche réalisée plus en amont.

L'équipe a recruté récemment une jeune MCU en pharmacognosie mais a vu le départ de 4 de ses membres permanents : 1 IR, 1 PU-PH, 1 PH et 1 MCU, dont les thèmes de recherche étaient apparemment trop éloignés de ceux de l'équipe. En contrepartie l'arrivée dans l'équipe d'un MCU en reconversion thématique mais peu publiant (9 articles depuis 1991) semble un risque majeur pour maintenir le niveau de production de l'équipe.

10 thèses ont été soutenues et 3 sont en cours, soit un rapport conforme de 1,66 thèse/HDR de l'équipe. L'équipe fait preuve d'une bonne attractivité pour des étudiants étrangers (doc, post-doctorants, stagiaires) dont des étudiants étrangers sur bourse AUF.

Les thématiques permettent le développement de collaborations avec des équipes étrangères et un soutien à la recherche d'équipes de pays en voie de développement (Afrique, Algérie, Pérou, ...)

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans :

L'équipe recentre ses activités autour du cœur de métier des EC du groupe : la chimie des produits naturels, et l'élargit aux molécules d'origine marine (projet MAREX).

Seulement deux thèmes du contrat précédent seront poursuivis, avec disparition des projets des enseignants devenus « associés », et du projet « ligands de TGR5 » (pourtant de nature RCPG en lien avec les projets des autres équipes de l'UMR) :

- Poursuite de la thématique « SN/maladies antiparasitaires » et amplification des moyens et études (in vivo) avec des résultats attendus prometteurs et valorisables.
- Thématique « SN/cancer-inflammation » : qui est une thématique fédératrice entre les équipes de l'UMR.

L'apparition de nouveaux projets comme « Métabolites végétaux/environnement », « Biodiversité et Pharmacopées traditionnelles » participe à la dispersion des forces vives restantes dans les 5 ans à venir. A titre d'exemple, le nouveau MCU recruté, apparaît dans 3 projets bien différents ce qui paraît beaucoup pour un jeune enseignant-chercheur. A l'inverse le MCU en reconversion thématique n'apparaît pas dans les acteurs listés sur les 4 thématiques proposées.

Aussi vaudrait-il mieux resserrer les thèmes en veillant à éviter une dispersion, et en intégrant les priorités et thématiques affichées par l'UMR afin de rechercher et favoriser les projets innovants en partenariat avec les autres équipes de l'UMR.

Conclusion :

L'équipe 5 « Pharmacognosie et molécules naturelles bioactives » est au niveau national, une des quelques équipes de pharmacognosie contractualisée dans une UMR-CNRS possédant une qualité et une production scientifique importantes et reconnues ; elle a à cœur de développer des projets structurants qui vont de la ressource naturelle au développement industriel de composés naturels bioactifs en passant par leur isolement et leur caractérisation. La composition de l'équipe telle qu'elle avait été constituée en début de quadriennal (2007-2011) a permis une production scientifique d'un bon niveau, et le développement de projets fédérateurs alliant des compétences mises en commun et complémentaires. Ainsi, cette équipe a su obtenir des résultats qui s'intègrent dans les objectifs que s'était fixés l'UMR 7200.

Les principaux points positifs de l'équipe sont le développement de nombreuses collaborations industrielles dans le domaine de la santé et de la parapharmacie (cosmétique, nutrition), son implication dans un projet européen « MAREX » et la prise en charge du développement de la plateforme « eBioCyt ».



Le recrutement en 2010 d'un jeune MCU dynamique, et sans doute la possibilité d'un second recrutement suite au départ en retraite d'un MCU en 2013, sont des opportunités très favorables.

En fin de contrat et dans son projet, l'équipe est passée de 8 à 6 permanents dont 5 enseignants-chercheurs (dont l'un n'ayant pas fait de recherche depuis un certain temps rejoindra l'équipe), et de 6 à 3 HDR, tout en maintenant un nombre de projets équivalent et pour certains nouveaux (avec un MCU expérimenté qui doit partir à la retraite en 2013). Le risque de dispersion recommande à cette équipe de se recentrer sur au plus 3 thématiques en lien avec les thématiques prioritaires que soutient l'UMR, et de poursuivre sa collaboration avec les autres équipes de l'unité sur des projets innovants et fédérateurs comme elle le fait déjà avec l'équipe 4 de « Chémogénomique Structurale » pour les molécules naturelles antipaludiques. Le recrutement d'un personnel technique (T ou AI), et la nécessité d'un IR permanent pour la plateforme eBioCyt devrait faciliter ce recentrage et ces collaborations inter-équipes.



SERVICE COMMUN : 7

Effectifs	Nombre au 30/06/2011	Nombre au 01/01/2013	2013 - 2017 Nombre de produisants du projet **
N1 : Enseignants-chercheurs			
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC	1	1	
N3 : Autres enseignants-chercheurs et chercheurs			
N4 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs titulaires*	5	5	
N5 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs non titulaires*	1		
N6 : Post-doctorants ayant passé au moins 3 mois dans l'unité			
N7 : Doctorants			
N8 : Thèses soutenues			
N9 : Nombre d'HDR soutenues			
N10 : Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	1	1	
TOTAL N1 à N7	7	6	

* Si différent, indiquer entre parenthèses les ETP correspondants.

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

Définition et téléchargement des critères :

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



5 • Notation

À l'issue des visites de la campagne d'évaluation 2011-2012, les présidents des comités d'experts, réunis par groupes disciplinaires, ont procédé à la notation des unités de recherche relevant de leur groupe (et, le cas échéant, des équipes internes de ces unités).

Cette notation (A+, A, B, C) a porté sur chacun des quatre critères définis par l'AERES. Elle a été accompagnée d'une appréciation d'ensemble.

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

Appréciation d'ensemble de l'unité : Laboratoire d'innovation thérapeutique

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

Tableau de notation :

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

Appréciation d'ensemble de l'équipe : CHIMIE BIOLOGIQUE INTEGRATIVE

Équipe dont la production est excellente et le rayonnement très bon.

Tableau de notation :

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

Appréciation d'ensemble de l'équipe : AMIDINES ENDOGENES ET SYNTHETIQUES

Équipe dont la production et le rayonnement sont bons mais pourraient être améliorés.

Tableau de notation :

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



Appréciation d'ensemble de l'équipe : CHIMIE BIOLOGIQUE INTEGRATIVE

Excellent projet pour cette équipe reconfigurée.

Tableau de notation :

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

Appréciation d'ensemble de l'équipe : SYNTHÈSE DE BIOMOLÉCULES

Équipe dont la production est excellente, le rayonnement et le projet sont très bons.

Tableau de notation :

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

Appréciation d'ensemble de l'équipe : CHEMOGÉNOMIQUE STRUCTURALE

Excellente équipe à tous points de vue.

Tableau de notation :

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



Appréciation d'ensemble de l'équipe : PHARMACOGNOSIE ET MOLECULES NATURELLES BIOACTIVES

Équipe dont la production et le rayonnement sont très bons, le projet est bon mais pourrait être amélioré.

Tableau de notation :

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



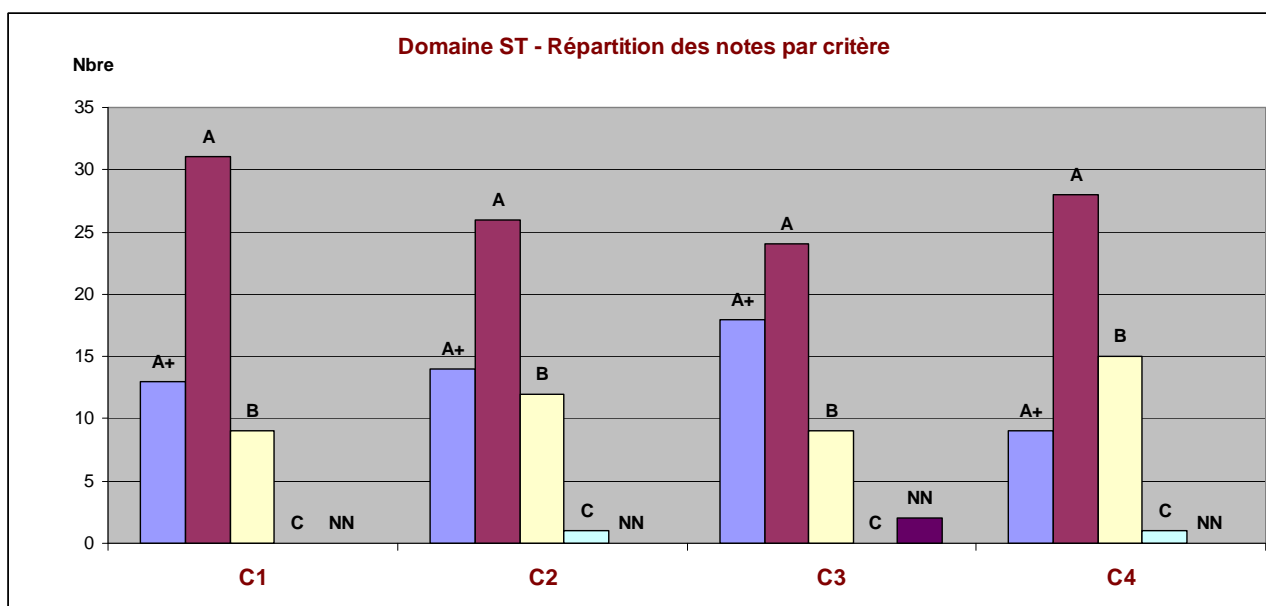
6 • Statistiques par domaine : ST au 10/05/2012

Notes

Critères	C1	C2	C3	C4
	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Gouvernance et vie du laboratoire	Stratégie et projet scientifique
A+	13	14	18	9
A	31	26	24	28
B	9	12	9	15
C	-	1	-	1
Non noté	-	-	2	-

Pourcentages

Critères	C1	C2	C3	C4
	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Gouvernance et vie du laboratoire	Stratégie et projet scientifique
A+	25%	26%	34%	17%
A	58%	49%	45%	53%
B	17%	23%	17%	28%
C	-	2%	-	2%
Non noté	-	-	4%	-





7 • Observations générales des tutelles

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

Alain BERETZ
Président

Strasbourg, le 27 mars 2012

Objet : Rapport d'évaluation de l'UMR 7200 Laboratoire d'innovation thérapeutique (réf. S2PUR130004587-RT)
Réf. : AB/EW/N° 2012-145

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

Direction de la recherche

Cher collègue,

Je vous remercie pour l'évaluation de l'unité mixte de recherche « Laboratoire d'innovation thérapeutique » (LIT – UMR 7200) dirigée par Monsieur Marcel Hibert.

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

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

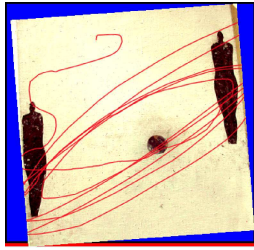
Je vous prie d'agréer, Cher Collègue, l'expression de mes sentiments distingués.



Alain BERETZ*

P.J. :

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



Laboratoire d'Innovation Thérapeutique - UMR 7200

Faculté de Pharmacie - 74, route du Rhin, CS 60024 - 67401 ILLKIRCH Cedex – France

Tel (33) 03 68 85 42 20 - Fax (33) 03 68 85 43 10 - <http://www-medchem.u-strasbg.fr>

Directeur : Marcel HIBERT, Prof. - email : mhibert@unistra.fr – (33) 03 68 85 42 32

Strasbourg, le 26 March 2012

Objet : Remarques sur le rapport d'évaluation de l'AERES

Chers collègues,

Nous avons pris connaissance du projet de rapport de l'AERES concernant l'évaluation de notre UMR7200.

Nous sommes globalement très satisfaits des conditions de cette évaluation et du rapport produit. Veuillez trouver ci-dessous nos observations de portée générale.

Observations de portée générale :

Le personnel du Laboratoire d'Innovation Thérapeutique (UMR7200) est très satisfait des conditions dans lesquelles l'évaluation de son activité quadriennale s'est déroulée et de l'esprit ouvert et constructif dans lequel elle a été menée.

Nous sommes globalement heureux de l'évaluation extrêmement positive de nos activités scientifiques, pédagogiques et de valorisation et nous tiendrons compte des quelques recommandations du Comité pour maintenir et améliorer notre niveau d'excellence.

Nous espérons que nos tutelles prendront également en compte cette évaluation et ses recommandations en nous aidant à consolider les moyens humains et matériels nécessaires à la mise en œuvre de notre projet scientifique.

Plus marginalement, nous ne ferons ici que trois commentaires très ponctuels sur le rapport lui-même :

- Le Comité a relevé les très fortes charges d'enseignement assurées par nos enseignants-chercheurs. Nous tenons à préciser qu'elles ne relèvent pas d'un choix personnel mais d'une nécessité pour pallier le manque d'enseignants affectés à nos disciplines et à nos équipes de recherche par notre Faculté. Ce problème ne sera résolu que par l'affectation rapide d'enseignants-chercheurs à nos équipes à l'interface chimie-biologie.



- L'équipe 2 a beaucoup investi dans des projets finalisés vers la thérapeutique. Cela a permis de constituer un portefeuille de brevets importants autour de molécules innovantes. Le léger déficit de publications observé par le Comité sera largement compensé à court terme par des publications scientifiques importantes, après publications des brevets.
- Le Comité a bien noté la remarquable excellence de l'actuelle équipe 4, membre du labEx Medalis. Son activité innovante de pointe a été mise fort justement en exergue par le Comité. Nous regrettons que la dernière recommandation formulée en conclusion de cette évaluation qui indique un risque d'activité de prestation de service ne vienne jeter inopportunément une ombre sur une performance exceptionnelle.

Nous concluons en remerciant de nouveau le Comité pour la qualité de son évaluation qui met en lumière la progression et l'excellence de notre performance et le potentiel de notre projet scientifique à la difficile interface chimie-biologie.

Merci de bien vouloir transmettre ces éléments de réponse à l'AERES.

Bien cordialement

Marcel HIBERT
Professeur

