LCBPT - Laboratoire de chimie et biochimie pharmacologiques et toxicologiques

Rapport Hcéres

▶ **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. LCBPT - Laboratoire de chimie et biochimie pharmacologiques et toxicologiques. 2009, Université Paris Descartes. hceres-02031910

HAL Id: hceres-02031910

https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02031910

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 d'évaluation

Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques - UMR 8601 de l'Université Paris 5

mars 2009

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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche

Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques

de l'Université Paris 5

Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

mars 2009

Rapport d'évaluation

L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques

Label demandé : UMR CNRS

N° si renouvellement : 8601

Nom du directeur : Mme Isabelle ARTAUD

Université ou école principale :

Université Paris 5

Autres établissements et organismes de rattachement :

CNRS

Date(s) de la visite :

16 – 17 – 18 mars 2009

Membres du comité d'évaluation

Président :

M. Marius REGLIER, Université Paul Cézanne – Aix-Marseille 3

Experts :

M. Jean-Claude BELŒIL, CNRS d'Orléans,

M. Guy BRANLANT, Université Henri Poincaré,

M. Jean-Luc BRUNEEL, Université de Bordeaux 1,

M. Luigi CASELLA, Université de Pavie,

M. Jean-Marc LATOUR, CEA Grenoble,

M. Jean MARTINEZ, Université de Montpellier,

M. Vincent NIVIERE, CEA Grenoble.

Expert(s) représentant des comités d'évaluation des personnels (CNU, CoNRS, CSS INSERM, représentant INRA, INRIA, IRD ...) :

Mme Françoise COLOBERT, représentante du CoNRS

Mme Céline TARNUS, représentante du CNU

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Régis REAU

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Arnaud DUCRUIX, Vice Président du Conseil d'Administration de l'Université Paris 5

M. Daniel JORE, Directeur de l'UFR Biomédicale, Université Paris 5

Mme Marie-Claude LABASTIE, Chargée de Mission Recherche, Université Paris 5

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

M. Georges MASSIOT, Directeur Scientifique Adjoint de l'Institut de Chimie du CNRS

Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

Le Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques (LCBPT) associé au CNRS et à l'Université Paris 5 a été créé en 1984. Il appartient au pôle Pharmacologie, Toxicologie, Cancérologie de l'Institut Fédératif de Recherche – Institut Interdisciplinaire des Sciences du Vivant des Saints Pères (IFR 95) ». L'activité de l'unité se situe à l'interface de la chimie et de la biologie (métalloenzymes et neurosciences). Ses savoir-faire vont de la synthèse organique à la pharmacochimie ou la toxicologie, en passant par la chimie bio-organique/bio-inorganique et la physico-chimie (RMN, RPE, radiolyse). Le LCBPT assure la gestion de 3 plates-formes (RMN, SM et RPE).

Depuis le début du quadriennal 2006-2009, le LCBPT est composé de 8 équipes :

Equipe 1 : Pharmacochimie des récepteurs α-aminoacides ;

Equipe 2 : Chimie Bioinorganique, Pharmacochimie, Catalyse ;

Equipe 3 : Métalloenzymes, Toxicologie et Imagerie des Processus Radicalaires ;

Equipe 4 : Physicochimie des Espèces Radicalaires ;

Equipe 5 : RMN et Modélisation Moléculaire ;

Equipe 6 : Synthèse de Composés d'Intérêt Biologique ;

Equipe 7 : Chimie Bioinorganique Supramoléculaire ;

Equipe 8 : Chimie Bioinorganique des Acides Nucléiques et Modélisation Moléculaire.

Pour le prochain contrat, l'équipe 8 « Chimie Bioinorganique, Acides Nucléiques et Modélisation Moléculaire » disparaitra. Elle sera remplacée par l'équipe « Conception, Synthèse, Etudes Biologiques d'Agents Pharmacologiques Ciblés », équipe de l'unité INSERM UMR-S648 « Pharmacochimie Moléculaire et Cellulaire » qui demande à rejoindre le laboratoire.

Le LCBPT va connaître des changements assez importants au niveau des personnels. Les chiffres donnés ci-dessous concernant les effectifs des chercheurs, enseignants-chercheurs et personnels techniques sont ceux qui figurent dans le projet de l'UMR 8601 pour le prochain quadriennal.

La composition de l'UMR 8601 est de 22 enseignants-chercheurs (1 PREM, 8 PR, 13 MCF), 18 chercheurs (1 DR INSERM, 1 DREM CNRS, 8 DR CNRS et 8 CR CNRS), 21 personnels techniques (9 ITA, 12 IATOS). A la date du dépôt du dossier, l'UMR comptait 20 doctorants qui étaient tous financés. L'UMR a accueilli dans les 4 dernières années 19 post-doctorants et 6 ATER :

- Nombre de HDR : 24 (dont 2 IR) ;
- Nombre de thèses soutenues dans les 4 ans : 27 (toutes financées) ;
- Nombre de membres bénéficiant d'une PEDR : 8 ;
- Nombre de publiants : 38/40 enseignants-chercheurs et chercheurs.

2 • Déroulement de l'évaluation

Les membres du comité d'experts ont reçu le rapport d'activité 2006-2009 un mois avant la visite. Ce rapport scientifique, détaillé pour chacune des équipes, comprend les principaux résultats obtenus ainsi que les données quantitatives nécessaires à l'évaluation. Cependant, nous avons regretté l'absence d'une introduction présentant la thématique générale de l'unité ainsi que les objectifs du quadriennal 2006-2009.

Le président du comité d'experts, en accord avec le représentant de l'AERES, a proposé un agenda qui a été validé et accepté par la directrice de l'unité. La visite a débuté le premier jour par l'exposé de la directrice. Cet exposé qui a été présenté de façon très professionnelle en résumant les points marquants de l'activité scientifique de l'unité a permis de combler des lacunes du rapport écrit. S'en sont suivies des discussions avec les tutelles (CNRS et Université Paris 5), le conseil de laboratoire et le personnel ITA/IATOS ainsi qu'une visite de la plate-forme de RPE.

Le deuxième jour a été consacré aux auditions des différentes équipes. Face à la diversité des thèmes et des expertises nécessaires pour évaluer correctement les 8 équipes, l'option choisie a été de composer deux sous comités à géométrie variable qui tenaient compte de l'expertise de chacun. Bien qu'ayant des tailles différentes, les 8 équipes ont eu un traitement identique qui a été une audition de 1H45 discussion comprise. Les équipes ont eu toute latitude d'utiliser leur temps et d'organiser leur présentation comme elles le souhaitaient (présentations orales + présentations devant posters). Ce mode de traitement nous a permis d'avoir une idée très précise des recherches développées dans chacune des équipes.

Le dernier jour a été consacré à la délibération et la rédaction des grandes lignes de notre rapport.

3 • Analyse globale de l'unité, de son évolution et de son positionnement local, régional et européen

D'un point de vue quantitatif, sur la période 2004 à 2008, les travaux de l'unité ont donné lieu à 219 publications originales toutes parues dans des journaux à bon facteur d'impact et 11 brevets (6 européens et 5 internationaux dont 1 avec une licence exploitée). Les membres de l'unité ont donné 56 conférences sur invitation dans des congrès nationaux (18) et internationaux (38). Ils participent à 48 contrats de recherche avec des organismes privés (12), publics (10 ANR, 1 ANRS, 3 ARC, 3 ACI …) et européens (4). Le bilan très positif de ces 4 dernières années est le reflet d'un très grand dynamisme de l'ensemble de l'unité et de son rayonnement national et international.

Suite à des mouvements de personnels (3 départs en retraite prévus avant fin 2010 et 2 départs vers d'autres laboratoires) des thématiques seront abandonnées. Le changement le plus important concerne l'équipe de Chimie Bioinorganique, Acides Nucléiques et Modélisation Moléculaire (Equipe 8.) qui disparaitra. Son personnel sera redistribué entre les équipes 3 (1 CR1 + 1 PR second degré) et 5 (1 DR). D'autre part, deux biologistes (1 PR2 et 1 IR2) de l'équipe 3 qui travaillent en étroite collaboration avec l'équipe 2 rejoindront cette équipe. Ce regroupement renforcera la position de l'équipe 2 à l'interface de la chimie et de la biologie.

Enfin, suite au départ d'une partie des membres de l'unité INSERM UMR-S648 sur la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paris 5, une partie de cette unité demande à rejoindre le laboratoire. Sous l'intitulé « Conception, Synthèse, Etudes Biologiques d'Agents Pharmacologiques Ciblés », elle constituera la 8ème équipe du LCBPT. Cette nouvelle équipe qui est constituée de 10 permanents (2 PR, 1 DR INSERM, 1 DR CNRS, 4 MCF et 2 IATOS) développe des thématiques complémentaires de celles du LCBPT. Elle apportera une expertise importante en pharmacochimie cellulaire.

Au plan local, le LCBPT est parfaitement intégré dans l'environnement de la Faculté de Médecine des Saints Pères. Les recherches de l'unité dans le domaine du médicament et sa participation à l'IFR « Biomédicale des Saints Pères (IFR 95) » font de l'unité, de part les problématiques abordées et leur qualité scientifique, un élément majeur et central de la politique scientifique de la faculté de Médecine des Saints Pères. D'autre part, plusieurs membres de l'unité sont impliqués dans des responsabilités administratives locales (UFR biomédicale) et nationales (CNRS, CNU). Enfin, plusieurs membres de l'unité sont impliqués dans des responsabilités pédagogiques (responsables de mentions, d'unités d'enseignement …). L'unité accueille régulièrement des stagiaires divers (M1/M2, BTS, DUT …). Durant le quadriennal, 27 thèses ont été soutenues et 20 sont actuellement en préparation.

Lors du prochain quadriennal, l'Institut Universitaire du Médicament, Toxicologie, Chimie et Environnement, rattaché aux universités Paris 5 et Paris 7, verra le jour. L'unité en sera une des pièces maîtresses. L'arrivée de la nouvelle équipe qui développe des thématiques complémentaires de celles du LCBPT apportera une expertise en pharmacochimie cellulaire qui renforcera sa position au sein de ce nouvel institut et de l'axe médicament

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

1. Equipe 1 « Pharmacochimie des récepteurs α-aminoacides »

Cette équipe est constituée de 4 chercheurs CNRS (2 DR2, 1 CR1 et 1 CR2). Les 4 chercheurs sont des chimistes organiciens qui maîtrisent parfaitement l'interdisciplinarité (chimie et neurosciences). Les recherches de cette équipe concernent la « transmission synaptique glutamatergique ». Sur ce thème, 3 projets sont développés :

- Récepteurs de la classe des RCPG (mGluR et olfactifs) ;
- Récepteurs NMDA (Domaines modulateurs et neuromédiateurs cagés) ;
- Transporteurs vésiculaires du Glutamate (VGlu et Sialin).

La production scientifique (19 publications dans des journaux de chimie médicinale à haut facteur d'impact) ainsi que la valorisation (2 brevets étendus) sont de grande qualité.

Conclusion : La responsable a été le moteur dans la création de cette équipe et a fait preuve du même dynamisme pour mener à bien ses projets et développer des collaborations nationales et internationales efficaces. Cela donne à cette équipe un rayonnement particulièrement appréciable. Le développement de projets émergents est clair et la prise de risque opportune. Ce dynamisme se traduit par des publications de grande qualité à l'interface chimie/neurosciences ainsi qu'une valorisation intéressante et importante des recherches effectuées.

— **Points forts :**

- Dynamisme et cohérence des projets concrétisés par l'obtention de nombreux contrats (privés, ANR …) ainsi que des collaborations nationales et internationales productives ;
- Rayonnement national et international ;
- Prise de risque dans les projets émergents ; Innovation certaine tout en conservant une cohérence thématique.

— **Points à améliorer :**

Meilleure exploitation des résultats de synthèse. Certains travaux mériteraient d'être publiés dans des journaux dédiés plus spécifiquement à la synthèse organique.

— **Recommandations :**

Il existe pour cette équipe une bonne opportunité de créer des collaborations internes à l'unité avec l'intégration de la nouvelle équipe 8.

Nom de l'équipe : Pharmacochimie des récepteurs α-aminoacides

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

2. Equipe 2 « Chimie Bioinorganique, Pharmacochimie, Catalyse »

L'équipe de Chimie Bioinorganique, Pharmacochimie, Métalloprotéines, regroupe 4 permanents enseignants-chercheurs et chercheurs (1 PR, 1 DR CNRS qui est Directeur de l'Unité, 1 MCF et 1 CR CNRS ; 2 Ingénieurs et 2 doctorants). Deux problématiques sont abordées 1) l'étude de systèmes métal/soufre incluant l'Hepcidine qui est un peptide antibactérien et, 2) les métalloprotéines, dont les méthionine aminopeptidases bactérienne et humaine de type 1 en vue de bloquer leur mécanisme d'action. La chimie des formes oxydées des thiols : persulfures, acide sulfénique, acide sulfinique, acide sulfonique et des disulfures (thiosulfinate, thiosulfonate) est abordée sous l'angle de la réactivité vis-à-vis de centres métalliques. Les nouveaux composés à activité antibactérienne visent le site actif métallique des méthionine aminopeptidases et ceux à activité anticancéreuse viseront le centre doigt de zinc de la h-MAP1. La production scientifique (22 publications dans des journaux à haut facteur d'impact + 2 brevets) est de très bonne qualité. L'arrivée des deux biologistes (1 PR2 et 1 IR2) de l'équipe 3 confortera la position de cette équipe à l'interface de la chimie et de la biologie.

Conclusion : C'est une équipe pluridisciplinaire à l'interface chimie/biochimie ayant une forte expertise sur la chimie du soufre et sachant l'appliquer à des problématiques à fort impact en termes d'applications biologiques.

— **Points forts :**

- Recherche pluridisciplinaire associant compétences fortes en chimie et biochimie, justifiant le regroupement proposé ;
- Chimie du soufre très originale, bien maitrisée par l'équipe, ayant un fort impact en biologie ;
- Prise de risques indéniables avec l'émergence de sujets de recherches novateurs (ex : sur H_2S).

— **Points à améliorer :**

- Vu la qualité des recherches, viser à une plus grande notoriété au niveau international, incluant une politique de publication plus ambitieuse ;
- Essayer de mieux se positionner sur le projet MAP bactérienne en termes de compétitivité au niveau international.

— **Recommandations :**

Veiller à conserver la compétence reconnue en chimie du soufre.

Nom de l'équipe : Chimie Bioinorganique, Pharmacochimie, Catalyse

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

3. Equipe 3 « Métalloenzymes, Toxicologie et Imagerie des Processus Radicalaires »

Pour le nouveau contrat quadriennal, l'équipe sera constituée de 6 chercheurs permanents, dont 2 DR, 1 MCF et 3 CR (1 départ à la retraite en 2010). On note la présence de 1 chercheur non publiant. De plus cette équipe comprendra 4 permanents appartenant aux corps techniques, dont un technicien AJT, 2 IR et 1 IE (départ à la retraite en 2010).

Durant la période 2004-2008, l'équipe a publié 66 articles dans des revues à bon facteur d'impact et l'ensemble de ses membres a donné 17 conférences invitées dans un cadre national ou international. Un thème important de cette équipe est l'étude des métalloenzymes cytochromes P450 et NO synthases en relation avec certaines de leurs propriétés pharmaco-chimiques et toxicologiques. Les principaux résultats ont concerné notamment la caractérisation de nouveaux P450 ainsi que des études plus mécanistiques sur les NOS à partir d'analogues de substrats synthétisés au laboratoire. Durant cette période, l'équipe s'est aussi intéressée au métabolisme du fer chez l'homme et a réussi à produire une hepcidine recombinante et fonctionnelle.

Enfin l'équipe a beaucoup investi dans le développement de la technique de microscopie et imagerie RPE pour des études *in vivo* sur cellules et animaux. Cela vise en particulier la détection de l'oxygène et de ses dérivés toxiques à l'intérieur des organismes vivants à l'aide de sondes paramagnétiques.

Conclusion : Cette équipe fait preuve d'une bonne maîtrise dans la poursuite et le développement de ses sujets traditionnels, P450 et NOS. Elle montre aussi une capacité remarquable à investir dans le développement de la nouvelle technique de microscopie et imagerie RPE, avec des applications potentielles importantes sur cellules et animaux.

— **Points forts :**

- Développement des techniques d'imagerie et microscopie RPE ;
- Poursuite des sujets phares du laboratoire (P450, NOS) avec des réorientations opportunes (P450 terf abandonnés au profit des P450 orphelins par exemple) ;
- Nombreux contrats (contrats européens, ANR et privés).

— **Points à améliorer :**

- L'équipe devrait envisager une politique de publication plus ambitieuse en terme de notoriété des journaux ;
- L'implication au niveau de l'école doctorale doit être plus importante afin de favoriser une meilleure attractivité vis-à-vis des étudiants.

— **Recommandations :**

L'équipe devra être attentive à conserver sa visibilité internationale. Il est impératif de veiller à l'intégration des deux nouveaux arrivants tout en maintenant la cohérence thématique de l'équipe.

Nom de l'équipe : Métalloenzymes, Toxicologie et Imagerie des Processus Radicalaires

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

4. Equipe 4 « Physicochimie des Espèces Radicalaires ».

L'équipe est composée de 4 enseignants-chercheurs (2 PR et 2 MCF dont un très récemment recruté) et 1 AI. Sa production a été honorable. L'équipe a publié 19 articles, 3 chapitres de livre et a donné 8 conférences. Les recherches portent sur la réactivité des radicaux oxygénés (superoxyde, hydroxyle) produits par radiolyse de l'eau sur des molécules antioxydantes (Metformine, mélatonine, resvératrol), des lipides et des protéines.

Conclusion : Cette équipe possède une expertise intéressante mais qu'elle semble appliquer sans objectifs pertinents.

— **Points forts :**

Expertise en radiolyse de l'eau qui permet la production contrôlée de radicaux oxygénés.

— **Points à améliorer :**

Pertinence des cibles chimiques et biologiques. Mis à part le projet sur l'EGFR qui semble scientifiquement pertinent, on peut se demander s'il est encore intéressant d'étudier l'effet des radicaux sur les antioxydants et les lipides.

— **Recommandations :**

Au plan scientifique, cette équipe doit recentrer son activité sur des objectifs scientifiques plus pertinents. D'autre part, l'évolution de cette équipe pose un problème dans la mesure où le futur responsable est très impliqué dans l'administration (Directeur de l'UFR Biomédicale, administrateur du Centre Universitaire des Saints Pères, membre du Conseil d'Administration de l'Université Paris 5). Ces tâches administratives très lourdes lui laisseront peu de temps à la direction d'une équipe de recherche. Dans ces conditions, il est légitime de se poser la question du devenir de cette équipe qui comprend deux jeunes MCF prometteurs qu'il ne faudrait surtout pas laisser aller dans une impasse scientifique.

Nom de l'équipe : Physicochimie des Espèces Radicalaires

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

5. Equipe 5 « RMN et Modélisation Moléculaire »

L'équipe est composée de 4 personnels (dont 1 ATER), il y a actuellement 2 doctorants. Durant la période de référence, 2 thèses ont été soutenues. 24 publications ont été produites, dont 3 Biochemistry (1 "hot paper") et 1 Journal of Biological Chemistry. L'équipe est à la fois une équipe de recherche et un service. Elle gère le service de RMN de l'Unité. Ce service dispose de 3 spectromètres (Bruker Avance 500 MHz, Bruker Avance II 500 MHz, Bruker ARX 250 MHz). L'activité de service se traduit logiquement par des collaborations au sein de l'Unité et consiste essentiellement en des travaux de Biologie Structurale. L'activité de recherche s'appuie sur de nombreuses collaborations externes : 10 nationales et 8 internationales.

Conclusion : L'équipe est dans une situation de transition, et se trouve provisoirement à effectif réduit. Le bilan général est très bon, il faut mettre en œuvre les moyens (humains, équipement) de son évolution. Il est par contre difficile de porter un jugement sur les projets, ceux-ci dépendront de l'arrivée possible d'un nouveau professeur.

— **Points forts :**

- Connaissances très pointues et excellente maîtrise des méthodes spécialisées d'étude des interactions ligand/macromolécule biologique ;
- Leurs connaissances en Biologie moléculaire leur autorisent une bonne autonomie dans le choix des sujets et dans la poursuite des investigations ;
- Production d'un logiciel qui apporte des idées neuves dans la détermination virtuelle des "hits" et doit conduire à une meilleure efficacité.

— **Points à améliorer :**

- Augmenter la taille de l'équipe en termes de personnel ;
- Avec les résultats obtenus, cette équipe doit publier dans des revues de meilleur facteur d'impact ;
- Il faudrait accroître la présence de l'équipe dans les congrès nationaux et internationaux (conférences invitées).

— **Recommandations :**

Un service de RMN et modélisation moléculaire, associé à une équipe de recherche en RMN structurale et modélisation de haut niveau est indispensable à la bonne marche de l'unité. La nouvelle situation créée par le départ prochain du responsable conduira à deux solutions possibles pour assurer le développement de ce groupe :

- Recrutement d'un professeur qui prendra la direction de l'équipe et pourra définir sa stratégie de recherche, en adéquation avec la structure de l'unité ;
- Si le recrutement se révèle infructueux : envisager une solution interne en incitant le personnel qui assure l'intérim à postuler sur un poste de professeur.

Le rattachement d'un personnel d'une autre équipe, non-spécialiste de RMN, risque de déstabiliser une équipe déjà fragilisée par le départ de son responsable. Le maintien de la compétitivité du groupe nécessiterait :

- La mise à niveau de la console ARX du spectromètre 250 MHz ;
- L'acquisition d'un cryosonde sur un spectromètre 500 MHz qui autoriserait le travail sur des microquantités ;
- Le recrutement d'un chercheur ou maître de conférences permettrait à l'équipe d'atteindre une taille critique.

Nom de l'équipe : RMN et Modélisation Moléculaire

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

6. Equipe 6 « Synthèse de Composés d'Intérêt Biologique »

A la date de la visite, l'équipe comprenait 4 enseignants chercheurs (2 PR, 2 MCF), 1 chercheur DR2, tous publiants et 1 personnel technique IE. L'équipe fait état en juillet 2008 de 2 doctorants en 2ème et 3ème année de thèse et un étudiant post-doctoral (02.2008/02 2009). Il est important de noter que les membres de cette équipe sont très impliqués dans la vie de l'établissement.

Les activités de recherche sont centrées sur 5 projets orientés vers la synthèse de familles de molécules analogues de composés ayant des activités biologiques telles que :

- inhibiteurs d'enzymes (MraY, FGFR3, *Hs*MetAP2) ;
- prodrogues de mannose-1-phosphate ;
- mimes contraints de la proline.

La synthèse est primordiale dans les activités de cette équipe et est réalisée avec une grande efficacité et une grande expérience. La production scientifique est très honorable (28 publications) dans des journaux très majoritairement dédiés au domaine de la synthèse organique et à bon facteur d'impact. Un contrat industriel avec ORPHAN porte sur l'obtention de prodrogues de mannose-1-phosphate, un projet important pour lutter contre les maladies congénitales de glycosylation. Ce travail a donné lieu à un brevet international et l'effort fourni dans ce domaine doit être poursuivi.

Conclusion : Le savoir faire en synthèse organique est indiscutable ; le comité a particulièrement apprécié les compétences en chimie de synthèse de composés de structure variée à l'interface chimie-biologie. Cette interdisciplinarité est pertinente, néanmoins il serait souhaitable que l'équipe se concentre sur les projets biologiquement plus pertinents.

— **Points forts :**

- Equipe dynamique en synthèse organique, savoir faire indéniable ;
- Approche interdisciplinaire intéressante ;
- Bon rayonnement national.

— **Points à améliorer :**

- Meilleure valorisation du travail de synthèse par des publications à plus haut facteur d'impact ;
- Se recentrer sur les cibles biologiques les plus pertinentes.

— **Recommandations :**

- S'investir davantage dans l'analyse des relations structure activité des cibles choisies (structure tridimensionnelle et modélisation) ;
- Augmenter la lisibilité de l'équipe par des conférences nationales et internationales.

Nom de l'équipe : Synthèse de Composés d'Intérêt Biologique

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

7. Equipe 7 « Chimie Bioinorganique Supramoléculaire »

A la date de la visite, l'équipe comprenait 4 chercheurs et enseignants-chercheurs, tous publiants (1 PR, 2 MCF, et 1 CR). L'activité scientifique de cette équipe est centrée sur le développement de ligands élaborés sur une plate-forme calixarène et de leur chimie de coordination, domaine qu'elle a véritablement ouvert. Elle s'organise selon deux axes majeurs : la chimie supramoléculaire (récepteurs et auto-assemblage) et la chimie biomimétique ou bioinspirée (modèles d'oxygénases à cuivre et systèmes bimétalliques).

Durant la dernière période quadriennale, elle a publié 31 articles, la plupart dans des journaux à fort indice d'impact. La pertinence et la qualité des résultats sont attestées par le nombre important d'invitations à des conférences internationales.

La stratégie scientifique est fondée sur le développement de nouveaux calixarènes fonctionnalisés afin de conférer au ligand calixarène des propriétés spécifiques. Ils sont synthétisés dans l'équipe et dans le cadre de collaborations. Les propriétés structurales intrinsèques des calixarènes (cavité, petit et grand cols) sont mises à profit pour élaborer de nouveaux ligands permettant la complexation de deux métaux soit du même côté de la cavité, soit de part et d'autre. Un métal est le centre catalytique et le second peut agir comme un relais électronique ou comme point d'ancrage du substrat. Les études de réactivité s'appuient sur des caractérisations approfondies des structures et des propriétés de coordination de chaque système. Des résultats très intéressants ont été obtenus durant les quatre dernières années, notamment dans l'oxygénation biomimétique par des complexes du cuivre, l'inversion de position de ligands polyamines et l'obtention de structures auto-assemblées de calixarènes dépendantes de la présence d'un métal.

Les projets proposent des ouvertures innovantes à partir des thèmes actuels. Le remplacement de la plate-forme calixarène par une plate-forme résorcinarène permet d'envisager de nouveaux modes de coordination des substrats pouvant conduire à des réactivités différentes. D'autre part, l'introduction de ces édifices complexants dans des dispositifs devrait permettre d'obtenir des détecteurs de molécules de natures variées : molécules neutres ou ioniques, gaz.

Conclusion : Au vu de sa production et de sa visibilité, le bilan de l'équipe sur les quatre dernières années est de très grande qualité. La pertinence de sa stratégie et l'originalité de ses projets la placent à un niveau international excellent.

— **Points forts :**

- Production scientifique de très haut niveau ;
- Fort rayonnement international ;
- Attractivité ;
- Renouvellement thématique ;
- Pertinence et qualité des collaborations.

— **Points à améliorer :**

Augmenter les financements contractuels.

— **Recommandations :**

Compte tenu de la diversité et de la grande qualité des thématiques développées, il convient de veiller à maintenir des moyens humains adéquats en personnels temporaires et en personnels techniques.

Nom de l'équipe : Chimie Bioinorganique Supramoléculaire

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

8. Nouvelle Equipe 8 « Conception, Synthèse, Etudes Biologiques d'Agents Pharmacologiques Ciblés »

Cette équipe est une partie de l'unité INSERM 648. Elle est composée de 2 PR, 2 DR (CNRS et INSERM) et 4 MCF. Cette équipe, qui est composée de chimistes et de pharmacologues, travaille sur une approche interdisciplinaire à l'interface de la chimie et de la biologie. Elle demande son intégration dans le LCBPT. Les thématiques développées par cette équipe qui s'adressent principalement à la conception et la synthèse d'inhibiteurs d'enzymes sont en adéquation avec celles du LCBPT. Son intégration au LCBPT est donc scientifiquement très cohérente. Cette équipe a une production scientifique de très bon niveau et une visibilité internationale indéniable. Son implication dans l'enseignement et la formation est importante. Les collaborations industrielles sont remarquables (création d'une start-up, nombreux contrats). Elle bénéficie en outre de nombreux contrats publics (ANR, contrats Ligue contre le Cancer ...).

Conclusion : Cette équipe qui possède des compétences reconnues en pharmacochimie cellulaire renforcera la position du LCBPT dans l'axe médicament du futur Institut Universitaire du Médicament, Toxicologie, Chimie et Environnement.

— **Points forts :**

- Adéquation et bonne complémentarité avec les activités du LCBPT ;
- Visibilité internationale.

— **Recommandations :**

Une attention particulière devra être portée à l'intégration harmonieuse au sein du LCBPT afin que les compétences des personnels de cette équipe soient mutualisées afin d'éviter une dispersion trop importante des programmes de recherche au sein du LCBPT.

Nom de l'équipe : Conception, Synthèse, Etudes Biologiques d'Agents Pharmacologiques Ciblés

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

9. Plate Forme « Imagerie par RPE »

La plate-forme de RPE dédiée à l'étude de systèmes chimiques et biologiques a été créée en 2000. Depuis sa création, elle a été à l'origine de nombreuses collaborations avec des groupes de biologistes de l'université Paris Descartes. L'imagerie RPE est utilisée pour la détection et la mesure d'espèces paramagnétiques comme le dioxygène, l'anion superoxyde ou l'oxyde d'azote. Ce projet a été soutenu par le Ministère de la Recherche, le CNRS, la Fondation pour la Recherche Médicale et l'ANR (ANR IRPE 2006) et a permis l'achat et l'installation de l'équipement nécessaire au démarrage d'une recherche en imagerie et en microscopie RPE. L'appareil d'imagerie du petit animal est fonctionnel depuis début 2008 et l'appareil de microscopie par RPE (résolution 10/20 µm) devrait être opérationnel sous peu.

Conclusion : L'utilisation de la RPE pour l'imagerie est originale et unique en France. Cette approche doit être fortement soutenue.

— **Points forts :**

Projet à vocation nationale très original et prometteur.

— **Recommandations :**

Pour donner toutes les chances de succès à ce projet, il est indispensable de doter le service de RPE d'un ingénieur pour assister l'actuel responsable dans le développement de la technique.

5 • Analyse de la vie de l'unité

— **En termes de management** :

La gouvernance de l'unité est assurée par l'équipe de direction assistée de son Conseil de Laboratoire. Nous avons pu ressentir lors des entretiens que nous avons eus avec le personnel qu'il s'est établi une grande confiance entre la directrice de l'unité et les membres du laboratoire. Des investissements importants, ainsi que l'aménagement des laboratoires et des postes de travail ont été réalisés pour améliorer les conditions d'hygiène et sécurité. Une gestion informatisée des produits chimiques a été mise en place par les membres de l'unité. La prise en considération par les membres du personnel et des ACMO de ces aspects est une réalité. La demande et le suivi de formation sont encouragés par la direction et les moyens sont mis à la disposition des agents. Des formations sont dispensées pour l'utilisation des différents appareils par les responsables des plateaux techniques. Il manque cependant un véritable plan de formation de l'unité.

— **En termes de ressources humaines** :

La gestion des ressources humaines est une réalité au sein de l'unité. Des entretiens annuel pour chaque agent ITA et biannuel pour les agents IATOS ont lieu avec la direction, qui suit également les dossiers de carrière et les possibilités d'évolution des agents. Les ITA (8)/IATOS (10) constituent une force importante et sont impliqués dans des responsabilités communes indispensables au bon fonctionnement du laboratoire. Les agents des services techniques intégrés à des équipes de recherche sont régulièrement cités dans les publications. L'équipe de gestion composée d'un seul agent niveau technicien doit être renforcée.

— **En termes de communication** :

Les chercheurs et IR sont impliqués dans l'enseignement à Paris 5 et d'autres universités ou écoles. Ils participent également à la diffusion de l'information scientifique et technique dans des livres, ouvrages ou revues scientifiques. L'animation scientifique passe par des séminaires internes organisés régulièrement afin que des permanents dans chaque équipe et tous les étudiants en thèse à mi-parcours y présentent leurs travaux, ceci en alternance avec des séminaires externes.

6 • Conclusions

En résumé, le LCBPT est une unité dynamique qui présente un bilan très positif. Il propose des évolutions thématiques renforçant sa place d'unité de chimie au sein d'un environnement médical. L'unité qui est parfaitement bien identifiée au niveau international constitue une référence dans le domaine de la chimie biomoléculaire.

— **Points forts :**

- Par des recherches de qualité et une implication importante dans l'enseignement, être arrivé à imposer la chimie dans l'environnement médical de la Faculté de Médecine des Saints Pères ;
- Avoir réuni et faire cohabiter au sein du laboratoire des savoir-faire divers et complémentaires ;
- Savoir quand il le faut prendre des risques avec des projets innovants ;
- L'association avec la future équipe 8 qui apporte une expertise en pharmacochimie cellulaire renforcera sa position au sein de ce nouvel institut et de l'axe médicament.

— **Points à améliorer :**

- Favoriser les relations inter-équipe ;
- Favoriser l'émergence de jeunes talents ;
- Avoir une politique de recrutement plus volontariste et affirmée.

— **Recommandations :**

Le comité d'experts félicite et encourage la directrice de l'unité dans la poursuite des actions qu'elle a commencées lors du quadriennal 2006-2009. Il l'encourage également à mener une réflexion sur le devenir de l'équipe 4 pour permettre soit une réorientation thématique des jeunes MCF ou faire émerger un leader et dégager des perspectives ambitieuses.

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

UNIVERSITÉ
PARIS DESCARTES

Le Président
Axel KAHN

Paris, le 20 avril 2009

DRED 09/n° 181

Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des unités de l'AERES
20 rue Vivienne
75002 PARIS

Monsieur le Directeur,

Je vous remercie pour l'envoi du rapport du comité de visite concernant l'équipe « **UMR 8601 Laboratoire de chimie et biochimie pharmacologiques et toxicologiques (LCBPT)** » rattachée à mon établissement.

L'Université envisagera avec le CNRS, le renforcement technique de la plateforme de RPE, jugé souhaitable por le comité de visite AERES.

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

Le Président de l'Université

Axel Kahn

Université Paris Descartes 12, rue de l'Ecole de Médecine 75270 Paris Cedex 06
Tél. 33(0) 1 40 46 16 01 Fax 33(0)1 40 46 16 43
Email : axel.kahn@parisdescartes.fr

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Laboratoire de Chimie et Biochimie
Pharmacologiques et Toxicologiques

UMR 8601 CNRS

45 rue des Saints-Pères
75270 PARIS CEDEX 06

Responsable : Isabelle ARTAUD

☎ : 33 (0)1.42.86.21.69 ou 89 ✉ : isabelle.artaud@parisdescartes.fr 🖷 : 33(0) 1.42.86.83.87

Document réponse au rapport d'évaluation de l'UMR8601 par l'AERES (16-18 mars 2009)

Le rapport de l'AERES rend compte d'un bilan très positif de l'unité. Il atteste de la place importante de cette unité de chimie, travaillant aux frontières de la biologie et des neurosciences, dans l'université Paris Descartes et dans le futur Institut Universitaire Médicament Chimie Toxicologie Environnement.

Les évaluations des activités des équipes très pluridisciplinaires sont parfois incomplètes, mais globalement elles rendent compte de leurs activités.
Quelques points importants sont néanmoins à relever :

• L'activité de l'unité se situe à l'interface de la chimie et de la biologie ou des neurosciences. Dans le domaine de la biologie, les cibles ne sont pas que des métalloprotéines, même si celles-ci sont au cœur de l'activité de plusieurs équipes, mais plus généralement des protéines, l'ADN, des peptides ou des récepteurs qui sont des cibles thérapeutiques importantes. Le pôle pharmacochimie de cette unité est important, avec une spécificité qui est l'étude des cibles.

• Il est mentionné pour plusieurs équipes qu'au vu de la qualité des recherches, il faudrait avoir une politique de publications plus ambiteuse.
Il faut noter que ce sont les papiers d'interface chimie / biologie qui permettent d'atteindre les facteurs d'impact les plus élevés, les facteurs d'impact des journaux de chimie étant plus faibles que ceux de biologie car la communauté est plus restreinte.
Pour l'équipe 2 sur 22 publications 7 ont des IF > 3 et pour l'équipe 3 sur 66 publications 12 ont des IF > 5 (1 cell (IF 29), 1 science (IF 30), 2 Free rad Biol Med (IF 5.4), 1 Drug Met Rev (IF 5.7), 2 J. Biol. Chem. (IF 5.8), 1 Curr. Drug Met. (IF 5.7)....
Il n'est également pas assez tenu compte de la valorisation et des brevets qui pour la plupart ont tous une extension internationale. Nombre des produits de l'unité sont exploités sur un plan commercial, ce qui est très important lorsque l'on travaille en Pharmacochimie.

• Pour l'équipe 3, il est recommandé une implication plus importante dans l'école doctorale afin de favoriser une meilleure attractivité vis-à-vis des étudiants. Cette recommandation est difficile à comprendre dans la mesure où, sur les 4 dernières années, 7 thèses ont été soutenues plus 2 fin 2008, et 14 M2 ont été accueillis.

• Il est regrettable qu'aucun commentaire n'ait été fait sur l'activité et la production scientifique de l'ex équipe 8.

• Dans les conclusions parmi les points à améliorer il est mentionné de favoriser l'émergence de jeunes talents et d'avoir une politique de recrutement plus affirmée.

Pour le 1er point , 2 jeunes IR sont responsables de groupes thématiques et leur développement a été encouragé ces 4 dernières années. Cette démarche de soutien aux jeunes sera poursuivie sur le prochain quadriennal car de jeunes chercheurs et maîtres de conférences très dynamiques commencent à développer des thématiques nouvelles qu'ils présentent aux différents appels d'offres (ANR jeunes chercheurs....).
Pour le point 2, rappelons que sur ce quadriennal nous avons eu 2 entrants CR CNRS, 5 entrants MCF. A cela il faut ajouter le recrutement d'un DR CNRS à la mobilité et nous avons cette année un poste de PR suite à un départ à la retraite.
Souhaitons seulement que les quatre années à venir soient aussi fastes pour les recrutements.
Dans les demandes du quadriennal, seules les demandes prioritaires ont été ciblées, mais il est bien évident que nous continuerons à présenter des candidats brillants dans les différentes instances dont nous dépendons, CNRS et Université.

Malgré ces remarques, le laboratoire remercie vivement le comité pour le bon déroulement de cet audit et pour le travail d'évaluation réalisé, surtout pour une unité avec une activité aussi pluridisciplinaire allant de l'inorganique à la pharmacochimie, la toxicologie ou la pharmacocellulaire. Nous prendrons en compte vos remarques pour améliorer les performances de l'unité sur le prochain quadriennal.

Paris le 10 avril 2009
Le directeur de l'UMR8601