



HAL
open science

Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants. 2014, Université Lille 2 - Droit et santé, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02032754

HAL Id: hceres-02032754

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032754v1>

Submitted on 20 Feb 2019

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

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



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

Section des Unités de recherche

Évaluation de l'AERES sur l'unité :
Médicaments & Molécules pour agir sur les Systèmes
Vivants

M2SV

sous tutelle de l'établissement et
organismes

Université Lille 2 – Droit et Santé

Institut National de la Santé et de la Recherche

Médicale - INSERM

Institut Pasteur





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

Section des Unités de recherche

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

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

Au nom du comité d'experts,

- M^{me} Paola ARIMONDO, présidente du
comité

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



Rapport d'évaluation

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

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

| | |
|---|--|
| Nom de l'unité : | Médicaments & Molécules pour agir sur les Systèmes Vivants |
| Acronyme de l'unité : | M2SV |
| Label demandé : | U INSERM |
| N° actuel : | U 761 |
| Nom du directeur (2013-2014) : | M. Benoît DEPREZ |
| Nom du porteur de projet (2015-2019) : | M. Benoît DEPREZ |

Membres du comité d'experts

Président : M^{me} Paola ARIMONDO, CNRS, Toulouse

Experts : M. Jean-Jacques FOURNIE, Université Paul Sabatier, Toulouse
(représentant des CSS INSERM)

M. Hervé GALONS, Université Paris 5 Descartes (représentant du CNU)

M. Serge VAN CALENBERGH, Université de Gand, Belgique

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Pierre VIERLING

Représentant des établissements tutelles de l'unité :

M. Régis BORDET, Université Lille 2- Droit et Santé

M^{me} Fabienne JEAN, Institut Pasteur de Lille

M^{me} Chantal LASSERRE, INSERM

M. Bernard SABLONNIERE (directeur de l'École Doctorale ED n° 446
Biologie et Santé)



1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

L'unité U 761 a été créée en 2006 et est à son second renouvellement. L'unité est sous tutelle de l'Université de Lille 2, l'Institut Pasteur de Lille (IPL) et l'INSERM. Elle est parfaitement intégrée dans le contexte local et bénéficie d'un soutien fort de l'Université Lille 2, de l'IPL, de l'INSERM et de la Région Nord-Pas de Calais. L'unité mène des recherches interdisciplinaires en chimie médicinale et chimie biologique avec comme objectif la découverte de nouveaux médicaments pour lutter contre les maladies infectieuses et métaboliques, qui sont les 2 thèmes de recherche de l'unité. L'unité s'appuie sur une plateforme (que l'unité a défini comme le thème Biologie quantitative) dédiée au criblage pharmacologique (« high-throughput screening », HTS, et « high-content screening », HCS) et aux études ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion). Elle dispose d'une chimiothèque de 75 000 composés.

Le laboratoire est localisé sur 2 sites : 66 % des activités se trouvent sur le site de la Faculté de Pharmacie (activités de chimie médicinale et d'analyses) et 34 % sur l'IPL (HTS, HCS et ADME). L'unité fait partie de l'IFR 142 de l'IPL et de l'IFR 114 du CHR de Lille. Elle est un des membres fondateurs du PRIM (Pôle de Recherche Interdisciplinaire pour le Médicament), qui regroupe 9 équipes sur 4 sites de la Région Nord-Pas de Calais et qui est dirigé par le directeur de l'U761. Ce pôle devrait évoluer prochainement vers la création d'un centre unique de recherche sur le médicament.

Équipe de direction

Depuis sa création, l'unité est et sera dirigée pour le prochain contrat quinquennal par M. Benoît DEPREZ, professeur à la Faculté de Pharmacie. Le directeur s'appuie sur un conseil composé par tous les chercheurs permanents de l'unité qu'il réunit très régulièrement.

Nomenclature AERES

ST4 principal et SV1_LS1 secondaire

Effectifs de l'unité

| Effectifs de l'unité | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | 10 (5 ETP) | 7 (3,5 ETP) |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | | |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 5 (4,5 ETP) | 5 (4,5 ETP) |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | 2 (2 ETP) | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 6 (6 ETP) | |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 7 (6,5 ETP) | 2 (1,5 ETP) |
| TOTAL N1 à N6 | 30 (24 ETP) | 14 (9,5 ETP) |



| Effectifs de l'unité | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 4 | |
| Thèses soutenues | 4 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité * | 8 | |
| Nombre d'HDR soutenues | 1 | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 7 | 5 |

2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité

L'unité, sous l'impulsion de son directeur, est organisée autour de 2 thèmes de recherche principaux (Médicaments et Maladies infectieuses / Médicaments et Maladies métaboliques) qui reposent sur une stratégie identique qui va de la découverte de molécules « tête de série » jusqu'au candidat médicament et sa preuve de concept in vivo. Cette stratégie s'appuie sur une plateforme très performante de criblage et d'ADME.

Le laboratoire a tissé un réseau de collaborations importantes avec des biologistes et en particulier avec 3 laboratoires de Lille impliqués dans le LabEx Egid. Le processus est aujourd'hui bien validé. Les collaborateurs biologistes proposent d'abord les cibles, les tests cellulaires et les modèles animaux. Puis l'unité met en place une stratégie chimique pour moduler la cible dans le but de valider l'intérêt thérapeutique de la cible, comprendre le mécanisme d'action puis proposer un candidat médicament. La stratégie de l'unité se base sur le criblage (enzymatique, cellulaire), la chimie médicinale (développement de méthodes chimiques, chimiothèques ciblées, approche par fragment, « target hopping », « target-guided synthesis »), l'analyse de l'ADME à un niveau très précoce pour guider la synthèse chimique, et, en collaboration, la modélisation moléculaire et la microformulation. Le management des données récoltées occupe aussi une partie importante des activités du laboratoire.

Les collaborations locales sont une vraie force et créent une synergie dynamique et très réactive. De plus, l'unité offre un service de plateforme HTS-HCS-ADME au service des industriels, avec lesquels elle a lié de nombreuses collaborations qui permettent de financer le fonctionnement de la plateforme et les différents projets de recherche.

Le laboratoire, jeune et très dynamique, a produit deux "successful stories". Le projet sur la voie d'activation de l'éthionamide (Eth) a abouti à un candidat médicament et à sa valorisation en thérapie anti-tuberculeuse, à la découverte d'une nouvelle cible sensibilisant les souches résistances à l'Eth et à sa validation par des petites molécules (Nature Medicine, nombreux J. Med. Chem., 1 contrat industriel et 2 en négociation). En parallèle, l'évolution du projet sur les inhibiteurs de phosphodiesterases a débouché sur la création d'une entreprise PharmaRedux (financement OSEO) qui permet le repositionnement des médicaments.

L'implication de jeunes enseignants-chercheurs dans la recherche est aussi exemplaire. La formation des étudiants et la participation à l'enseignement est également de grande qualité.

Points forts et possibilités liées au contexte

Grâce à une stratégie bien rôdée, l'unité est très réactive et efficace pour examiner les propositions de collaborateurs biologistes et élaborer un projet de découverte de médicament. Elle sait aussi exploiter et valoriser des résultats inattendus.

L'organisation de l'unité et des projets est exemplaire. Au sein de l'unité, les chercheurs sont encouragés à exprimer leur créativité. Il est à noter l'excellente plateforme de HTS, de HCS et ADME et la richesse de la chimiothèque acquise selon un rationnel bien établi.



L'unité a obtenu de nombreux contrats avec des industriels dans le cadre de l'activité de service de la plateforme mais aussi pour valoriser ses projets de recherche dans la découverte de nouveaux candidats médicaments.

Des opportunités très importantes pour le laboratoire sont la création prochaine du centre de recherche sur le médicament, et le fort soutien des tutelles et de la Région dont il bénéficie. L'unité peut aussi se prévaloir de la remarquable jeunesse et du dynamisme de tous ses membres.

Points faibles et risques liés au contexte

La plateforme, un des éléments clés dans la stratégie de l'unité et en particulier dans le domaine de l'ADME, fonctionnant surtout grâce à un personnel hautement qualifié non-statutaire en CDD, il y a un risque de perte d'un savoir-faire crucial qui peut fragiliser lourdement l'unité sur un plan scientifique.

L'unité qui bénéficie pourtant d'une bonne attractivité et d'un bon rayonnement ne comporte paradoxalement aucun personnel chercheur statutaire. La faible attractivité à cet égard est liée à un affichage insuffisant des thèmes de l'unité sous un chapeau global plus biologique.

Recommandations

Il est important pour l'unité de développer un réseau de collaborations internationales sur ses domaines de compétence et, dans ce cadre, de s'ouvrir à des recrutements de chercheurs statutaires nationaux et internationaux.

Pour augmenter son attractivité, l'unité peut davantage approfondir et afficher les questionnements biologiques qu'elle étudie par des approches de chimie médicinale et chimie biologique.

L'unité de lieu, qui serait possible avec la création prochaine du centre de recherche sur le médicament, est aussi un objectif important à concrétiser dans les meilleurs délais.

Concernant le projet, même si l'effort majeur est mis sur l'exploitation et la valorisation de la stratégie et des thématiques mises en place, il est important que l'unité continue à explorer de nouvelles thématiques avec le dynamisme qui l'anime et la caractérise.



3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

La pertinence des thèmes de recherche, la grande qualité des projets dans le domaine de la découverte de médicaments ont permis la mise en place de nouvelles compétences et outils, et surtout se sont soldées par un candidat médicament et sa valorisation en thérapie anti-tuberculeuse, et la découverte et la validation d'une nouvelle cible sensibilisant les souches résistances à l'Eth.

La production scientifique sur la période, compte tenu des effectifs de l'unité (10 enseignants-chercheurs permanents) est excellente en quantité (53 publications soit environ 2 publications/an/ETP chercheur) et en qualité (1 Nature Medicine, 8 J Med Chem, 1 Nucleic Acids Res en premier/dernier auteur). Ces travaux sont publiés dans des revues majeures du domaine de recherche exploré (chimie, chimie médicinale, pharmacologie). L'unité compte aussi à son actif 9 conférences invitées (essentiellement le directeur de l'unité), 3 prix Jeunes Chercheurs, 3 prix pour la création d'entreprise innovante et 9 prix pour communications par affiche, attestant de la qualité de sa production scientifique.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'unité affiche une bonne attractivité comme en témoigne l'arrivée de plusieurs post-doc européens. Sa visibilité sur la scène internationale démarre, notamment grâce à sa molécule antituberculeuse qui intéresse plusieurs consortia internationaux dans ce domaine.

Le rayonnement académique de l'unité est très bon, en témoignent ses nombreux contrats nationaux (7 ANR, 2 financements IBISA, 1 FRM et 1 ARC) et sa participation à un EquipEx qui lui a permis de monter une plate-forme de HCS en imagerie. De surcroît, la Région soutient très fortement cette unité à travers de nombreux financements CPER (9 pour un total de 1 M€).

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

L'interaction avec l'environnement socio-économique et culturel est excellente, voire exemplaire pour une unité de recherche de cette petite taille. L'unité a ainsi de nombreuses collaborations avec plusieurs industriels nationaux et a signé des contrats pour un montant global supérieur à 1 M€. Elle a déposé 10 brevets dont 5 sont licenciés et 2 ont été transférés dans le cadre de la création d'une entreprise. Deux membres de l'unité ont obtenu un prix OSEO Emergence et l'un d'entre eux a obtenu le prix OSEO pour la création d'entreprise.

L'unité participe aussi activement à la communication (Fr3, TV allemande) et à la diffusion de connaissances (Kid Campus).

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

Le management et l'organisation de la structure de cette unité de taille réduite et comportant des personnels jeunes sont très bons. L'unité présente un excellent niveau d'organisation du travail, du fonctionnement et de la vie commune, qui sont parfaitement définis par les documents réglementaires disponibles et clairement affichés. La gestion des ressources humaines de la structure est excellente et opérationnelle.

À l'occasion de la visite sur site, le comité d'experts n'a relevé ou reçu l'écho d'aucune forme de dysfonctionnement, de mécontentement ou d'incidents quelconques, bien au contraire. Les entretiens spécifiques avec toutes les catégories de personnels ont révélé un très haut niveau de satisfaction des différents groupes socio-professionnels de l'unité.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'implication de l'unité et de ses enseignants-chercheurs dans la formation par la recherche des doctorants (4 thèses soutenues et 5 en cours) est excellente, confirmée par le directeur de l'ED n°446 et par les doctorants eux-mêmes et par les étudiants en M2 qui souhaitent vivement continuer leur formation en thèse dans le laboratoire. Chaque semaine, des réunions de travail sont organisées. Tous les ans, les doctorants présentent leurs travaux lors de journées organisées par l'École Doctorale. Chaque doctorant est suivi par un comité de thèse avec un rapporteur



externe et est encouragé à participer à des congrès. L'insertion professionnelle des étudiants (40 % dans le privé et 60 % en post-doc) et des post-doctorants (60 % dans le privé, 30 % en post-doc) est bonne.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

La stratégie de l'unité demeure globalement inchangée par rapport à celle du mandat en cours. Sa philosophie est de construire un laboratoire de recherche publique dédié à la découverte de nouvelles molécules bioactives un peu sur le modèle des départements de 'drug discovery' que l'on rencontre plus habituellement dans les industries pharmaceutiques. Il s'agit d'un positionnement de niche tout à fait intéressant et relativement sous-représenté dans un contexte académique.

Sur le plan de la recherche, le projet proposé s'appuie sur les mêmes axes de recherche explorés au cours de la période actuelle mais en focalisant encore plus sur ses composantes à succès, et dont la faisabilité a été progressivement rendue possible par le fonctionnement exemplaire de plateformes techniques. La forte intégration des outils/plateaux au projet global est certainement un point fort de l'unité et est le fruit d'un travail patiemment élaboré par son directeur. Le nouveau projet à cinq ans ne comporte donc pas, à ce stade, de perspectives radicalement différentes, ni même d'intégration d'une nouvelle équipe de grande taille dans le périmètre de l'unité, et qui serait susceptible d'en modifier l'orientation générale. L'ambition de l'unité est avant tout la création du 'Drug Discovery Center' de Lille qui est l'occasion d'un regroupement sur un seul site de toutes ses forces.

Cette stratégie thésaurise sur l'avantage du fonctionnement d'une structure bien rodée et très opérationnelle sur ses champs de compétences actuels. Cependant à moyen terme, cette stratégie peut souffrir d'attrition de l'unité, due aux risques économiques liés aux coûts récurrents de fonctionnements induits par ses plateformes et les personnels techniques qui y sont attachés, des difficultés à l'intégration des personnels hautement qualifiés non-statutaires, dont la perte provoquerait un déficit de compétences indispensables à son fonctionnement.



4 • Analyse thème par thème

Thème 1 : Médicaments et Maladies Infectieuses

Nom du responsable : M. Benoît DEPREZ

Effectifs

| Effectifs du thème en Équivalents Temps Plein | Au 30/06/2013 | Au 01/01/2015 |
|---|------------------|------------------|
| ETP d'enseignants-chercheurs titulaires | 1,7 | 1,7 |
| ETP de chercheurs des EPST ou EPIC titulaires | | |
| ETP d'autres personnels titulaires n'ayant pas d'obligation de recherche (IR, IE, PRAG, etc.) | | |
| ETP d'autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | 0,5 | |
| ETP de post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 1 | |
| ETP d'autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, etc.) hors post-doctorants | | |
| ETP d'autres personnels contractuels n'ayant pas d'obligation de recherche | 1 | |
| ETP de doctorants | 1 | |
| TOTAL | 5,2 | 1,7 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

C'est l'activité princeps de l'unité, concentrée sur la recherche et l'identification :

- 1) d'activateurs de l'ethionamide, molécule antituberculeuse ;
- 2) de dérivés de phosphodiesterases inhibiteurs antipaludiques ;
- 3) d'inhibiteurs du virus de l'hépatite C (VHC).

L'activité de recherche est excellente avec des résultats et une production de publications de premier plan dans le cas de la tuberculose. Dans le cas du paludisme, les résultats n'ont pu être validés pour amener la molécule candidate au stade du développement préclinique complet. Dans le cas du VHC, ce thème est encore en devenir.

La stratégie scientifique de l'unité est efficace avec de bons outils et méthodologies et une intégration efficace de nouvelles technologies biologiques (BRET, HCS). Ses chercheurs mettent en œuvre une diversité d'approches chimiques pour la découverte de hits (criblages, réaction click *in situ*, « fragment-based discovery »). L'unité fait preuve d'une excellente maîtrise de la problématique du criblage et est consciente des limites du 'target hopping'.



Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Le rayonnement de l'unité au travers de son expertise dans le thème de la recherche de médicaments pour le traitement de maladies infectieuses est très bon au niveau régional et national, en émergence au niveau international. La très forte connexion avec les laboratoires de biologie fait la force de l'approche que l'unité a mise en place et qui est efficace pour la découverte de nouveaux médicaments. La visibilité des travaux sur les mycobactéries est bonne, elle est moindre sur le paludisme et le VHC, sujet encore jeune.

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

Les retombées socio-économiques générés par cette thématique, qui a donné lieu au dépôt de nombreux brevets (dont 5 licenciés) et qui a conduit à un candidat médicament en cours d'évaluation pré-clinique contre la tuberculose, sont excellentes. La recherche sur le paludisme a abouti à la création d'une entreprise sur le repositionnement des médicaments.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

La stratégie générale de cette thématique de recherche translationnelle, puisque très bonne, bien maîtrisée et prometteuse, sera poursuivie avec des adaptations. Son point fort est le "cross-learning" entre les différents projets. Le projet phare sur les antituberculeux sera poursuivi en collaboration avec l'industrie pharmaceutique. Le projet antipaludisme évolue avec une création d'entreprise. Les objectifs du criblage seront rédéfinis dès que les problèmes de reproductibilité de l'outil VHC seront réglés puis les tests mis au point seront appliqués et adaptés à d'autres virus.

Conclusion

▪ *Avis global sur le thème :*

Le développement de ce thème est très fructueux et prometteur puisqu'il a déjà conduit à un candidat médicament qui est en essai pré-clinique. L'on ne peut encourager l'unité qu'à poursuivre cette stratégie.

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

Le réseau de collaborations tissé avec des biologistes lillois qui proposent les cibles, les tests cellulaires et les modèles animaux est un atout des plus importants pour le développement de cette thématique. Les autres points forts de ce thème résident également dans sa stratégie qui a fait preuve de son efficacité, dans son exemplarité en terme de leçon que l'on tire du succès et des échecs d'un projet pour l'appliquer à un autre (« cross-learning »).

▪ *Points à améliorer et risques liés au contexte :*

L'évolution de la thématique est dépendante de la découverte de nouvelles cibles par les biologistes, ce qui peut constituer un handicap. L'inhibition spécifique des interactions protéine-protéine qui est difficile à réaliser avec de petites molécules est un domaine très risqué, et la constitution d'une chimiothèque adéquate n'est pas encore établie.

▪ *Recommandations :*

Le comité d'experts recommande de poursuivre l'approche de « target hopping » pour profiter de l'expérience acquise sur une famille de cibles et d'explorer de façon plus approfondie la spécificité des hydroxymates par exemple et étendre l'exploration de leurs cibles potentielles.



Thème 2 : Médicaments et Maladies Métaboliques

Nom du responsable : M. Benoit DEPRez

Effectifs

| Effectifs du thème en Équivalents Temps Plein | Au 30/06/2013 | Au 01/01/2015 |
|---|------------------|------------------|
| ETP d'enseignants-chercheurs titulaires | 1,45 | 1,45 |
| ETP de chercheurs des EPST ou EPIC titulaires | | |
| ETP d'autres personnels titulaires n'ayant pas d'obligation de recherche (IR, IE, PRAG, etc.) | | |
| ETP d'autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | 0,5 | |
| ETP de post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 3 | |
| ETP d'autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, etc.) hors post-doctorants | | |
| ETP d'autres personnels contractuels n'ayant pas d'obligation de recherche | | |
| ETP de doctorants | 2 | |
| TOTAL | 6,95 | 1,45 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Comparé à l'axe anti-infectieux, cette thématique apparaît à un niveau de développement plus exploratoire aussi bien en ce qui concerne l'optimisation des molécules actives que les résultats biologiques. Plusieurs cibles métaboliques sont travaillées comme des métalloprotéases impliquées dans la dégradation de l'insuline, les récepteurs TGR5 qui constituent une cible thérapeutique intéressante pour la prévention et le traitement de l'obésité, du diabète de type 2 et du syndrome métabolique. En plus de la recherche de candidats médicaments, l'unité participe à la compréhension des rôles biologiques de ces diverses cibles.

Ainsi, des approches innovantes ont été appliquées avec succès pour le développement d'agonistes des récepteurs TGR5 des acides biliaires avec une exposition systémique limitée. De même, une exploitation opportuniste de la chimiothèque ciblée contre des métalloprotéases et une stratégie « cible-guidée » a permis la découverte de modulateurs de l'enzyme qui dégrade l'insuline et la mise en place de la collaboration ad hoc (Chicago) pour obtenir la structure cristalline du complexe avec l'inhibiteur pour améliorer l'activité d'une nouvelle génération d'inhibiteurs plus actifs.

Le projet sur les inhibiteurs de TGR5 a abouti à une famille d'agonistes qui pourraient connaître des développements plus importants puisqu'une entreprise a manifesté un intérêt pour explorer/exploiter leurs propriétés.



Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les stratégies mises en place sont efficaces, pertinentes, solides et devraient aboutir à des candidats médicaments ou tout au moins à une meilleure compréhension des rôles et fonctions biologiques des différentes cibles visées.

Conclusion

▪ *Avis global sur le thème :*

La thématique est encore jeune, mais le dynamisme et la stratégie mise en place devraient conduire à des résultats intéressants (des publications ont déjà été produites) et certainement valorisables (2 brevets ont été déposés et des discussions avec une entreprise sont en cours).

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

La stratégie de sélection des molécules est bien rôdée, efficace et maîtrisée avec une prise en compte pour leur conception des paramètres ADME à un stade précoce. Par ailleurs, au moins deux applications thérapeutiques (maladie d'Alzheimer et diabète de type 2) sont possibles pour les molécules ciblées. Les collaborations, les technologies et les outils sont également en place.

▪ *Points à améliorer et risques liés au contexte :*

Le seul risque est lié au choix des cibles biologiques qui pourraient in fine se révéler non adaptées.

▪ *Recommandations :*

L'unité devrait développer une stratégie précoce pour prioriser les cibles biologiques et se focaliser le plus rapidement possible sur les cibles les plus prometteuses.



Thème 3 : Biologie quantitative - Chimiothèque

Nom du responsable : M^{me} Florence LEROUX

Effectifs

| Effectifs du thème en Équivalents Temps Plein | Au 30/06/2013 | Au 01/01/2015 |
|---|------------------|------------------|
| ETP d'enseignants-chercheurs titulaires | 0,75 | 0,25 |
| ETP de chercheurs des EPST ou EPIC titulaires | | |
| ETP d'autres personnels titulaires n'ayant pas d'obligation de recherche (IR, IE, PRAG, etc.) | 3,8 | 3,8 |
| ETP d'autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| ETP de post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 1 | |
| ETP d'autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, etc.) hors post-doctorants | | |
| ETP d'autres personnels contractuels n'ayant pas d'obligation de recherche | 3 | 1 |
| ETP de doctorants | 1 | |
| TOTAL | 9,55 | 5,05 |

• Appréciations détaillées

Le thème Biologie quantitative - Chimiothèque ne repose sur aucune question scientifique particulière. Tel que ce thème est présenté dans le dossier et tel qu'il a été présenté devant le comité d'experts, il décrit la constitution d'une chimiothèque utilisée pour les différents types de criblage réalisés par l'unité et inclut également des activités dédiées au repositionnement de médicaments et à la mesure de paramètres permettant de prédire l'ADME de composés définis. Ces activités correspondent à des prestations de services sans rationnel scientifique particulier, ni même support moléculaire précis.

Le comité d'experts tient néanmoins à re-souligner que cette chimiothèque orientée et choisie et la plateforme d'ADME constituent incontestablement des fortes plus-values pour l'unité.



5 • Déroulement de la visite

Date de la visite

Début : 2 décembre 2013 à 08h30

Fin : 2 décembre 2013 à 17h30

Lieu de la visite

Institution : Faculté de Pharmacie, Université Lille 2

Adresse : 3, rue du Pr Laguesse, 59006 Lille

Déroulement ou programme de visite

| | |
|-------------|--|
| 08h30-08h45 | Présentation de l'AERES par le Délégué Scientifique de l'AERES au comité d'experts (huis clos) |
| 08h45-09h00 | Présentation du comité d'experts et de l'AERES par le DS devant l'unité |
| 09h00-10h00 | Présentation générale de l'unité (bilan/projet) par le directeur puis discussion |
| 10h20-11h00 | Audition thème « Biologie quantitative - Chimiothèque » |
| 11h00-11h40 | Audition thème « Médicaments et Maladies infectieuses » |
| 11h40-12h00 | Audition thème « Médicaments et Maladies métaboliques » |
| 12h00-12h30 | Rencontre avec les représentants des tutelles (Lille 2, INSERM, IPL) <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i> |
| 12h30-13h30 | Déjeuner de travail (autour de posters) |
| 13h30-13h50 | Rencontre avec les ITA titulaires et CDD <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i> |
| 13h50-14h10 | Rencontre avec les doctorants, post-doctorants et/ou CDD chercheurs <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i> |
| 14h10-14h30 | Rencontre avec les enseignants-chercheurs et chercheurs titulaires (sans le directeur) <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i> |
| 14h30-14h45 | Rencontre avec le directeur de l'École Doctorale <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i> |
| 14h45-15h00 | Débriefing <i>Présence : membres du comité d'experts et DS</i> |
| 15h00-15h20 | Rencontre avec le directeur de l'unité <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i> |
| 15h20-17h30 | Réunion du comité à huis clos <i>Présence : membres du comité d'experts et DS</i> |

Points particuliers à mentionner

M. Samir OULDALI, délégué régional INSERM, a assisté à la rencontre du comité avec les tutelles et à l'ensemble des présentations.

M^{me} Claudia GALLINA-MULLER, représentante des élus C de la CSS 8 INSERM a assisté en tant qu'observatrice à l'ensemble des présentations ainsi qu'à la réunion du comité avec le personnel ITA titulaire et CDD.



6 • Observations générales des tutelles



Université Lille 2
Droit et Santé

Service de la Recherche, de la Valorisation
et de l'Information Scientifique (SeRVIS)
Affaire suivie par Christophe BOUTILLON
Directeur du SeRVIS
christophe.boutillon@univ-lille2.fr / 03.20.96.52.16

Le Président de l'Université

à

Monsieur le Professeur Pierre GLAUDES
Directeur de la Section des unités de
recherche
Agence d'Evaluation de la Recherche et
de l'Enseignement Supérieur (AERES)
20 rue Vivienne
75002 PARIS

Lille, le 10 mars 2014

V/Réf. : E2015-EV-0593560Z-S2PUR150007713-005636-RT

Objet : Observations de portée générale sur le rapport d'évaluation de l'unité *Médicaments & Molécules pour agir sur les Systèmes Vivants (M2SV)*

Monsieur le Directeur,

Considérant le rapport que vous m'avez récemment transmis, je vous remercie au nom de l'Université Lille 2 et en particulier du directeur et des membres de l'unité *Médicaments & Molécules pour agir sur les Systèmes Vivants*, pour la qualité de l'évaluation effectuée le 2 décembre 2013 par votre comité d'experts.

Les appréciations et recommandations formulées seront soigneusement prises en considération et discutées avec le directeur de l'unité dans le cadre de la structuration de notre recherche pour le prochain plan quinquennal (2015-2019).

Vous trouverez ci-dessous les observations de portée générale sur le rapport d'évaluation de l'AERES, émises par le Directeur de l'unité *Médicaments & Molécules pour agir sur les Systèmes Vivants*.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de ma considération distinguée.

Pr. Xavier VANDENDRIESSCHE

Droit - Santé - Gestion - Sport

Université Lille 2 Droit et Santé - 42, rue Paul Duez - 59000 Lille - France

Tél. : +33 (0)3 20 96 43 43 - Fax : +33 (0)3 20 88 24 32 - Courriel : administration@univ-lille2.fr

Site Internet : www.univ-lille2.fr



Université Lille 2
Droit et Santé



U761 « Biostructures et Découverte de Médicament »
Unité Mixte Inserm – Université de Lille2 – Institut Pasteur de Lille
<http://www.deprezlab.fr>

Lille, le 10 mars 2014

Objet : Observations de portée générale sur le rapport d'évaluation de l'unité M2SV

Réponse au compte-rendu réalisé par l'AERES sur l'U761 et son projet M2SV.

Le personnel de l'U761 se joint à son directeur pour remercier le Comité de son travail d'évaluation. L'équipe est heureuse que le Comité ait souligné la qualité de l'organisation et de la production scientifique de l'unité, ainsi que son implication dans l'enseignement et la valorisation. Ceci est une reconnaissance de la validité de la mission que s'est donnée l'unité au sein de ses tutelles, et que chacun de ses membres s'efforce de réaliser.

Au paragraphe des points faibles et risques liés au contexte, il est mentionné que *l'unité qui bénéficie pourtant d'une bonne attractivité et d'un bon rayonnement ne comporte paradoxalement aucun personnel chercheur statutaire. La faible attractivité à cet égard est liée à un affichage insuffisant des thèmes de l'unité sous un chapeau global plus biologique.* Nous avons entamé depuis un an, une stratégie visant à favoriser le retour de l'étranger d'anciens post-doc ou thésards. Nous avons collaboré avec l'un d'entre eux pour la préparation de son dossier de candidature CR2 à l'INSERM pour le concours de printemps de cette année.

Au paragraphe de l'appréciation du thème biologie quantitative, *le comité note que ce thème ne repose pas sur une question biologique précise et réalise une activité de service.* Il nous semble que la formulation de la phrase pourrait ne pas refléter pleinement l'activité du thème.

En effet, le groupe réalise une activité de service pour l'extérieur, notamment en ADME, dans le but de maximiser l'utilisation des matériels onéreux et de financer en partie leur fonctionnement. Néanmoins, pour ce qui concerne les projets internes, le groupe apporte une expertise technique unique et précieuse que l'on ne peut réduire à une activité de service.

Les questions auxquelles répond le groupe sont nombreuses. Sous-jacentes au déroulement et à la stratégie des projets métaboliques et infectieux, les réponses qu'il y apporte sont critiques pour le succès de ces projets et ont souvent une portée générale que nous n'avons sûrement pas assez promue.

1. Comment concevoir une cascade de criblage? Comment ordonnancer les tests?
2. Quels types de produits doivent être testés?

3. Quelle diversité structurale et quelles méthodologies de criblages sont adaptées à l'évaluation d'interactions protéine-protéine?
4. Comment étendre le domaine des molécules "drugables"? Quelles méthodes analytiques sont adaptées à la caractérisation de composés atypiques.
5. Quelle est l'influence de l'évaluation systématique des paramètres cinétiques dans les tests moléculaires et cellulaires sur la production des projets?

Ces questions et leurs réponses ont fait l'objet de plusieurs publications. En outre, une activité de criblage phénotypique a démarré récemment, qui permettra de répondre à des questions importantes liées à la portée de l'information phénotypique dans les approches de *systems biology*.

Le positionnement mixte du groupe rend difficile la perception de son impact dans les projets. Pour renforcer la visibilité de ces questions sous-jacentes néanmoins importantes, nous avons décidé de mieux communiquer et d'augmenter le nombre de publications liées directement à ces questions.

En fin, il est indiqué que *la plateforme, un des éléments clés dans la stratégie de l'unité et en particulier dans le domaine de l'ADME, fonctionnant surtout grâce à un personnel hautement qualifié non-statutaire en CDD, il y a un risque de perte d'un savoir-faire crucial qui peut fragiliser lourdement l'unité sur un plan scientifique.*

Nous sommes conscients de cette dépendance et nos tutelles y sont sensibilisées. Nous souhaitons que la personne soit embauchée en CDI et puisse former un collaborateur.



Pr Benoit Déprez

Le Président de l'Université



Xavier VAN DENDRIESSCHE