



HAL
open science

Biostructures et découverte de médicaments

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Biostructures et découverte de médicaments. 2009, Université Lille 2 - Droit et santé. hceres-02032755

HAL Id: hceres-02032755

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032755>

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

Unité de recherche :

Biostructures et Découvertes de Médicaments

de l'Université de Lille 2



Janvier 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Biostructures et Découvertes de Médicaments
de l'Université de Lille 2



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Janvier 2009



Rapport d'évaluation

L'unité de recherche :

Nom de l'unité : Biostructures et découvertes de médicaments

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement : 761

Nom du directeur : M. Benoît DEPRez

Université ou école principale :

Université de Lille 2

Autres établissements et organismes de rattachement :

Institut Pasteur de Lille

INSERM

Date(s) de la visite :

8 Janvier 2009



Membres du comité d'évaluation

Président :

M. Jean MARTINEZ, Université Montpellier 1

Experts :

M. Günther JUNG, Université de Tübingen, Allemagne

M. Patrick CHÈNE, Novartis Laboratoire pharmaceutique, Basel, Suisse

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

Mme Ruth RIMOKH, représentante des CSS de l'INSERM

Mme Nadia WALCHSHOFER, représentante du CNU

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Gilles BERNOT

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Régis MATRAN

Représentants des organismes tutelles de l'unité :

M. Philippe AMOUYEL, Institut Pasteur

Mme Catherine LABBE-JULLIE, INSERM



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

- Effectif total : 30 personnes dont :
 - 10 enseignants-chercheurs
 - 10 Post-Doctorants
 - 2 Doctorants, financés par des allocations du ministère
 - 1 ingénieur INSERM
 - 5 techniciens
 - 2 administratifs (1,3 ETP)
- Le laboratoire comprend 5 HDR
- 1 thèse a été soutenue depuis la création de l'unité (durée 36 mois)
- 3 Enseignants-Chercheurs bénéficient de la PEDR
- 5 membres de l'unité ont une HDR
- Tous les Enseignants-Chercheurs de l'Unité sont publiants : 10 sur 10

2 • Déroulement de l'évaluation

La visite a commencé par une réunion des membres du comité de visite (environ 30 minutes). Le reste de la matinée a été consacré à la présentation de l'unité et de son fonctionnement par le Directeur du laboratoire (environ 30 min), suivi des présentations (en anglais sauf pour une) des différentes thématiques (5 : Screening Sciences, Protein-Protein Interactions, Metalloproteases, SosaMalaria, Ethr Tuberculosis) par de jeunes enseignants-chercheurs, IR ou post-doctorants (environ 30 min pour chaque présentation). Le directeur a clairement présenté l'organisation du Laboratoire, les objectifs scientifiques et les réalisations, les nombreuses collaborations et les perspectives de développement et scientifiques pour les quatre prochaines années. Les présentations scientifiques qui ont suivi ont été claires et ont permis aux membres du comité de visite d'apprécier le travail effectué dans chacune des thématiques.

La fin de matinée a été consacrée à la visite des laboratoires de la faculté de pharmacie et à la rencontre des personnels de l'unité, étudiants et post-doctorants d'abord, personnels techniques, Enseignants-Chercheurs ensuite. Les membres du comité ont pu apprécier l'excellente ambiance du Laboratoire, la satisfaction et la motivation de l'ensemble des personnels de travailler au sein de cette unité.

Après le repas, une visite des laboratoires de l'Institut Pasteur a été effectuée, suivie d'une réunion avec les tutelles qui ont toutes exprimé leur satisfaction du travail accompli par le Directeur et les personnels de l'unité et ont manifesté un soutien complet à cette unité.

La journée s'est terminée une réunion à huis-clos des membres du comité de visite (2 h environ).

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

Cette unité a été créée et labélisée par l'INSERM en Janvier 2006.

L'activité du laboratoire est centrée dans le domaine de la recherche biomédicale, à l'interface de la Chimie et de la Biologie. Bien que les cibles étudiées ne soient pas complètement nouvelles (excepté ETHR), les méthodologies utilisées au sein de l'unité sont originales, en particulier l'association du « screening » haut débit dont l'organisation est remarquable et très professionnelle, la synthèse organique et l'évaluation des potentialités *in vivo* des composés comme critères de sélection sont intéressantes et très complémentaires pour développer ces programmes de recherche. Cette démarche scientifique et la plate-forme de « screening » sont la base des molécules développées dans les 5 différentes thématiques.



L'objectif principal du laboratoire est la synthèse de nouveaux composés pour étudier leur mécanisme d'action avec des protéines associées à des pathologies (tuberculose, malaria, cancer, ...) et proposer des molécules candidates au développement clinique. Même si le laboratoire n'a pas encore de molécule « candidate » pour le développement clinique, les résultats présentés lors de la visite laissent augurer que ce but sera atteint dans les années à venir.

Le laboratoire s'est doté des moyens humains et matériels pour développer ces programmes. L'expertise et la connaissance du monde industriel de bon nombre des cadres du laboratoire qui ont su transmettre ce savoir aux plus jeunes a certainement été un élément essentiel dans la mise en place de cette organisation remarquable et très professionnelle. De nombreuses collaborations, nationales et internationales sont indiquées pour chacune des thématiques. Les responsables de projets se sont donnés les moyens de trouver les compétences complémentaires pour développer au mieux leurs sujets.

L'expérience et le professionnalisme des encadrants du laboratoire font que la « valorisation » est très développée au sein de l'Unité :

3 brevets ont été déposés (2 déjà étendus internationalement) ;

des structures telles que (i) PRIM (Pôle de Recherche et d'Innovation Médicale) créé pour 7 ans avec le soutien du Conseil Régional Nord-Pas-de-Calais qui regroupe des chimistes, des biologistes et des analystes (le Directeur de PRIM est le Directeur de l'Unité) ; (ii) C-DITEM (Consortium for Discovery and Innovation in Therapy and Medicine), ont été mises en place à partir du laboratoire.

Les membres de l'unité participent fortement aux enseignements. Ainsi, un Master « Pharmacie Industrielle » de tout premier plan, reconnu au niveau national comme l'un des fleurons de sa catégorie, a été mis en place par les Enseignants-Chercheurs de l'Unité. De plus, les membres de l'unité ont créé et animent « Kid Campus » pour sensibiliser les plus jeunes à la science et à la recherche.

Cette unité est très soutenue localement par le Conseil Régional, comme en attestent les nombreuses aides reçues (personnels, équipements, ...) et par l'Institut Pasteur (mise à disposition de locaux) et l'Université de Lille 2.

Les personnels du laboratoire sont en majorité jeunes, voire très jeunes, l'encadrement est expérimenté. Il existe un potentiel indéniable dans cette unité dont l'activité devrait se développer de façon importante dans les prochaines années.

Tous les projets de l'unité reposent sur une plateforme de criblage qui est mise en œuvre par 2 ingénieurs, 2 techniciens, 1 docteur en pharmacie et 1 chercheur post-doctorant et qui est organisée de manière très professionnelle.

Les projets de l'unité sont au nombre de 5 :

Métallohydrolases à Zn (chemogenomics)- Composés « acides » : 2 MCU, 2 doct, 1 technicien ;

Inhibition des interactions protéine-protéine : 2 post-doctorants

Tuberculose : 2 MCU, 1 post-doctorant ;

Malaria (approche SOSA) (1 Pr, 1 MCU, , 1 AI Univ

Inhibiteurs Protéasome (collaboration Cytomics, ANR) dans lequel le laboratoire apporte surtout son expertise.



4 • Analyse de la vie de l'unité

- En termes de management :

L'organisation du laboratoire autour de la plate-forme de « screening » est intéressante. Les encadrants sont expérimentés. Les responsables de projet ont une autonomie importante pour le développement de leur projet dans une organisation générale du laboratoire.

- En termes de ressources humaines :

Il y a un grand nombre de jeunes post-doctorants (CDD) et de jeunes cadres statutaires. Il est étonnant qu'il n'y ait pas de chercheur INSERM dans cette unité INSERM. Le Laboratoire est très soucieux du devenir de ses étudiants d'une part, de ses post-doctorants d'autre part qui semblent rassurés quant à leur avenir.

- En termes de communication :

La communication et l'ambiance au sein de l'unité entre les différents personnels est apparue excellente. Des réunions scientifiques hebdomadaires sont organisées. La diffusion de l'information scientifique et des connaissances est de bonne qualité. Un effort sur la communication internationale est à envisager.

6 • Conclusions

- Points forts :

Plate-forme de screening efficace et originale de soutien à la recherche : (I) bibliothèques de composés (45 000); (II) utilisation de tests in vitro miniaturisés utilisables en haut débit pour la caractérisation de « hits » ; (III) validation de leur capacité d'activité in vivo (ADME).

Développement d'une procédure de prédiction des effets in vivo des composés.

Collaborations nationales et internationales adaptées. - Collaboration importante avec un radiocristallographe. Collaborations académiques importantes dans tous les projets (Cochin, St Louis, Chicago, U629, U547).

Collaborations industrielles significatives (Fournier Pharma, Euroscreen, Cytomics Pharmaceuticals, Targeon).

Culture de la valorisation [création de « start up » (programme ANR en étude pour création)].

Bonne intégration socio-économique ; très forte implication de l'Unité avec la Région Nord Pas de Calais ; capacité de structuration au niveau régional [Co-fondateur PRIM (Région, interface Chimie-Biologie) et CDITHEM (INSERM Transfert)].

Forte implication des membres de l'unité dans l'enseignement.

Structure « JEUNE » bien encadrée, avec un potentiel de développement important.

- Points faibles :

Eclatement sur deux sites, ce qui est particulièrement préjudiciable pour une petite équipe.

Nombre de projets trop importants, bien que ceci soit partiellement compensé par des collaborations nombreuses et adéquates.

Peu de communications et participations aux manifestations scientifiques internationales.

Publications de facteurs d'impact « moyens » ; il a cependant été mentionné une publication en révision favorable dans Nature Medicine.

Trop de projets en développement au sein de l'Unité (ce qui était normal dans la stratégie de recherche de cette jeune unité en particulier) mais pour le futur, au moment où certains composés parmi les plus actifs dans certains projets demanderont à être optimisés (malaria par exemple), cela risque de poser de sérieux problèmes.



- Recommandations :

Publier plus dans des journaux ayant un facteur d'impact plus élevé.

Recentrer l'Unité sur les projets les plus prometteurs.

Renforcer les équipes qui travaillent sur les projets phares de l'unité.

Renforcer la reconnaissance internationale par plus de participations, de présentations dans des congrès internationaux, et rechercher les collaborations avec les « Big Pharma ».

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



Lille, le mardi 31 mars 2009

Monsieur Pierre GLORIEUX
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

N/Réf. : CS/PMR/SD/09/03/19
V/Réf. : EVAL-0593560Z-S2100012124

Objet : Observations sur le Rapport d'évaluation de l'Unité de recherche : Biostructures et découvertes de médicaments dirigée par le Professeur Benoît DEPREZ

Monsieur le Directeur,

Je m'associe aux remerciements formulés par l'ensemble de la direction du Laboratoire pour la qualité du rapport fourni à la suite de l'expertise de cette unité de recherche.

Au titre de l'établissement, le Vice-Président du CS et moi-même n'avons aucune remarque particulière à formuler en complément de celles exprimées par le directeur dont vous trouverez copie ci-jointe.

Veillez agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de mes meilleures salutations.

Pr. Christian SERGHERAERT



Université Lille 2
Droit et Santé

Instituts
thématiques



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



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

Nos ref : 08-09

Lille, le 31 mars 2009

Monsieur le Directeur,

Je vous prie de trouver ci-après une réponse aux appréciations portées par le Comité de visite de l'AERES, qui a évalué notre UMR761 le 8 janvier 2009.

Je vous en souhaite bonne réception.

Un deuxième document vous est également transmis, qui corrige les erreurs factuelles et de frappe du rapport d'évaluation émanant de l'AERES.

Je vous remercie et vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de mes salutations distinguées.

Benoit Déprez

Faculté de Pharmacie
Aile ouest – 3^{ème} étage
3 rue Laguesse 59006 Lille
Tel : +33 (0)3 20 96 49 47
Fax : +33 (0)3 20 96 47 09
carole.desruelle@univ-lille2.fr

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

En ce qui concerne la maturité des projets thérapeutiques, il faut noter que le programme EthR-tuberculose a donné deux séries de composés dont les caractéristiques in vitro répondent au cahier des charges d'entrée en développement préclinique réglementaire. Une de ces séries fait l'objet d'un brevet dont la phase nationale vient d'être lancée. Une société chargée de développer cette série est en phase de création.

Les membres de l'unité sont très impliqués dans plusieurs unités d'enseignements qu'ils ont mis en place et dont ils assurent la direction. En Master cohabilité Lille1-Lille2, ils assurent 2 UEs sur les méthodes de découverte de médicament, dans le cursus des études de pharmacie, deux UE de préspecialisation industrielle en 3^{ème} et 4^{ème} années et 2 UE de pharmacie industrielle en 5^{ème} et 6^{ème} années. Il est à noter, que cet enseignement est exclusivement basé sur des études de cas et des séminaires présentés par les étudiants, sur des sujets amenés par l'actualité industrielle (pharmacogénomique et médicament, vaccins contre le cancer...).

4. Analyse de la vie de l'unité

Communication et visibilité internationale

Sur le plan de la communication internationale, il faut noter que le laboratoire a organisé en 2007 les 43^{èmes} rencontres internationales de chimie thérapeutique (RICT43), sous les auspices de la Société de Chimie Thérapeutique, de l'European Federation of Medicinal chemistry, et de la Royal Society of Chemistry (UK). L'évènement, qui a eu lieu à la Faculté de Pharmacie de Lille les 3, 4, et 5 Juillet 2007, a été tenu pour la première fois en langue anglaise, a réuni plus de 400 participants en provenance de 20 pays. 60 sociétés pharmaceutiques ont été représentées.

En outre, l'Université a missionné le directeur de l'unité pour la représenter à l'université de Wuhan en Chine en Juillet 2008. Suite à cette visite, des contacts ont été pris, et les deux Universités ont renforcé leur collaboration en décidant d'échanger des étudiants dans les disciplines pharmaceutiques, au niveau master et doctorat.

Durant les 12 derniers mois, le laboratoire a eu l'occasion de présenter ses travaux sous forme de conférences invitées en Angleterre (Gordon Conference), aux Etats-Unis (Congrès de l'American Chemical Society), en Chine, et en Belgique (congrès de la Société Royale de Chimie).

Présence sur deux sites :

La présence sur deux sites représente une difficulté dans la gestion quotidienne qui a été en grande partie résolue par la mise en place d'un réseau informatique privé virtuel (VPN) entre l'Institut Pasteur de Lille et la Faculté de pharmacie, qui permet de partager des fichiers informatiques (bases de données), de réaliser des sauvegardes croisées sécurisées. Le système d'information mis en place au laboratoire est basé sur une interface web, qui permet à tous les membres d'interroger les bases de données de n'importe quel ordinateur enregistré sur ce réseau virtuel.

En outre, au plan stratégique, cette double localisation, et cette double appartenance institutionnelle nous permet d'être présents sur les deux campus majeurs de la métropole lilloise dans les domaines de la biologie et de la santé (Campus Pasteur et CHR&U). Ainsi nous collaborons de manière naturelle avec des scientifiques des deux sites.

Les publications intermédiaires réalisées en cours de projet sont conçues pour ne pas nuire à la protection intellectuelle future des résultats. Les publications dans des journaux à haut facteur d'impact suivent généralement la demande de brevet de brevets. La jeunesse des projets et leurs résultats brevetable justifie aujourd'hui ce manque de publication.

- Recommandations :

Publier plus dans des journaux ayant un facteur d'impact plus élevé.

Les étapes initiales du projet EthR viennent d'être rapportées dans un article soumis à Nature Medicine, qui vient d'être accepté. Il sera publié en Mai 2009.

Un article vient d'être soumis au JACS et deux articles devraient être soumis rapidement à Angewandte Chemie ou au Journal of Medicinal Chemistry.

Recentrer l'Unité sur les projets les plus prometteurs et renforcer les équipes qui travaillent sur les projets phares de l'unité.

La distribution des ressources sur différents projets est le produit d'un équilibre délicat entre la prise du risque lié à l'innovation et l'obtention d'une masse critique sur chaque projet. Les masses sont rééquilibrées régulièrement, en fonction de l'atteinte ou non de jalons décisionnels dans chaque projet.

Tous les projets sont analysés régulièrement sans complaisance par le chef de projet et le directeur du laboratoire, pour étudier la pertinence de leur poursuite, de la protection par brevet et de la publication des résultats acquis.

Ainsi, récemment, suite à l'obtention de résultats moins bons qu'attendus dans des essais *vivo*, nous venons de décider de stopper le projet malaria au terme du contrat ANR émergence (Fin 2009). Nous avons également proposé à nos tutelles de ne pas passer en phase nationale pour le brevet et de publier tous les résultats obtenus. Un des post-doctorants embauché sera affecté à l'issue de son contrat à un autre projet en développement (Proteasome). Le chef de projet est maintenant chargé de maximiser l'impact du projet en termes de publications. Dans le projet métalloprotéases, le panel d'enzyme étudié a également été recentré autour des celles qui donnent les meilleurs résultats, et qui sont menées avec les meilleurs collaborateurs.

D'une manière générale, le vivier de nouveaux projets en émergence permet aux chercheurs sur le point d'abandonner leur projet de se réimpliquer immédiatement dans un nouveau travail dont il a suivi la genèse au laboratoire.

Renforcer la reconnaissance internationale par plus de participations, de présentations dans des congrès internationaux, et rechercher les collaborations avec les « Big Pharma ».

Récemment nous sommes entrés en contact avec une société pharmaceutique d'envergure internationale, qui nous a fait part de son intérêt pour le projet metalloprotease.