



HAL
open science

BIOCIS - Biomolécules : conception, isolement, synthèse

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. BIOCIS - Biomolécules : conception, isolement, synthèse. 2014, Université Paris-Sud, Centre national de la recherche scientifique - CNRS. hceres-02032909

HAL Id: hceres-02032909

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032909>

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 :

Laboratoire de Biomolécules, Conception,

Isolement, Synthèse

BIOCIS

sous tutelle des

établissement et organisme :

Université Paris-Sud

Centre National de la Recherche Scientifique - CNRS



Novembre 2013



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. Jean-Claude FLORENT, président du
comité

¹ Le président de l'AERES « signe [...], les rapports d'évaluation, [...] contresignés pour chaque section par le directeur concerné » (Article 9, alinéa 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 :	Laboratoire de Biomolécules, Conception, Isolement, Synthèse
Acronyme de l'unité :	BIOICIS
Label demandé :	UMR
N° actuel :	UMR 8076
Nom du directeur (2013-2014) :	M. Bruno FIGADERE
Nom du porteur de projet (2015-2019) :	M. Bruno FIGADERE

Membres du comité d'experts

Président :	M. Jean-Claude FLORENT, CNRS, Institut Curie, Paris
Experts :	M ^{me} Marie-Aleth LACAILLE-DUBOIS, Université de Bourgogne (représentante du CNU)
	M. Jacques LEBRETON, Université de Nantes (représentant du CoNRS)
	M. Maurice MEDEBIELLE, Université de Lyon 1
	M. Laurent MICOUIN, Université Paris 5 Descartes
	M. Pierre-Yves RENARD, Université de Rouen
	M. Gérald SPAETHS, Institut Pasteur, Paris

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Pierre VIERLING



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

M. Jean-Jacques GIRERD, Université Paris-Sud

M. Jacques MADDALUNO, CNRS

M. Marc PALLARDY (représentant École Doctorale Innovation
thérapeutique N° 425)



1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

L'UMR-8076-Biomolécules: Conception, Isolement, Synthèse (BioCIS) a été créée en 2002 sous la direction de M. Jean-Daniel BRION, suite à la réorganisation du département de chimie de la Faculté de Pharmacie de l'Université Paris Sud à la fin des années 1990. Depuis 2008, le laboratoire est dirigé par M. Bruno FIGADERE. Il comprend environ 80 personnes (chercheurs (C), enseignants-chercheurs (EC), doctorants et post-doctorants) qui se répartissent sur 4 équipes. Il dispose de trois plateformes (un Service de Chromatographie et de Microanalyse, un Service de RMN, et une chimiothèque). Il est localisé dans trois tours au sein de la Faculté de Pharmacie de l'université Paris Sud, à Châtenay-Malabry. Le laboratoire est clairement positionné à l'interface chimie-biologie, développant des thématiques de recherche tournées vers l'innovation thérapeutique avec des liens forts avec la communauté scientifique locale (participation à la fédération « Institut Paris-Sud de l'Innovation Thérapeutique » IFR141-IPSIT et membre du LabEx LERMIT (Laboratoire d'Excellence de Recherche sur le Médicament et l'Innovation Thérapeutique).

Équipe de direction

La direction de l'unité est et sera assurée par M. Bruno FIGADERE, directeur de recherche au CNRS. Il est assisté par un directeur-adjoint en la personne de M. Mouad ALAMI, directeur de recherche au CNRS.

Nomenclature AERES

ST4 Chimie

Effectifs de l'unité

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	27	27
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	7	7
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	14	13
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	2	1
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	3	2
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)		
TOTAL N1 à N6	53	50



Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	26	
Thèses soutenues	45	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *		
Nombre d'HDR soutenues	4	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	25	23



2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité

La qualité de la recherche réalisée est globalement très bonne. Après une restructuration conduite depuis 2010 à la suite des recommandations du dernier comité de visite de l'AERES, l'unité a fait des choix stratégiques permettant de clarifier le positionnement du laboratoire à l'interface chimie-biologie. Le périmètre scientifique s'étend de l'isolement et de l'analyse structurale de produits naturels jusqu'à l'évaluation biologique, en passant par des expertises fortes en synthèse totale, en chimie médicinale, en chimie organométallique et chimie du fluor qui sont assez uniques en France.

Les effectifs de l'UMR au niveau de ses permanents sont globalement constants: sur la période précédente, l'unité a recruté 2 CR-CNRS, 6 EC et 3 ITA/IATOS qui ont compensé les nombreux départs (5 EC, 3 C et 4 ITA/IATOS) à la retraite (7) et en mobilité (5). Il faut encore noter que 5 permanents vont faire valoir leur droit à la retraite lors du prochain contrat. L'unité comprend 4 équipes qui sont 1) Pharmacognosie-Chimie des Substances Naturelles (15 EC+C), 2) Conception et Synthèse de Molécules d'Intérêt Thérapeutique (7 EC+C), 3) Molécules Fluorées et Chimie Médicinale (5 EC+C), et 4) Chimiothérapie Anti-Parasitaire (7 EC).

Pour les différentes équipes, il y a une bonne cohérence dans les thématiques développées. La production scientifique de l'unité est constante en quantité et en qualité (voir plus loin). Les travaux de haut niveau sont publiés dans des revues internationales à bon facteur d'impact mais ceci pourrait être amélioré par des publications dans de très grands journaux. Les efforts de valorisation sont importants et se traduisent par un nombre important de brevets avec extension à l'international. Le comité observe que la réactivité aux appels d'offre nationaux (ANR) n'est pas homogène dans l'unité et devrait aussi être améliorée.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité mène globalement une recherche de très bonne qualité avec une bonne visibilité au niveau national accompagnée par de bonnes relations avec des industriels, matérialisées par des soutiens financiers nombreux qui ont permis une production scientifique importante en quantité et en qualité.

Au cours du contrat, une réorganisation réussie de l'UMR a été réalisée avec l'individualisation de l'axe "Chimiothérapie Anti-Parasitaire" suite à la dissolution de l'équipe de chimie organique et la constitution d'une équipe de modélisation/chémo-informatique actuellement en incubation dans l'équipe "Molécules Fluorées et Chimie Médicinale".

L'unité participe de manière active aux projets structurants locaux (IdEx UPSay, LabEx LERMIT et participation au LabEx CEBA-CHARMMAT). Le déménagement sur le plateau de Saclay à l'horizon 2017 dans le cadre de la création de la nouvelle université Paris-Saclay permettra de rompre avec un certain isolement scientifique et augmentera très certainement la visibilité de l'unité.

Son intégration au laboratoire international LIA-LMTM (Laboratory on Molecules from Traditional Medicine) avec l'université chinoise de Hong Kong sera très profitable à l'unité.

Il convient de souligner la création d'un consortium anti-parasitaire et fongique rassemblant des académiques et des industriels.

Points faibles et risques liés au contexte

Bien que le nombre de conférences invitées dans les congrès nationaux et internationaux ainsi que de brevets soit globalement satisfaisant, une grande disparité existe selon les membres et selon les équipes, car certains EC et C ont une production scientifique faible, voire nulle (2). Cette disparité existe aussi selon les équipes pour ce qui concerne le nombre de post-doctorants.

Il y a globalement peu d'interactions inter-équipes et un risque de dispersion des sujets de recherche limitant la possibilité d'atteindre un meilleur niveau particulièrement dans une des équipes (cf. ci-dessous).

Les travaux de réhabilitation indispensables des locaux occupés à la faculté de Pharmacie et le déménagement futur sur le plateau de Saclay risquent d'impacter défavorablement l'activité de recherche.



Recommandations

L'unité devra poursuivre sa dynamique de production scientifique de bon niveau et accroître sa participation à des programmes de recherche européens.

Le recrutement d'un chercheur permanent, notamment au niveau de l'équipe "Chimiothérapie Anti-Parasitaire", particulièrement déficitaire serait un plus. Dans cette optique, l'appartenance à des Idex et des LabEx peut être une opportunité d'attirer par mobilité de jeunes chercheurs très prometteurs.

L'unité devrait veiller à homogénéiser davantage certaines disparités observées selon les équipes (nombre de conférences invitées ou séminaires, brevets, doctorants, post-doctorants).

Si nombre de sujets, bien que variés, restent cohérents dans l'ensemble, des recentrages potentiels sur quelques projets phares doivent améliorer la force de frappe et le succès aux appels d'offres.

Dans la mesure du possible, il conviendra de veiller à la pérennité des collaborations industrielles.

L'unité devra s'assurer que le groupe "modélisation" à l'issue de sa période actuelle d'incubation dans une des équipes prenne bien son autonomie et qu'il assure un juste équilibre entre une recherche de qualité en modélisation et un partenariat auprès des autres équipes.

L'unité devra veiller à ce que son déménagement sur le site du plateau de Saclay ne perturbe pas trop ni son fonctionnement, ni son activité.



3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'unité développe des thématiques de recherche tournées vers l'innovation thérapeutique qui vise à isoler, concevoir, et synthétiser des composés d'intérêt thérapeutique. Les orientations scientifiques appartiennent essentiellement à trois champs disciplinaires : 1/ la chimie des substances naturelles, d'origine végétale, d'invertébrés marins et d'insectes, 2/ la pharmaco-chimie (anti-infectieux, anti-parasitaires, antitumoraux, agents anti-MDR, neuroprotecteurs) et 3/ la chimie-méthodologie de synthèse (synthèse asymétrique, stratégies biomimétiques, chimie organométallique, chimie du fluor, chimie "économe d'atome").

La production scientifique de l'unité est très satisfaisante aussi bien en quantité (281 publications soit 2,4 publications/ETPC/an dans des journaux à comité de lecture ; 20 chapitres d'ouvrages et 3 livres ; 16 brevets internationaux) qu'en qualité (11% IF<2, 30% avec 2<IF<3, 40 % avec 3<IF<5 et 19% avec IF>5, soit un facteur d'impact moyen de 3,67). S'il n'y a pas trop de disparités entre les équipes en tenant compte de leur taille et compte tenu des expertises des équipes, on peut néanmoins regretter le nombre trop faible d'articles dans les journaux à facteur d'impact très élevé, ainsi qu'une productivité par ETPC qui pourrait être plus élevée et que certains membres de l'unité aient une production scientifique faible voire nulle (2 cas).

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Dans sa globalité, la visibilité nationale et internationale de l'unité est indéniable. Certains chercheurs ont été invités à donner des conférences dans des congrès internationaux, mais ce nombre reste encore limité. La mise en valeur des travaux de l'unité dans des congrès internationaux et nationaux (54), dans des symposiums industriels (9) et dans des universités étrangères et françaises ou lors de journées de la recherche locales (70) reste constante et de bonne qualité par rapport au dernier quinquennat, avec toujours certaines disparités au sein de l'unité.

On notera l'intégration d'une équipe à un LIA associant la Chinese university of Hong-Kong et l'université Pierre et Marie Curie (au 1er Janvier 2013), la création du Consortium Anti-Parasitaire et Fongique (CaPF) en 2010 (dont le fondateur est un des membres de l'unité). De plus, l'unité a été partenaire d'un réseau EST multi-site (Early Stage Training) (2005-2009) et de 2007 à 2010 un de ses membres a coordonné un réseau EST mono-site, European Marie Curie.

La reconnaissance des expertises de l'unité est attestée i) par l'implication de ses membres dans de nombreuses instances d'évaluation et de recrutement, ainsi que dans des conseils scientifiques (CoNRS, CNU, expertise ANSH, ANSES, COST) et des comités éditoriaux de revues, et ii) par l'obtention de contrats financés sur des appels d'offres nationaux et internationaux (CNRS, PRES, LabEx, IdEx, ANR (3+1 en 2013)) et d'œuvres caritatives (Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi), ARC, Ligue contre le cancer (Equipe Labellisée Ligue 2013-)). Des contrats de la Région Île de France ont aussi été obtenus pour des allocations de thèse (3) et Medicen (2). L'unité a bénéficié de plusieurs contrats post-doctoraux industriels. Des membres de l'unité ont obtenu des distinctions (Prix d'encouragement à la recherche thérapeutique SCT/Servier et l'Oréal (« Prix pour les Femmes et la Science »)).

L'unité est aussi très attractive au vu du nombre de recrutements (11) réalisés au cours de la période considérée (6 EC, 2 C, 3 ITA/IATOS) qui compensent en partie les départs (12) en retraite (7) ou en mobilité (5). Bien que le nombre de professeurs invités soit réduit (2), le laboratoire accueille en revanche de nombreux conférenciers français et étrangers dans les séminaires bimensuels de l'unité.

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

L'unité est très active pour le dépôt de brevets (16) dont certains ont été licenciés, avec cependant certaines disparités (10 sur 16 brevets pour la seule équipe 1). Son potentiel à faire financer ses recherches est donc correct.

Les soutiens financiers industriels provenant de groupes pharmaceutiques illustrent bien le dynamisme et la pertinence des recherches en cours. Des collaborations fructueuses sont nouées avec des industriels pharmaceutiques [contrats de recherche (Servier, Sanofi, Pierre Fabre, RDW Pharma), Legacy Healthcare, avec la mise en place de bourses CIFRE], des organismes (Fédération Nationale des Producteurs de Chanvre) et d'une ONG (Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi)). La création d'une start-up (en cours) souligne aussi les interactions fortes avec le monde industriel.



Certains membres de l'unité sont très sollicités pour des expertises au sein de nombreuses agences nationales (ANSES, ANSM, ANR, Alliances) ou impliqués dans des travaux d'expertise tels que le Conseil scientifique d'Aviesan (ITMO-TS et ITMO-BMSV), les comités AERES, La Ligue, ARC, le CoNRS, le CNU, une mission du CNRS (section 12). Un de ses leaders est Membre titulaire de l'Académie Nationale de Pharmacie.

L'implication de membres de l'unité dans la diffusion de la culture scientifique est bonne et se traduit par des invitations à des émissions radiophoniques (France Inter « la tête au carré » en 2011 France 5, Allo Docteur en 2013), interviews à plusieurs médias (Guyane 2012, Le Monde 2013 sur le thème des additifs alimentaires).

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

Globalement, la très bonne qualité scientifique de l'unité et sa reconnaissance tant au niveau national qu'international attestent que la direction actuelle (qui est une force motrice dans ce sens) a institué les bons choix stratégiques aux vues des recommandations antérieures.

L'organisation de l'unité autour de 4 équipes complémentaires est tout à fait cohérente. Toutefois les interactions inter-équipes restent faibles, comme en témoigne le nombre relativement réduit de publications communes inter-équipes (environ une dizaine). Le laboratoire a réussi à maintenir un effectif quasi stable malgré les différents mouvements de personnels (7 départs à la retraite et 5 en mobilité). Ceci est dû à une assez bonne gestion des arrivées et départs. Il convient de noter toutefois un déficit en personnel technique et en chercheur malgré l'arrivée d'un CR CNRS. Des mouvements de personnels sont encore prévus avant la fin du contrat (3 départs à la retraite de l'université Paris Sud) et 2 au cours du prochain quinquennat.

Le laboratoire est passé en délégation de gestion à l'université Paris-Sud en 2011. Les moyens financiers sont stables, qu'il s'agisse de contrats industriels (qui sont un peu moins importants) et de financements type ANR (3 projets financés dont 2 portés par l'UMR et un nouveau projet financé d'ici fin 2013), 3 contrats doctoraux, 1 financement LabEx, 1 financement IdEx, 3 stages post-doctoraux en cours associatifs (ARC, ligue contre le cancer, AP-DRSI) ou européens (COST, Marie Curie). La mutualisation de 5 % des ressources industrielles a permis l'acquisition de 3 spectromètres de RMN. Il y a une forte volonté d'acquisition d'un spectromètre 600 MHz qui est justifiée en particulier vu l'intérêt de l'unité pour les produits naturels et l'identification de leurs structures. De plus, BioCIS a mis en place le service commun d'analyses et a acquis du matériel récent de chromatographie liquide LC/Q-TOF MS grâce à un financement région/CNRS/université.

L'unité a mis en place un conseil de direction (constitué par les chefs d'équipe) et un conseil de laboratoire qui se réunissent environ 6 et 5 fois par an, respectivement, pour aborder les sujets d'importance en terme de stratégie scientifique et de remplacements de personnels.

L'animation scientifique est de bonne tenue avec des séminaires bimensuels accueillant des conférenciers français et étrangers (76).

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'unité a une forte implication dans la formation par la recherche avec 45 thèses et 4 HDR soutenues, 26 thèses en cours, 17 post-doctorants et une quinzaine de stagiaires de M2/an.

Si les enseignants-chercheurs du laboratoire participent de manière active dans des activités d'enseignement et de formation par la recherche, l'unité est aussi fortement impliquée dans l'école doctorale innovation thérapeutique N° 425 de l'université Paris Sud. Ceci se traduit par des responsabilités de modules d'enseignement, l'organisation de manifestations scientifiques telles que la journée de la recherche et également les lundis de l'IPSIT. Il y a de nombreuses cotutelles de thèse (principalement dans l'équipe 1). Certains des EC ont des responsabilités importantes au niveau master (direction du master "Médicaments et produits de santé", 30 étudiants par année), responsabilités de parcours dans la spécialité "Recherche et développement en synthèse, chimie pharmaceutique et produits naturels" et responsabilité de modules d'enseignement). Cette spécialité est très attractive pour les Pharmaciens et attire des étudiants en provenance d'Afrique, d'Asie et d'Amérique du sud. Le responsable d'une des équipes est aussi responsable des relations internationales de l'ED 425. On peut noter aussi la création d'un module de formation doctorale « Découverte et Conception du médicament ».

Pour les enseignants-chercheurs, l'implication dans la formation pour la recherche devrait être mieux mise en valeur et explicitée, notamment afin de comprendre certaines disparités (dans les publications, présentations à des congrès), la plupart des enseignants-chercheurs étant en situation de sur-service.



Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les thématiques qui seront explorées dans la période quinquennale à venir s'inscrivent dans la continuité du précédent contrat avec en plus l'émergence d'un nouvel axe, notamment en modélisation moléculaire et la perspective de prise d'indépendance d'une équipe (1 Pr et 1 MCF).

On observe une cohérence thématique globale, avec un ensemble de compétences allant du produit naturel jusqu'à la chimie médicinale en passant par la méthodologie de synthèse. Chaque équipe a le souci de mêler innovation en synthèse organique, en pharmacognosie et développement de composés actifs.

Les objectifs scientifiques sont pertinents et visent à l'obtention de nouveaux principes actifs (extraction, synthèse ciblée) dans le but de contribuer à l'innovation thérapeutique dans les domaines des pathologies neuro-dégénératives, parasitaires et cancéreuses.

L'unité est une composante du LabEx LERMIT et va renforcer les collaborations avec les partenaires du LabEx Ceba de la Guyane française, ce qui fournira des opportunités pour l'obtention de substances naturelles à partir de sources originales (insectes et microorganismes). Sa récente intégration au laboratoire international LIA-LMTM avec la Chinese university of Hong-Kong sera une opportunité pour développer une nouvelle thématique sur les antibiotiques et la recherche de principes actifs à partir de la médecine traditionnelle chinoise.

L'équipe "conception et synthèse de molécules d'intérêt thérapeutique", récemment labellisée par la Ligue Contre le Cancer souhaite continuer à développer les programmes déjà en cours, mais d'autres pathologies seront aussi abordées, tout en maintenant l'aspect méthodologie où elle excelle. Elle devra malgré tout veiller à ne pas trop se diversifier.

Il faudra bien veiller à ce que le nombre de sujets/thèmes abordés dans certaines équipes soit adapté aux moyens humains et financiers disponibles. Ainsi, le groupe « fluor » de l'équipe 3 devrait davantage se focaliser sur la méthodologie de synthèse de molécules fluorées à applications thérapeutiques comme les peptidomimétiques. La deuxième composante de l'équipe, vu ses forces et son périmètre, devrait aussi limiter son champ d'investigation en se concentrant sur des classes d'inhibiteurs susceptibles d'utiliser au mieux les innovations en synthèse de molécules fluorées, tout en donnant des résultats biologiques pour lesquels l'équipe peut assurer, compte tenu de sa taille, un suivi efficace.

On ne peut qu'encourager le souhait de l'unité à s'investir dans les demandes de financement dans le cadre de l'appel à projet « 7^{ème} PCRD Horizon 2020 » au sein du domaine "santé et vieillissement actif".

L'acquisition d'un spectromètre de RMN à 600 MHz semble absolument nécessaire pour permettre à l'unité de rester compétitive et experte dans la chimie des produits naturels et donc de structures complexes, peu abondantes, qui sont aussi transformées.

Le déménagement de l'unité sur le plateau de Saclay à la fin du quinquennat est une réelle opportunité pour accroître sa visibilité, générer de nouvelles collaborations et dynamiser ses activités de recherche. Il faut espérer qu'il ne génère pas trop de soucis organisationnels qui pourraient freiner ses activités.



4 • Analyse équipe par équipe

Équipe 1 : Chimie des Substances Naturelles

Nom du responsable : M. Bruno FIGADERE / M. Erwan POUPON

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	11	10
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	4	4
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	2	2
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	1	
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)		
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)		
TOTAL N1 à N6	18	16

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	14	
Thèses soutenues	17	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité		
Nombre d'HDR soutenues		
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	11	9



• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Les produits naturels sont le dénominateur commun des différentes thématiques de cette équipe. L'objectif clairement affiché est l'innovation thérapeutique à partir de substances naturelles, obtenues soit par extraction, soit par synthèse totale, ainsi que le développement de nouvelles méthodologies de synthèse organique, dans une optique de "chimie verte". La finalité biologique et les cibles sont le Système Nerveux Central, les anti-infectieux, les composés à visée antitumorale. L'accès à différentes sources de composés naturels aussi bien issus de plantes, que d'organismes marins et d'insectes a permis l'isolement de quelques structures originales dont les propriétés biologiques visées sont principalement anti-parasitaires et antibactériennes.

Il convient de souligner l'originalité de certains axes, notamment la stratégie biomimétique pour l'accès par synthèse totale de substances naturelles et d'analogues (alcaloïdes complexes). Des résultats pertinents ont également été obtenus avec la découverte de nouveaux hybrides de substances naturelles, ou de neuroprotecteurs actifs *in vitro* et *in vivo* sur des modèles de maladie de Parkinson.

Parmi les méthodologies innovantes, l'aspect « Chemical Biology » est à noter comme la mise au point d'une méthode de criblage de molécules se complexant à l'hème par CLHP/MS pour la détection rapide de composés à potentialité antipaludique.

L'équipe « Chimie des Substances Naturelles » a fait preuve d'une très bonne production scientifique en nombre (106 publications, soit 2 publications/ETPC/an, 10 brevets, 10 chapitres de livre, 5 revues dont un Chem Rev (IF=40)). On notera un bon niveau de publications (IF moyen de 3,5) dans les meilleurs journaux du domaine des substances naturelles, de la chimie médicinale et la synthèse organique (Nat Prod Rep, Chem EurJ, J Med Chem, Anal Chem, J Org Chem, Org Lett, Green Chem, etc). Ces travaux ont été communiqués également dans 29 conférences invitées et 30 séminaires. Mis à part deux enseignants-chercheurs qui n'ont aucune production, l'ensemble des enseignants-chercheurs et chercheurs participent à la production scientifique de l'unité, mais on observe une trop grande disparité dans le nombre de publications/chercheur. Ainsi, 27 % de chercheurs affichent un nombre réduit de publications (≤ 3) sur la période référencée.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Le rayonnement international et l'attractivité académique sont très bons en raison de nombreux partenariats scientifiques officialisés (45 publications issues de collaborations internationales). Des coopérations avec 6 pays d'Afrique ainsi qu'avec les territoires d'outre-mer comme la Nouvelle Calédonie et la Guyane, ont abouti à l'isolement de plus de 120 composés d'intérêt dont 30 originaux. Dans ce contexte, 4 doctorats et un doctorat en cotutelle ont été soutenus. L'intégration de l'équipe au laboratoire international associé au CNRS LIA- LMTM et la « Chinese University of Hong Kong » est aussi à souligner.

L'équipe a conclu 13 contrats sur financements publics. Sa reconnaissance dans le domaine de la parasitologie par la région Île-de-France (DIM Malinf 2012) a permis le financement d'un instrument de type LC-Q-ToF. L'équipe est partenaire du projet ANR PoMaRe (2012-2015) sélectionné lors de l'appel d'offre international NetBiome sur les produits marins. Le laboratoire s'est également tourné vers la chimie des substances naturelles issues d'insectes (thématique très originale) et dans ce contexte, il coordonne l'élaboration d'un réseau multidisciplinaire avec des entomologistes de Guyane (UMR Ecofog), Nouvelle Calédonie (IANC, IRD), et Toulouse (ENFA).

Des collaborations nationales ont également été mises en place afin de produire des analogues de composés naturels pouvant moduler l'activité des neurones dopaminergiques. Une collaboration avec l'Institut Pasteur a permis le développement d'une série d'antagonistes des récepteurs GLIC et une collaboration avec le Brésil et le Paraguay a été initiée pour le développement de molécules utilisées contre la maladie de Chagas. Pour l'Axe Chimie Médicinale du SNC, différentes collaborations nationales et l'intégration à un réseau international, collaborations avec la FDA et AFSSA ont été initiées.

Enfin, plusieurs thèses en cotutelle (Espagne, Côte d'Ivoire, Colombie) ont été soutenues. De plus, l'équipe a attiré de jeunes chercheurs de talent qui ont reçu des distinctions (1 Bourse L'Oréal dans le cadre du programme "Pour les femmes et la Science" et 1 distinction relative au programme "Science sans frontières").



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

En termes de valorisation, l'équipe comptant de nombreuses collaborations nationales et internationales, académiques et industrielles, a déposé 10 brevets majoritairement à extension internationale et a conclu 6 contrats sur financement privé.

L'interaction de l'équipe avec l'environnement social, économique et culturel est très forte: elle se manifeste par de nombreuses activités d'expertises (ANSM, ANSES, comités ANR, Conseils locaux de l'université Paris Sud....), la capacité de répondre à des appels d'offre, une intervention dans une émission radiophonique, deux interviews dans les médias sur le thème des antipaludiques et des additifs alimentaires, la rédaction de 2 ouvrages et de 10 articles de vulgarisation scientifique. L'équipe est impliquée dans la création d'un DIU en 2009 de Phytothérapie-Aromathérapie qui à ce jour a déjà formé 160 professionnels de santé.

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

L'activité de l'équipe donne l'impression d'être trop fortement fragmentée. Néanmoins, l'équipe fait preuve de beaucoup de vitalité et de dynamisme. Les nombreuses opportunités liées aux substances naturelles doivent cependant inciter l'équipe à rester très vigilante pour ne pas disperser ses forces, même si l'équipe est suffisamment pourvue en moyens humains.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'équipe est fortement impliquée dans des responsabilités au niveau enseignement notamment en master "Médicaments et autres produits de santé" de l'université Paris-Sud, et dans l'ED 425 où elle est coordinatrice du module de formation doctorale "Découverte et conception du médicament". De plus elle participe à la formation continue. Elle accueille également de nombreux stagiaires de M2R (25), doctorants (17 thèses soutenues, soit 40% des thèses soutenues dans l'unité et 14 en cours). Par ailleurs 2 HDR ont été soutenues, mais l'équipe n'accueille pas assez de post-doctorants (1).

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les axes principaux du projet s'inscrivent dans la continuité des recherches précédentes mais aussi dans de nouvelles approches tout à fait innovantes. Les substances naturelles resteront au centre de thématiques privilégiées qu'il s'agisse de l'extraction, la caractérisation, la synthèse et les applications en pharmacologie (Parkinson, épilepsie, inflammation, allergie). Dans la stratégie future de l'équipe, il y a très nettement une volonté forte de collaborations variées (nationales, internationales, intra-équipes et intra- LabEx LERMIT).

Le projet " petites molécules de la flore chinoise d'intérêt contre les bactéries multirésistantes" en partenariat avec l'UMR 7197 et le LMTM de l'université de Hong-Kong est particulièrement intéressant puisqu'il permettra de renforcer les collaborations au sein du LabEx LERMIT. De plus, ce projet s'inscrit dans une recherche innovante et compétitive au niveau international, relative à l'approche déréplicative ou métabolomique bien adaptée au cas des plantes chinoises.

Le criblage de la sphère dopaminergique sera effectué sur des produits de la chimiothèque dans le cadre du LabEx LERMIT et de la plateforme CIBLOT de l'IFR 141-IPSIT. De même, le criblage d'affinité de ligands pour l'hème en collaboration avec l'équipe "parasitologie" sera adapté à d'autres cibles chez la leishmanie.

Les techniques analytiques de LC/HR/MS seront mises à profit dans la recherche de molécules originales à partir de sources issues de collaborations africaines et chinoises offrant des perspectives dans l'analyse de remèdes traditionnels.

L'étude de complexes organométalliques à propriétés neuroprotectrices sur des modèles in vivo murins de maladie de Parkinson et épilepsie, l'étude des cibles de l'inflammation, la synthèse de peptides originaux ciblant l'allergie médicamenteuse, les stratégies biomimétiques avec l'intégration de nouveaux outils tels que la métabolomique et des synthèses d'analogues de la mycangimycine à visée antifongique seront poursuivis.



Conclusion

- *Points forts et possibilités liées au contexte :*

L'équipe présente de solides compétences dans les produits naturels et à l'interface chimie-biologie, confortées par une bonne reconnaissance nationale et internationale. Il convient de souligner l'originalité de certains sujets conduits par de jeunes enseignants-chercheurs dynamiques, la bonne politique de valorisation par le dépôt de brevets, la très bonne tenue de la formation par la recherche et l'attractivité vis-à-vis de doctorants.

- *Points faibles et risques liés au contexte :*

On observe malgré tout une multiplication des axes de recherche qui pourrait conduire à une dispersion des forces, ce qui pourrait être à terme néfaste pour la compétitivité et la notoriété de l'équipe.

- *Recommandations :*

L'équipe doit focaliser ses forces sur des sujets restreints. Pour accroître encore ses performances et sa visibilité, elle devrait identifier des responsables thématiques.



Équipe 2 : Conception de Molécules d'Intérêt Thérapeutique

Nom du responsable : M. Jean-Daniel BRION / M. Mouâd ALAMI

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	5	5
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	2	2
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	2	1
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	1	
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)		
TOTAL N1 à N6	10	8

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	5	
Thèses soutenues	10	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	14	
Nombre d'HDR soutenues	2	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	7	7



• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Les thématiques de cette équipe s'articulent autour de deux axes, l'oncologie et la neurologie, sujets autour desquels l'équipe allie la synthèse totale de molécules bioactives et la mise au point de méthodologies organométalliques de synthèse permettant d'atteindre les cibles de façon flexible, simple et efficace.

Durant la période janvier 2008-juin 2013, l'équipe a publié 78 articles (soit environ 3 publications/ETPC/an) dont 72 avec un facteur d'impact supérieur à 2. Les articles se répartissent équitablement entre les deux premiers quartiles (35 dans le premier, 36 dans le deuxième, 3 dans le troisième et 4 dans le quatrième), l'essentiel de la méthodologie de synthèse étant publiée dans des articles spécialisés en chimie organique de synthèse, et quelques articles décrivant les résultats biologiques collaboratifs dans des publications plus généralistes. S'il n'y a pas de publication dans les revues phares en chimie (comme JACS, Angew Chem), 16 articles ont été publiés dans des revues à facteur d'impact compris entre 5 et 8 (dont 7 Adv Synth Catal, 1 Chem Commun, 1 ChemCatChem, 4 Org Lett, 1 J Med Chem, 2 Chem EurJ) et un article en collaboration internationale (Hum Mol Genet). L'essentiel de la production scientifique a été publié dans des revues plus spécialisées (48 articles dans des revues à facteur d'impact compris entre 2 et 4, et 6 inférieurs à 2). L'équipe a également rédigé 4 chapitres d'ouvrages, déposé 3 brevets, et donné 52 communications. L'ensemble des membres de l'équipe est publiant.

L'ensemble des recherches est d'excellente qualité. L'axe principal de recherche de cette équipe est la pharmaco-modulation de châssis moléculaires interférant avec des biomolécules d'intérêt, via la sélection de quelques cibles biologiques pertinentes, en nombre limité et adapté à la taille de l'équipe. L'accès à ces squelettes s'effectue grâce à l'adaptation de réactions de la littérature mais aussi au développement de nouvelles réactions chimiques.

En oncologie, quatre cibles ont été sélectionnées : 1) la protéine Hsp90, enzyme clef dans le processus de cancérisation pour laquelle une série d'analogues non-hétérosidiques de l'ATP à activité prometteuse a été développée ; 2) la néoangiogenèse, une cible plus classique, pour laquelle un travail de méthodologie de synthèse originale a permis d'identifier des agents antivasculaires inhibiteurs très intéressants et qui ont été brevetés ; 3) le récepteur de la progestérone, où une collaboration avec des biologistes et des médecins, dans le cadre d'un programme ARC, a permis d'identifier et de caractériser une classe originale d'antagonistes, qui a également fait l'objet d'une prise de brevet ; 4) l'apoptose, via la synthèse de molécules duales anti-CDK (cycline dépendant kinase)-cytotoxiques, un projet très original soutenu par un partenariat industriel.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'équipe jouit d'une bonne réputation nationale mais est relativement peu visible sur la scène internationale. Seules deux conférences plénières invitées dans des congrès internationaux ont été données. Leurs travaux ont été présentés (52 communications) dans divers congrès internationaux, nationaux et locaux. Un de ses membres a été élu au comité national du CNRS (section 16) et a reçu le prix d'encouragement à la recherche thérapeutique décerné conjointement par l'entreprise Servier et la Société Française de Chimie Thérapeutique en 2012. Un de ses responsables est membre titulaire de l'Académie Nationale de Pharmacie, chargé de mission au CNRS et membre du conseil scientifique d'Aviesan. Il a été chargé de la co-rédaction des rapports d'expertises du document stratégique de deux Instituts Thématiques Multiorganismes en vue de la rédaction du document final Stratégie Nationale de Recherche. Un autre membre de l'équipe a été nommé au conseil national des universités (section 32). Enfin, l'équipe a obtenu le label de la Ligue Nationale contre le Cancer. Par ailleurs, l'équipe est très attractive puisqu'elle a accueilli sur le dernier quinquennal 15 doctorants (dont 10 ont soutenu leur thèse et 5 sont en cours au 30/06/2013) et 14 post-doctorants.

Sur le dernier quinquennal, l'équipe a obtenu 9 contrats académiques ou associatifs (un programme européen, EST Biomedchem, un contrat CNRS, trois subventions de l'ARC, une allocation doctorale de l'ICSN, un contrat du LabEx LERMIT, et deux subventions de l'institut parisien d'Innovation thérapeutique et du PRES Paris Sud).



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

Sur le dernier quinquennal, l'équipe a développé de bonnes interactions avec le monde socio-économique et culturel. Elle a déposé trois demandes de brevet qui ont été étendus à l'international. Elle a aussi obtenu 2 contrats industriels (partenariat approfondi avec l'entreprise Servier). Certains de ses membres ont effectué de nombreuses expertises et ont d'importantes responsabilités nationales (CNU, CoNRS, conseil scientifique AVIESAN).

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

L'organisation de l'équipe reflète l'alliance, au sein de son activité d'une chimie médicinale (via un choix judicieux de recentrage thématique sur des cibles originales) et de la mise au point de méthodologies de synthèse adaptées. Trois à quatre membres de l'équipe publient très souvent de façon conjointe, et, si certaines des thématiques sont sous la responsabilité propre d'un chercheur, il n'y a pas, au sein de cette équipe, de chercheur isolé. L'organisation semble fluide et cohérente, ses responsables ayant trouvé des relais adaptés pour veiller au bon fonctionnement de l'équipe malgré d'importantes responsabilités nationales.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'équipe s'est bien impliquée dans la formation par la recherche puisqu'elle a accueilli 11 stagiaires de M2, formé 10 docteurs (qui ont au moins une publication parue avant leur soutenance), et permis la soutenance de 2 HDR. Elle a également organisé l'école d'été du LabEx LERMIT en 2012, et est responsable de deux modules de formation dans l'ED 425. Sur l'ensemble des post-doctorants et ATERs accueillis lors du dernier quinquennal (et mis à part les post-doctorants rémunérés sur contrat industriel), ceux-ci ont au moins une publication à leur actif avant leur départ du laboratoire. L'équipe a donc une politique très performante d'encadrement doctoral et post-doctoral.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Un des points forts de cette équipe est d'animer différents volets de recherche en parallèle grâce à une codirection alliant des compétences scientifiques complémentaires. L'équipe poursuit donc sa stratégie qui lui a pour l'instant bien réussi : le choix de cibles thérapeutiques pertinentes, mais surtout originales, allié à la mise en place d'un réseau de collaborations et à la recherche des financements lui permettant d'assurer la pérennité (récente labélisation "Ligue contre le cancer") et la qualité de ses recherches. Toutefois, le départ prochain (retraite) d'un des co-leaders de cette équipe, qui est fortement lié à l'industrie, peut faire craindre une baisse de soutien financier. L'équipe peut compenser en partie cet état de fait par sa récente labélisation de la Ligue contre le Cancer. Il faut noter la présence d'un jeune CR dynamique et prometteur dans l'équipe qui est un point fort pour l'avenir.

Si une des cibles thérapeutiques (neuroprotection), menée en collaboration avec un industriel a été abandonnée, suite aux effets indésirables des molécules synthétisées, l'ensemble des thématiques liées à l'oncologie seront néanmoins poursuivies, en parallèle d'études plus méthodologiques de couplage métallo-catalysées permettant d'optimiser les voies d'accès. Les défis principaux dans ce domaine consisteront à trouver les financements adaptés pour continuer à progresser sur ces thématiques.

Dans le cadre du labEx LERMIT, deux nouvelles cibles thérapeutiques ont été identifiées ainsi que les partenariats afférents. En oncologie, il s'agit de l'identification et de la synthèse d'inhibiteurs de TCPT (Translationally Controlled Tumour Protein), une cible innovante dans le processus de la réversion tumorale. La seconde cible est l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) pour laquelle il faudra concevoir et synthétiser des antagonistes du récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate) impliqué dans les trois systèmes en cause dans l'HTAP (immunitaire, microvasculaire pulmonaire, et cardiaque).



Conclusion

- *Points forts et possibilités liées au contexte :*

L'équipe propose une politique adaptée en chimie médicinale : un choix restreint et cohérent de cibles thérapeutiques originales allié à la mise en place d'une méthodologie de synthèse innovante adaptée. Sa très bonne reconnaissance nationale, et la qualité de la recherche effectuée lui ont permis de financer de façon tout à fait correcte ces recherches. Elle fait preuve également d'une excellente politique de formation doctorale. Elle peut s'appuyer sur des jeunes chercheurs et enseignants-chercheurs prometteurs. Sa récente labellisation « Equipe Ligue contre le cancer », gage de la qualité de l'équipe, est un point encourageant.

- *Points faibles et risques liés au contexte :*

L'équipe est trop dépendante des soutiens financiers de l'industrie pharmaceutique, un secteur qui connaît des difficultés conjoncturelles et qui investit plus difficilement en recherche fondamentale.

- *Recommandations :*

Il lui faudra veiller à améliorer encore sa visibilité internationale, et à disséminer ses résultats de façon plus poussée dans les congrès internationaux, et si possible dans des revues à audience plus généraliste. L'effort, pour l'instant couronné de succès, pour trouver les financements adaptés pour soutenir ces activités de recherche devra être poursuivi. L'équipe devrait notamment s'assurer à conserver un soutien industriel constant et diversifié.



Équipe 3 : Molécules Fluorées et Chimie Médicinale

Nom du responsable : M. Benoît CROUSSE / M^{me} Sandrine ONGERI

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	4	5
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	1	1
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	1	1
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	1	
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	1	1
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)		
TOTAL N1 à N6	8	8

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	4	
Thèses soutenues	15	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	3	
Nombre d'HDR soutenues		
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	4	4



• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Les activités de recherche de l'équipe en pharmaco-chimie et méthodologie de synthèse se subdivisent en deux thématiques. L'une est centrée d'une part sur la synthèse de molécules fluorées à visée thérapeutique (via l'introduction d'atomes de fluor ou de groupes fluorés dans des molécules naturelles (comme l'artémisinine), cœur de métier de l'ancienne responsable de l'équipe, et la seconde porte sur la conception et la synthèse de dérivés peptidiques et pseudo-peptidiques fluorés potentiellement incorporables dans des peptides pour moduler les interactions protéines/protéines (feuille beta), ou en tant qu'inhibiteurs de carbapénémase ou du protéasome ou en tant que modulateurs de l'agrégation de protéines amyloïdes. Elle s'intéresse aussi aux méthodologies de synthèse utilisant des milieux fluorés (une thématique fortement développée par le chargé de recherche CNRS ayant quitté l'équipe) ainsi que la méthodologie de synthèse de dérivés fluorés. L'équipe incorpore aussi un groupe de modélisation qui s'intéresse à l'étude théorique de la dynamique conformationnelle de protéines et de peptidomimétiques (dynamique moléculaire avec échange de réplique). Ce groupe en incubation est appelé à s'individualiser au cours du prochain quinquennal.

Durant le dernier quinquennat, la production de l'équipe s'est concrétisée par 46 articles dans des revues à comité de lecture, soit environ 2,8 publications/ETPC/an, 4 chapitres d'ouvrage, 2 brevets internationaux, 52 communications. La qualité de cette production est très bonne pour le domaine de recherche explorée. En effet, sur les 46 publications, 23 (53%) sont dans des revues du premier quartile, 19 (42%) du deuxième et 2 (5%) du troisième (2 ne sont pas référencées). Mise à part une revue dans Chem Soc Rev (IF 28,8) qui est la seule publication de l'équipe ayant un IF > 7, 28 articles (dont 2 Chem Comm, 2 Chem EurJ, 1 Org Lett, 1 Green Chem, 1 J Med Chem, 1 J Chem Theor Comput,...) ont un IF compris entre 3 et 7.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

La visibilité nationale et internationale de l'équipe est surtout liée à l'un des 2 responsables actuels de l'équipe et à la précédente responsable. Toutefois, les travaux de l'équipe ont été présentés à 17 conférences invitées dans des congrès (12 internationaux, 5 nationaux) et sous forme de 52 communications. L'équipe est aussi attractive puisqu'elle a accueilli 15 doctorants, et 3 post-doctorants. En 2012-13, un professeur et un maître de conférences ont rejoint l'équipe et, à terme, doivent créer une équipe indépendante.

L'équipe est engagée dans de nombreuses collaborations internationales de manière remarquable. En effet, elle a à son actif 7 cotutelles de thèse (Allemagne, Italie, Brésil, Tunisie-Algérie, Chine, Inde) dont 4 dans le cadre de deux réseaux européens (dont 1 en coordinateur) et d'un contrat européen Marie Curie EST 2005-2009. Toutefois, l'équipe n'a bénéficié d'aucun contrat ANR ou autre contrat financé sur des appels d'offres compétitifs au niveau national.

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

L'équipe a été active sur le plan valorisation puisqu'elle a été cosignataire de deux brevets avec l'entreprise Pierre Fabre qui ont été étendus à l'international en 2009 et 2010, sur des dimères fluorés de l'Artémisinine et leurs applications dans les traitements anti-cancéreux. Elle a également obtenu quatre contrats avec deux partenaires industriels (laboratoires Pierre-Fabre et Servier). Si les capacités de l'équipe à faire financer ses recherches étaient correctes lors de la dernière période quinquennale, elles sont désormais très limitées puisqu'aucun contrat industriel (ni même académique, voir au-dessus) n'est en cours.

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

L'organisation de l'équipe est fluide, avec une bonne articulation entre les trois thématiques (conception de nouvelles réactions pour introduire des motifs fluorés, application à la recherche de nouvelles molécules bioactives, avec le soutien de la modélisation moléculaire).



Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'implication de l'équipe dans la formation par la recherche est bonne. Ainsi, depuis 2008, l'équipe a formé un bon nombre de doctorants (15 thèses soutenues et 4 thèses sont encore en cours). Elle a accueilli 6 étudiants de master 2 et deux post-doctorants. L'équipe devrait malgré tout veiller à plus rapidement mettre en valeur les travaux de ses doctorants pour améliorer sa visibilité. En effet, peu de doctorants présentent leurs travaux lors de congrès et 33% d'entre eux n'ont aucune publication avant soutenance.

Les membres de cette équipe ont des responsabilités dans l'organisation de la recherche. Un des leaders de l'équipe est responsable des relations internationales de l'ED 425, et un des membres de l'équipe est responsable d'une UE de master.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

L'équipe se propose pour la période quinquennale à venir, de poursuivre ses activités selon trois axes, l'un concerne la méthodologie de synthèse/motifs et molécules fluorées, le second, les applications des architectures pseudo-peptidiques à la modulation des interactions protéines-protéines, et le troisième, la modélisation moléculaire.

Compte tenu des faibles capacités de financement de l'équipe, du nombre de sujets trop varié, et du départ d'un chercheur qui a l'expertise dans l'utilisation de milieux fluorés non usuels pour des applications originales en méthodologie de synthèse, l'équipe est particulièrement fragilisée. Elle devrait recentrer ses activités sur quelques projets phares et les plus prometteurs qu'elle est à même de mener avec succès. Les découvertes en méthodologie de synthèse étant directement utilisées dans les applications pharmacologiques, l'articulation entre ces deux axes est bonne, mais l'équipe devrait s'assurer de pouvoir mieux maîtriser les tests biologiques afférant aux molécules synthétisées, pour pouvoir mieux valoriser ses résultats, et se recentrer sur des sujets impliquant directement les résultats obtenus en méthodologie de synthèse sans demander d'efforts synthétiques trop importants au regard des moyens dont elle dispose.

Parmi les sujets financés les plus aptes à être valorisés vu son périmètre, l'équipe devrait se focaliser sur les dérivés fluorés de molécules biologiquement actives, où un projet est financé (inhibiteurs de carbapénémases via un contrat labEx LERMIT, un second étant pris en charge via une allocation franco-chinoise). C'est le cas aussi pour la synthèse d'analogues de produits naturels en série fluorée (en particulier à visée anti-leishmanienne) car une interaction forte et durable avec l'équipe de pharmacognosie/chimie des substances naturelles en association avec l'équipe de chimiothérapie anti-parasitaire est visible.

La thématique modulation des interactions protéines-protéines impliquant les feuillettes bêta n'est pas financée et est donc fragilisée. Un recentrage vers une ou deux sous-thématiques (peptides A^β et/ou protéasome) serait souhaitable et pourrait permettre de retisser des partenariats industriels, et l'équipe devrait veiller à bien maîtriser l'ensemble de la chaîne des collaborations avec les biologistes pour éviter que les efforts importants de synthèse n'aboutissent sur aucune publication, faute de résultats biologiques.

L'axe méthodologie de synthèse utilisant les solvants fluorés devra être recentré, car le nombre de projets est encore trop élevé. Il faudra les adapter aux ressources, et choisir les projets les plus ambitieux pour obtenir des résultats permettant d'améliorer la visibilité de l'équipe. Le développement de méthodologies pour accéder à des nouveaux synthons originaux en rupture avec les acquis antérieurs et actuels serait un plus.

Les projets de la thématique modélisation moléculaire sont en adéquation avec les préoccupations de l'équipe en pharmacologie. Il s'agit de mettre en place des outils de modélisation permettant de mieux orienter les efforts de synthèse, et de comprendre les résultats obtenus. Les méthodologies développées sont bien dans la droite ligne de celles développées à l'heure actuelle. Après son incubation dans l'équipe, une individualisation en 5^e équipe est souhaitable, ce qui devrait lui permettre de développer ses propres sujets au cœur du métier et éviter le risque de la prestation de service.



Conclusion

- *Points forts et possibilités liées au contexte :*

L'organisation de l'équipe est fluide, avec une bonne articulation somme toute logique entre les trois thématiques (conception de nouvelles réactions pour introduire des motifs fluorés, application à la recherche de nouvelles molécules bioactives, avec le soutien de la modélisation moléculaire).

- *Points faibles et risques liés au contexte :*

L'équipe a été fragilisée par le départ de deux permanents reconnus et productifs, dont son ancienne responsable. Elle n'a pas encore su proposer dans son projet et sa gouvernance de recentrage lui permettant d'asseoir de manière forte et cohérente sa position.

Sa politique d'encadrement doctoral n'est pas optimale car un tiers des doctorants n'ont pas de publications à la soutenance. L'équipe ne tire pas suffisamment profit de ses collaborations internationales afin d'aboutir à davantage de publications communes.

- *Recommandations :*

Il lui faudra veiller à améliorer fortement sa visibilité et augmenter la qualité et le nombre de ses publications. Il sera nécessaire de faire un fort recentrage de ses thématiques qui sont pour l'instant trop éclatées par rapport aux moyens de financement de la recherche dont elle dispose. Enfin, elle doit être plus attentive à la qualité de sa formation doctorale, au suivi et au devenir de ses doctorants.



Équipe 4 : Chimiothérapie Anti-Parasitaire

Nom du responsable : M. Philippe LOISEAU

Effectifs

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

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	3	
Thèses soutenues	3	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	1	
Nombre d'HDR soutenues		
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	3

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Cette équipe a été créée au cours du dernier quinquennat suite aux recommandations du précédent comité AERES pour une restructuration interne à l'unité. Elle a conduit à une réflexion approfondie sur le recentrage de ses activités scientifiques. Des choix thématiques l'ont amenée à abandonner certains sujets et à faire émerger des axes de compétence, notamment dans le domaine de la chimiothérapie anti-parasitaire.



L'équipe "chimiothérapie antiparasitaire" s'est montrée capable de générer des interactions transversales entre les équipes et de transférer des résultats issus de sa recherche sur des petites molécules dans le développement de médicaments antimicrobiens.

Elle anime un programme de recherche intense à l'interface de la chimie et de la biologie en étudiant en particulier le mécanisme d'action et de chimiorésistance à la miltéfosine et à certaines quinoléines chez *Leishmania donovani*. Elle s'est penchée sur la valorisation d'une cible anti-leishmanienne, la guanosine-diphospho-D-mannose-phosphorylase (GMD-MP) et a réalisé l'identification de cibles thérapeutiques par une approche originale et moderne de lipidomique. L'originalité de ces recherches s'est concrétisée par la description moléculaire du premier cas de résistance clinique à la miltéfosine en France.

La production scientifique est très bonne en quantité et en qualité. L'équipe a produit 51 publications (soit 2,7 publications/ETPC/an) dans des revues à haut facteur d'impact en microbiologie et chimiothérapie [1 *Microbiol Mol Biol R* (IF=13), 1 *Emerg Infect Dis* (IF=6,2), 4 *Cell Microbiol* (IF=5,5), 1 *Curr Drug Metab* (IF=5,1), 2 *J Antimicrob Ch* (IF=5,1), 2 *Trends Parasitol* (IF=5,1)] dont 29 avec des positions clef des auteurs, 4 chapitres d'ouvrages, 1 brevet et 19 communications. Même si le nombre de publications/ETPC/an traduit une bonne production de l'ensemble des enseignants-chercheurs de l'équipe, la disparité du nombre de publications/enseignant-chercheur reste assez grande.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'équipe possède une très bonne réputation à la fois sur les scènes nationales et internationales dans le domaine des agents antimicrobiens et en particulier la chimiothérapie anti-leishmanienne. Ce bon rayonnement pour une équipe récemment créée repose sur des collaborations matérialisées par des contrats en réponse à des appels d'offre, 5 sur financement public (« AAP attractivité » 2012, Projet IFR Palunanomed, 3 bourses de thèse de la région Île de France, Action Marie Curie, collaborations académiques) et 3 sur financements publics ou caritatifs (Drugs for Neglected Diseases Initiative, contrats franco-indiens ARCUS ET CEFIPRA). On remarquera toutefois l'absence de contrats ANR.

L'équipe a joué un rôle moteur dans la création d'un consortium national sur l'intervention anti-parasitaire et anti-fongique (CaPF) comprenant 45 équipes françaises. Elle a organisé une réunion annuelle et a participé à une école d'été dans le cadre de cette action. Elle a participé à une action COST UE intitulé «Nouveaux médicaments pour les maladies négligées», et son leader fait partie du comité de direction pour la France du COST Action CM0801 qu'il coordonnera, devenant ainsi un acteur majeur dans le domaine et une force motrice importante pour les futures actions de coordination sur l'anti-leishmaniose R&D. Par ailleurs, la visibilité de l'équipe gagnerait par la coordination d'un projet européen en R&D dans le domaine des composés anti-parasitaires.

La participation de l'équipe dans des comités d'organisation (3) et scientifiques (5) de congrès nationaux et internationaux sur la période 2010-2013 attestent là encore de son rayonnement, ainsi que des conférences invitées dans des congrès nationaux et internationaux (10), communications (19). Toutefois, il conviendrait de renforcer l'homogénéité de participation des membres de l'équipe à des conférences, séminaires et organisation de manifestations scientifiques.

Les divers contrats mentionnés ci-dessus ont permis d'attirer de jeunes chercheurs à un niveau doctoral (3 + 3 en cours), post-doctoral (1 issu du contrat franco-indien), M2 (4).

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

L'équipe fait état d'une dizaine de contrats avec le secteur industriel. Pourtant l'action de valorisation reste modeste avec le dépôt d'un seul brevet (en 2009) pris au nom de l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD).

Les interventions dans les médias sont bonnes et se sont traduites notamment par des émissions télévisées en 2012. L'équipe a aussi participé à des expertises auprès de l'AERES ou pour le MAE pour la santé programme Assistant Boursiers Syriens, et à l'Institut de Sciences et Technologie pour l'Innovation Thérapeutique au Brésil.

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

Outre l'interaction bien documentée avec les autres équipes de l'unité (6 documents conjoints ont été publiés), l'organisation et le choix des thématiques est porteur de promesses et de synergies entre les collaborateurs. L'équipe continue le développement des sujets basés sur un vécu scientifique important qui a montré des résultats significatifs. Le dynamisme de son leader est excellent pour faire converger les acquis et expertises en chimie anti-parasitaire.



Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'implication importante de certains personnels de l'équipe dans des responsabilités au niveau enseignement est à mettre en avant (coordination du master "Médicaments et autres produits de santé" pour l'UFR de Pharmacie). L'équipe a participé à l'organisation d'une école d'été pour le consortium CaPF en 2012 et 2013.

L'équipe est également bien impliquée dans la formation par la recherche avec l'accueil de 6 doctorants (dont 3 ont soutenu leur thèse), de 4 étudiants en M2 et d'un post-doctorant.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet pour les 5 prochaines années s'appuie sur les résultats les plus prometteurs obtenus par l'équipe sur la chimiothérapie anti-parasitaire. Trois axes bien définis et complémentaires seront développés : le premier sur l'identification et la valorisation de cibles anti-leishmaniennes, le second sur l'adressage anti-parasitaire et le troisième sur la recherche de nouvelles cibles chimiques anti-parasitaires (collaboration LIA-Hong-Kong).

L'axe « identification de cibles » se déclinera en 1) ciblage mécanistique des 2-alkyl-quinoléines en tant qu'inhibiteurs de la GDP-MP de diverses espèces de *Leishmania* (Programme financé DIM-Malinf, 2013-2016) ; 2) l'identification de cibles du métabolisme lipidique; 3) l'inhibition du trafic intracellulaire de la cellule-hôte (collaboration CEA, Financement LabEx LERMIT 2014-2017).

L'axe « adressage anti-parasitaire » se concentrera sur trois approches concernant trois pathogènes différents : 1/ l'adressage anti-leishmanien (CEFIPRA, IDEX Paris-Saclay), 2/ l'adressage antipaludique (collaboration Brésil, Institut Cochin) et 3/ l'adressage infectieux uro-génital (Brevet 10/2013, collaboration UMR 8612). Cette dernière approche manque de précisions sur les entités chimiques autres que les porphyrines qui seront testées et aussi nécessite plus d'éclaircissement sur la stratégie de criblage (dirigée sur une cible ou bien phénotypique et à quel débit), ainsi que sur l'identification de touches. Bien qu'elle présente un petit risque de dispersion, cette stratégie utilisera au mieux les expertises présentes et devrait permettre aussi d'évaluer de manière croisée les systèmes de vectorisation étudiés avec les différents pathogènes ciblés.

Les perspectives ci-dessus présentées montrent que cette équipe s'oriente vers un projet original, bien structuré, avec une implication significative de formation par la recherche. Un effort soutenu de recherche de financements de thèses est réalisé par l'équipe. Le renforcement d'aspects transversaux du projet par le biais de collaborations inter-unités et de collaborations internationales avec l'Asie principalement (Inde et Chine) est à souligner.

Conclusion

- *Points forts et possibilités liées au contexte :*

Soutenue par le directeur d'unité, cette équipe a fait une transition très réussie vers son indépendance au sein de BioCIS à en juger par le nombre et l'impact des articles publiés, la richesse des collaborations nationales et internationales, ses actions de coordination, ses capacités à accéder à des financements au niveau régional et national. Les projets mis en place interfacent bien et avec une bonne cohérence l'expertise complémentaire en parasitologie, biologie moléculaire, biologie cellulaire, chimie, et biochimie disponible. Ceci a permis de renforcer le développement de nouvelles cibles biologiques et d'innover dans le domaine d'évaluation anti-parasitaire, par le biais de collaborations inter-unités et des collaborations internationales.

La forte implication de certains membres de l'équipe dans la coordination de master est à souligner.

- *Points faibles et risques liés au contexte :*

La valorisation des travaux reste modeste.



- *Recommandations :*

L'équipe devrait attirer de jeunes talents ayant des compétences en biochimie afin de développer l'axe des cibles anti-parasitaires et qui pourraient être recrutés sur des postes permanents. Toutes les conditions sont aussi réunies pour l'émergence de jeunes chercheurs et dans ce cadre, il conviendrait d'encourager les candidatures aux "ANR jeunes chercheurs".



5 • Déroulement de la visite

Dates de la visite

Début : Jeudi, 28 novembre 2013 à 8h30

Fin : Vendredi, 29 novembre 2013 à 17h

Lieu de la visite

Institution : Faculté de Pharmacie, Université Paris Sud

Adresse : Rue Jean-Baptiste Clément, 92296 Chatenay Malabry

Déroulement ou programme de visite

Programme 28 novembre 2013

8h30-9h	Présentation de l'AERES par le délégué scientifique AERES au comité d'experts (huis clos)
9h-9h15	Présentation du comité d'experts et de l'AERES par le délégué scientifique AERES devant l'unité
9h15-10h45	Présentation générale de l'unité par le directeur puis discussion
11h-12h	Audition Equipe Chimie des substances naturelles
12h-12h30	Audition Equipe Conception de molécules d'intérêt thérapeutique
12h30-13h	Rencontre avec les représentants des Tutelles (CNRS + U Paris Sud) Auditoire : membres du comité d'experts, délégué scientifique AERES
13h-14h30	Déjeuner de travail (autour de posters)
14h30-15h	Audition Equipe Molécules fluorées et chimie médicinale
15h-15h30	Audition Equipe Chimiothérapie anti-parasitaire
15h45- 17h	Présentation générale de l'IFR 141 par les directeurs actuel et proposé puis discussion
17h00-18h00	Debriefing à huis clos Présence : membres du comité d'experts et délégué scientifique AERES

Programme 29 novembre 2013

8h30-8h45	Rencontre avec le directeur de l'école doctorale
8h45-9h15	Rencontre avec les chefs d'équipe (sans le directeur) Auditoire : membres du comité d'experts et délégué scientifique AERES
9h15-9h45	Rencontre avec les ITA titulaires et CDD Auditoire : membres du comité d'experts et délégué scientifique AERES



9h45-10h15	Rencontre avec les doctorants, post-doctorants et/ou CDD « chercheurs Auditoire : membres du comité d'experts et délégué scientifique AERES
10h15-11h15	Pause (autour de posters) Présence de tous
11h15-12h15	Rencontre avec les enseignants-chercheurs et chercheurs titulaires (sans le directeur et les chefs d'équipes) Auditoire : membres du comité d'experts et délégué scientifique AERES
12h30-14h	Déjeuner
14h-14h30	Debriefing Présence : membres du comité d'experts et délégué scientifique AERES
14h30-15h	Rencontre avec la direction de l'unité Auditoire : membres du comité d'experts et délégué scientifique AERES
15h00-17h00	Réunion du comité d'experts à huis clos Présence : membres du comité d'experts et délégué scientifique AERES

Points particuliers à mentionner

M. Jean-Jacques GUILLEMOT, DR 04 CNRS adjoint du délégué régional, M. Etienne AUGE, vice-président recherche de l'université Paris Sud, et M. Marc PALLARDY, vice-doyen de la Faculté de Pharmacie, ont également assisté à la rencontre du comité d'experts avec les tutelles.

M. Frédéric SCHMIDT, chargé de mission à l'Institut de Chimie du CNRS, a assisté à la rencontre du comité d'experts avec les tutelles et à l'ensemble des présentations.



6 • Observations générales des tutelles

Le Président de l'Université Paris-Sud

à

Monsieur Pierre GLAUDES
Directeur de la section des unités de recherche
AERES
20, rue Vivienne
75002 Paris

Orsay, le 25 février 2014

N/Réf. : 27/14/JB/LM/AL

Objet : Rapport d'évaluation d'unité de recherche
N° S2PUR150007942

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le 5 février dernier, le rapport d'évaluation de l'unité de recherche BIOMOLECULES : CONCEPTION, ISOLEMENT, SYNTHÈSE - BioCIS - n° S2PUR150007942 et je vous en remercie.

L'université prend bonne note de l'appréciation et des suggestions faites par le Comité.

Les points à améliorer seront discutés avec le directeur d'unité dans un esprit constructif pour l'avenir de la recherche à l'université.

Vous trouverez en annexe les éléments de réponse de Monsieur Bruno FIGADERE, Directeur de l'unité de recherche.

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


UNIVERSITÉ
PARIS
SUD
Jacques BITTOUN
Président
Bâtiment 300
91405 ORSAY cedex

Biomolécules : Conception, Isolement, Synthèse

Châtenay-Malabry, le 17 février 2014

Comité AERES

Nous avons reçu le rapport du comité d'experts de l'AERES, venu du 28 au 29 novembre 2013 pour évaluer notre unité, l'UMR 8076-BioCIS. Nous les remercions pour le travail fourni et l'analyse détaillée de nos points forts, points faibles et pour les recommandations énoncées. Dans l'ensemble ces analyses rejoignent les données d'autoévaluation réalisées au sein du laboratoire, mais il nous semble utile d'apporter quelques précisions sur les points suivants :

- Pour une équipe, le taux de 33% de doctorants sans publication avant soutenance : après vérifications, ce taux doit être corrigé à 20%.
- Grande disparité des thématiques : un recentrage des projets de recherche a été engagé lors du dernier contrat, recentrage qui sera poursuivi lors du quinquennal 2015-2019.

En conclusion, l'ensemble du personnel du laboratoire a bien apprécié la mise en évidence des points forts par le comité et a pris connaissance des recommandations visant à encore améliorer la qualité de l'impact de nos productions scientifiques (publications, invitations à des congrès).

M. Bruno FIGADÈRE
Directeur de BioCIS



Unité Mixte de Recherche CNRS 8076– Université Paris Sud
Bruno FIGADÈRE – Directeur de l'UMR
Faculté de Pharmacie - 5 rue J.B. Clément
92296 CHÂTENAY-MALABRY Cedex - FRANCE
Tel : + 33 (0) 1 46 83 55 90