



HAL
open science

**Pharmacochimie et pharmacologie pour le
développement (ancien Laboratoire de Pharmacochimie
des Substances Naturelles et Pharmacophores Redox
UMR 152)
Rapport Hcéres**

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Pharmacochimie et pharmacologie pour le développement (ancien Laboratoire de Pharmacochimie des Substances Naturelles et Pharmacophores Redox UMR 152). 2010, Université Toulouse 3 - Paul Sabatier - UPS, Institut de recherche pour le développement - IRD. hceres-02033834

HAL Id: hceres-02033834

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02033834>

Submitted on 20 Feb 2019

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

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



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur
l'unité :

Pharmacochimie des substances naturelles et
pharmacophores redox (UMR 152 IRD-UT3)

sous tutelle des

établissements et organismes :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier

IRD

Mai 2010



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :
Pharmacochimie des substances naturelles et
pharmacophores redox (UMR 152 IRD-UT3)
sous tutelle des établissements et
organismes :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier

IRD

Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mai 2010



Unité

Nom de l'unité : Pharmacochimie des substances naturelles et pharmacophores redox

Label demandé : UMR

N° si renouvellement : UMR 152 IRD-UT3

Nom du directeur : Mme F NEPVEU

Membres du comité d'experts

Président :

M. F. TILLEQUIN, Université Paris 5

Experts :

M. B. FIGADERE, Université Paris 11

M. P. GRELLIER, MNHN

M. P. RICHOMME, Université d'Angers

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

M F. TILLEQUIN, CNU

M. J. HOUMARD, IRD CSS-

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. P. DUMY

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

IRD :

M. Hervé TISSOT-DUPONT, Directeur du Département Sociétés et Santé de l'IRD.

UT3 :

M. Juan MARTINEZ-VEGA, représentant du Président de l'Université

M. Philippe KALCK, Président de la Fédération de Chimie de Toulouse (FR-2599)



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite:

La visite a été réalisée le 27 novembre 2009. Le comité tient à souligner la qualité des documents qui lui ont été fournis pour la préparation de la visite. Il tient à féliciter l'ensemble de personnel pour le déroulement de la journée et a apprécié la qualité des interventions orales et des réponses à ses questions ainsi que la richesse des discussions, très ouvertes et approfondies, avec l'ensemble de l'unité, notamment devant les posters.

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

L'unité « Pharmacochimie des substances naturelles et pharmacophores redox », implantée dans les locaux de la Faculté de Pharmacie de Toulouse, est contractualisée en tant qu'unité mixte de recherche (UMR-152), associant l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) et l'Université Paul Sabatier - Toulouse 3 (UPS), depuis 2003.

Ses travaux sont orientés vers les pathologies des zones tropicales (paludisme, leishmanioses et ciguatera) et vers la valorisation de la biodiversité comme source de nouvelles molécules actives dans ces domaines. L'étude du stress oxydant, impliqué dans de nombreuses pathologies, lui permet d'exploiter la chimiodiversité issue de la biodiversité et la synthèse organique pour découvrir de nouveaux pharmacophores. Cette stratégie s'inscrit dans le cadre de la politique scientifique globale de l'IRD qui vise à répondre aux problèmes et enjeux des pays et régions du Sud de manière durable et équitable. Elle s'appuie sur un réseau international de recherche et sur des sites en Amérique du Sud (Lima) et dans le Pacifique Sud (Nouvelle-Calédonie et Polynésie) qui complètent celui de Toulouse.

- Equipe de Direction :

La direction de l'unité est assurée par Françoise Nepveu, avec Dominique Laurent comme directeur adjoint. L'unité est composée de deux équipes, l'équipe « Mécanismes Redox et Stress Oxydant » (RedStress), sous la responsabilité de Françoise Nepveu et l'équipe « Biodiversité et Substances Naturelles Bioactives » (B2SNA), sous la responsabilité de Dominique Laurent et de Valérie Jullian.

- Effectifs de l'unité : (sur la base du dossier déposé à l'AERES):

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	8	8
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	7	9
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	1	5
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	6	4,5
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	5	2
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	12	6
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	11	12



2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global:

L'unité et les deux équipes qui la composent actuellement ont obtenu, dans leurs domaines de compétence, de très bons résultats au cours des quatre dernières années. Il convient de souligner, dans le domaine du stress oxydant, la découverte, le développement et la valorisation d'une nouvelle série de composés antipaludiques, les indolones N-oxydes, la mise au point d'outils moléculaires pour l'étude du mécanisme d'action des antipaludiques, ainsi que l'élaboration de capteurs cellulaires pour différencier à ce niveau un état sain d'un état parasité. L'étude des substances naturelles bioactives issues de la biodiversité a permis la description de structures particulièrement complexes et originales, la découverte de composés antimalariaux et antileishmaniens prometteurs, ainsi que de suspecter l'implication possible de cyanobactéries dans l'étiologie de la ciguatera. Ces résultats montrent l'intérêt et l'excellent fonctionnement, grâce à la rotation des chercheurs, de la double implantation au Nord et au Sud de l'unité, son aptitude à obtenir des contrats de recherche et à collaborer avec de nombreux partenaires étrangers, ainsi que son bon positionnement sur la scène internationale.

- Points forts et opportunités :

L'émergence dans l'unité d'une thématique « cancer » pourra renforcer la visibilité et l'efficacité de l'Unité dans la mise en évidence de nouveaux composés naturels bioactifs.

L'implantation au Sud de l'Unité, dans des zones de forte biodiversité, notamment dans la région Ando-Amazonienne, constitue un atout fort de ses recherches, à l'origine de quelques beaux succès dans le domaine de la chimie des substances naturelles. Cette implantation devra donc être confortée. La création du Laboratoire Mixte International avec une université péruvienne représente une excellente opportunité à cet égard.

- Points à améliorer et risques :

L'unité devra veiller à ce que l'émergence de la thématique « cancer au sud » ne se fasse pas au détriment de l'axe « parasitologie », dans lequel elle est bien positionnée en termes de découverte, de valorisation et de visibilité internationale. Elle devra de plus accroître, dans la mesure du possible, sa participation à des manifestations internationales avec conférences sur invitation.

Les risques majeurs peuvent concerner l'implantation de l'Unité dans des zones de forte biodiversité, notamment en Amérique du Sud, si celle-ci n'est pas confortée rapidement par la création d'un Laboratoire Mixte International (LMI) au Pérou. De manière générale, la direction de l'IRD devra veiller à ce que les implantations au sud de cette unité soient réalisées dans des zones de forte biodiversité, comme la région Ando-Amazonienne ou la Nouvelle Calédonie, plutôt que dans des régions à biodiversité faible ou déjà largement étudiée, comme l'Afrique sub-saharienne, ce qui constituerait une faute grave du point de vue scientifique.

- Recommandations au directeur de l'unité :

L'extension du domaine de compétence de l'unité vers la thématique « cancer au Sud » peut être une excellente opportunité si les moyens humains affectés à ce domaine sont suffisants. À ce titre, il conviendrait de rassembler les forces des deux équipes entrantes en une seule équipe centrée sur la thématique « pharmacologie anticancéreuse » et de veiller à un nombre suffisant de recrutements. Le comité a noté qu'un chercheur entrant IRD venait d'être recruté pour cette équipe et que l'Université de Toulouse pouvait recruter à court terme un maître de conférences en 86e section (pharmacologie) et l'affecter à cette équipe pour ce qui concerne ses activités de recherche.

Il serait également souhaitable de renforcer parallèlement les deux équipes de chimie (Redox et Substances Naturelles) afin de permettre une exploration de la biodiversité élargie à cette thématique, suivie d'une valorisation des pharmacophores identifiés dans ce domaine. En effet, compte tenu des résultats très prometteurs obtenus par l'unité, le développement de la thématique « cancer » ne devra en aucun cas se faire au détriment de l'axe « parasitologie » qui doit rester une thématique essentielle de la recherche collaborative Nord-Sud. Ce problème pourrait être résolu par la création, actuellement envisagée, d'une chaire d'excellence mixte IRD-UPS en 31e section.



Concernant la gouvernance de l'unité, si le directeur actuel venait à changer, il serait vivement souhaitable que le nouveau directeur, s'il est enseignant chercheur à l'UPS, s'entoure d'une équipe de direction, comportant notamment un sous-directeur qui soit un chercheur de l'IRD. Une politique de communication interne forte, s'appuyant sur l'équipe de direction et le Conseil de Laboratoire, devra être mise en place, afin que le personnel ait une vision claire de la politique scientifique et de l'affectation des moyens de la future unité. Le futur directeur devra également favoriser les collaborations entre équipes afin de renforcer la cohésion de l'unité. À cet effet, une animation scientifique devra être mise en place afin de favoriser les échanges inter-équipes qui conduiront à une meilleure synergie (publications communes, collaborations sur thématiques transversales).

Enfin, le développement des deux axes « cancer » et « parasitologie » suppose un accès à une biodiversité très riche. Ceci entraîne la nécessité de renforcer la présence de l'unité sur les sites de la région Ando-Amazonienne, beaucoup plus riche en termes de biodiversité (notamment en raison de l'étagement altitudinal) et beaucoup moins étudiée à ce jour que beaucoup d'autres zones tropicales ou subtropicales, comme par exemple l'Afrique subsaharienne.

- Données de production :

(cf. http://www.aeres-evaluation.fr/IMG/pdf/Criteres_Identification_Ensgts-Chercheurs.pdf)

A1: Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	17
A2: Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	4
A3: Taux de producteurs de l'unité [A1/ (N1+N2)]	1
Nombre d'HDR soutenues	2
Nombre de thèses soutenues	12
Autre donnée pertinente pour le domaine (à préciser...) Nombre de publications (rang A)/chercheur/an :	1,64
Thèses soutenues en moyenne par année durant le contrat écoulé :	3

3 • Appréciations détaillées :

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

- Pertinence et originalité des recherches, qualité et impact des résultats :

Les résultats obtenus par l'ensemble de l'unité sont d'une bonne qualité scientifique. Les deux équipes sont bien positionnées dans leurs domaines de compétence, conséquence d'une expertise solide et d'un recul de six à sept ans dans les thématiques traitées qui commencent à porter leurs fruits à l'interface chimie-biologie.

Dans le domaine du paludisme et des mécanismes redox, il convient de souligner la mise au point et le développement d'une série originale et prometteuse de composés antimalariques, les indolones N-oxydes, ainsi que les efforts réalisés pour les valoriser. Du fait de cette valorisation, la prise de brevets a conduit à un retard de publication concernant ces composés. La parution du premier brevet a autorisé la rédaction d'un manuscrit très récemment accepté dans le Journal of Medicinal Chemistry, journal de référence dans le domaine.



L'étude des substances naturelles bioactives issues de la biodiversité terrestre et marine a permis la description de structures particulièrement complexes et originales. On citera, à titre d'exemple, les sesterpènes originaux isolés de Chloranthacées ayant fait l'objet d'une publication parue dans Organic Letters. L'implication possible des cyanobactéries dans l'étiologie de la ciguatera constitue également un résultat original et important à mettre à l'actif de cette équipe.

- **Quantité et qualité des publications, communications, thèses et autres productions :**

La production se caractérise par les chiffres suivants : 74 publications réalisées dans les axes de recherche de l'UMR (1,23 personne/an), un impact factor moyen de 2,56 en augmentation croissante sur les 4 ans, 12 thèses soutenues, 2 ouvrages, 4 brevets (dont 3 avec extension internationale), 11 conférences, et 6 colloques.

- **Qualité et pérennité des relations contractuelles :**

La pérennité de ses relations nord-sud est l'une des caractéristiques de l'unité. Il convient de souligner la qualité des équipes du sud avec lesquelles des partenariats ont été conclus, en particulier au Pérou, où la création d'un Laboratoire Mixte International (LMI), permettant une autonomisation progressive, devrait être obtenue à très brève échéance. Les résultats obtenus par l'unité dans le domaine du paludisme sont également en partie la conséquence de son aptitude à nouer des partenariats scientifiques pertinents au niveau européen (Grande-Bretagne, Italie).

• **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'unité de recherche dans son environnement :**

Le rayonnement de l'unité, dans sa géométrie actuelle, résulte à la fois de ses compétences à l'interface chimie-biologie et de son positionnement international original par sa double implantation au nord et au sud. Ce rayonnement est également attesté en Asie du Sud-Est par ses relations privilégiées avec les Facultés de Pharmacie de Pnom Penh (Cambodge) et de Vientiane (Laos).

Elle apparaît bien intégrée, à la fois dans son environnement toulousain (membre de la Fédération de Chimie de Toulouse, FR-2599, dont elle utilise les équipements communs) et dans les réseaux de recherche anti-parasitaire à l'échelle européenne et internationale. L'unité a su attirer au cours des quatre dernières années de jeunes chercheurs IRD et de jeunes enseignants-chercheurs universitaires qui participent activement à ses programmes de recherche.

- **Nombre et renommée des prix et distinctions octroyés aux membres de l'unité, y compris les invitations à des manifestations internationales :**

Quelques conférences sur invitation dans des manifestations internationales ont été effectuées par les membres de l'unité (Lima, Johannesburg, Yaoundé).

- **Capacité à recruter des chercheurs, post-doctorants ou étudiants de haut niveau, en particulier étrangers :**

Plusieurs recrutements de jeunes chercheurs et enseignants-chercheurs d'excellent niveau ont été réalisés au cours des quatre dernières années.

La soutenance d'une douzaine de thèses, dont une majorité par des étudiants étrangers originaires du sud qui sont rentrés dans leurs pays pour y être embauchés comme chercheurs ou enseignants-chercheurs, mérite d'être soulignée.

- **Capacité à obtenir des financements externes, à répondre ou susciter des appels d'offres, et à participer à l'activité des pôles de compétitivité :**

Le financement de l'unité est en large partie assuré par sa participation à plusieurs projets ANR et MAE, ainsi qu'à un projet européen dont elle est porteuse.



- Participation à des programmes internationaux ou nationaux, existence de collaborations lourdes avec des laboratoires étrangers :

L'unité participe, grâce à son implication dans des programmes européens et internationaux, à un réseau de recherche anti-parasitaire particulièrement efficace, avec notamment des partenariats avec les universités de Londres, Turin et Yaoundé. Ces partenariats viennent s'ajouter à ceux, institutionnels, qui l'unissent à diverses équipes du sud, en raison des implantations de l'IRD et de ses accords avec la Faculté de Pharmacie de Phnom Penh.

- Valorisation des recherches, et relations socio-économiques ou culturelles :

Dans le domaine du paludisme, la découverte et le développement d'une série prometteuse de composés antimalariques ont conduit à la prise de brevets. Il en est de même en ce qui concerne la mise au point d'outils moléculaires pour l'étude du mécanisme d'action des antipaludiques et l'élaboration de capteurs cellulaires pour différencier à ce niveau un état sain d'un état parasité.

La restitution des connaissances acquises vers le sud a conduit à l'édition de plusieurs articles et ouvrages concernant la pharmacopée traditionnelle caribéenne, la ciguatera, les plantes leishmanicides d'Amérique latine et les ressources marines de Polynésie.

- Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'unité:

- Pertinence de l'organisation de l'unité, qualité de la gouvernance et de la communication interne et externe :

L'organisation de l'unité paraît bien adaptée à sa structuration actuelle en deux équipes. Dans l'avenir, son élargissement rendra nécessaire que son directeur s'assure d'une bonne communication à l'intérieur de l'unité et s'entoure d'une équipe de direction structurée et représentative des différents axes de recherche.

- Pertinence des initiatives visant à l'animation scientifique, à l'émergence, et à la prise de risques :

Le système de rotation des chercheurs entre les sites du nord et du sud (missions plus ou moins longues soutenues par l'IRD et l'UPS et expatriations limitées à deux ans) est une initiative pertinente qui assure des échanges fructueux. Les animations scientifiques font un large appel aux techniques de communication, telles que les vidéo-conférences, compte tenu des spécificités très particulières de cette unité qui comporte des chercheurs permanents à Toulouse, Lima et Papeete.

- Implication des membres de l'unité dans les activités d'enseignement et dans la structuration de la recherche en région :

Compte tenu des spécificités de l'unité, les efforts d'enseignement, hors la Faculté de Pharmacie de Toulouse, sont essentiellement tournés vers l'international, avec la participation active à des enseignements en Amérique latine et dans le Sud Est asiatique.

- Appréciation sur le projet :

- Existence, pertinence et faisabilité d'un projet scientifique à moyen ou long terme :

Le projet présenté prévoit un élargissement de l'unité à deux nouvelles équipes, spécialisées dans les domaines du cancer pour l'une et des lectines et allergies pour l'autre. Si l'extension du domaine de compétence de l'unité vers la thématique « cancer au Sud » peut être une excellente opportunité dans le cadre de l'étude et de l'exploitation de la biodiversité, il convient que les moyens humains affectés à ce domaine soient suffisants pour permettre à ce nouvel axe de se développer. Il paraîtrait donc souhaitable de revoir le futur organigramme, en rassemblant les forces des deux équipes entrantes en une seule équipe centrée sur la seule thématique « pharmacologie anticancéreuse » et de veiller à un nombre suffisant de recrutements.



Il serait également souhaitable de renforcer parallèlement les deux équipes de chimie (Redox et Substances Naturelles) afin de permettre une exploration de la biodiversité élargie à cette thématique, suivie d'une valorisation des pharmacophores identifiés dans ce domaine. En effet, compte tenu des résultats très prometteurs obtenus par l'unité, le développement de la thématique « cancer » ne devra en aucun cas se faire au détriment de l'axe « parasitologie » qui doit rester une thématique essentielle de la recherche collaborative Nord-Sud.

– Existence et pertinence d'une politique d'affectation des moyens :

La politique de recrutement réalisée au cours des quatre dernières années a permis un rééquilibrage des deux équipes, en attirant de jeunes chercheurs IRD et enseignants-chercheurs universitaires qui participent activement aux activités de l'unité. Cet effort devra être poursuivi et soutenu par l'IRD et l'UPS et sa composante « pharmacie ».

Le comité a noté qu'un chercheur entrant IRD venait d'être recruté pour l'équipe entrante « pharmacologie anticancéreuse » et que l'Université de Toulouse pouvait recruter à court terme un maître de conférences en 86e section (pharmacologie). Il conviendra de veiller à ce que ce dernier soit affecté à l'unité et à cette équipe pour ce qui concerne ses activités de recherche.

Il serait également souhaitable de renforcer parallèlement les deux équipes de chimie (Redox et Substances Naturelles) afin de permettre une exploration de la biodiversité élargie à cette thématique, suivie d'une valorisation des pharmacophores identifiés dans ce domaine.

– Originalité et prise de risques :

Le développement d'un axe supplémentaire consacré au cancer constitue une prise de risque qui, si elle est gérée correctement par l'unité, mais surtout soutenue par ses tutelles (IRD et composante « pharmacie » de l'UPS) par une politique de recrutements adéquate, devrait permettre à l'unité d'obtenir des résultats dans un domaine complémentaire de celui de ses compétences actuelles et de renforcer sa visibilité.



4 • Analyse équipe par équipe et/ou par projet

Intitulé de l'équipe: Mécanismes redox et stress oxydant

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	3	3
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1	1
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	0	1
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	1	1
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	2	1
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	1	3
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	3

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

La découverte et le développement d'une série originale et prometteuse de composés antimalariques, les indolones N-oxydes et les efforts réalisés pour les valoriser par la prise de brevets, constitue un résultat marquant, attesté par un premier manuscrit accepté très récemment dans le Journal of Medicinal Chemistry, journal de référence dans le domaine.

- La mise au point d'outils moléculaires pour l'étude du mécanisme d'action des antipaludiques ainsi que l'élaboration de capteurs cellulaires pour différencier à ce niveau un état sain d'un état parasité (publication dans Biosensors) méritent d'être soulignés et mis à l'actif de cette équipe, de même que la conception et la construction d'une chaîne originale LC-LIF-MS.
- L'équipe affiche 24 publications de rang A (avec un ratio de 1.5 publications de rangA/chercheur/an), 5 Brevets, 1 Instrument (LC-LIF-MS), 6 contrats, 8 autres productions (diffusion et colloques organisés) et 0.75 thèse soutenue en moyenne par an.
- Outre les relations internationales contractuelles au sein de l'IRD, l'équipe a su développer un réseau de collaborations européennes et internationales dans le domaine des antipaludiques. Elle est également impliquée des activités de coopération active dans le Sud Est asiatique (Cambodge, Laos).



- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :**

- Peu de conférences sur invitation dans des manifestations internationales ont été effectuées par les membres de l'équipe : ce point devrait être amélioré au cours du prochain plan quadriennal.
- Les thèses soutenues et la qualité des recrutements effectués attestent de la capacité de l'équipe à attirer de jeunes chercheurs brillants et prometteurs.
- L'équipe est à l'origine d'un projet européen sur les composés antipaludiques. Plusieurs projets avec des PME ont également été financés et menés à bien, dans les domaines de la pharmacie, de la parfumerie et du diagnostic.
- L'équipe est au cœur d'un réseau européen et international dans le domaine des antipaludiques fédérant des équipes des universités de Londres, Turin et Yaoundé.
- La valorisation est attestée par la prise de brevets dans les domaines du médicament et du diagnostic (capteurs cellulaires pour différencier précocement et sans réactifs biologiques un état sain d'un état pathologique).

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :**

- L'organisation et la gouvernance de l'équipe sont bien adaptées à sa géométrie actuelle.
- Outre les excellents résultats concernant les composés antipaludiques, le projet émergent « biocapteurs impédancemétriques » atteste de la pertinence des initiatives de l'équipe.
- Compte tenu des spécificités de l'IRD, les efforts d'enseignement, hors la Faculté de Pharmacie de Toulouse, sont essentiellement orientés vers l'international, avec la participation active, le développement et la création de nouveaux enseignements, notamment dans le Sud Est asiatique (Cambodge, Laos).

- **Appréciation sur le projet :**

- Le projet de l'équipe s'appuie sur sa double compétence en chimie médicinale (découverte et développement d'antiparasitaires et, grâce à la nouvelle orientation, d'anticancéreux) et en nanotechnologies (élaboration et mise au point de capteurs cellulaires). Il paraît pertinent et réalisable au vu des compétences de l'équipe et des réalisations déjà effectuées.
- L'équipe a su attirer au cours des quatre dernières années de jeunes chercheurs IRD et de jeunes enseignants-chercheurs universitaires qui participent activement à ses programmes de recherche. Il conviendra donc que les tutelles (IRD et surtout composante « pharmacie » de l'UPS) veillent à continuer de lui affecter, sur le plan de la recherche, les postes disponibles dans son domaine de compétence et lui permettent une politique de recrutements adéquate.
- La découverte et le développement d'une série originale et prometteuse de composés antimalariques et l'élaboration de capteurs cellulaires pour différencier un état sain d'un état parasite attestent de l'originalité des résultats de l'équipe.

- **Conclusion :**

- **Avis :**

Il s'agit d'une très bonne équipe dans son domaine de compétence qui a su fédérer autour d'elle un réseau européen dans le domaine des antipaludiques et du stress oxydant. Ses résultats originaux dans le domaine des nanotechnologies appliquées au diagnostic méritent également d'être soulignés.



– Points forts et opportunités :

L'élargissement des thématiques vers l'axe « cancer » peut constituer une excellente opportunité orientée, d'une part vers la conception de nouveaux anticancéreux, et d'autre part vers le développement de nouveaux outils pour le diagnostic.

– Points à améliorer et risques :

La visibilité de l'équipe pourrait être améliorée par une participation plus active dans les réunions internationales (conférences sur invitation) et par une augmentation du taux de publications associant plusieurs co-signataires issus de l'équipe.

– Recommandations :

L'équipe et ses tutelles, en particulier l'UPS et sa composante « pharmacie », devront veiller à une politique de recrutements active, afin de permettre le développement harmonieux de l'axe « cancer », sans impacter l'axe de recherche "Mécanismes redox et stress oxydant" (soutien nécessaire également par recrutement).

Intitulé de l'équipe: Bilan : Biodiversité et substances naturelles bioactives,

Projet : Substances naturelles et modulation des macrophages

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	5	3
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	6	7
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	1	1
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	3	1
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	3	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	1	1
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	8	7

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'étude des substances naturelles bioactives de onze espèces issues de la biodiversité terrestre et marine a conduit à la description de vingt-deux composés nouveaux. Certaines structures nouvelles sont particulièrement complexes et originales : sesterpènes de Chloranthacées ayant fait l'objet d'une publication dans Organic Letters, dihydrochalcones antipaludiques de Pipéracées. La mise au point d'une méthode originale de recherche d'activité farnésyltransférase applicable au criblage de substances naturelles à visée antimalarique, la découverte d'antileishmaniens originaux et prometteurs de Myrsinacées, ainsi que l'implication possible de cyanobactéries dans l'étiologie de la ciguatera sont également à mettre à l'actif de cette équipe.



- On notera 81 publications de rang A (1.7 rang A/chercheur/an), 6 brevets, 22 contrats, 24 autres productions (diffusion et colloques), et 9 thèses soutenues en 4 ans.
- Les relations contractuelles forment l'une des spécificités de l'équipe qui possède des implantations et des relations privilégiées et pérennes dans plusieurs pays, territoires et régions du Sud, tant en Amérique du Sud que dans la région Pacifique.

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :**

- Peu de conférences sur invitation dans des manifestations internationales ont été effectuées par les membres de l'équipe : ce point devrait être amélioré au cours du prochain plan quadriennal.
- Les thèses soutenues et la qualité des recrutements effectués attestent de la capacité de l'équipe à attirer de jeunes chercheurs brillants et prometteurs. On soulignera que les étudiants étrangers en thèse originaires du sud sont rentrés dans leurs pays d'origine et y ont été embauchés comme chercheurs ou enseignants-chercheurs, ce qui atteste de la qualité de leur formation.
- L'équipe a su nouer des partenariats efficaces avec plusieurs groupes industriels, tant au Sud (Pérou, Nouvelle-Calédonie) qu'au Nord (deux entreprises pharmaceutiques françaises fortement impliquées dans la recherche et le développement en phytochimie).
- L'équipe a plusieurs partenariats de qualité, dont l'Institut Pasteur et le CNRS en Guyane, associés au sein de l'ANR aristocya. Cette dernière est coordonnée par un des membres de l'équipe. Elle a également, au travers de sa mission IRD, de solides collaborations en Amérique du Sud : Pérou, Bolivie, Guyane et Colombie.
- L'équipe a déposé plusieurs brevets dans son axe essentiel concernant les antiparasitaires. Ces projets ont bénéficié de l'appui de financements spécifiques de l'IRD. Des collaborations industrielles devront être développées pour pouvoir envisager de passer au stade du développement.
- Il faut également souligner, sur le plan culturel, la réalisation de films, d'ouvrages, articles et d'émissions grand public, ainsi que la restitution des résultats d'enquêtes ethnopharmacologiques. L'équipe apparaît donc très fortement engagée dans la diffusion de la culture scientifique et technique, particulièrement dans les Pays du Sud.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :**

- Malgré les difficultés inhérentes à ses délocalisations, l'organisation et la gouvernance de l'équipe paraissent bien adaptées à sa géométrie actuelle.
- Le système de rotation des chercheurs entre les sites du nord et du sud (missions plus ou moins longues soutenues par l'IRD et l'UPS et expatriations limitées à deux ans) est une initiative pertinente qui assure des échanges fructueux. Les animations scientifiques font un large appel à des techniques telles que les vidéo-conférences, compte tenu des spécificités très particulières de l'équipe qui associe et fédère des chercheurs permanents sur les sites de Toulouse, Lima et Papeete.
- Compte tenu des objectifs de l'IRD, les efforts d'enseignement, hors la Faculté de Pharmacie de Toulouse, sont essentiellement orientés vers l'international, avec la participation active à des enseignements et l'échange d'étudiants avec notamment Madagascar, le Maroc et le Pérou.

- **Appréciation sur le projet :**

- L'expérience attestée de l'équipe dans l'exploration de la biodiversité et la chimie des substances naturelles bioactives devrait lui permettre d'envisager avec sérénité l'élargissement de ses thématiques et l'orientation complémentaire vers le « cancer au Sud » si les tutelles (IRD et UPS) lui allouent des moyens humains et veillent à des recrutements suffisants pour assurer son développement.



- L'équipe a su attirer au cours des quatre dernières années de jeunes chercheurs IRD et de jeunes enseignants-chercheurs universitaires qui participent activement à ses programmes de recherche. Il conviendra donc que les tutelles (IRD et l'UPS) veillent à lui affecter, sur le plan de la recherche, les postes disponibles dans son domaine de compétence et assurent une politique de recrutements adéquate lui permettant d'élargir son champ d'action au domaine du cancer.
- L'émergence de la thématique « cancer au sud » ne devra pas se faire au détriment de l'axe « parasitologie », dans lequel l'équipe est bien positionnée en termes de découverte de nouvelles têtes de série et de visibilité internationale. Ses tutelles devront donc veiller à lui accorder des moyens humains suffisants.

- **Conclusion :**

- **Avis :**

Il s'agit d'une bonne équipe dans son domaine de compétence qui a obtenu des résultats originaux concernant la chimie des substances naturelles bioactives et mène une coopération d'excellente qualité avec les pays du Sud.

- **Points forts et opportunités :**

Les localisations multiples de l'équipe et ses implantations au Sud dans des zones de forte biodiversité constituent des atouts majeurs pour la découverte de nouvelles « têtes de série » dans le domaine des antiparasitaires et, dans l'avenir, des anticancéreux.

- **Points à améliorer et risques :**

Le développement des séries actives pourrait être mieux pris en compte dans l'avenir par la création d'un axe « hémisynthèse et synthèse biomimétique de produits naturels » qui viendrait compléter la découverte de nouveaux pharmacophores et assurer leur exploitation optimale.

- **Recommandations :**

L'équipe et ses tutelles, IRD et UPS devront veiller à une politique de recrutements active, afin de permettre le développement harmonieux de l'axe « cancer ». Ses implantations au Sud dans des zones de forte biodiversité, comme la région Ando-Amazonienne, devront être confortées.



Intitulé de l'équipe: Protéines à activités pharmacologiques (équipe intégrant l'UMR)

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	-	1
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	-	0
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	-	1
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	-	1
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	-	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	-	2
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	-	2

L'équipe mène des recherches pertinentes et originales dans le domaine de la biochimie végétale, avec deux thématiques principales concernant d'une part les allergènes végétaux, d'autre part les lectines. Cette équipe a été évaluée dans le cadre d'une autre UMR, dont seuls deux membres rejoignent l'unité.

La connaissance des lectines peut apporter des compétences nouvelles dans l'unité et contribuer à la conception d'agents de diagnostic et de vectorisation dans le domaine du cancer.

L'équipe qui souhaite rejoindre l'unité apparaît d'une taille très modeste (2 permanents). Cette équipe a des compétences évidentes en biochimie et biologie végétale. Cependant, sa taille réduite risque fort de ne pas lui permettre de montrer son potentiel dans la géométrie actuellement envisagée par l'unité.

Les thématiques susceptibles d'être développées par cette équipe sont potentiellement originales, mais une taille critique minimale semble indispensable pour pouvoir garantir l'obtention de résultats. Il paraît donc plus opportun de renforcer les autres axes de l'unité.

Il semblerait raisonnable que cette équipe d'excellents biochimistes fusionne, en raison de sa très petite taille avec l'équipe « Pharmacologie antitumorale » dont elle pourrait renforcer utilement le potentiel.



Intitulé de l'équipe: Pharmacologie antitumorale

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	-	1
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	-	1
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	-	1
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	-	0
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	-	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	-	0
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	-	2

Cette équipe a obtenu des résultats novateurs dans le domaine de la pharmacologie antitumorale, avec le développement d'approches originales pour la découverte et la sélection de molécules naturelles présentant des mécanismes originaux. Cette équipe a été évaluée dans le cadre d'une autre UMR, dont seuls deux à trois membres doivent rejoindre l'unité.

Le développement, au sein de l'unité, d'une thématique « cancer au Sud » semble vivement souhaité, d'un point de vue politique, par la direction de l'IRD. Cette thématique semble en effet complémentaire de la thématique « antiparasitaires » et pourrait donc parfaitement s'intégrer au sein de l'unité, si des moyens suffisants, en particulier humains, lui sont alloués.

Le développement d'un axe supplémentaire consacré au cancer constitue une prise de risque qui, si elle est gérée correctement par l'unité, mais surtout soutenue par les tutelles (IRD et composante « pharmacie » de l'UPS) grâce à une politique de recrutements adéquate, devrait permettre à l'unité d'obtenir des résultats dans un domaine complémentaire de celui de ses compétences actuelles et de renforcer sa visibilité.

Cette équipe a déjà obtenu, au sein de l'UMR 2587, d'excellents résultats dans le domaine de la pharmacologie antitumorale. L'utilisation d'un test général et original (« arrondissement des cellules »), particulièrement bien adapté à la recherche de nouveaux antitumoraux, est envisagée dans le cadre de la nouvelle association.

- Avis :

L'intégration de cette équipe au sein de l'unité, devrait permettre d'aborder dans de bonnes conditions la nouvelle thématique « cancer au Sud ». Cependant, sa taille actuelle modeste (deux à trois permanents), imposera, pour les tutelles (IRD et UPS), la nécessité d'une politique active de recrutement pour permettre un développement réel de la nouvelle thématique avec des chances raisonnables de succès. L'insertion de cette nouvelle équipe ne devra en aucun cas s'effectuer par un redéploiement des forces existantes, dont la conséquence serait la fragilisation des deux équipes existantes qui se sont montrées performantes au cours du dernier plan quadriennal.



– Points forts et opportunités :

L'exploration de la chimiodiversité issue de la biodiversité par un test général et original permettant une analyse à la fois morphologique et phénotypique des cellules apparaît à la fois très prometteuse et bien adaptée à son objet. Elle devrait permettre une fructueuse collaboration avec l'équipe « Substances naturelles et modulation des macrophages ».

Par ailleurs, les rapports entre cancer et stress oxydatif sont évidents et devraient assurer une synergie avec les thématiques de l'équipe « mécanismes redox et stress oxydant », tant dans le domaine du médicament que du diagnostic.

– Points à améliorer et risques :

Le risque majeur est directement lié à la taille modeste de l'équipe qui rejoint l'unité. Si un développement suffisant (notamment en termes de moyens humains) n'est pas assuré par les tutelles, la nouvelle thématique « cancer au Sud » risque de se développer lentement et/ou difficilement au sein de l'unité.

– Recommandations :

Afin d'atteindre une masse critique suffisante permettant de développer la thématique « cancer au sud » avec de bonnes chances de succès, il paraît souhaitable que deux permanents de l'équipe « protéines à activité pharmacologique » intègrent cette équipe. Cependant il faudra veiller à ne pas fragiliser les deux équipes entrantes, soit par des redéploiements de personnel, soit par l'abandon de recrutements au sein de ces équipes.

Le comité a noté par ailleurs qu'un chercheur entrant IRD venait d'être recruté pour cette équipe et que l'Université de Toulouse pouvait recruter à court terme un maître de conférences en 86e section (pharmacologie). Il conviendra impérativement qu'il soit affecté, pour ce qui concerne ses activités de recherche, à cette équipe ce qui permettra d'en renforcer son potentiel.

Pharmacochimie et Pharmacologie pour le Développement
(ancien Laboratoire de Pharmacochimie des Substances Naturelles et
Pharmacophores Redox UMR 152)



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	B	B

Nom de l'équipe : Mécanismes redox et stress oxydant

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

Nom de l'équipe : Biodiversité et substances naturelles bioactives

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

Nom de l'équipe : Pharmacologie antitumorale

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



Nom de l'équipe : Protéines à activités pharmacologiques

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

Toulouse, le 3 mars 2010

Affaire suivie par
Ghislaine MACONE-FOURIO
téléphone
05 61 55 66 05
télécopie
05 61 55 69 53
courriel
seccs@adm.ups-tlse.fr
GF/GMF/FW

Le Président

au

Président du comité d'experts de l'AERES

Objet : Observations de portée générale sur le rapport d'évaluation de l'unité « Pharmacochimie et Pharmacologie pour le développement », actuellement « Pharmacologie des Substances Naturelles et Pharmacophores Redox » LPSNPredux - UMRD 152 portée par Jean-Edouard GAIRIN

Monsieur le Président,

L'ensemble des personnels du LPSNPR remercie le Comité d'Evaluation de l'AERES pour son évaluation, ses recommandations et son soutien dans la structuration du projet du laboratoire.

Nous apportons quelques éléments de réponse et de réflexion sur le rapport et l'avenir de l'Unité.

En ce qui concerne l'analyse globale de l'Unité :

- 1) le Comité a présenté les activités du laboratoire essentiellement sous l'angle de la biodiversité et des substances naturelles comme sources de nouvelles molécules. L'activité du laboratoire repose également sur d'autres compétences (synthèse organique, physico-chimie et biologie) pour la mise œuvre de stratégies de recherches, à l'interface chimie/biologie, à visée thérapeutique et diagnostique. La conjonction de ces savoir-faire a été et reste source d'innovations. Si la valorisation de la biodiversité par l'identification de substances naturelles bioactives constitue un axe fort de nos collaborations Sud-Nord, la découverte de nouvelles molécules par synthèse et par approches raisonnées représente également un aspect important de nos travaux et des retombées Nord-Sud. Cette interdisciplinarité est une caractéristique du laboratoire soutenue par nos deux tutelles, l'IRD et l'Université Paul Sabatier.
- 2) Nous sommes d'accord avec le Comité sur la nécessité d'augmenter la visibilité de l'unité par une présence accrue dans des congrès internationaux et par la qualité de nos publications.

En ce qui concerne l'analyse par équipe, l'Equipe 1 « Redox » et l'Equipe 2 « Substances naturelles » prendront en compte les recommandations faites par le Comité d'Audit.

.../...

En ce qui concerne le projet du laboratoire :

nous sommes conscients des améliorations à apporter à la structuration du projet. La préparation du projet a certainement souffert d'un manque de temps, l'ouverture de l'axe « cancer » n'ayant été que récemment demandée par nos tutelles.

La suggestion d'une fusion des deux équipes entrantes en une seule nous paraît raisonnable.

Le Comité d'audit a bien souligné l'importance des recrutements pour soutenir cette nouvelle équipe, notamment celui d'un Maître de Conférences en 86ème section (pharmacologie) et de chercheurs IRD. Ceci apparaît primordial pour le développement de l'axe cancer.

Les recommandations données au futur directeur de l'unité nous paraissent pertinentes. Ainsi, les propositions et les souhaits émis par le comité (gouvernance, communication interne, renforcement de la cohésion de l'unité, animation scientifique) seront pris en compte.

Nous souhaitons mettre en avant les atouts de l'unité pour la réussite du projet :

- 1) les experts ont noté l'originalité et la pertinence des recherches menées par les deux équipes entrantes pour amorcer l'axe cancer.
- 2) Nous pensons que la thématique cancer n'entre pas en opposition avec les thématiques existantes. Une molécule toxique pour un parasite peut l'être pour une cellule, une technologie ou une voie biologique d'étude du stress oxydant cellulaire présente un intérêt dans plusieurs modèles de maladies, transmissibles ou non. Ceci élargit les possibilités de découverte de molécules bioactives, d'outils moléculaires et technologiques. La démarche « mécanismes redox et stress oxydant » a donné des résultats innovants dans le domaine des maladies transmissibles (parasitoses) sur des thématiques initiées en 2003. Nous pensons qu'il est possible, grâce à la pluridisciplinarité du laboratoire et à des démarches comparables d'être innovant dans le domaine des maladies non transmissibles (cancer). Cette jonction thématique a été soutenue par les tutelles IRD et Université pour l'obtention de la chaire partagée sur le triptyque stress oxydant/infection-inflammation/cancer. Ainsi l'objectif du projet de l'unité est bien de mettre en synergie les compétences, les moyens de recherche et les équipes pour un développement harmonieux de l'axe cancer.
- 3) Il est pertinent de localiser l'unité dans une zone de forte biodiversité comme l'Amazonie pour l'approche « substances naturelles ». Il nous semble également pertinent d'ouvrir des chantiers dans d'autres zones géographiques, en Afrique, par exemple, pour l'initiation et le développement de l'axe « cancer au Sud » dans ses versants biologie et pharmacologie. La volonté et le soutien de nos deux tutelles, la demande de nos partenaires, l'importance de la mortalité par cancer et de la relation infection-inflammation-cancer dans les pays du Sud, la présence de centres internationaux de référence, universitaires et hospitaliers, sont autant d'atouts pour appuyer nos thématiques.

En conclusion, les remarques et les propositions faites par le Comité d'Audit seront mises à profit pour développer le projet de l'Unité.



Françoise Nepveu,
Directrice actuelle



Jean-Edouard Gairin
Porteur du projet de renouvellement de l'UMR 152



Gilles FOURTANIER