



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur
l'unité :

Cibles et médicaments des infections, de l'immunité et
du cancer

sous tutelle des
établissements et organismes :

Université de Nantes

Janvier 2011



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Cibles et médicaments des infections, de l'immunité et
du cancer

sous tutelle des
établissements et organismes :

Université de Nantes

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Janvier 2011



Unité

Nom de l'unité : Cibles et médicaments des infections, de l'immunité et du cancer

Label demandé : EA

N° si renouvellement : 1155

Nom du directeur : M Patrice LE PAPE

Membres du comité d'experts

Président :

M François TILLEQUIN, Université Paris Descartes, représentant du CNU

Experts :

M Charles THEILLET, Université de Montpellier 2, Montpellier

Ms Ursula HIBNER, Université de Montpellier 2, Montpellier

M Eric DANNAOUI, Université Paris Descartes, Paris

M Jean-Claude FLORENT, Université Paris Descartes, Paris (absent lors de la visite)

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M Jean ROSENBAUM

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

M Jacques GIRARDEAU, Université de Nantes



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La visite s'est déroulée le 20 janvier 2011 à partir de 13h30 dans des locaux de l'Institut de Recherche Thérapeutique de Nantes, voisin de la Faculté de Pharmacie. Après une présentation stratégique par le porteur de projet, il ya eu deux présentations scientifiques suivies de questions. Le comité a ensuite rencontré séparément les doctorants et post-doctorants, les chercheurs, et les personnels techniques. Le comité a ensuite délibéré jusqu'à 17h.

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

Cette unité est implantée dans l'UFR des Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Nantes. Cette équipe a vu le jour en 1996 et a été renouvelée, dans son périmètre actuel, lors du précédent contrat quadriennal. Le comité tient à souligner l'effort de structuration de cette équipe transdisciplinaire qui associe chimistes, biologistes et cliniciens, en vue de la découverte de nouveaux candidats médicaments dans les domaines des infections, de l'immunité et du cancer.

Elle dispose de locaux répartis entre la Faculté de Médecine et la Faculté de Pharmacie, et avec la réorganisation prévue, également sur le site de l'UFR de Sciences et Techniques.

Cette équipe dont les personnels permanents sont exclusivement des enseignants-chercheurs étudie les interactions hôtes-pathogènes (agents fongiques et Leishmania) et les mécanismes de résistance en vue d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Elle synthétise aussi des molécules à activité biologique dans le but de proposer de nouveaux candidats-médicaments sur des cibles communes en infectiologie et cancérologie.

- Equipe de Direction :

Le directeur est assisté d'un directeur-adjoint, d'un conseil de laboratoire qui rassemble les enseignants-chercheurs permanents, deux représentants IATOSS et un représentant des doctorants. Ce conseil est complété par un comité de mutualisation qui rassemble les responsables de projets transversaux et les IATOSS responsables de plateforme.



- 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)	12	15
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	0	0
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)	10	10
N4 : 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)	7	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	7	8

2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global sur l'unité:

Ce laboratoire regroupe deux groupes (chimie thérapeutique et biologie) travaillant en synergie sur deux axes principaux : agents anti-infectieux (principalement antifongiques) et agents anti-cancéreux. Ces deux axes sont liés par une thématique fédératrice concernant les cibles des agents envisagés : protéines kinases d'une part et 14-alpha-déméthylase d'autre part. L'approche développée intègre des données cliniques grâce à la présence dans le groupe de trois enseignants chercheurs biologistes hospitalo-universitaires. La recherche de facteurs de résistance aux antifongiques, actuellement développée dans ce cadre, constitue une thématique pertinente qui a des implications fortes en mycologie médicale. La bonne compétence en chimie hétérocyclique et en synthèse sous micro-ondes de l'unité de chimie et l'existence d'une plateforme de criblage in vivo dans le domaine antifongique constituent d'excellents atouts pour le développement d'une recherche de qualité à l'interface chimie-biologie. L'arrivée récente dans l'équipe d'un groupe de biologistes, antérieurement rattaché à la Faculté des Sciences, spécialisé dans le domaine du criblage anticancéreux atteste de l'attractivité de l'unité.

- Points forts et opportunités :

L'approche transversale et multidisciplinaire chimie-biologie, incluant la clinique, permet le développement de thématiques particulièrement pertinentes.

Il convient de souligner le bon positionnement au niveau national de l'unité pour ce qui concerne la résistance des champignons pathogènes aux antifongiques. Il s'agit d'une thématique qui a de fortes implications en microbiologie clinique. L'étude multidisciplinaire de la résistance aux antifongiques, en particulier pour les pathogènes les plus importants en clinique (*Candida albicans* et *Aspergillus fumigatus*), est basée sur la complémentarité des compétences de l'unité et la diversité des outils à sa disposition : synthèse de nouvelles molécules, analyse bioinformatique (modèle 3D de Cyp51), tests de sensibilité in vitro aux antifongiques, expression hétérologue dans le modèle *Pichia*, évaluation in vivo sur des modèles animaux.



La recherche de nouveaux agents anti-cancéreux, essentiellement modulateurs hétérocycliques ATP-compétitifs de kinases impliquées dans la régulation du cycle cellulaire, est basée sur de solides compétences en chimie, en modélisation et dans l'étude des relations structure-activité.

La multidisciplinarité et la complémentarité des enseignant-chercheurs de différents domaines (chimie thérapeutique, parasitologie-mycologie, cancérologie) permettent donc une véritable synergie entre la synthèse de nouvelles molécules et l'évaluation de leurs activités biologiques.

On note aussi une bonne valorisation de la recherche avec dépôt de brevets

- Points à améliorer et risques :

La recherche sur les inhibiteurs et modulateurs de kinases constitue à l'heure actuelle un domaine extrêmement compétitif, en particulier dans le domaine de la cancérologie. L'absence de chercheurs à temps plein dans l'équipe peut constituer un handicap si le développement rapide d'une série chimique s'avérait nécessaire dans un contexte de forte compétitivité nationale et internationale. Le nombre de cibles peut paraître trop important par rapport au périmètre de l'équipe.

- Recommandations:

L'appui sur un large réseau de collaborations externes permettant d'effectuer, sur les nouvelles molécules à visée anti-cancéreuse, des tests vis à vis d'une large gamme de kinases et de lignées cellulaires apparaît souhaitable.

Les membres du comité recommandent également aux membres de l'unité de se focaliser sur un nombre de cibles biologiques plus restreint.

- Données de production :

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	11
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	0
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	0.73
A4 : Nombre d'HDR soutenues	1
A5 : Nombre de thèses soutenues	8



3 • Appréciations détaillées :

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'axe antifongique a suivi une stratégie d'étude cohérente pour l'évaluation de nouvelles approches thérapeutiques des infections à *Candida* et *Leishmania*. Les travaux vont de la synthèse de nouvelles molécules à l'évaluation de leurs activités biologiques. Deux thématiques ont été abordées : le rôle des protéines kinases dans l'infection et la résistance et l'évaluation des mutations de Erg11 dans le cadre de la résistance aux antifongiques azolés. Les membres de l'unité ont démontré (1) le rôle d'une PKC dans l'infectiosité de *Leishmania*, en particulier au niveau de l'étape d'attachement aux macrophages, (2) que le traitement du parasite par des inhibiteurs de PKC réduisait le nombre de macrophages infectés et (3) que des inhibiteurs de PKC pouvaient restaurer la sensibilité de souches de *C. albicans* résistantes aux azolés. L'équipe a également étudié de façon détaillée les mécanismes de résistance, en particulier portant sur des mutations de Erg11, d'une collection de souches cliniques de *C. albicans*. De nouvelles mutations ont été décrites et caractérisées. Ces mutations ont été prises en compte dans le modèle 3D de Cyp 51 pour la conception de nouveaux inhibiteurs.

Les relations avec l'activité hospitalière par l'intermédiaire des hospitalo-universitaires membres de l'équipe est d'un apport certain pour la constitution de la bibliothèque et pour une vision pertinente des problèmes en mycologie médicale.

Dans le domaine anti-cancéreux, les compétences de l'unité en synthèse et modélisation, jointes à la qualité de l'interface chimie-biologie, ont permis de découvrir de nouvelles têtes de série, notamment des pyridazinoindoles originaux inhibiteurs de P13K. L'étude des relations structure-activité dans cette série prometteuse est actuellement développée, notamment par la préparation d'analogues simplifiés, d'isostères et de dérivés substitués.

La qualité des résultats obtenus est attestée par 46 articles publiés au cours des quatre dernières années, dont 33 en premier et/ou dernier auteur, dans de très bonnes revues internationales du domaine (Tetrahedron et Tetrahedron Letters en chimie, Bioorganic and Medicinal Chemistry et European Journal of Medicinal Chemistry en chimie thérapeutique, Plos One en biologie), confirmant le rationnel de l'approche scientifique. Plusieurs collaborations avec des laboratoires étrangers (USA, Brésil, Allemagne) ont donné lieu à des publications.

On dénombre également 11 conférences invitées, dont 6 à l'étranger, 9 brevets déposés et 8 thèses soutenues, ainsi qu'une HDR.

L'unité a développé des partenariats industriels pérennes, tant avec des industriels locaux qu'avec des groupes à vocation internationale, comme Servier ou Zentaris.

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

L'arrivée récente dans l'équipe d'un groupe de biologistes, antérieurement rattaché à la Faculté des Sciences, spécialisé dans le domaine du criblage anticancéreux et intégré dans le nouveau projet atteste de l'attractivité de l'unité. Celle-ci est également visible par les recrutements effectués au cours des quatre dernières années : quatre enseignants chercheurs et un ASI, issus d'excellents groupes de chimie ou de biologie, tels que l'Institut Curie.

L'Unité a été responsable de l'organisation d'un congrès international au cours des quatre dernières années. Elle est également membre fondateur, en juillet 2010, du premier « consortium antiparasitaire » (CAP) qui regroupe 56 laboratoires français et étrangers.

L'Unité a accueilli un post-doctorant au cours des quatre dernières années et a montré une capacité à recruter des enseignants chercheurs issus d'excellents groupes, tant en chimie (UMR CNRS 6204) qu'en biologie (Institut Curie).

Un pourcentage important des ressources de l'Unité est d'origine privée, ce qui témoigne de son dynamisme dans la recherche de contrats industriels. L'Unité a également bénéficié de crédits émanant d'appels d'offres de la Région Pays de Loire et de l'Université de Nantes (BQR).

L'unité a des relations contractuelles anciennes avec Colombie dans le domaine anti-parasitaire (composés à visée anti-leshmanienne). Elle a une collaboration scientifique soutenue et suivie avec l'Université de Düsseldorf. Le développement de puces ADN permettant le criblage rapide des nouvelles molécules à visée anti-fongique est réalisé



en partenariat avec un laboratoire canadien. Elle collabore également avec une équipe américaine reconnue internationalement en Mycologie (Georgetown).

Le directeur de l'Unité a co-fondé, en juillet 2010, le premier « consortium antiparasitaire » (CAP) qui regroupe 56 laboratoires français et étrangers. Le laboratoire est également membre de la chimiothèque nationale GIS-CNRS.

Le dépôt de neuf brevets, dont six européens ou internationalisés, au cours des quatre dernières années mérite d'être souligné et atteste de la qualité de la recherche et de la pérennité des collaborations industrielles de l'unité.

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

La réorganisation récente de l'Unité qui a impliqué de nouveaux apports (groupe de biologistes impliqué dans les tests anti-cancéreux, recrutement d'enseignants chercheurs) montre l'attractivité de cette équipe.

Malgré l'existence de plusieurs sites (un point dont il est envisagé qu'il soit réglé au cours du prochain contrat), la vie du laboratoire est bien organisée, avec des réunions régulières. L'animation scientifique de l'équipe apparaît excellente. Il convient de souligner également sa très bonne cohérence thématique.

Les enseignants chercheurs de l'Unité sont fortement impliqués dans les enseignements de quatre masters régionaux (« Développement et contrôle des produits de santé », « Physiopathologie des maladies infectieuses », « Conception du médicament », « Biologie, biotechnologie et recherche thérapeutique »). Ils sont également impliqués dans les enseignements spécifiques des modules de l'École Doctorale « Avancées thérapeutiques ».

Sur le plan de la structuration de la recherche en région, l'Unité a intégré depuis septembre 2010 l'IFR 26, lui permettant d'accéder à diverses plateformes mutualisées d'instrumentation.

- **Appréciation sur la stratégie scientifique et le projet :**

Un projet novateur et pertinent est clairement défini. Il devrait permettre des avancées intéressantes dans le domaine des antifongiques comme dans celui des anticancéreux. Afin d'assurer son développement dans de bonnes conditions, il serait vivement souhaitable que l'École Doctorale 502 "Biologie Santé" accorde des bourses de thèse à l'EA 1155 IICiMed qui n'a bénéficié, en dépit de son activité de recherche de très bon niveau d'aucune allocation dans le dernier contrat quadriennal écoulé.

Les moyens sont totalement mutualisés au sein de l'équipe. Son intégration récente dans l'IFR 26, lui permettra d'accéder à diverses plateformes mutualisées et d'optimiser ainsi son efficacité.

L'association étroite des groupes de chimie et de biologie, qui constitue l'originalité de cette équipe est un facteur garant d'efficacité et de rapidité dans l'obtention de résultats à l'interface chimie-biologie. L'équipe est très bien positionnée au niveau national dans le domaine des antifongiques. La prise de risques est supérieure en ce qui concerne les composés à visée antitumorale, les inhibiteurs de kinases constituant un domaine actuellement extrêmement compétitif, tant au niveau national qu'international.

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
CIBLES ET MEDICAMENTS DES INFECTIONS ET DU CANCER	A	B	A	A	A

C1 Qualité scientifique et production

C2 Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement

C3 Gouvernance et vie du laboratoire

C4 Stratégie et projet scientifique



Statistiques de notes globales par domaines scientifiques (État au 06/05/2011)

Sciences du Vivant et Environnement

Note globale	SVE1_LS1_LS2	SVE1_LS3	SVE1_LS4	SVE1_LS5	SVE1_LS6	SVE1_LS7	SVE2_LS3 *	SVE2_LS8 *	SVE2_LS9 *	Total
A+	7	3	1	4	7	6		2		30
A	27	1	13	20	21	26	2	12	23	145
B	6	1	6	2	8	23	3	3	6	58
C	1					4				5
Non noté	1									1
Total	42	5	20	26	36	59	5	17	29	239
A+	16,7%	60,0%	5,0%	15,4%	19,4%	10,2%		11,8%		12,6%
A	64,3%	20,0%	65,0%	76,9%	58,3%	44,1%	40,0%	70,6%	79,3%	60,7%
B	14,3%	20,0%	30,0%	7,7%	22,2%	39,0%	60,0%	17,6%	20,7%	24,3%
C	2,4%					6,8%				2,1%
Non noté	2,4%									0,4%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

* les résultats SVE2 ne sont pas définitifs au 06/05/2011.

Intitulés des domaines scientifiques

Sciences du Vivant et Environnement

- SVE1 Biologie, santé
 - SVE1_LS1 Biologie moléculaire, Biologie structurale, Biochimie
 - SVE1_LS2 Génétique, Génomique, Bioinformatique, Biologie des systèmes
 - SVE1_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement animal
 - SVE1_LS4 Physiologie, Physiopathologie, Endocrinologie
 - SVE1_LS5 Neurosciences
 - SVE1_LS6 Immunologie, Infectiologie
 - SVE1_LS7 Recherche clinique, Santé publique
- SVE2 Ecologie, environnement
 - SVE2_LS8 Evolution, Ecologie, Biologie de l'environnement
 - SVE2_LS9 Sciences et technologies du vivant, Biotechnologie
 - SVE2_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement végétal

Nantes, le jeudi 7 avril 2011

REF : JG/EP - 2011 RECH N° 354
SUIVI PAR : Jacques GIRARDEAU
Objet : Rapport d'évaluation - S2UR120001443
-Cibles et médicaments des infections
et du cancer - 0440984F

LE PRÉSIDENT

à

Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des unités de
recherche
AERES

Monsieur le directeur,

Je vous prie de trouver ci-joint les observations de portée générale de Monsieur Patrice LEPAPE concernant le rapport d'évaluation de son unité « Cibles et médicaments des infections et du cancer », EA 1155, observations que j'approuve bien évidemment.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le directeur, l'expression de mes sentiments les plus cordiaux.


Yves LECOINTE



EA 1155

Cibles et Médicaments des Infections et du Cancer

Observations sur le Rapport d'Évaluation fait par les Membres du Comité d'Experts

Le rapport a été reçu le 25 mars 2010 et transmis à tous les membres du Laboratoire EA 1155 IICiMed par le Directeur.

Le Comité de Direction tenait tout d'abord à exprimer ses plus vifs remerciements pour le travail d'expertise réalisé par les membres du Comité de Visite. L'analyse qui a été faite me semble refléter pleinement l'activité et les points forts de notre équipe tant sur la pertinence du projet que sur l'attractivité du groupe. J'ai pris notes des points à améliorer et des recommandations correspondantes. Je souhaiterais apporter quelques informations complémentaires sur les points suivants :

Concernant les remarques sur les points à améliorer, la direction est consciente du caractère compétitif du domaine de la recherche sur les inhibiteurs de kinases et prévoit donc de sélectionner très en amont les cibles d'intérêt sur lesquelles les efforts devront être concentrés.

Les modèles d'étude, biofilms et de granulomes fongiques, dont l'obtention était ciblée pour le début du prochain quadriennal sont d'ores et déjà opérationnels. Cette approche novatrice dans le domaine de la mycologie médicale sera accompagnée par des collaborations internationales avec des laboratoires leaders dans leur domaine.

Pour le domaine de la cancérologie, un élargissement du réseau actuel de collaborations est en cours afin d'augmenter la réactivité. Des contacts dans ce sens ont d'ores et déjà été pris. Par ailleurs, l'intégration d'un EC expert reconnu dans le domaine des micropuces ligands-protéines viendra renforcer la compétitivité de notre Laboratoire.

Pr Patrice LE PAPE
Directeur EA 1155

