



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

« Cibles thérapeutiques, formulation et Expertise
préclinique du médicament »

EA 3452 - CITHEFOR

sous tutelle des

établissements et organismes :

Université de Lorraine

Pole Biologie Médecine Santé



Février 2012



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

Section des Unités de recherche

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des Unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glaudes



Unité

Nom de l'unité :	EA 3452 : Cibles thérapeutiques, formulation et expertise pré-clinique du Médicament
Acronyme de l'unité :	CITHEFOR
Label demandé :	Renouvellement EA
N° actuel :	EA 3452
Nom du directeur (2009-2012) :	M. Philippe MAINCENT
Nom du porteur de projet (2013-2017) :	M. Philippe MAINCENT

Membres du comité d'experts

Président :	M. Patrick SAULNIER, Angers
Experts :	Mme Maria BLANCO PRIETO, Pamplona, Espagne
	Mme Marie Alexandrine BOLZINGER, Lyon (représentant du CNU)
	M. Jean-Luc COLL, Grenoble
	Mme Véronique PRÉAT, Louvain, Belgique

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Bernard DASTUGUE

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

M. Pierre MUTZENHARDT, Université Henri Poincaré



Rapport

1 • Introduction

Date et déroulement de la visite :

La visite s'est tenue le 3 février 2012 à Nancy avec un comité au complet et selon le programme prévu. Les membres de l'unité EA 3452 (CITHEFOR : Cibles Thérapeutiques, formulation et expertise préclinique du médicament) ont participé très nombreux à cette journée. Après une présentation générale de l'historique, du bilan et du projet par le porteur (directeur actuel de l'Unité), quatre exposés ciblés et une conclusion ont significativement complété et clarifié les documents écrits. Les différents entretiens (enseignants-chercheurs et chercheurs, personnels BIATOSS et ITA, doctorants et post-doctorants) ont montré une adhésion de l'ensemble des membres de l'unité, à sa politique de développement (bilan, projet et gouvernance).

Lors des entretiens avec les tutelles, la responsable de la faculté de Pharmacie indique que l'EA 3452 est la seule équipe rattachée à la faculté de Pharmacie, et qu'elle représente ainsi un rôle majeur dans l'offre de formation.

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

L'équipe d'accueil (EA 3452) est localisée sur le campus de la Faculté de Pharmacie à Nancy et a été mise en place en 1997. Dans la période 2007-2009 elles se structure sur les cinq thèmes suivants: Formulation, Stress oxydant, Toxicologie, Pharmacologie cardiovasculaire et Pharmacocinétique. Dans la période 2009-2012 l'équipe se restructure à l'initiative de l'Université et sur les préconisations de l'AERES vers les trois thèmes suivants : « Nitrosation et système rénine-angiotensine », « Nanotoxicologie et Nanoparticules furtives » et « donneurs de NO ». Cette équipe possède une expertise importante dans les domaines de de la formulation galénique, de la physicochimie, de la pharmacocinétique, de la pharmacologie et de la toxicologie pré-clinique. Elle propose un projet fédérateur autour d'une thématique commune en s'appuyant sur l'expertise des nouveaux arrivants. Le projet correspond à l'étude de molécules et nanoformulations innovantes à visée vasculaire.

Equipe de Direction :

L'équipe est dirigée par le porteur du projet. Elle est composée d'un bureau de 5 membres pour discuter et décider de la politique de développement ainsi que de la stratégie scientifique. Elle respecte un cahier des charges établi dans la mise en place d'une démarche qualité.



Effectifs de l'unité :

Effectifs	Nombre au 30/06/2011 *	Nombre au 01/01/2013 *	2013-2017 Nombre de produisants du projet **
N1 : Enseignants-chercheurs	17	15	15
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC	1	0	0
N3 : Autres enseignants-chercheurs et chercheurs	4	1	1
N4 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs titulaires*	8(6,7)	7(6,2)	
N5 : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs non titulaires*	0		
N6 : Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	1		
N7 : Doctorants	6		
N8 : Thèses soutenues	16		
N9 : Nombre d'HDR soutenues	0		
N10 : Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	12	7	
TOTAL N1 à N7	37	23	16

* Si différent, indiquer entre parenthèses les ETP correspondants.

** Nombre de producteurs de la période [1^{er} janvier 2007-30 juin 2011] et qui seront présents en 2013-2017.

Définition et téléchargement des critères :

<http://www.aeres-evaluation.fr/Evaluation/Evaluation-des-unites-de-recherche/Principes-d-evaluation>.



2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité :

L'équipe EA 3452 est une équipe universitaire de taille moyenne qui se caractérise par un dynamisme important et par l'entente et l'adhésion de l'ensemble de ses acteurs. Elle possède les compétences scientifiques, techniques, méthodologiques et relationnelles favorables au développement d'un projet novateur, ambitieux et centré autour de l'étude de molécules et nanoformulations innovantes à visée vasculaire. Il est conseillé que ce projet s'appuie sur des interactions plus importantes avec les acteurs de la Recherche Clinique et des Services Hospitaliers. Ces interactions pourraient être facilitées du fait de l'intégration de l'équipe dans le pôle Scientifique Biologie Médecine Santé et par le déménagement prévu sur le nouveau site. Il est important que cette équipe soit soutenue par l'Ecole Doctorale pour augmenter son potentiel de doctorants. De plus il semble primordial que l'Université puisse assurer le remplacement des personnels qui partiront à la retraite dans les prochaines années.

Points forts et opportunités :

La restructuration initiée depuis 2009 sous les préconisations de l'AERES est réussie et prometteuse. Le projet est original, réaliste et attrayant. Cette Unité se caractérise par l'entente, la collégialité et l'équilibre qui prévalent entre tous ses membres qu'ils soient jeunes ou plus expérimentés. Notamment, l'équipe a su tirer profit de l'arrivée de jeunes enseignant-chercheurs pour initier une force fédérative incontestable.

Points à améliorer et risques :

Le recrutement des doctorants est trop dépendant du résultat des projets en cours de soumission. L'équipe ne participe pas à des projets européens financés et doit consolider son partenariat avec la recherche clinique et l'industrie. Le projet gagnerait à être mieux défini en termes de pathologies ciblées. Un choix plus cohérent des nano-vecteurs permettrait d'approfondir leur comportement *in vitro* et *in vivo* et plus particulièrement leurs mécanismes d'actions intracellulaires. Cette meilleure orientation du projet vers les applications permettrait de mieux organiser les associations ultérieures avec des équipes locales ou régionales dans les domaines de la Pharmacie, de la Médecine, de la Chimie. La base de recrutement pourrait être élargie en améliorant les interactions avec le monde industriel (industries, écoles d'ingénieur). Enfin, il est important que l'équipe puisse consolider son potentiel BIATOSS/ ITA tout autant que son potentiel de chercheurs statutaires des EPST.

Recommandations :

Le Comité préconise une réelle orientation vers une pathologie ciblée permettant de rationaliser et valoriser les stratégies galéniques entreprises, et plus particulièrement le choix du (ou des) nano-vecteur(s). Les aspects mécanistiques de la chaîne NO gagneraient à être plus approfondis en accord avec la (les) stratégie(s) choisie(s).

Tenant compte du travail développé par l'EA 3452 il devrait être possible de publier les résultats dans des journaux de facteurs d'impact plus importants, ce qui permettra d'augmenter la visibilité des résultats de la recherche. Une valorisation orientée vers le dépôt de brevets permettrait d'améliorer les collaborations avec le tissu industriel.

Il est important que les personnels concernés soient habilités à diriger des recherches. Le comité d'experts incite le porteur du projet à initier l'organisation de sa succession à la tête de l'équipe après son départ en retraite. Enfin, le comité invite l'équipe à réfléchir sur l'opportunité d'une future labellisation EPST ou association avec une équipe déjà labélisée.



3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'unité depuis sa création travaille de façon transdisciplinaire sur des sujets concurrentiels importants (modulation des récepteurs AT1/AT2, PPAR, NO, Nanotechnologies). Son expertise dans ces domaines est reconnue et se caractérise par un réseau collaboratif important au niveau national et international (16 collaborations actives avec des universités européennes). Les résultats majeurs reposent sur les études:

- de médicaments régulateurs du système rénine angiotensine aldostérone et des PPAR-gamma.
- de médicaments régulateurs du statut redox ou du monoxyde d'azote.
- d'actifs faiblement biodisponibles.

Cette expertise s'est vue valorisée par l'obtention en 2010 d'une ANR importante, très structurante dans les activités du laboratoire. La production scientifique est significative (87 publications depuis 2007). On peut signaler des articles importants dans les journaux suivants : Pharm. Research, J. of Controlled Release, Journal of Hypertension, Am. J. Hypertension, Thromb. Haemostasis. Le taux de publication atteint 2,8 publications par an et par personne au pro rata du temps de recherche. La restructuration de l'équipe autour de projets plus focalisés permettra dans les prochaines années d'obtenir des résultats plus significatifs et de publier dans des journaux à plus fort facteur d'impact.

Appréciation sur l'intégration de l'unité dans son environnement :

L'unité bénéficie d'un fort soutien de l'Université (4 postes MCU attribués récemment). Les relations locales et régionales sont malgré tout à développer. L'équipe est modérément insérée dans le tissu universitaire local et des ponts doivent être structurés ou consolidés avec plusieurs structures de recherche du campus qui partagent des thématiques proches ou complémentaires. Les ressources proviennent principalement d'une ANR, de quatre contrats BQR et d'une participation au CPER. On peut souligner que très peu de partenariats industriels (2) sont développés tout en sachant que l'environnement régional est peu favorable en termes d'entreprises spécialisées sur les spécialités concernées.

On peut noter une forte implication des jeunes chercheurs de l'unité pour obtenir des financements externes (ANR principalement). Une forte participation dans la construction du pôle Scientifique Biologie Médecine Santé de la toute nouvelle Université de Lorraine est un élément majeur pour le développement de l'équipe.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité de l'unité de recherche :

L'unité fait acte de 40 conférences invitées dont la moitié dans des symposiums ou congrès internationaux. On peut signaler la présence de doctorants étrangers du fait de plusieurs thèses gérées en cotutelle. L'unité collabore de façon très active (publications communes et professeurs invités) avec 16 universités européennes sans toutefois participer à des programmes européens. Le comité d'experts signale un bon niveau de collaborations internationales à travers la venue chaque année de 2 à 4 professeurs invités.

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

L'unité est organisée autour d'un bureau (4 Enseignant-chercheurs et 1 ITA) qui se réunit chaque semaine pour discuter et décider de sa politique de développement scientifique. Les MCU y sont régulièrement invités suivant les ordres du jour et/ou par délégation. L'unité se singularise par une démarche d'intégration rapide des nouveaux MCU. L'ensemble des MCU participe de façon active aux appels d'offre, aux projets transversaux et aux projets de thèse. La construction d'un site Web et d'une charte graphique est en cours de réalisation.

L'unité respecte les règles d'hygiène et sécurité ainsi que les règles d'éthique en expérimentation animale. Une démarche qualité a été instaurée en 2006 (présence d'un responsable qualité) et se concrétise par la mise en place d'un manuel « qualité », d'un livret d'accueil, de fiches techniques et manuels d'utilisation, procédures et enquête de satisfaction. Cette démarche avancée pourrait rapidement aboutir à une labellisation ISO 9001.

L'affectation des moyens est conviviale souvent dans un effort de mutualisation, ce qui est assez efficace aux vues de la taille de l'équipe et de ses financements. Dans un futur proche, le budget de l'unité sera fortement dépendant des résultats des projets ANR Jeunes Chercheurs qui sont en cours de soumission, ce qui constitue une prise de risque qu'il conviendra de contrôler.



Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans :

Le projet est l'aboutissement d'une réflexion en profondeur menée depuis 2009, afin de répondre aux demandes de l'AERES concernant la réorganisation thématique de l'équipe et la prise de risque, tout en incorporant les nouveaux chercheurs arrivés et en rassemblant l'ensemble des forces de l'équipe vers un objectif commun : la génération de nanoparticules donneuses de NO. Ce projet est ambitieux, original et attractif du fait de son positionnement à l'interface de plusieurs champs thématiques autour du développement de nouveaux objets pour la nano-médecine. Le projet est réaliste du fait de l'historique, du bilan de l'unité, de l'expertise de ses membres et de la forte synergie qui existe entre eux. Néanmoins, il mériterait d'être plus approfondi en termes d'applications thérapeutiques visées qui doivent être choisies en amont pour que la cohérence de l'association drogue/vecteur soit plus logique et rationnelle. Cela devrait aussi permettre un meilleur positionnement de l'unité localement, et augmenterait sa visibilité aussi au niveau national et international.

En terme de prise de risque, le projet est réaliste malgré un certain flou sur le choix du (des) vecteur(s) qui seront utilisés. Cela vient en partie du manque de définition de l'objectif clinique visé. Néanmoins, l'expertise de l'équipe en pharmacotechnie étant très forte et internationalement reconnue, le risque de blocage du projet au niveau du développement de nouveaux vecteurs semble très faible. Par ailleurs, l'originalité des molécules « drogues » donneuses de NO est forte et innovante, ce qui devrait assurer des publications et brevets significatifs.

Par contre, le versant « toxicologie » basée sur l'étude du comportement des macrophages semble peu à même de constituer un projet de recherche très novateur et intégré dans l'unité à moyen ou long terme. Même si les résultats initiaux sont intéressants, leur projection dans l'avenir est modeste. Le comité recommande de plutôt conforter un des axes brièvement présentés, dont la vocation est de mieux comprendre les événements moléculaires qui interviennent dans la prise en charge et la transmission des signaux à l'échelle cellulaire suite à l'action des molécules donneuses de NO développées.

Appréciation sur l'implication de l'unité dans la formation :

Il est notable que les acteurs de l'unité s'impliquent fortement dans l'enseignement et dans la formation des doctorants (équipes pédagogiques, cursus des études de pharmacie, masters et école doctorale). Plusieurs d'entre eux ont eu (ou ont) des mandats électifs au sein des conseils centraux de l'université ou de l'UFR de pharmacie.

L'accueil des doctorants et stagiaires suit le cahier des charges « qualité » mis en place dans l'unité. Leur encadrement est sérieux dans un souci constant de valorisation du travail effectué (publications). Les thèses ont des conditions de financement satisfaisantes sur une durée de trois ans en général.

La participation active des doctorants, des enseignants-chercheurs ou invités est favorisée dans des séminaires bimensuels d'avancée des projets. Les doctorants participent de façon significative à des congrès nationaux, internationaux et des écoles d'été internationales.

Enfin, il existe une très bonne connaissance du devenir des docteurs qui ont une intégration professionnelle satisfaisante.



4 • Notation

À l'issue des visites de la campagne d'évaluation 2011-2012, les présidents des comités d'experts, réunis par groupes disciplinaires, ont procédé à la notation des unités de recherche relevant de leur groupe (et, le cas échéant, des équipes internes de ces unités).

Cette notation (A+, A, B, C) a porté sur chacun des quatre critères définis par l'AERES. Elle a été accompagnée d'une appréciation d'ensemble.

Dans le cadre de cette notation, l'unité de recherche concernée par ce rapport (et, le cas échéant ses équipes internes) a (ont) obtenu l'appréciation d'ensemble et les notes suivantes :

Appréciation d'ensemble de l'unité « Cibles thérapeutiques, formulation et expertises pré-clinique du médicament » :

Unité dont la production, le rayonnement et le projet sont très bons. L'organisation et l'animation sont excellentes.

Tableau de notation :

C1 Qualité scientifique et production.	C2 Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement.	C3 Gouvernance et vie du laboratoire.	C4 Stratégie et projet scientifique.
A	A	A+	A



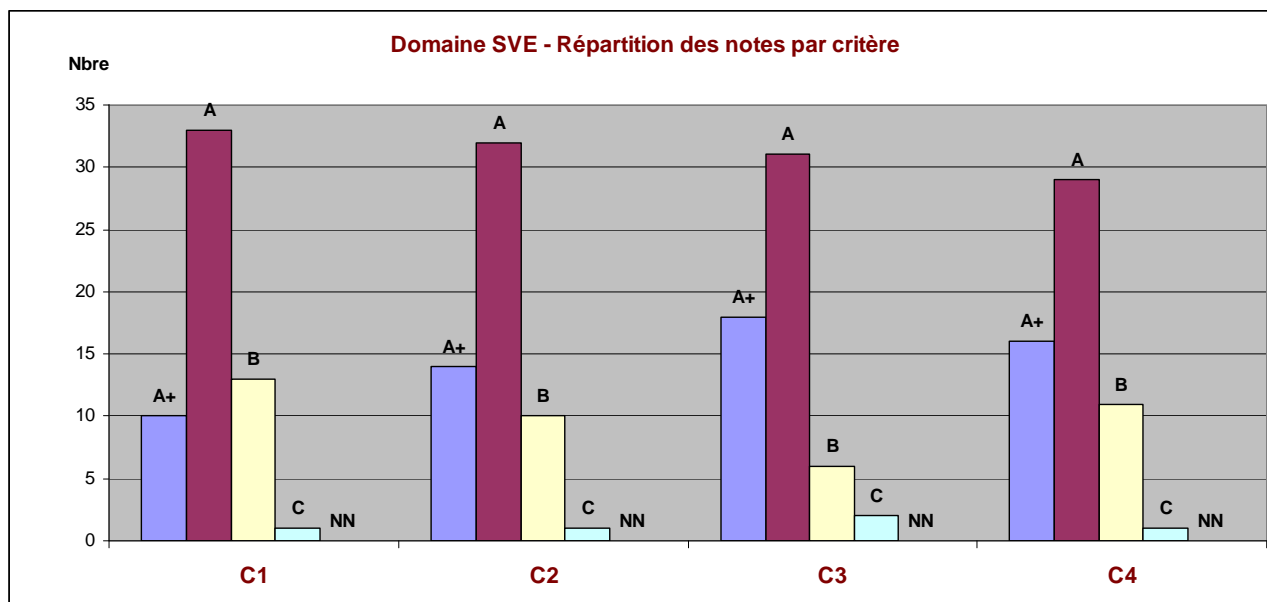
5 • Statistiques par domaines : SVE au 10/05/2012

Notes

Critères	C1	C2	C3	C4
	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Gouvernance et vie du laboratoire	Stratégie et projet scientifique
A+	10	14	18	16
A	33	32	31	29
B	13	10	6	11
C	1	1	2	1
Non noté	-	-	-	-

Pourcentages

Critères	C1	C2	C3	C4
	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Gouvernance et vie du laboratoire	Stratégie et projet scientifique
A+	18%	25%	32%	28%
A	58%	56%	54%	51%
B	23%	18%	11%	19%
C	2%	2%	4%	2%
Non noté	-	-	-	-





6 • Observations générales des tutelles

L'Administrateur Provisoire
Jean-Pierre Finance

à

Monsieur Pierre GLAUDES
Directeur de la section des unités de l'AERES
20 rue Vivienne
75002 PARIS

Objet : rapport d'évaluation de l'EA CITHEFOR
Référence du document : C2013-EV-0542493S-S2PUR130004736-RT

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le 16 mars dernier le rapport d'évaluation de l'EA « Cibles thérapeutiques, formulation et expertises pré-clinique du médicament (CITHEFOR) » et je vous en remercie.

Je vous prie de trouver ci-dessous les éléments de réponse de Monsieur P. Maincent, directeur de l'unité.

En tant que tutelle du laboratoire nous n'avons pas de remarque particulière à émettre sur le rapport du Comité d'évaluation. Nous prenons bonne note de ses recommandations qui nous semblent tout à fait recevables à ce jour.

Je vous prie d'agréer, cher collègue, l'expression de mes sentiments distingués.

L'Administrateur Provisoire



Jean-Pierre Finance

Nancy, le 30 mars 2012

Réponses EA3452 CITHEFOR - Philippe MAINCENT au rapport AERES - visite du 3 février 2012

Volet « observations »

- Paragraphe introduction - historique- page 3:

Les 3 thèmes indiqués « Nitrosation et système rénine angiotensine aldostérone », « Nanotoxicologie et nanoparticules furtives » et « Donneurs de NO » ont émergé à partir de 2010, suite à l'obtention de l'ANR NanoSNO. Leur réalisation a commencé en partie dès 2010-2011, mais trouvera sa finalisation pendant le contrat 2013-17. Ces thèmes représentent la déclinaison d'un thème commun « molécules et nanoformulations innovantes à visée vasculaire » auquel adhère l'ensemble des membres de l'EA3452.

- Paragraphe appréciation sur l'unité - page 5:

Plusieurs remarques reviennent dans ce paragraphe autour d'une « *meilleure définition du projet en termes de pathologies ciblées* », « *réelle orientation vers une pathologie ciblée* », en « *s'appuyant sur des interactions plus importantes avec les acteurs de la recherche clinique et des services hospitaliers* », afin de mieux « *rationaliser et valoriser les stratégies galéniques et mieux choisir le(s) nano-vecteurs* ».

Un premier contact avec les services cliniques du CHU de Nancy pour discussion sur l'intérêt du développement de donneurs de NO à libération contrôlée en clinique a été établi dès début mars 2012. Nous suivrons les recommandations constructives de l'AERES sur ce point.

« il est important que l'équipe soit soutenue par l'Ecole Doctorale pour augmenter son potentiel de doctorants » et « le recrutement des doctorants est trop dépendant du résultat des projets en cours de soumission »

Nous sommes conscients de ces risques et difficultés et venons de déposer 5 sujets de Doctorat à l'ED Biose, dont 3 candidatures aux bourses, pour la rentrée 2012. Un vivier important de stagiaires M2, M1, L3 ou Erasmus devrait permettre de drainer de bons candidats vers le Doctorat dans les années qui viennent.

« publier les résultats dans des journaux à FI plus importants et déposer des brevets »

Ces stratégies sont déjà en cours en 2012, mais doivent porter leurs fruits (progression des FI depuis 2009, et dépôt de brevet prévu dans le cadre de l'ANR NanoSNO).

« Il est important que les personnels concernés soient habilités à diriger des recherches »

L'EA3452 a déjà planifié les demandes d'HDR de 3 maitres de conférences entre 2012 et 2014. Les autres maitres de conférences demanderont leurs HDR après.

« organiser la succession du porteur et réfléchir à l'opportunité d'une future labellisation EPST ou association avec une équipe déjà labellisée »

Ces réflexions seront menées en lien avec l'Université de Lorraine et ses pôles scientifiques, de façon à préparer la succession très en amont du prochain contrat. Nous devons appréhender les opportunités dans le contexte actuel de profonds remaniements de la structuration de la recherche lorraine, en particulier en biologie-santé, secteur qui reste pour l'instant le moins structuré et est appelé à se regrouper géographiquement sur un même site d'ici le prochain contrat.

Paragraphe appréciation détaillées/ environnement, rayonnement et attractivité, page 6:

Plusieurs remarques reviennent dans ces paragraphes autour de la nécessité de développer *« une meilleure insertion dans le tissu universitaire local », « des ponts avec plusieurs structures de recherche du campus, de thématiques proches ou complémentaires », de maintenir le « bon niveau de collaborations internationales », et de « participer à des programmes européens »*

Nous prenons acte de ces remarques. Nous avons montré une capacité importante de collaboration au niveau international. Nous sommes actuellement en train de consolider nos collaborations nationales (via réponses à différents appels d'offres par exemple). Il reste en effet à développer nos réseaux locorégionaux, ce qui doit se réfléchir en concertation avec l'Université de Lorraine et les acteurs du secteur (voir réponse du paragraphe précédent).

Paragraphe appréciation détaillées/ gouvernance et vie de l'unité, page 6:

« Le budget est fortement dépendant des résultats des projets ANR jeunes chercheur en soumission »

Ce risque est inhérent et récurrent à tout laboratoire car lié aux projets (candidatures en cours à plusieurs appels d'offres, pas seulement ANRs). La planification des réponses aux appels d'offres, sur plusieurs années, avec la stratégie de valider les projets en premier lieu par une aide financière locorégionale avant de les soumettre au niveau national (puis à terme européen, voir ci-dessus), ainsi le fort dynamisme de l'équipe identifié par l'AERES, nous permet d'être confiants et de *« contrôler cette prise de risque »*.

Paragraphe appréciation détaillées/ stratégie et projet à 5 ans, page 7:

Les remarques sur *« applications thérapeutiques visées » « objectif clinique » et « réseau local, national et international »*

Ont été commentées dans les réponses ci-dessus.

« Le versant toxicologique devrait se conforter en s'orientant vers la compréhension des événements moléculaires et cellulaires des donneurs de NO »

Nous prenons acte de cette remarque importante. Nous avons dès à présent avancé dans la stratégie préconisée par l'AERES pour mieux coupler la toxicologie avec l'étude par transcriptomique, protéomique et NO-bonomique des voies de signalisation et distribution cellulaire et subcellulaire après exposition aux

nanoparticules et aux molécules innovantes dont les donneurs de NO. Cette approche est décrite dans l'ANR NanoSNO et se déclinera tout au long de l'évolution du projet, par l'utilisation des outils développés sur macrophages en culture et leur application à d'autres cellules cibles (cellules musculaires lisses, cellules endothéliales).

Le Directeur de l'EA 3452 CITHEFOR,



P. MAINCENT

Faculté de Pharmacie
5 Rue Albert Lebrun
BP 80403
54001 Nancy Cedex France
Tél. : +33(0)3 83 68 22 96
Fax : +33(0)3 83 68 23 01
philippe.maincent@univ-lorraine.fr

