



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES
sur la structure fédérative :

Chimie, Toxicologie, Signalisation Cellulaire et Cibles
Thérapeutiques

C2T2S

sous tutelle des
établissements et organismes :

Université Paris Descartes

Centre national de la recherche scientifique

Institut national de la santé et de la recherche
médicale



Janvier 2013



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



Fédération

Nom de la fédération : Chimie, Toxicologie, Signalisation Cellulaire et Cibles Thérapeutiques (C2T2S)

Label demandé : SF

N° si renouvellement :

Nom du directeur : M. Frédéric CHARBONNIER

Membres du comité d'experts

Président : M. André GUILLOUZO, Université de Rennes

Experts : M. Jean-Claude BELOEIL, CNRS, Orléans

M. Jean-Pierre CRAVEDI, Université Paul Sabatier, Toulouse

M. Frédéric FLORE, Aix-Marseille Université

M. Jean-Luc VONESCH, Université de Strasbourg

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Pierre VIERLING

Représentant(s) des établissements et organismes tutelles :

M. Frédéric DARDEL, Université Paris Descartes

M. Jean-Claude MICHALSKI, CNRS



1 • Introduction

Déroulement de l'évaluation :

Le comité d'évaluation s'est réuni de 8h30 à 13h30 le 23 janvier 2013 à l'UFR des Sciences Biomédicales, Université de Paris 5 Descartes, située à Paris rue des Saints Pères. La séance a débuté par une présentation générale de la Structure Fédérative (SF) « Chimie, Toxicologie, Signalisation Cellulaire et Cibles Thérapeutiques » (C2T2S) par son directeur M. Frédéric CHARBONNIER. Son exposé de 30 min a constitué une bonne synthèse de la SF. Il a porté à la connaissance des membres du comité non seulement des informations nouvelles par rapport à celles contenues dans le document écrit qui, au demeurant, comportait des lacunes et imprécisions, mais aussi des informations nouvelles sur le potentiel humain de la SF, les plates-formes et plateaux techniques, les personnels rattachés aux plateaux techniques, les collaborations scientifiques entre les équipes partenaires. La discussion qui a suivi a également apporté des éclaircissements aux plans organisationnel et scientifique.

Le comité a ensuite échangé avec les 5 directeurs ou représentants des unités participantes. Ils ont non seulement confirmé leur totale adhésion au projet de SF mais aussi souligné les bénéfices qu'ils espèrent en tirer. Ils ont en outre précisé leur engagement par l'apport de moyens en personnels, équipements et compétences.

Cette discussion a été suivie d'une brève présentation de chaque plate-forme et plateau technique par son responsable. Ces exposés ont mis en avant les moyens de chacun de ces services et ont au moins en partie éclairé sur les objectifs et les ambitions pour le prochain quinquennal.

Puis, le comité s'est entretenu avec les représentants des tutelles présentes de l'actuelle SF Institut Médicament Toxicologie Chimie Environnement (IMTCE) (voir ci-après), à savoir l'Université de Paris 5, le CNRS (qui était représenté par un directeur-adjoint scientifique de l'INSB et un autre de l'INC), l'INSERM n'étant pas représenté. Au cours de cet échange, les tutelles ont donné leur point de vue sur l'opportunité de créer la SF C2T2S dans la configuration proposée.

A la fin de cette demi-journée le comité s'est réuni à huis clos pour en faire un bilan et tirer ses premières conclusions.

Historique de la structure, localisation géographique des chercheurs et description synthétique de son domaine d'activité :

La SF C2T2S proposée pour le prochain contrat quinquennal résulte de la scission de la structure existante IMTCE qui a été créée en 2010 pour faire suite à l'Institut Fédératif de Recherche IFR 71 du même nom et à l'IFR 95. L'IMTCE est réparti sur deux sites dépendant de l'Université de Paris 5 qui sont la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques située 4, avenue de l'Observatoire, et l'UFR des Sciences Biomédicales de la rue des Saints Pères. La SF C2T2S sera constituée de 4 laboratoires localisés à l'UFR des Sciences Biomédicales, à savoir l'UMR 8601 CNRS, les 3 UMR S747, S775 et S1007 INSERM, et une FRE CNRS en création qui est actuellement localisée à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, avenue de l'Observatoire et qui prévoit de rejoindre le site des Saints-Pères au début du prochain contrat. Historiquement, les 4 laboratoires du site des Saints-Pères étaient affiliés jusqu'en 2010 à l'IFR 95, un institut interdisciplinaire en sciences de la vie dont les thématiques s'inscrivaient, d'une part, dans les neurosciences et, d'autre part, dans la chimie-pharmacologie-toxicologie. Pour des raisons d'homogénéité thématique, cet IFR 95 s'est scindé en deux en 2010 pour former l'IFR Neurosciences et les 4 unités colorées « chimie-pharmacologie-toxicologie » ont rejoint l'IFR 71 pour former, avec les laboratoires de la Faculté de Pharmacie, l'IFR IMTCE.

Pour des raisons d'organisation au sein de l'IMTCE, notamment au niveau de la gestion de certaines plates-formes, et de difficultés liées à la distance géographique séparant les 2 sites, les différentes parties prenantes ont pris la décision de scinder l'IMTCE en deux structures fédératives distinctes, l'une, C2T2S, qui sera localisée sur le site des Saints-Pères, l'autre SF « Institut Fédératif et Mutualisé du Médicament » (IF2M) qui sera localisée dans la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.

La SF C2T2S qui réunit des chimistes et des biologistes leur permettra d'avoir des interactions plus fortes tout en conservant leur identité. Les 5 unités qui composeront la SF représentent 147 personnels permanents dont 43 chercheurs, 62 enseignants-chercheurs/praticiens hospitaliers et 42 ITA/BIATSS.



Les domaines d'activité de cette structure s'inscrivent dans

- la chimie et la biochimie à l'interface Chimie/Biologie avec comme objectifs une meilleure compréhension des interactions chimiques et biochimiques des molécules du vivant et le développement d'outils pour y parvenir ;
- la biologie cellulaire avec comme principale préoccupation la dérégulation des voies de signalisation par des xénobiotiques et autres molécules ;
- la chimie et la biochimie dans les neurosciences.

Cette SF comprendra 3 plates-formes (une animalerie multi-espèces, un service de sensorimotricité et un service d'imagerie) et 5 plateaux techniques (biochimie/biologie moléculaire ; synthèse, purification et cristallographie de protéines ; Laboratoire L3 ; RMN ; Modélisation Moléculaire), les 4 derniers plateaux cités étant en cours de développement. Il est très important de souligner que certains de ces services seront co-gérés avec l'IFR Neurosciences également présent sur le site des Saints-Pères.

Equipe de Direction :

La SF C2T2S sera pilotée par M. Frédéric CHARBONNIER (PU) qui est aussi responsable de l'équipe "Dégénérescence et plasticité neuromusculaire" de l'UMR S747. M^{me} Christine GRAVIER-PELLETIER (DR CNRS), responsable de l'équipe "Synthèse de composés d'intérêt biologique" de l'UMR 8601, sera la directrice-adjointe.

Un comité scientifique comportant les directeurs des 5 unités et les responsables d'équipes de ces 5 unités assistera l'équipe de direction pour définir la politique scientifique. Il est prévu un comité d'experts extérieurs (du type « scientific advisory board ») qui auditera la politique scientifique et les réalisations de la SF.

Effectifs propres à la structure :

Les personnels affectés aux services communs sont au nombre de 9 dont 8 agents de l'Université de Paris 5 et un agent de l'INSERM. 6 personnels (dont un CDD) sont affectés à l'animalerie, 2 à l'imagerie (dont un technicien à 50%) et 1 à la sensorimotricité.



2 • Appréciation sur la structure fédérative

Avis global :

La SF C2T2S fonctionne déjà au sein de la SF IMTCE, ce qui est un avantage important pour elle car les laboratoires constitutifs ont pris l'habitude de travailler ensemble. Le regroupement des unités chimie-pharmacologie-toxicologie de l'UFR des Sciences Biomédicales au sein de cette SF localisée sur un même site géographique est très positif notamment pour ce qui concerne la mutualisation des plates-formes et plateaux techniques (dont 4 qui sont en devenir) afin d'assurer un fonctionnement optimal ainsi qu'un accès aisé et bien adapté aux besoins des chercheurs. Le projet scientifique de la SF C2T2S comprend aussi des projets scientifiques communs à l'interface Chimie/Biologie qui devraient cimenter cette structure. Compte tenu du fait que le développement de 4 nouveaux services communs implique entre-autres pour chacun un personnel dédié, des priorités restent à définir.

Un autre point très positif est la volonté forte de la SF C2T2S de maintenir de bonnes relations avec sa consœur IF2M ainsi qu'avec sa voisine et ex-consœur l'IFR Neurosciences.

Points forts et opportunités :

- Une bonne organisation avec un comité directeur constitué par les directeurs d'unité et les responsables des plates-formes/plateaux techniques, et un comité scientifique composé d'experts extérieurs ;
- Un effort de structuration attesté par la décision de créer de nouveaux plateaux techniques ;
- Un apport de 10% de la dotation récurrente de chaque unité pour le fonctionnement de la SF ;
- Un objectif de fonctionnement à coût réel au niveau des plates-formes et plateaux techniques ;
- Une participation de la SF Neurosciences à tous les services communs de la SF C2T2S, ce qui augmente d'autant le budget de la SF ;
- Une qualité et un nombre important de collaborations scientifiques existantes entre les différentes équipes ;
- Une constitution d'une SF facilitant les collaborations autour de "la molécule" et à partir de thématiques biologiques concrètes (cancer, infections virales ou bactériennes, maladies neurodégénératives, maladies musculaires). C'est une situation propice pour faciliter la discussion entre les "Chimistes" et les "Biologistes" qui n'est pas toujours facile!
- Une mise en commun de plusieurs plates-formes techniques présentes dans les 5 laboratoires constitutifs. Ce regroupement correspond à une structuration cohérente du site avec la mise à disposition de divers équipements lourds et coûteux (RMN, spectrométrie de masse, diffractomètre rayons X, etc.) et de compétences au service des différents laboratoires et de leurs équipes ;
- Une unité de lieu : la séparation de la SF IMTCE présente sur deux sites distants géographiquement pour former 2 SF (C2T2S et IF2M) sur chaque site devrait permettre un meilleur fonctionnement et une meilleure coopération entre les laboratoires.
- Une pré-existence d'une structuration sur le site des Saints-Pères : la SF C2T2S ne part pas de zéro. En fait, le dysfonctionnement entre les deux pôles de l'IMTCE avait déjà été compensé en partie par une structure de collaboration rue des Saints Pères ;
- Une participation à une structure d'excellence (PRES/IdEx).



Points faibles et risques :

- Une organisation des plates-formes et plateaux techniques qui ne permet pas le développement de techniques de pointe. En l'état, ils ont davantage une vocation locale et sont plutôt adaptés à des projets collaboratifs (y compris avec des laboratoires extérieurs) et à des prestations occasionnelles. Ces plateaux techniques n'apparaissent pas pouvoir atteindre rapidement un niveau de type IBISA ;
- Un personnel technique dédié à certains services qui fait défaut ;
- Une visibilité et une lisibilité de ses plates-formes aux niveaux local et national qui sont perfectibles ;
- Aucune démarche qualité envisagée ;
- Une valorisation qui n'est pas assez prise en compte ;
- Une dispersion assez importante des sujets de recherche (cancer, mais aussi maladies neurodégénératives, maladies musculaires, maladies à prions, infections...) ;
- Un fonctionnement du "Scientific Advisory Board" (SAB) qui reste flou, y compris la fréquence de ses interventions ;
- Une efficacité de la plate-forme de synthèse de protéines incertaine : les exemples ne manquent pas de structures de ce type qui ne sont pas utilisées à 100% ;
- Un nombre de comités (international, éducation, séminaires, contrats) un peu excessif qui représente de nombreuses réunions chronophages!
- Une fréquence de réunions excessive (si on l'additionne aux réunions internes des laboratoires).

Recommandations :

- concentrer les thématiques et dégager un petit nombre d'axes forts afin que la SF ne soit pas un simple rassemblement autour de plates-formes et une simple mise en commun de services techniques ;
- développer une réflexion commune et prioriser les recrutements des personnels techniques ;
- entamer une démarche qualité pour toutes les plates-formes et tous les plateaux techniques, y compris pour celles et ceux qui ont plutôt une vocation d'appui local aux recherches des unités/équipes membres de la SF ;
- limiter le nombre de réunions potentielles pour les rendre plus efficaces, tout en soulignant leur importance.
- veiller à une utilisation effective de la plate forme de synthèse de protéines.



3 • Appréciations détaillées :

Bilan de l'activité scientifique issue de la synergie fédérative :

Il est difficile d'estimer le bilan collaboratif (interaction entre les différents partenaires de la SF C2T2S) dans la mesure où la structure proposée provient d'une structure passée (IMTCE) plus importante. Toutefois, on compte 40 publications comme provenant des équipes partenaires de C2T2S. On peut donc en conclure que l'activité issue de la synergie fédérative devrait être prometteuse.

Réalité et qualité de l'animation scientifique :

L'animation scientifique existe déjà au sein de la structure mère IMTCE. Elle doit donc continuer à fonctionner. La baisse de fréquentation des séminaires communs était due à l'éloignement des deux pôles (Saints-Pères et rue de l'Observatoire) et ne devrait pas perdurer. Néanmoins, le maintien de quelques animations communes entre les 2 SF filles est à encourager compte-tenu de certaines thématiques de recherche communes sur le médicament et du fait qu'une chargée de communication pourra assurer l'organisation de telles réunions.

Pertinence et qualité des services techniques communs :

Le choix d'avoir 8 plates-formes ou plateaux techniques (cf ci-dessous) est justifié. Cependant, seules 3 plates-formes et un plateau technique sont en fonctionnement effectif (Animalerie, Sensorimétrie, Biochimie, Imagerie). Les 4 autres plateaux techniques (Laboratoire P3, Préparation et caractérisation des protéines, RMN et Modélisation) sont en cours de création. Pour que tous ces plateaux techniques puissent être de qualité et répondre à la demande souvent élevée des équipes, des financements relativement importants et des personnels dédiés devront être apportés.

Les 3 plates-formes et le plateau technique en fonctionnement sont :

- une animalerie multi-espèces de 345 m². La construction d'une nouvelle animalerie de 680 m² est prévue avec une ouverture au cours du premier semestre 2014 ;

- un service de sensorimotricité. Cette plate-forme sur 200 m² accueille des patients. Elle traite en moyenne 10 projets/an. Elle collabore avec l'IFR de Mathématiques également située sur le site pour le développement de logiciels.

- un service d'imagerie cellulaire et subcellulaire (majoritairement optique). Cette plate-forme a accueilli 168 utilisateurs pour 4706 heures d'utilisation. Pour faire face à une demande croissante, une re-localisation de la plate-forme avec extension et réaménagement est prévue. La plate-forme d'imagerie comprend des systèmes de microscopie optique et électronique. Elle est très bien organisée et dispose de matériels performants dont une partie est récente. Ces systèmes doivent être complétés prochainement par un microscope biphotonique robotisé. Le personnel est compétent et comprend un ingénieur d'études et un technicien. La plate-forme pourra bénéficier de la compétence en microscopie optique et optogénétique de haut niveau développée dans les laboratoires du site. Le mode de financement de la plate-forme est bien adapté avec des coûts de fonctionnement couverts par des forfaits et des demandes de financement pour l'achat de nouveaux appareils. A l'avenir, la fédération envisage d'ouvrir la plate-forme à l'extérieur et de demander une labélisation type IBIISA. Il n'est pas certain que cet objectif soit intéressant actuellement compte tenu du périmètre et des moyens de la plate-forme.

- un service de biochimie/biologie moléculaire qui comporte entre-autres un qPCR en temps réel et un phosphoimageur. Certains équipements restent dans les unités où existent les compétences. L'utilisation de la qPCR est facturée au prorata de l'utilisation.

Les 4 nouveaux plateaux techniques en développement sont:

- un service de synthèse, purification et cristallographie de protéines (Prod2Xtal) ouvert en 2012. Ce service correspond bien à un besoin local et ne fait pas double emploi avec la plate-forme de sa consœur IF2M. Deux nouveaux appareils (un robot de préparation de plaques de cristallisation et un robot de visualisation de ces plaques) devraient être prochainement acquis. Des collaborations ont été initiées avec les équipes partenaires et une demande industrielle de prestation a été reçue. L'arrivée prochaine d'un ingénieur est espérée.



- un laboratoire L3 qui est une nécessité pour des études de virologie et sur les prions. Cependant, le financement des aménagements et l'achat d'un autoclave ne sont pas encore assurés. La pérennisation de ce service nécessitera du personnel technique.

- un service de RMN porté par l'équipe de RMN de l'UMR 8601 qui met à disposition de la SF 2 spectromètres de 250 et 500 MHz et 2 automates. Des collaborations ont été initiées avec des équipes de la SF. Il existe un besoin de personnel dédié à ce service ;

- un service de modélisation macromoléculaire interdisciplinaire (2MI). Il y a une forte demande potentielle mais pour le moment ce service repose sur 3 statutaires qui ont leurs propres projets de recherche. Il n'existe pas de personnel dédié. Le développement passe là-aussi par le recrutement d'un personnel dédié et par des possibilités de prestation de service.

Réalité et degré de mutualisation des moyens des unités :

Comme indiqué ci-dessus, certains services communs sont déjà une réalité depuis quelques années et chaque unité participe à leur fonctionnement/entretien/évolution via un prélèvement de 10% sur leur dotation récurrente.

Valorisation des résultats de la recherche :

Dans les objectifs de cette structure, il ne semble pas que l'accent soit mis sur la valorisation. Par ailleurs, aucun brevet commun entre deux laboratoires participant à la future SF C2T2S n'a été déposé au cours du contrat précédent.

Pertinence du projet de stratégie scientifique, complémentarité / insertion par rapport aux autres structures fédératives présentes sur ce site :

Le projet scientifique vise à construire une fédération de recherche référence dans le domaine de la pharmacologie et la toxicologie à l'interface chimie/biologie. Il repose sur les expertises complémentaires des laboratoires de chimie et de biologie constitutifs de la SF autour de 3 problématiques de recherche avec comme objectifs principaux le développement de nouveaux médicaments et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Ces 3 axes sont

- la compréhension des interactions chimiques et biochimiques (qui régissent la reconnaissance moléculaire et la réactivité); le développement de nouvelles approches innovantes pour la synthèse de nouvelles drogues et l'identification structurale de leurs cibles biologiques et des complexes formés ;

- le développement de nouvelles drogues pour limiter le détournement des fonctions cellulaires au cours du stress, des mécanismes toxiques, du cancer ou de l'infection virale ou bactérienne ;

- la compréhension de la différenciation, des adaptations et modifications des systèmes nerveux et musculo-squelettique.

Ces 3 axes de recherche sont en grande partie constitués de l'addition des différents projets des laboratoires (et ils sont nombreux!), ce qui est un gage de sérieux et de bonne préparation. La mise en commun des moyens et la collaboration effective des équipes/laboratoires font que le résultat est plus qu'additif. A contrario, on peut critiquer cette situation, et cette critique se combine avec la nécessité de concentrer les sujets de recherche. On peut donc souhaiter, avec la naissance de cette SF, une concentration des sujets de recherche au sein de celle-ci avec mise en commun des forces des différents groupes.

Cette nouvelle structure est intégrée dans un ensemble de plateaux techniques de l'Université de Paris 5 et du PRES Sorbonne Paris Cité. La SF C2T2S poursuivra des collaborations actives non seulement avec sa consœur IF2M du site de la Faculté de Pharmacie rue de l'Observatoire (dont la thématique majeure est aussi le médicament) mais aussi avec les laboratoires impliqués dans le réseau MédiResisTox du Peridex (PRES/Idex) de Paris Sorbonne Paris Cité. Elle a également conclu un accord avec son ex-consœur Neurosciences pour participer au développement de toutes les plates-formes et plateaux techniques actuels ou en création. Cette SF Neurosciences n'empièterait pas a priori sur les domaines de C2T2S, même dans la partie neurologie de celle-ci, l'aspect moléculaire qui caractérise C2T2S faisant principalement la différence.

In fine, la SF C2T2S devrait apporter un réel bénéfice aux équipes/laboratoires du site des Saints-Pères.



4 • Observations générales des tutelles

Vice Président du Conseil Scientifique

Paris le 10.06.2013

Vos ref : S2SF140006735 –Chimie,
Toxicologie, Signalisation cellulaire et
Cibles thérapeutiques - 0751721N

Monsieur Pierre GLAUDES
Directeur de la section des unités de recherche
Agence d'Évaluation de la Recherche et de
l'Enseignement Supérieur
20, rue Vivienne
75002 PARIS

Monsieur le Directeur

Je vous adresse mes remerciements pour la qualité du rapport d'évaluation fourni à l'issue de la visite du comité d'expertise concernant la Structure Fédérative C2T2S.

Vous trouverez ci-joint les réponses du porteur de projet, Frédéric Charbonnier, auxquelles le Président et moi-même n'avons aucune remarque particulière à rajouter.

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

Le Vice Président du Conseil Scientifique



Stefano Marullo, DM, DesSci

Réponses au rapport d'évaluation de l'AERES- Structure Fédérative C2T2S

Nous tenons en premier lieu remercier le comité d'évaluation pour son soutien marqué à la création de notre structure fédérative C2T2S sur le site des Saints-Pères. Nous le remercions également pour ses recommandations que nous suivrons de la manière suivante :

1/ Concentration des thématiques. Des projets de recherches inter-équipes ou transdisciplinaires seront pilotés par la fédération qui incitera les regroupements via la mise en place d'appels d'offre internes. La diversité des approches et des expertises est, pour nous, un atout important qui facilitera la mise en place de sujets à l'interface.

2/ Hiérarchisation des recrutements en personnel technique pour les plateaux. Nous sommes conscients que le développement de plateaux communs doit déboucher rapidement sur la mise en place d'un soutien technique dédié. Dans ce contexte, il est à noter qu'un ingénieur d'étude INSERM spécialisé en biologie moléculaire et biochimie vient de rejoindre le plateau de synthèse, purification et cristallisation de protéine (Prod2XtTal) et qu'un technicien CNRS spécialisé en cytométrie en flux rejoindra le plateau Biochimie/biologie moléculaire dès janvier 2014. Une solution est déjà à l'étude pour le plateau L3. Ainsi reste-t-il les 2 plateaux de chimie (RMN et modélisation) sur les 8 plateaux au total, pour lesquels les demandes de personnel technique deviennent une priorité.

3/ Démarche qualité. Nous sommes d'accord que le développement des plateaux techniques doit être accompagné d'une démarche qualité. Nous baserons notre démarche sur une enquête systématique de la satisfaction des utilisateurs des plateaux afin de mettre en place un système performant d'amélioration permanente, afin d'atteindre les normes ISO techniques et ISO 9001. Cette démarche sera rapidement mise en œuvre grâce au concours des personnels en charge des études qualités dans les unités constituant la fédération.

4/ Fréquence de réunions. 3 niveaux de direction sont prévus pour la SF C2T2S. L'équipe de direction, composée du directeur et de son adjointe, le comité scientifique et le SAB. Il est prévu que le comité scientifique se réunisse sur un rythme de base de 3 fois par an, avec la possibilité de réunions exceptionnelles pour répondre à des situations particulières. Il est prévu qu'un SAB, composé d'experts extérieurs notamment étrangers proposé par le comité scientifique, se réunisse à mi contrat quinquennal.

5/ Utilisation du plateau Prod2XTal. Ce plateau fonctionne déjà de manière intensive, pour des équipes du site (3 projets financés en cours) et avec l'industrie (Sanofi). Plusieurs projets concernant l'analyse de la structure des cytochromes P450 sont en attente. Etant données les orientations du site, nous pensons que ce plateau aura une activité soutenue. Il correspond à une ancienne demande des équipes du site qui n'avait pas été implémentée dans le passé faute de matériel et de personnel.