



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

Section des Unités de recherche

Évaluation de l'AERES sur l'unité :

Modélisation et ingénierie des systèmes complexes
biologiques pour le diagnostic

SysDiag

sous tutelle des
établissements et organismes :

Centre National de la Recherche Scientifique - CNRS

Société ALCEDIAG



Janvier 2014



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

Section des Unités de recherche

*Pour l'AERES, en vertu du décret du 3
novembre 2006¹,*

- M. Didier HOUSSIN, président
- M. Pierre GLAUDES, directeur de la section
des unités de recherche

Au nom du comité d'experts,

- M. Jean-Luc GALZI, président du
comité

¹ Le président de l'AERES « signe [...], les rapports d'évaluation, [...] contresignés pour chaque section par le directeur concerné » (Article 9, alinea 3 du décret n°2006-1334 du 3 novembre 2006, modifié).

Rapport d'évaluation

Ce rapport est le résultat de l'évaluation du comité d'experts dont la composition est précisée ci-dessous.

Les appréciations qu'il contient sont l'expression de la délibération indépendante et collégiale de ce comité.

Nom de l'unité :	Modélisation et ingénierie des systèmes complexes biologiques pour le diagnostic
Acronyme de l'unité :	SysDiag
Label demandé :	UMR CNRS-entreprise (Alcediag)
N° actuel :	UMR 3145
Nom du directeur (2013-2014) :	M. Franck MOLINA
Nom du porteur de projet (2015-2019) :	M. Franck MOLINA

Membres du comité d'experts

Président : M. Jean-Luc GALZI, CNRS, Illkirch

Experts : M^{me} Christine CARAPITO, CNRS, Strasbourg

M^{me} Celine DOUAT, CNRS, Toulouse

M. Michael WEBER, INSERM, Illkirch

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Jacques HAIECH

Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Michel DESARMENIEN (représentant École Doctorale)

M^{me} Florence NOBLE, INSB, CNRS

M^{me} Dinah WEISSMANN, ALCEDIAG

1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

L'unité mixte CNRS-Biorad UMR 3145 est une unité pluridisciplinaire créée en 2007 sous forme de formation de recherche en évolution (FRE 3009) puis labélisée UMR (UMR 3145) en 2010. Les locaux sont situés sur le site Euromédecine de Montpellier au sein d'un complexe immobilier, pépinière d'entreprise dans le bâtiment Cap Delta.

L'unité s'attache à comprendre les mécanismes de maladies multifactorielles telles que le cancer, le diabète ou les maladies psychiatriques), en identifiant des biomarqueurs de l'évolution de la pathologie et de son suivi thérapeutique. Ce faisant, elle cherche à proposer des outils innovants pour les cliniciens et les laboratoires qui développent des approches thérapeutiques.

Suite à un changement de stratégie interne à la société Bio-Rad, la demande de reconduction de l'unité "à l'identique" n'est pas envisagée.

La direction de l'unité actuelle propose une restructuration importante qui consiste en un changement de partenariat industriel et l'association de nouvelles compétences. L'unité garde toutefois la même mission, à savoir la compréhension des mécanismes des maladies et l'identification de biomarqueurs en vue du développement de dispositifs médicaux innovants. Les projets proposés ne sont pas concurrentiels avec ceux que la Société Bio-Rad, intégrée à SysDiag, abordait.

Le nouveau partenaire industriel est la société ALCEDIAG, filiale du groupe ALCEN (1900 personnes réparties en 4 domaines d'activité dans 32 filiales) qui travaille déjà avec le CEA, l'IFREMER, le BRGM, ONERA, le CNRS, plusieurs écoles et universités.

Alcediag a été créée en 2013 avec pour mission d'innover dans le domaine des dispositifs médicaux dans le domaine diagnostic, et qui apporte au projet Sys2Diag des compétences en électronique et physique.

La future unité disposera d'une surface de laboratoires de 800 m² située dans le même bâtiment (Cap Delta) que celui qu'elle occupe actuellement, mais à un autre étage. Ces laboratoires prééquipés étaient en réorganisation lors de la visite, afin d'accueillir la future unité dès 2015.

La direction de la société Alcediag s'est engagée à financer le loyer, les frais d'infrastructure, à apporter un soutien de base sous forme de dotation annuelle, ainsi qu'à prendre en charge plusieurs salaires de chercheurs et ingénieurs.

Équipe de direction

L'équipe de direction actuelle est composée du directeur M. Franck MOLINA (CNRS) et du directeur adjoint M. Daniel LAUNE (Bio-Rad), et ce jusqu'à la fin de l'année 2014.

Pour la période du prochain contrat quinquennal, M. Franck MOLINA sera seul directeur de l'unité. Il sera assisté de plusieurs conseils :

- un conseil de direction paritaire ;
- un conseil de laboratoire ;
- un conseil scientifique et stratégique ;
- un comité d'experts extérieurs cliniques et scientifiques.



Nomenclature AERES

SVE1_LS2 Génétique, génomique, bioinformatique

SVE1_LS4 Physiologie, physiopathologie, biologie systémique médicale

SVE1_LS6 Immunologie, microbiologie, virologie, parasitologie

SVE1_LS7 Epidémiologie, santé publique, recherche clinique, technologies biomédicales

SVE2_LS9 Biotechnologies, sciences environnementales, biologie synthétique, agronomie

ST4 Chimie

Effectifs de l'unité

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés		1
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	12	8
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	18	8
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	1	4
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)		
TOTAL N1 à N6	31	21

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	2	
Thèses soutenues	6	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *	4	
Nombre d'HDR soutenues	2	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	5	6

2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité

La mission de l'unité Sysdiag est de comprendre les maladies multifactorielles, d'identifier des biomarqueurs, et développer des applications biomédicales de diagnostic et de suivi d'efficacité de traitement pour les maladies étudiées.

Les thèmes d'étude, ou projets sont au nombre de quatre : les chimiokines comme marqueurs dans les maladies inflammatoires et le cancer, les fragments d'ADN circulants dans la néphropathie diabétique, l'édition d'ARN dans les maladies psychiatriques, la biologie des systèmes et la biologie synthétique au service des biomarqueurs.

Le projet d'étude de la néphropathie diabétique consiste à identifier, puis exploiter, des marqueurs précoces par une approche protéomique basée sur une analyse différentielle de gels d'électrophorèse bidimensionnelle et analyse par spectrométrie de masse. Une cohorte incluant 3 groupes (échantillons « contrôle », « à risque », « avec néphropathie débutante ») a permis de détecter 73 protéines différentiellement exprimées, dont 10 ont été validées et 6 sont validées, sur deux autres cohortes permettant de conforter l'hypothèse de leur spécificité pour la néphropathie diabétique et non pour le diabète. Une partie de ces travaux a été publiée (Nephrol Dial Transplantation 2010, Journal of Proteomics 2011) et des brevets sont en cours d'enregistrement. Le choix final de biomarqueurs exploitables devrait faire l'objet d'une caractérisation par des méthodes complémentaires en particulier la LC-MRM (Quantitative liquid chromatography-mass spectrometry-multiple reaction monitoring).

Le projet intitulé Biologies systémique et synthétique a produit de nouveaux outils bioinformatiques pour étudier des systèmes biologiques à visée diagnostic. Sur le plan des réalisations, la première partie concept/bioinformatique est bien engagée et a fait l'objet de publications (publiées et en préparation). La seconde partie concerne la conception et la validation de ces nouveaux systèmes biologiques artificiels pour le diagnostic est encore à un stade précoce de développement. A présent, elle peut être concrètement abordée car les outils théoriques et expérimentaux sont mûrs. Ce projet est très attractif : deux enseignants-chercheurs en physique et mathématique ont fait une demande pour rejoindre le laboratoire Sys2Diag pour le prochain quinquennat. Les collaborations internationales mises en place seront aussi exploitées pour les développements technologiques nécessaires à ce projet ambitieux, ce qui sera d'autant plus nécessaire que le groupe doit s'étoffer de nouveaux collaborateurs pour atteindre la masse critique nécessaire à l'implémentation des concepts (cell free ou *in cellulo*, microfluidique...)

Le projet de diagnostic objectif des maladies psychiatriques consiste à identifier de nouveaux marqueurs d'édition d'ARN prédictifs de risques comportementaux, tels que le suicide, qui peuvent être soit naturels, soit induits par les médicaments (plusieurs médicaments ont récemment été retirés du marché parce qu'ils induisent des suicides et effets secondaires psychiatriques). L'édition d'ARN est catalysée par les protéines ADAR. Elle modifie l'adénosine ce qui modifie la séquence des ARN messagers et par conséquent peut affecter la fonctionnalité de protéines. Selon plusieurs études, l'édition d'ARN est perturbée et modifie l'activité de récepteurs membranaires (comme le récepteur de la sérotonine 5-HT_{2c}) dans les neurones de patients atteints de désordres psychiatriques. Ce projet s'appuie sur une étude préliminaire solide et la mise au point d'une méthode de détection des formes éditées de 5-HT_{2c}R. Cette méthode, validée dans un modèle cellulaire de neuroblastome, a également apporté une preuve de concept que la mesure des profils d'édition d'ARN dans un système cellulaire peut prédire avec une précision de 90 % quels médicaments induisent des effets secondaires psychiatriques (plusieurs brevets ont été déposés, et un article princeps récent a été publié par le groupe). Le projet proposé vise à :

(I) optimiser les détections des profils d'édition d'ARN par séquençage haut débit ;

(II) évaluer la pertinence de mesurer les perturbations d'édition d'ARN sur des échantillons sanguins pour le diagnostic de désordres psychiatriques.

Ce projet exploratoire original fera appel à des technologies de dernière génération. Il a le potentiel d'ouvrir de nouvelles frontières pour le diagnostic et la compréhension des mécanismes moléculaires des maladies psychiatriques, si toutefois les financements nécessaires à sa mise en œuvre sont acquis. Il sera important de pouvoir acquérir rapidement les technologies de séquençage haut-débit de nouvelle génération pour atteindre l'échelle d'étude requise.

Le projet intitulé chimiokines, microenvironnement et inflammation s'attache à caractériser le potentiel diagnostique de chimiokines proinflammatoires circulantes dans plusieurs modèles pathologiques tels que le cancer de la prostate, du sein ou de l'ovaire, ainsi que dans la reproduction. Les travaux antérieurs, réalisés dans le cadre d'une collaboration avec un groupe de cliniciens (CPP en cours pour l'obtention d'échantillons) ont convergé vers la chimiokine CXCL5 qui est détectée dans le sang circulant des patients (plusieurs articles publiés, un brevet déposé). Les projets visent à étudier plusieurs chimiokines simultanément, surtout celles qui sont ligands du récepteur CXCR2, par des méthodes d'ELISA parallélisées en particulier, car celui-ci se trouve être impliqué dans la fonction reproductive. Des modèles animaux des pathologies, établis dans des souris génétiquement déficientes pour le récepteur CXCR2 constitutif ou conditionnel permettront de valider chez l'animal les rôles des chimiokines dans la progression tumorale, la récurrence et la résistance aux traitements, ainsi que dans la fonction reproductive et ses perturbations. Ce projet est bien établi et présente peu de risques. Les chances d'aboutir à la caractérisation d'un biomarqueur pertinent sont grandes dans l'environnement de Sysdiag.

Points forts et possibilités liées au contexte

Lors de l'examen du dossier de restructuration proposé par le directeur actuel, les membres du comité d'experts ont reconnu un projet original à plusieurs titres :

- une proposition d'unité mixte entre le CNRS et une entreprise (Biorad pour le présent, ALCEDIAG pour le futur) avec des personnels en nombre équilibré et collaborant bien au-delà d'une simple juxtaposition de compétences, dans chacun des projets ;
- une organisation en équipes-projets fonctionnant sur le mode des revues de projets, méthode qui évalue les projets et non pas les équipes ou les personnes individuellement ;
- une intégration de plusieurs disciplines telles que la biologie moléculaire, la recherche clinique, les mathématiques, la biologie des systèmes et la biologie synthétique, au service d'une innovation de rupture dans le domaine des dispositifs médicaux ;
- un réseau de cliniciens avec lesquels le laboratoire collabore pour obtenir des échantillons de patients pour les pathologies retenues (cancer, inflammation, diabète, dépression nerveuse et patients suicidants) ;
- une prise de risque réelle mais mesurée, combinant des projets "traditionnels" et d'autres plus exploratoires ;
- une restructuration qui s'accompagne de la venue de nouveaux collaborateurs des domaines des mathématiques (au nombre de 2), de la biochimie/biologie moléculaire (1 spécialiste des cytokines) et de la génomique (le groupe ALCEDIAG spécialisé en édition des ARNs).

Le porteur de projet montre par ailleurs une réelle capacité à créer, ou à s'intégrer à, des réseaux nationaux (GDR biologie synthétique, GDR bioinformatique) ou internationaux (cluster de diagnostic européen qu'il coordonne) et à établir des relations de collaboration (Brésil, Chili, Inde, Tunisie), qui assurent un flux de personnel, des possibilités d'embauche et des ressources matérielles pour le laboratoire.

La volonté du groupe ALCEN d'investir dans les technologies innovantes pour la santé est une opportunité pour le laboratoire non seulement de s'assurer un financement important, assorti du recrutement de personnels de recherche, mais aussi de nouer des liens de travail dans les domaines de l'électronique et de l'interface physique-biologie, qui sont tous deux des domaines importants pour le développement d'essais de diagnostic et celui de la biologie synthétique qui évolue fortement dans ce sens dès à présent.

Points faibles et risques liés au contexte

Au moment de la visite du comité d'experts, les conventions de collaboration définissant les droits et devoirs des partenaires de la future unité de recherche ne sont pas signées, ce qui freine les opérations d'acquisition de nouveaux matériels et le recrutement de personnels.

Dans l'attente de cet événement fondateur on peut craindre un risque pour l'unité de ne pas être en mesure d'atteindre les objectifs du projet.

On note aussi une faible représentation des collaborateurs d'origine étrangère que l'on pourrait attendre au regard des liens internationaux établis.



Recommandations

Il est apparu important aux yeux des membres du comité d'experts d'être attentif à l'adéquation entre les objectifs et les moyens, surtout en matière de ressources humaines affectées aux grands projets (séquençage, projets cliniques, etc.) et donc de bien planifier les affectations des personnels en fonction des projets d'investissement

Le projet de biologie synthétique, très complet et ambitieux, devra faire l'objet d'une hiérarchisation des objectifs afin de mettre ceux-ci en adéquation avec les moyens réellement disponibles.

3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'unité et les membres qui la rejoignent actuellement ont collectivement publié 108 articles dans des revues à comité de lecture. Parmi ceux-ci, la majorité (76) sont issus de l'unité SYSDIAG et chaque futur chercheur confirmé de l'unité a contribué à 10 à 15 articles.

Le niveau d'impact des journaux dans lesquels les articles sont publiés est généralement bon. On identifie aussi des articles dans des journaux de très haut niveau d'impact dans leur domaine avec les membres de l'unité signataire en rang utile (PNAS, NAR, Science, Nat Med, Cancer Res, Plos Biol, BMC Systems Biol. Physical review letter, Cell Metab).

L'unité a aussi déposé 8 brevets appartenant à 5 familles. Plusieurs brevets sont exploités par BioRad (détection de variants d'hémoglobine, anticorps d'intérêt clinique). Un des brevets est exploité par une équipe incubée en vue d'une éventuelle création d'entreprise (ADN circulants).

L'unité est présente dans les réseaux Français et européens (Eurobiomed et European diagnostic cluster alliance, GDR biologie synthétique et bioinformatique moléculaire) et entretient des collaborations nourries avec un laboratoire de substance naturelles et toxines au Brésil (Cofecub), un groupe de Bioinformatique en Inde (Cefipra) et un groupe tunisien (LIA).

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Le porteur de projet de la future unité est promoteur de la recherche dans le diagnostic médical. Il fédère une filière diagnostic en France et en Europe dont il a été fondateur et il est directeur d'un réseau européen de 10 clusters nationaux de diagnostic (réseau européen de diagnostic : EDCA). Il a aussi été sollicité pour créer une filière de diagnostic dans les formations du CNAM.

Les chercheurs de Sysdiag sont régulièrement invités à rédiger des articles de revue (Trends Mol Med., Physical Reviews, Expert Op. in Biol. Ther.)

La reconnaissance de l'unité dans son domaine amène ses représentants à fournir des expertises scientifiques (Ministère de la recherche, Parlement européen, Gouvernement Français - Commission pour l'innovation 2030, pour la Région LR...).

On remarque toutefois que l'unité ne compte pas de chercheurs étrangers, ce qui est en contraste avec le fait qu'elle envoie des chercheurs dans les laboratoires partenaires à l'étranger.

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

Sysdiag est une des rares unités mixtes entreprise-établissement public en France. Depuis dix ans, elle est partenaire de BioRad. A partir de 2015 elle va fonder une association avec Alcediag pour cinq années supplémentaires.

8 brevets sont répartis en 5 familles de brevets. La plupart sont valorisés à travers son partenariat avec BioRad, mais aussi avec d'autres exploitants (Abgen, Roche).

Sysdiag héberge aussi des plateformes technologiques de production d'anticorps, de protéomique, et de bioinformatique.

La plate-forme anticorps monoclonaux a produit 223 anticorps sur 31 cibles. 36 anticorps monoclonaux sont valorisés.

La protéomique clinique analyse entre 200 et 700 gels par an.

La plateforme de bioinformatique a produit les logiciels CEEP (transféré à Bio-rad) et PEPOP (analyse de mimotopes).

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

L'unité fonctionne sur le mode de la gestion de projet, du partage des décisions stratégiques entre CNRS et l'industriel sur le début et la fin d'un projet, la possibilité de faire des projets externes.

La recherche se fait dans des équipes-projet dont l'activité est évaluée deux fois par an par un processus de revue de projet. Les projets sont proposés par les scientifiques, évalués par le comité d'experts extérieurs (scientifique) et le conseil de direction (stratégique).

Le conseil de direction comprend le directeur, le directeur général de la société ALCEDIAG, et le président du conseil d'administration d'ALCEDIAG.

Un comité de direction paritaire public-privé composé de membres des deux tutelles est réuni deux fois par an.

La rencontre avec les personnels ingénieur, techniciens et administratifs fait apparaître un bon suivi de leur formation et du déroulement de leurs carrières par la direction. De la même manière, les doctorants, peu nombreux au moment de la visite en raison de la restructuration en cours, sont bien suivis par la direction ainsi que par l'École Doctorale qui propose des compléments de formation adaptés aux besoins.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Les chercheurs de l'unité ont encadré des thèses (8 thèses soutenues) et l'un d'entre eux a soutenu son habilitation à diriger des recherches.

Il faut noter que Sysdiag n'est pas contractualisé avec l'université. Les activités de formation ne sont donc pas dans ses missions. Sysdiag est toutefois impliqué dans l'enseignement de la biochimie, bioinformatique, protéomique, génétique et immunotechnologie dans divers masters.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet se caractérise par une recherche d'innovation de rupture en particulier en biologie synthétique.

Décliné dans trois projets, il montre une bonne cohérence globale, qui se caractérise par une mise en œuvre d'approches complémentaires, tant expérimentales que théoriques, autour de l'identification de biomarqueurs pour comprendre les mécanismes des pathologies humaines.

Il y a donc logiquement deux axes stratégiques : (I) mécanismes des pathologies et biomarqueurs et (II) technologies (biologie synthétique) pour le développement de nouveaux dispositifs médicaux

Les axes stratégiques sont déclinés dans trois familles de pathologies : la psychiatrie (aucun test objectif disponible à ce jour), les maladies métaboliques et l'oncologie.

L'interdisciplinarité des projets est claire : elle implique en général la biologie cellulaire, la modélisation, la chimie, et les approches systémiques et cliniques.

Le porteur de projet montre clairement une aptitude à fédérer des partenaires d'origine académique ou extra académique pour atteindre ses objectifs. Il parvient aussi à équilibrer avec efficacité l'articulation entre une recherche fondamentale et finalisée

La démarche prospective vers la médecine personnalisée consistera à mettre en place de tests compagnons peu chers (proches du patient) pour suivre l'évolution des pratiques cliniques. ALCEN apporte dans ce projet un lien fort vers les techniques de l'informatique, de l'électronique, qui permettra de créer l'interface physique-biologie nécessaire pour le développement de nouveaux biosenseurs. Les champs d'application seront la médecine personnalisée, les dispositifs médicaux, la création d'une nouvelle plate-forme pour les biosenseurs moléculaires. La protéomique clinique sera renforcée par la microfluidique

4 • Déroulement de la visite

Date de la visite

Début : Lundi 27 janvier 2014 à 09h00

Fin : Lundi 27 janvier 2014 à 19h00

Lieu de la visite

Institution : SysDiag

Adresse : Cap Delta, 34000 Montpellier

Déroulement ou programme de visite

- 08h30-09h00 Huis-clos - présentation de l'AERES au comité d'experts par le Délégué Scientifique AERES (DS)
- 09h00-09h15 Devant l'unité, présentation du comité d'experts et présentation de l'AERES par le DS
- 09h15-10h00 Présentation de l'unité, bilan et projet ; présentations de l'entreprise par M. Franck MOLINA et M^{me} Dinah WEISSMANN

Audition des équipes-projet

- 10h00-10h45 Bilan et projet équipe 1 : M^{me} Dinah WEISSMANN
- 10h45-11h00 Pause
- 11h00-11h45 Bilan et projet de l'équipe de M. Gwendal LAZENNEC
- 11h45-12h30 Bilan et projet de l'équipe de M. Franck MOLINA
- 12h45-14h00 Déjeuner de travail

Session de rencontre avec le personnel permanent et non permanent

- 14h00-14h45 Rencontre avec les ITA titulaires, CDD
Auditoire : membres du comité d'experts et DS (sans les tutelles, ni la direction)
- Rencontre avec les doctorants et post-doctorants et/ou CDD « chercheurs », Ingénieurs
Auditoire : membres du comité d'experts et DS (sans les tutelles, ni la direction)
- Rencontre avec les chercheurs et enseignants chercheurs titulaires.
Auditoire : membres du comité d'experts et DS (sans les tutelles, ni la direction, ni les responsables d'équipes)
- 14h45-15h00 pause
- 15h00-15h45 Rencontre avec les représentants de la tutelle : CNRS et Alcediag
Auditoire : membres du comité d'experts et DS
- 15h45-16h15 Rencontre avec la direction de l'unité
Auditoire : membres du comité d'experts et DS
- 17h00-19h00 Réunion du comité d'experts à huis-clos
Auditoire : membres du comité d'experts et DS



5 • Observations générales des tutelles

En dépit des sollicitations de l'AERES, aucune observation ne lui est parvenue au jour de la publication de cette évaluation.