

HCERES

Haut conseil de l'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Entités de recherche

Évaluation du HCERES sur l'unité :

Cibles et Médicaments des Infections, de l'Immunité et
du Cancer

II CiMed

sous tutelle des
établissements et organismes :

Université de Nantes

HCERES

Haut conseil de l'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Entités de recherche

Pour le HCERES,¹

Michel COSNARD, président

Au nom du comité d'experts,²

Robert DODD, président du comité

En vertu du décret n°2014-1365 du 14 novembre 2014,

¹ Le président du HCERES "contresigne les rapports d'évaluation établis par les comités d'experts et signés par leur président." (Article 8, alinéa 5)

² Les rapports d'évaluation "sont signés par le président du comité". (Article 11, alinéa 2)

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 : Cibles et Médicaments des Infections et du Cancer

Acronyme de l'unité : IICiMed

Label demandé : EA

N° actuel : 1155

Nom du directeur
(2015-2016) : M. Patrice LE PAPE

Nom du porteur de projet
(2017-2021) : M. Patrice LE PAPE

Membres du comité d'experts

Président: M. Robert DODD, CNRS, Gif sur Yvette

Experts : M. Jean Edouard GAIRIN, Université de Toulouse

M. Philippe LOISEAU, Université Paris Sud (représentant du CNU)

Délégué scientifique représentant du HCERES :

M. Georges MASSIOT

Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Frédéric BENHAMOU, Université de Nantes

M^{me} Véronique SEBILLE RIVAIN, Université de Nantes

M. Sébastien YOUINOU, Université de Nantes

Directeur ou représentant de l'École Doctorale :

M^{me} Corinne MIRAIL, ED 502 Biologie Santé

1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

Le laboratoire « Cibles et Médicaments des Infections, de l'Immunité et du Cancer » (IICiMed) a vu le jour au début du contrat quadriennal 2008-2011. Il est en continuation du laboratoire « Biomolécules et Cibles Thérapeutiques » (BioCIT), lui-même datant de 1996, suite à un changement de stratégie scientifique et à l'intégration de nouveaux effectifs dans le domaine de la mycologie médicale. Ce groupe s'est agrandi avec l'arrivée en 2010 des membres du laboratoire ERATU « Cibles et Médicaments du Cancer » (CMC) et d'un chercheur de l'Institut Curie permettant ainsi de renforcer respectivement les pôles cancérologie et mycologie médicale dans le cadre du contrat 2012-2016. L'unité EA1155 est devenue membre de l'Institut Fédératif de Recherche (IFR26) en 2010 actuellement dénommé SFR Santé François Bonamy.

L'EA1155 est localisée sur trois sites. Le plus important des locaux de recherche (1344 m²) est réparti sur les UFR de médecine et de pharmacie de l'Université de Nantes. Des locaux plus petits de 400 m² et de 60 m² sont situés respectivement sur l'UFR des sciences et techniques de l'université et sur l'institut de biologie du CHU de Nantes.

Équipe de direction

L'unité est dirigée par M. Patrice LE PAPE assisté d'un directeur adjoint M^{me} Muriel DUFLOS.

Nomenclature HCERES

SVE1 Biologie Santé

ST4 Chimie

Domaine d'activité

Les activités de recherche de l'EA 1155 se situent à l'interface de la chimie et la biologie et concernent des programmes en chimie médicinale visant la conception et la synthèse de nouvelles molécules pouvant offrir des thérapies innovantes dans les domaines de la mycologie médicale et de la cancérologie. Les projets abordés en chimie médicinale sont basés sur des études fondamentales des phénomènes pathologiques impliqués dans, par exemple, l'invasion et la prolifération cellulaire, la résistance aux médicaments, les biofilms, permettant ainsi de mettre en évidence de nouvelles cibles potentielles. Cette recherche médicale s'appuie sur la disponibilité d'isolats cliniques et de modèles *in vivo*.

Effectifs de l'unité

| Composition de l'unité | Nombre au 30/06/2015 | Nombre au 01/01/2017 |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | 16 | 15 |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | | |
| N3 : Autres personnels titulaires (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche) | 8 | 8 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs (DREM, post-doctorants, etc.) | | |
| N6 : Autres personnels contractuels (appui à la recherche et/ou n'ayant pas d'obligation de recherche) | 2 | |
| N7 : Doctorants | 7 | |
| TOTAL N1 à N7 | 33 | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 8 | |

| Bilan de l'unité | Période du 01/01/2010 au 30/06/2015 |
|---|--|
| Thèses soutenues | 5 |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 1 |
| Nombre d'HDR soutenues | 1 |

Les chiffres indiqués regroupent les personnels du département de cancérologie et du département de chimie médicinale impliqués dans l'axe cancer. Ils sont tirés des présentations faites lors de la visite des 18-19 janvier et non du document remis à l'HCERES.

2 • Appréciation sur l'unité

Introduction

L'EA 1155 fédère deux axes de recherche centrés, d'une part, sur les agents anti-infectieux et, d'autre part, sur les agents anti-cancéreux. L'étude des anti-infectieux concerne principalement des micromycètes pathogènes (*Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*) associés à une mortalité élevée et à une persistance après traitement par des antifongiques ainsi que la chimiorésistance de ces agents, particulièrement aux azoles. Plusieurs séries d'hétérocycles agissant comme inhibiteurs de la 14 α -déméthylase et actives contre des isolats résistants sont développées. Une recherche soutenue concernant l'implication de la PKC α dans la résistance aux azoles est poursuivie, ainsi que l'étude du lien entre la persistance et la formation du granulome fongique. Le développement de nouvelles molécules antiprolifératives constitue l'activité principale de l'axe anticancéreux. Des molécules ayant comme cibles diverses kinases, la p53 ou l'Hsp90 sont élaborées par l'équipe de chimistes tandis qu'en parallèle, une approche plus fondamentale visant à identifier de nouvelles cibles est menée en complément d'un programme de criblage.

Avis global sur l'unité

L'unité est bien structurée avec deux axes de recherches bien définis et assez équilibrés en termes d'effectifs. Elle présente une structure originale associant les compétences de deux équipes de biologistes, l'une spécialisée en mycologie médicale et l'autre en cancérologie et d'une équipe de chimistes possédant une expertise reconnue en chimie hétérocyclique. Les chimistes synthétisent des molécules interagissant avec les nouvelles cibles mises en évidence par les équipes de biologistes, créant un niveau d'interdisciplinarité qui constitue un point fort devant être maintenu, voire renforcé au cours du prochain quinquennat. La production scientifique, déjà bonne lors du précédent contrat quinquennal, s'est beaucoup améliorée depuis le dernier quinquennat avec un quasi doublement du nombre de publications dans des revues à meilleur facteur d'impact. On constate également une plus grande ouverture vers l'international sous forme de collaborations avec des pays étrangers et l'accueil de doctorants étrangers. Une présence plus importante dans les congrès internationaux des membres de l'unité est notée. Des projets régionaux structurants déjà en place ou en cours sont à même de donner une meilleure lisibilité nationale et internationale des domaines d'activités de l'unité. Le quinquennat a été marqué par plusieurs avancées scientifiques notables, plus significatives en infectiologie qu'en cancérologie, qui se doivent d'être soulignées et qui constituent le socle sur lequel s'appuie le prochain projet à 5 ans. On note, par contre, l'absence de chercheurs EPST et de post-doctorants, un élément pouvant contribuer à un ralentissement de la progression des divers programmes de recherche en cours ou prévus au sein de l'unité.

Points forts et possibilités liées au contexte

La présence, au sein d'une même structure, de chimistes, de biologistes et de pharmacologues est un point fort favorisant la réussite des projets auxquels ces chercheurs sont associés. L'implication hospitalière de certains membres de l'unité et l'accès à des prélèvements et à de collectes d'isolats de champignons permet également une recherche fondamentale sur la chimiorésistance. Une très bonne synergie est établie entre les chimistes spécialisés dans la chimie des hétérocycles et les équipes de biologistes et pharmacologues travaillant sur les deux thématiques principales d'anti-infectieux et d'anticancéreux. Ceci s'est concrétisé par le développement de nouveaux composés antifongiques, avec prises de brevet, et dont la valorisation au niveau de la SATT Ouest est en cours. La mise en place d'un modèle de granulome fongique *in vitro* constitue une avancée technologique importante pour la compréhension des mécanismes de persistance fongique. De même, les modèles cellulaires de cancer de poumon (et notamment la lignée NSCLC-N6) développés par l'équipe représentent un outil prometteur pour l'évaluation pharmacologique de composés chimiques. Les résultats originaux obtenus sur le gène HEF1 ouvrent de nouvelles perspectives dans le domaine de la cancérologie.

Points faibles et risques liés au contexte

Le comité d'experts note que, même si la qualité scientifique de l'axe infectieux est très bonne, un renforcement en chercheurs permanents à temps plein serait essentiel pour mener à bien les divers projets de l'équipe. Un seul contrat industriel et aucun contrat ANR constituent des points faibles en ce qui concerne l'avancée des nombreux programmes de recherches envisagés pour le prochain contrat quinquennal. De même, le département de cancérologie est d'une taille modeste par rapport aux projets proposés. La future installation des départements de

parasitologie-mycologie médicale et de chimie thérapeutique dans le nouvel Institut de Recherche en Santé (IRS2) consacré aux maladies infectieuses met en péril la bonne synergie qui existe à présent avec le département de cancérologie.

Recommandations

La production scientifique et le projet de recherche sur les cinq prochaines années sont de grande qualité. La mise en place de plateformes technologiques est un atout qui a en grande partie permis l'excellente production scientifique du dernier quinquennat. Les maintenir exigera la recherche de financements pour les faire fonctionner de manière efficace. Les équipes impliquées dans les deux axes de recherche de l'unité doivent faire appel à des financements européens, internationaux et industriels afin de donner les meilleures chances de succès à leurs projets ambitieux. Des efforts importants devraient être entrepris pour recruter des jeunes chercheurs et des post-doctorants, ces derniers étant particulièrement en nombre insuffisant.