

RAPPORT D'ÉVALUATION DE L'UNITÉ

UTCBS - Unité de technologies chimiques et biologiques pour la santé

SOUS TUTELLE DES ÉTABLISSEMENTS ET ORGANISMES :

Université Paris Cité

Centre national de la recherche scientifique – CNRS

Institut national de la santé et de la recherche médicale - Inserm

CAMPAGNE D'ÉVALUATION 2023-2024
VAGUE D

Rapport publié le 04/03/2024



Au nom du comité d'experts :

Yves Mély, président du comité

Pour le Hcéres :

Stéphane Le Bouler, président par intérim

En application des articles R. 114-15 et R. 114-10 du code de la recherche, les rapports d'évaluation établis par les comités d'experts sont signés par les présidents de ces comités et contresignés par le président du Hcéres.

Pour faciliter la lecture du document, les noms employés dans ce rapport pour désigner des fonctions, des métiers ou des responsabilités (expert, chercheur, enseignant-chercheur, professeur, maître de conférences, ingénieur, technicien, directeur, doctorant, etc.) le sont au sens générique et ont une valeur neutre.

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. Les données chiffrées de ce rapport sont les données certifiées exactes extraites des fichiers déposés par la tutelle au nom de l'unité.

MEMBRES DU COMITÉ D'EXPERTS

Président : M. Yves Mély, Université de Strasbourg

Experts : M. Nicolas Blanchemain, Université de Lille (représentant des CSS Inserm)
Mme Odile Chambin, Université Bourgogne Franche-Comté - UBFC (représentante du CNU)
M. Sébastien Fort, CNRS Grenoble
Mme Eva Jakab Toth, CNRS Orléans (représentante du CoNRS)
Mme Anne-Sophie Korganow, Les hôpitaux universitaires de Strasbourg
Mme Bénédicte Sohm, Université de Lorraine (représentante des personnels d'appui à la recherche)

REPRÉSENTANT DU HCÉRES

M. Éric Defrança

REPRÉSENTANTS DES ÉTABLISSEMENTS ET ORGANISMES TUTELLES DE L'UNITÉ DE RECHERCHE

M. Jean-Louis Beaudoux, Faculté de Pharmacie - Université Paris Cité
M. Xavier Declèves, Faculté de Pharmacie - Université Paris Cité
Mme Christine Guillard, Faculté de Santé - Université Paris Cité
Mme Marie-Josèphe Leroy-Zamia, Inserm
M. Matthieu Resche-Rigon, Université Paris Cité
Mme Sandrine Sagan, CNRS
M. Michel Vidal, Faculté de Santé - Université Paris Cité

CARACTÉRISATION DE L'UNITÉ

- Nom : Unité des Technologies Chimiques et Biologiques pour la Santé
- Acronyme : UTCBS
- Label et numéro : UMR 8258 / U1267
- Nombre d'équipes : 3 équipes
- Composition de l'équipe de direction : Mme Nathalie Mignet, Mme Virginie Escriou, Mme Salima Hacein-Bey-Abina

PANELS SCIENTIFIQUES DE L'UNITÉ

ST4 : Chimie

SVE7 : Prévention, diagnostic et traitement des maladies humaines

SVE4 : Immunité, infection et immunothérapie

ST5 : Science pour l'ingénieur

THÉMATIQUES DE L'UNITÉ

L'objectif scientifique de l'unité est de concevoir et synthétiser de nouveaux outils et agents diagnostiques et thérapeutiques. Le laboratoire se focalise sur des systèmes innovants de délivrance de médicaments et d'acides nucléiques, ainsi que sur la caractérisation d'agents bio-thérapeutiques, l'identification de biomarqueurs et le développement d'agents d'imagerie.

L'unité est organisée en trois équipes. L'équipe « vecteurs pour l'imagerie et le ciblage thérapeutique » développe des nanoparticules possédant une luminescence persistante, des systèmes de délivrance innovants (hydrogels thermosensibles, nanogels, nanocristaux), de nouvelles stratégies pour la délivrance de médicaments à travers le placenta et de nouvelles méthodes pour la pré-formulation, la production et la caractérisation de nanoparticules. L'équipe « biothérapies par vectorisation d'acides nucléiques » s'intéresse à la mise en place de stratégies innovantes pour l'administration d'acides nucléiques (ARN et ADN), à l'évaluation pharmacologique de nouvelles stratégies thérapeutiques et au développement de peptides bifonctionnels capables de pénétrer spécifiquement dans les cellules tumorales et de bloquer leur prolifération. Enfin, l'équipe « dynamique de l'hématopoïèse : aspects fondamentaux et translationnels de la modulation par les cytokines » se focalise sur l'impact de l'érythropoïétine (EPO) sur les plaquettes, les cellules B, la croissance tumorale, l'immunité intestinale ainsi que sur le développement d'un nouveau vecteur de gène plasmidique.

HISTORIQUE ET LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE DE L'UNITÉ

Les deux équipes historiques dirigées actuellement par Mme Nathalie Mignet et Mme Virginie Escriou constituaient l'épine dorsale du laboratoire mixte créé par M. Daniel Scherman entre le CNRS et Aventis Pharma. En 2003, ces équipes ont été accueillies par la faculté de pharmacie de Paris, où elles se trouvent toujours. Le laboratoire était également composé d'une équipe de chimistes de Chimie ParisTech. En 2014, le laboratoire, initialement baptisé Pharmacologie chimique et génétique, et Imagerie (UPCGI, U1022) a été renommé UTCBS (Unité des Technologies Chimiques et Biologiques pour la Santé) et a été reconnu par le CNRS, l'Inserm et l'université Paris Descartes. Le laboratoire a bénéficié de l'arrivée de Mme Salima Hacein-Bey en 2013, qui a créé une équipe émergente autour d'une thématique sur l'hématopoïèse.

Suite à la création de l'université Paris Cité en 2019, l'équipe de chimistes de Chimie ParisTech a quitté l'unité pour être intégrée à l'université PSL. En 2019, la direction de l'unité a été confiée à Mme Nathalie Mignet, en conservant la structuration de base avec les mêmes trois équipes hébergées à la faculté de pharmacie de l'université Paris Cité.

ENVIRONNEMENT DE RECHERCHE DE L'UNITÉ

Au niveau de l'université Paris Cité (résultant de la fusion des universités Paris Descartes et Paris Diderot), l'UTCBS est la seule unité de l'UFR de pharmacie à travailler sur les systèmes de délivrance de médicaments. L'unité a été impliquée dans la structuration de la faculté de pharmacie en quatre axes au sein de son département de recherche. Chaque axe est constitué d'une unité mixte de recherche de type multi-équipes avec pour tutelles le CNRS, l'Inserm, l'IRD et l'université Paris Cité. L'UTCBS dirige l'axe « conception de nano et biothérapies ». Un comité de pilotage constitué des directeurs des UMR et UMS assure la gouvernance de la recherche de la faculté de pharmacie. Celui-ci se réunit régulièrement pour aborder les questions scientifiques, les recrutements, la mutualisation des moyens, les difficultés rencontrées, etc. Des membres du laboratoire font également partie des conseils scientifique et d'administration de la faculté.

Au niveau de l'université Paris Cité, les membres de l'unité font également partie du conseil de l'école doctorale et du conseil d'administration. Avec la présence de cliniciens, le laboratoire a des liens avec des hôpitaux (Ageps, La Pitié-Salpêtrière et Bicêtre) et certains membres de l'unité sont impliqués dans la fédération hospitalo-universitaire (FHU PREMA) et les conseils d'administration de l'institut IHM « Santé des Femmes », et de l'institut « Immunologie ».

Au niveau régional, l'unité participe au « Domaines de recherche et d'innovation majeurs (DIM) Bioconvergence pour la Santé (BioConvS) ».

Au niveau national, l'unité est fortement impliquée dans la société française de nanomédecine (SFNano), l'infrastructure France Life Imaging et le GDR AIM (Agents d'Imagerie Moléculaire).

EFFECTIFS DE L'UNITÉ : en personnes physiques au 31/12/2022

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	7
Maitres de conférences et assimilés	11
Directeurs de recherche et assimilés	5
Chargés de recherche et assimilés	1
Personnels d'appui à la recherche	10
Sous-total personnels permanents en activité	34
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	6
Personnels d'appui non permanents	1
Post-doctorants	1
Doctorants	16
Sous-total personnels non permanents en activité	24
Total personnels	58

RÉPARTITION DES PERMANENTS DE L'UNITÉ PAR EMPLOYEUR : en personnes physiques au 31/12/2022. Les employeurs non tutelles sont regroupés sous l'intitulé « autres ».

Nom de l'employeur	EC	C	PAR
Université Paris Cité	15	0	2
CNRS	0	4	4
Autres	3	1	1
Inserm	0	1	3
Total personnels	18	6	10

AVIS GLOBAL

L'unité mène des activités de recherche très visibles au niveau national dans le domaine de la nanomédecine à l'interface chimie/biologie et bénéficie d'une forte reconnaissance dans les systèmes de délivrance de médicaments et d'acides nucléiques. Elle a réalisé des premières mondiales tout à fait remarquables avec la réalisation d'un essai clinique par thérapie génique sur des patients mal entendants, la première délivrance orale d'ARN et la mise au point d'hydrogels comme système de délivrance de médicaments, qui a abouti à la création d'une start-up (Imisca). Dans ce contexte, la position du laboratoire dans le paysage français est très originale avec des thématiques allant de la chimie aux essais cliniques.

La production scientifique globale est de très bonne à excellente, mais quelque peu inégale en fonction des équipes : les équipes « Vecteurs » et « Biothérapie » étant clairement en pointe. En dépit de la proximité et de la complémentarité des axes thématiques des trois équipes, le nombre de publications inter-équipes reste limité (moins de 10 %).

Le rayonnement scientifique apprécié à travers les prix (comme le grand prix Emilia Valori de l'académie des sciences, le prix Galien, Innovation award de la SFGBM) et les conférences à l'international (~ 40) repose toutefois sur un nombre restreint de membres de l'unité dont notamment un chercheur particulièrement visible.

Les ressources propres de l'unité sont relativement modestes, ne représentant que 50 % du budget de fonctionnement du laboratoire. Ces ressources sont inégalement réparties, l'équipe « Vecteurs » étant la plus active dans ce domaine. La part des projets internationaux gagnerait à être accrue pour l'ensemble de l'unité, ainsi que le nombre de contrats financés par l'ANR pour les équipes « Biothérapie » et « Immunologie » en particulier.

Les activités de valorisation de l'ensemble du laboratoire sont remarquables. Treize brevets ont été déposés tandis que sept contrats de pré-maturation, cinq dispositifs Cifre, cinq contrats industriels ont été mis en place. La start-up Imisca a été créée.

Le management de l'unité est également à souligner avec un mode de fonctionnement et une direction qui recueillent l'adhésion de tous les membres du laboratoire.

La trajectoire est en continuité avec les axes de recherche en cours. Des développements prometteurs sont à attendre dans les domaines de la thérapie génique, des nanovecteurs et des cellules étoilées hépatiques en tant que cibles. Cependant, il faudra veiller à ne pas trop diversifier les axes de recherche et à concentrer davantage les forces sur les projets les plus prometteurs.

ÉVALUATION DÉTAILLÉE DE L'UNITÉ

A - PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

L'unité a répondu en partie aux recommandations de la précédente évaluation.

Concernant le maintien du niveau de production scientifique, le nombre de publications a connu une certaine érosion par rapport au quinquennal précédent (203 articles scientifiques et 29 articles de revue pour la période actuelle par rapport à 304 articles scientifiques et 20 articles de revue). Cette baisse peut être expliquée par le départ d'une équipe de chimistes très productive de l'unité.

Cette érosion s'est cependant accompagnée d'une hausse du niveau des revues ciblées, avec près d'une trentaine de publications dans les meilleures revues généralistes ou spécialisées (Nature Med., Annals Rheum dis, Light, Blood, Sci. transl. Med., Nature Comm., etc) contre une dizaine durant le précédent quinquennal. Le nombre de publications indiquant les membres de l'unité en premier, dernier ou auteur correspondant représente 51 % du total (contre 23 % pour le dernier quinquennal) mais est inégalement réparti entre les équipes.

L'unité a fortement accru son nombre de post-doctorants (quinze contre un seul durant le précédent quinquennal) malgré le fait que l'unité privilégie le recrutement d'ingénieurs en raison du manque de personnels techniques. En revanche, le nombre de participations aux conférences a fortement diminué durant la période de la Covid.

La situation des espaces de laboratoire s'est améliorée suite au regroupement des personnels dans un seul bâtiment.

La diversité des projets reste importante au sein des trois équipes.

Malgré la mise en place de projets communs au sein de l'unité avec l'équipe « Immunothérapie », notamment grâce à la mobilité de deux chercheurs de l'équipe « Biothérapie » vers cette équipe et le recrutement de deux enseignants-chercheurs, les interactions de cette équipe avec les autres équipes de l'unité restent faibles. Quelques travaux en cours non encore publiés devraient améliorer ces statistiques.

L'unité a poursuivi les collaborations avec Chimie ParisTech (ce qui a donné lieu à vingt articles) et les hôpitaux (résultant au dépôt de sept brevets et la publication de plus de trente articles).

B - DOMAINES D'ÉVALUATION

DOMAINE 1 : PROFIL, RESSOURCES ET ORGANISATION DE L'UNITÉ

Appréciation sur les objectifs scientifiques de l'unité

Le projet global du laboratoire est lisible, avec un objectif clairement défini sur la conception, par une approche multidisciplinaire et multi-échelle, de nouvelles nano- et bio-thérapies pour le diagnostic et la thérapie personnalisée. L'étroite interaction avec les cliniciens est un atout pour appliquer les outils développés. Chaque équipe participe au projet global avec sa propre expertise. L'équipe « Immunologie », dont la thématique historique était un peu plus éloignée, s'est rapprochée du cœur de projet de l'unité suite à l'intégration de deux permanents de l'équipe « Biothérapie ».

Appréciation sur les ressources de l'unité

L'unité présente une masse critique en ressources humaines pour réaliser ses objectifs. Le nombre de non-statutaires a augmenté dans les trois équipes. L'évolution du nombre de permanents est inhomogène avec une baisse sensible (40 %) dans l'équipe « Biothérapie » et un nombre important de départs à la retraite possible durant les prochaines années dans l'unité. Le montant des ressources propres, ne représentant que 50 % du budget total de fonctionnement, est suboptimal pour une unité d'une telle notoriété et présente de fortes fluctuations d'une année à l'autre. Les financements internationaux sont limités (7 %).

Appréciation sur le fonctionnement de l'unité

Dans l'ensemble, l'unité démontre une très bonne maîtrise des points liés à la gestion des ressources humaines ainsi que des risques liés à l'hygiène et à la sécurité. Le management de l'unité par l'équipe dirigeante est unanimement apprécié. L'unité est très sensible aux questions d'égalité homme/femme ainsi qu'à la prévention des risques psycho-sociaux.

Le partage d'un personnel soutien à la recherche consacré à la gestion de trois unités de l'UFR de pharmacie de l'université Paris Cité n'est pas optimal tant pour l'agent que pour l'unité. Ce partage impacte le bon fonctionnement de l'unité.

1/ L'unité s'est assigné des objectifs scientifiques pertinents.

Points forts et possibilités liées au contexte

Les objectifs scientifiques de l'unité reposent largement sur des expertises reconnues internationalement portant sur les systèmes de délivrance de médicaments et d'acides nucléiques pour la thérapie, et les sondes nanoparticulaires pour le diagnostic et l'imagerie. Ces objectifs sont à l'état de l'art dans leur domaine, comme l'illustrent des premières scientifiques comme la délivrance d'ARNsi par voie orale ou le traitement de patients mal entendants par le plasmide pFAR.

De manière plus large, ces thématiques s'inscrivent dans des défis sociétaux majeurs autour de la santé et du développement de nouvelles thérapies plus ciblées et personnalisées. Les thématiques phares de l'équipe, développées autour de ces expertises, s'intègrent dans des réseaux nationaux structurés comme la société française de nanomédecine (SFNano), le GDR AIM pour Agents d'Imagerie Moléculaires, le groupe thématique de recherche sur les vecteurs et l'infrastructure nationale France Life Imaging, etc. Ces thématiques sont en phase avec celles définies par les sections 16 et 28 du CNRS et la section CSS7 de l'Inserm.

L'organisation de l'unité en trois équipes ayant chacune une masse critique de permanents avec des expertises complémentaires est de nature à répondre à ces défis. Le transfert en 2020 de deux chercheurs avec de fortes compétences dans la vectorisation de l'équipe « Biothérapie » vers l'équipe « Immunologie » a permis d'accroître la lisibilité et la cohérence de la stratégie de l'unité, en renforçant le fil conducteur de la nanomédecine sur les trois équipes.

Points faibles et risques liés au contexte

La dispersion des thématiques au sein des trois équipes reste toutefois importante. Elles contribuent à disperser les forces qui gagneraient à renforcer les thématiques les plus en pointe.

En particulier, au sein de l'équipe « Vecteurs », la thématique portant sur les stratégies de délivrance au placenta est en retrait sur son bilan en publications (quatre articles) et peu soutenue financièrement (50 k€ durant la période). Pour l'équipe « Biothérapies », les cibles biologiques pour la vectorisation des siRNA et les peptides pénétrants-interférants sont nombreuses et diverses, ce qui peut représenter un risque de dispersion. Enfin, la thématique sur le rôle de l'EPO dans les lignées non érythroïdes de l'équipe « Immunologie » est éloignée des thématiques centrales de l'unité sur la nanomédecine et n'a pas réussi à créer de synergies fortes avec les autres axes de recherche de l'unité. De fait, cet axe de recherche apparaît isolé et présente un bilan en publications très limité (un seul article durant la période).

2/ L'unité dispose de ressources adaptées à son profil d'activités et à son environnement de recherche et les mobilise.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité est constituée d'une masse critique en adéquation avec ses objectifs et sa structuration. Le nombre de personnels statutaires, en diminution suite au départ de l'équipe de chimistes de ParisTech (13 permanents), reste stable (35 permanents) grâce au recrutement de quatre maîtres de conférences et une mutation, qui compensent les départs. Le recrutement régulier d'enseignants-chercheurs dans l'unité indique un soutien fort de l'université. La répartition des personnels permanents entre les tutelles est équilibrée (35 % CNRS et Inserm, 40 % université et 25 % hôpitaux). Le support technique représente 30 % des personnels permanents. Le nombre de non permanents est comparable à celui du quinquennal précédent, ce qui, compte tenu de la réduction du nombre de permanents, indique une dérivée positive.

L'unité dispose d'une surface adéquate (1 450 m²) répartie sur deux étages d'une même aile de la faculté de pharmacie. Cette unité de lieu est un progrès important par rapport à la répartition sur trois sites du début du quinquennat. Elle dispose de laboratoires et équipements en chimie, biologie et sciences pharmaceutiques nécessaires pour ses activités. Elle est également adossée à une plateforme d'imagerie du petit animal (reconnue par l'infrastructure France Life Imaging) et un plateau technique pour la caractérisation de colloïdes.

Points faibles et risques liés au contexte

Le nombre de personnels permanents n'a pas évolué de manière symétrique dans les trois équipes, avec notamment une baisse sensible des effectifs dans l'équipe « Biothérapie » (8 contre 11).

Le nombre de non-permanents a augmenté dans les trois équipes par rapport au quinquennat précédent, mais il reste de fortes disparités entre équipes, notamment au niveau des doctorants.

Un point de vigilance porte sur la gestion financière de l'unité qui a été désorganisée à la suite du départ en retraite d'un gestionnaire. Ce départ a été compensé par un personnel travaillant sur plusieurs unités, compliquant la transmission d'informations et la coordination.

Les ressources propres du laboratoire sont très fluctuantes, variant de 99 k€ à 508 k€, selon les années. La part de celles-ci sur le budget total de fonctionnement est limitée, variant entre 30 % et 70 % par an, avec une moyenne d'environ 50 % pour les cinq années. L'essentiel des ressources propres est lié aux appels à projets nationaux et à la valorisation. La part liée aux projets internationaux est particulièrement limitée (de 2 à 31 k€/an). À la fois, le montant des ressources propres et leur proportion dans le budget total sont suboptimaux pour un laboratoire aussi visible.

Sur le plan des locaux, un point d'inquiétude porte sur le devenir du laboratoire et la localisation de ses personnels pendant la rénovation des locaux.

3/ Les pratiques de l'unité sont conformes aux règles et aux directives définies par ses tutelles en matière de gestion des ressources humaines, de sécurité, d'environnement, de protocoles éthiques et de protection des données ainsi que du patrimoine scientifique.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'égalité homme/femme est respectée au sein de l'unité. On note cependant une large prééminence des femmes aux postes de responsabilité (toutes les équipes étant dirigées par des femmes). Les recrutements des non permanents sont réalisés selon les directives HRS4R. La gestion des risques psycho-sociaux est intégrée dans le management et ils sont évalués chaque année dans le document unique. Des formations ont été suivies et un référent a été nommé. Deux agents de prévention l'un expert en chimie et l'autre en biologie informent les personnels et font appliquer les règles d'hygiène et prévention. Un livret est distribué aux nouveaux arrivants dans lequel ces règles et les procédures en cas d'accidents sont décrites. Le règlement intérieur de l'unité précise les conditions d'accès au laboratoire, les règles de confidentialité, de publications, de propriété intellectuelle et d'utilisation des ressources informatiques. Chaque nouvel arrivant signe un document attestant qu'il a pris connaissance de ces informations. La sécurité informatique est gérée selon les préconisations du CNRS. Les questions environnementales ont été prises en compte avec, notamment, l'utilisation de réservoir d'eau sans verres en plastique et de bacs pour le tri sélectif et l'extinction systématique des luminaires et ordinateurs. Des mesures ont été prises pour réduire l'utilisation de solvants organiques (UPLC et banc microfluidique) et l'achat de gaz. Les équipements sont régulièrement entretenus pour éviter de les remplacer trop souvent.

Points faibles et risques liés au contexte

L'absence d'un personnel technique consacré aux ressources informatiques constitue un risque important pour la sauvegarde et l'archivage des données. Les infrastructures réseau sont obsolètes et constituent un frein important pour mettre en place une politique ambitieuse pour la protection des données et du patrimoine scientifique.

DOMAINE 2 : ATTRACTIVITÉ

Appréciation sur l'attractivité de l'unité

L'unité bénéficie d'une très bonne attractivité et visibilité à l'international, conférées par plusieurs de ses membres dans le domaine de la nanomédecine. Une politique d'accompagnement est mise en place pour les nouveaux entrants, ainsi que pour les étudiants en master et les doctorants. Les succès aux appels d'offres compétitifs sont variables en fonction des équipes. De manière globale, les projets internationaux résultant d'AAP compétitifs ainsi que les contrats de l'ANR restent faibles pour un laboratoire de cette notoriété.

- 1/ *L'unité est attractive par son rayonnement scientifique et s'insère dans l'espace européen de la recherche.*
- 2/ *L'unité est attractive par la qualité de sa politique d'accompagnement des personnels.*
- 3/ *L'unité est attractive par la reconnaissance de ses succès à des appels à projets compétitifs.*
- 4/ *L'unité est attractive par la qualité de ses équipements et de ses compétences techniques.*

Points forts et possibilités liées au contexte pour les quatre références ci-dessus

L'unité bénéficie d'une forte reconnaissance dans les systèmes de délivrance de médicaments et d'acides nucléiques. Elle a notamment réalisé des premières mondiales avec la réalisation d'un essai clinique de patients mal entendants avec le plasmide pFAR et la première délivrance orale d'ARNm. Cette reconnaissance est également attestée par le rôle majeur de l'unité dans la création et la gouvernance de la société française de nanomédecine (SFNano), la création d'un master européen Erasmus Mundus dans ce domaine ainsi que par la création et la gouvernance de la spécialité « Molecular and Cellular Biotherapies » dans le master international BME (Biomedical engineering) dans le domaine des Biothérapies. L'unité est également visible dans le domaine des nanoparticules pour l'imagerie in vivo avec la publication de onze articles dans de très bons journaux du domaine (Small, Nanoscale).

La reconnaissance du laboratoire se mesure aussi au travers du développement d'une nouvelle stratégie d'immunomodulation thérapeutique in situ qui a conduit à la création d'une start-up (Imisca) ainsi que par la description d'une nouvelle population de cellules étoilées hépatiques et la voie de génération des lymphocytes induite par le traitement à l'EPO.

La reconnaissance de l'unité se traduit par les distinctions scientifiques obtenues (grand prix E. Valori de l'académie des sciences, professeur associé de l'université de Chongqing (Chine), membre élu de l'académie de pharmacie, président d'une division de l'European Academy of Sciences Eurasc, présidence de la fondation des maladies rares et prix d'innovation API). Ces distinctions se focalisent sur un chercheur particulièrement visible de l'unité. Les conférences invitées sont un autre indice de la reconnaissance de l'unité.

L'unité est très attractive pour les étudiants en master intéressés à faire une thèse, ce qui contraint le laboratoire à réaliser une sélection rigoureuse. Les responsables d'équipe s'assurent que la vision du projet de stage ou de thèse est en concordance avec le projet professionnel de l'étudiant. Le laboratoire favorise la mobilité si les étudiants le souhaitent et donne la possibilité de faire de l'enseignement s'ils se destinent à une carrière académique. Parmi les docteurs issus de l'unité, quatorze sur dix-huit ont poursuivi dans le domaine de la recherche ou de la science. Un club des doctorants fonctionne avec des réunions mensuelles pour permettre aux étudiants de se rencontrer, discuter de leurs problèmes et acquérir des compétences transversales. De même, les post-doctorants et ATER sont suivis lors de leur passage dans l'unité pour enrichir leur CV et leur permettre de postuler à des emplois dans le domaine. Enfin, l'unité soutient les nouveaux enseignants, en achetant le premier matériel afin de leur fournir le nécessaire pour obtenir des résultats avant de solliciter un financement.

L'unité a montré une bonne capacité à obtenir des ressources sur AAP avec 41 contrats durant la période, dont six programmes internationaux (13 %), quatorze programmes nationaux (50 %), six projets industriels ou de

maturation (23 %) et six programmes locaux (15 %) pour un montant global de 2 700 k€, ce qui représente une moyenne de 450 k€/an en ressources propres. Les perspectives sont orientées à la hausse avec sept financements acquis pour 2023 à hauteur de 650 k€. Les doctorants ont été financés par diverses sources, dix grâce à une allocation de l'école doctorale, dix par des établissements étrangers, six suite à un parcours hospitalo-universitaire, deux sur financement de l'ANR et quatre avec un dispositif cifre. Les post-doctorants ont été financés par les programmes de l'ANR, maturation ou ils sont ATER. Des ingénieurs ont été embauchés avec un financement de l'ANR et les programmes de maturation.

Le laboratoire est bien équipé dans son spectre d'activités, avec de nombreux équipements (HPLC, analyses thermiques, scanner, spectromètres UV, IR et fluo, cytomètre en flux de paillasse), dont les coûts individuels n'excèdent cependant pas quelques dizaines de milliers d'euros. Ces instruments ont été intégrés dans un « plateau technique » consacré à la caractérisation des colloïdes pour les membres du laboratoire et du site, mais aussi pour les industriels.

L'unité a également mis en place une « plateforme d'imagerie optique du petit animal (LIOPA) » en mettant à disposition des caméras pour imager le petit animal. Cette plateforme est mutualisée et intégrée à l'UAR 3612 CNRS & US 25 Inserm et fait partie du réseau de plateformes multisites « Imageries du vivant » et de l'infrastructure France Life Imaging. L'achat de nouveaux équipements ou leur jouvence est principalement financé par les contrats des équipes et un apport de la dotation du laboratoire, si besoin.

Points faibles et risques liés au contexte pour les quatre références ci-dessus

Le rayonnement scientifique objectivé par les prix scientifiques et les conférences invitées ne concerne qu'un nombre restreint de membres de l'unité. Pour les équipes « Biothérapie » et « Immunologie », les conférences invitées concernent principalement deux membres seniors.

Durant la période 2017-2022, les contrats ont été nombreux mais près des 2/3 sont d'un montant inférieur à 100 k€. En particulier, les contrats internationaux ont porté sur de petits montants, si l'on excepte la fin d'un contrat européen FP7 (117 k€). Les contrats de l'ANR conclus pendant la période (8) ont presque exclusivement été portés par l'équipe « Vecteurs ». De manière globale, le financement a été très inégal entre les équipes « Vecteur (54 %) », « Biothérapie (32 %) » et « Immunologie (14 %) ». L'équipe « Immunologie » a souffert de son instabilité sur le plan de ressources humaines et de la difficulté de financer les premiers projets au début de la période. Sa capacité à obtenir des financements a récemment augmenté de manière significative avec trois contrats qui débiteront en 2023, mais reste largement centrée sur des contrats provenant d'associations ou de dons.

Le plateau technique « colloïdes » manque de structuration, avec notamment une absence de charte, de fiche de suivi des équipements et de plan de gestion des données. Son budget annuel est trop limité pour permettre de financer son développement. La faiblesse en support technique pour ce plateau technique a été également un frein à sa progression. Cependant, l'arrivée très récente d'un personnel technique suite à une « Noemi » devrait donner un nouveau souffle à ce plateau.

La plateforme « Liopa » est animée techniquement par un seul personnel permanent de l'unité, ce qui limite le développement de cette plateforme. Son budget annuel est limité (15 k€) notamment par un problème de tarification empêchant d'intégrer le coût des personnels intervenant dans les expériences, ce qui constitue une faiblesse pour renouveler le matériel ou recruter du personnel.

Au niveau des équipements lourds, la plus grande difficulté actuelle pour le laboratoire est de remplacer les spectromètres de masse préalablement obtenus grâce à des industriels et des donateurs.

DOMAINE 3 : PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Appréciation sur la production scientifique de l'unité

L'unité a une production scientifique de très bon niveau tant au plan du taux de publications annuelles que de la qualité des journaux ciblés. La proportion de publications issues des projets du laboratoire est en augmentation. Cependant, cette production de très bon niveau international liée aux projets propres des équipes s'avère être, à l'heure actuelle, principalement portée par les deux équipes « Vecteurs » et « Biothérapie ».

- 1/ *La production scientifique de l'unité satisfait à des critères de qualité.*
- 2/ *La production scientifique de l'unité est proportionnée à son potentiel de recherche et correctement répartie entre ses personnels.*
- 3/ *La production scientifique de l'unité respecte les principes de l'intégrité scientifique, de l'éthique et de la science ouverte. Elle est conforme aux directives applicables dans ce domaine.*

Points forts et possibilités liées au contexte pour les trois références ci-dessus

L'unité a publié 203 articles originaux et 29 articles de revues dans des journaux internationaux à comité de lecture durant la période 2017-2022, ce qui correspond à une moyenne de 2,9 articles/ETP/an. Les réalisations de l'unité comprennent des publications dans des revues généralistes et spécialisées à fort retentissement comme, par exemple, Nature Med. (2), Annals Rheum dis, Light, Blood, Sci transl med, Nature Commn., Adv. Drug Delivery Rev., Small, Acta Neuropathol., Plos Med., Theranostics, J. Control Release, etc. Environ 50 % des publications sont portées par des membres de l'unité, indiquant un bon leadership scientifique du laboratoire. Ce leadership est particulièrement marqué dans les domaines des nanoparticules pour l'imagerie et les systèmes innovants de délivrance de médicaments et d'ARNsi.

La très grande majorité des chercheurs et enseignants-chercheurs (19) ont publié entre sept et vingt-et-un articles durant la période indiquant leur bonne implication dans les travaux de recherche. Les personnels d'appui à la recherche permanents et non permanents sont également associés régulièrement aux publications. L'ensemble des doctorants ayant soutenu leur thèse ont eu la possibilité de publier leurs résultats. Le nombre moyen de publications par doctorant est de trois, avec une échelle allant d'un à six. Mis à part un doctorant, ceux-ci ont au moins un article en premier auteur. Ces données soulignent l'engagement des doctorants dans l'activité de production scientifique.

La production scientifique de l'unité respecte les normes d'intégrité de la recherche et de la science ouverte. La traçabilité et la conservation des résultats sont assurées par le cahier électronique labguru ou les cahiers papier de laboratoire selon la préférence des chercheurs. La reproductibilité des données est assurée par la répétition des protocoles. Des normes et des contrôles sont fournis et intégrés dans les expériences pour garantir la fiabilité de celles-ci. Pour les formulations, des plans d'expérience sont réalisés, ce qui permet d'inclure la répétabilité et de s'assurer de la fiabilité des données. Les responsables d'équipe ont suivi des séminaires sur l'intégrité scientifique dispensés par le CNRS et l'Inserm. L'unité utilise le logiciel Compilatio pour vérifier le pourcentage de citations provenant d'autres sources avant publication ou dépôt de thèse. Elle dépose ses publications sur HAL pour permettre le libre accès aux publications (plus de 75 % des articles).

Points faibles et risques liés au contexte pour les trois références ci-dessus

Les articles publiés dans des journaux généralistes de très grande réputation ne représentent que 5 % de la production globale.

Il existe une grande disparité entre les équipes concernant le pourcentage de publications issues des projets de l'équipe. Ce pourcentage est élevé pour l'équipe « Vecteurs (67 %) », bon pour l'équipe « Biothérapie (44 %) », mais faible pour l'équipe « Immunologie (11 %) ».

Le nombre de publications inter-équipes (22) reste limité (10 % de la production globale).

Un nombre significatif d'articles (environ 11 %) sont publiés par des journaux de groupes d'édition qualifiés de « prédateurs » (MDPI, Frontiers).

La gestion des données est limitée par le réseau informatique de la faculté qui ne permet pas d'accéder à un serveur pour l'ensemble du laboratoire.

DOMAINE 4 : INSCRIPTION DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE DANS LA SOCIÉTÉ

Appréciation sur l'inscription des activités de recherche de l'unité dans la société

L'unité présente une remarquable activité de valorisation et de transfert au monde socio-économique fondée sur ses recherches sur la vectorisation de médicaments, les nouvelles méthodes de production et la conception d'agents d'imagerie et de biomarqueurs. Celles-ci ont été soutenues par des financements collaboratifs de l'ANR et de l'Europe, ainsi que par des dispositifs Cifre. Elles ont donné lieu au dépôt de quinze brevets impliquant la moitié des chercheurs de l'unité, la création d'une start-up et la mise en place de deux essais cliniques.

- 1/ L'unité se distingue par la qualité et la quantité de ses interactions avec le monde non-académique.*
- 2/ L'unité développe des produits à destination du monde culturel, économique et social.*
- 3/ L'unité partage ses connaissances avec le grand public et intervient dans des débats de société.*

Points forts et possibilités liées au contexte pour les trois références ci-dessus

L'unité montre une forte activité de valorisation. Elle a établi des collaborations souvent au long terme avec des sociétés telles que Biospace Lab, Specific Polymers, Unither Pharmaceuticals, Delpharm, Alnylam, MSD ou l'incubateur privé Nexbiome qui ont permis de financer des ingénieurs, des post-doctorants ou des doctorants, grâce aux financements collaboratifs de l'ANR (3), de FET Open (1) et des dispositifs Cifre (5). Les projets sont en phase avec les objectifs de l'unité et portent sur la conception de systèmes originaux d'administration de médicaments, de nouvelles méthodes de production ou encore la conception d'agents d'imagerie et de biomarqueurs.

Quinze brevets ont été déposés durant la période et trois autres déposés précédemment ont été étendus à l'international, démontrant ainsi la forte implication de l'unité dans la valorisation de ses recherches. Les chercheurs et PAR qui ont participé à l'invention sont déclarés inventeurs. Sur les 22 chercheurs permanents, onze sont co-inventeurs. Certains des résultats de ces brevets ont été présentés à des entreprises pour tenter d'en obtenir une licence.

L'unité est aussi très active dans le développement de produits à destination du monde socio-économique. Cinq programmes de prématuration ont été issus des projets de recherche de l'unité. Les recherches sur la vectorisation ont contribué à trois d'entre eux. Ainsi, la délivrance locale de cytotoxiques ou d'immunomodulateurs pour limiter la récurrence tumorale a donné lieu à deux brevets et deux projets de maturation. La délivrance orale de siRNA a intéressé l'incubateur Nexbiome qui est en train de signer un accord de licence sur le brevet et un contrat de collaboration suite à un premier contrat de pré-maturation financé par le CNRS. Enfin, le plasmide pFAR, conçu au laboratoire, permet la transfection non virale de différents types de cellules et l'expression à long terme du transgène. Ce travail a fait l'objet d'un programme de maturation financé par CNRS innovation et d'une option de licence. Par ailleurs, une start-up (Imisca) a été créée sur la délivrance d'hydrogels, qui a signé des options de licence sur les deux brevets de l'unité autour des hydrogels. Pour la valorisation de la délivrance per os des ARN, le but ultime de la collaboration avec Nexbiome est la création d'une start-up.

Le transfert vers les patients est également une motivation importante de l'unité. Un premier brevet sur le transfert de plasmide dans l'œil par électroporation a été licencié par la société Eyeevensys et est en essai clinique de phase 2. Les travaux liés à l'identification de cellules étoilées dans les échantillons des patients, ou à l'identification de biomarqueurs de susceptibilité à l'EPO sont très prospectifs pour les patients atteints respectivement, de maladies hépatiques ou d'insuffisance rénale, respiratoire ou cancéreuse. La création de la start-up Imisca a été démarrée pour porter le projet d'administration immunostimulante in situ avec des hydrogels aux patients en thérapie anti-récurrence tumorale.

Enfin, une avancée majeure a été obtenue avec le plasmide pFAR grâce à son électro-transfert pour améliorer l'audition des patients porteurs d'implants cochléaires. L'agence australienne a donné le feu vert à son application aux patients. Jusqu'à présent, quinze patients ont été traités sans effets secondaires et avec des

résultats auditifs très positifs. D'autres applications, telles que le traitement de la DMLA, ont été étudiées dans le cadre du programme européen Target AMD et pourraient également présenter un intérêt futur pour les patients.

Enfin, au travers de leurs activités cliniques, les chefs de service interagissent avec les partenaires non-académiques, les entreprises et les patients. Le membre de l'unité exerçant la fonction de directeur de la « Fondation Maladies Rares », donne de fréquentes interviews et joue un rôle actif entre les groupes de défense des patients et les laboratoires développant des recherches prometteuses sur les maladies rares. Plusieurs membres de l'unité ont été interviewés dans les médias, télévision, radio, presse. Un doctorant a été finaliste du challenge « Ma thèse en 180 secondes », et a été invité par les médias. L'unité participe également aux portes ouvertes de la faculté, à « Pint of science », ou d'autres événements de vulgarisation.

Points faibles et risques liés au contexte pour les trois références ci-dessus

L'activité de valorisation de l'équipe « Immunologie » est en retrait avec seulement deux brevets (ou extension) contre onze pour l'équipe « Vecteurs » et cinq pour l'équipe « Biothérapie ». Le transfert récent de deux membres très actifs en valorisation de l'équipe « Biothérapie » vers l'équipe « Immunologie » devrait améliorer ce point.

ANALYSE DE LA TRAJECTOIRE DE L'UNITÉ

La trajectoire de l'unité s'inscrit dans la continuité de ses activités et de son expertise de longue date dans le domaine de la nanomédecine par le développement de nouveaux outils et agents diagnostiques et thérapeutiques. Ce positionnement rare en France s'appuie sur les compétences présentes dans le laboratoire, dont le spectre s'étend de la chimie analytique à l'immunologie. Il s'appuie également sur une remarquable activité de valorisation, avec dépôts de brevets, des liens forts avec des entreprises et des créations de start-up. Le laboratoire bénéficie, en outre, d'une interface solide avec les hôpitaux et des personnels hospitalo-universitaires, permettant de réaliser des essais cliniques et de connecter au mieux les développements avec les besoins en thérapie et diagnostic. Grâce à ses expertises et son savoir-faire, l'unité a connu des succès importants avec le développement de nanoparticules luminescentes pour l'imagerie in vivo, l'identification de cellules hépatiques stellaires comme biomarqueurs de la fibrose hépatique, la conception de nouveaux vecteurs de médicament à base de nanocristaux, d'hydrogels et de peptides bifonctionnels ainsi que de systèmes de délivrance d'ARN par voie orale et d'un vecteur plasmidique pour de la thérapie génique.

D'autres thématiques comme celles sur les fonctions de l'EPO ou les stratégies thérapeutiques chez la femme enceinte ont été plus en retrait, avec un nombre restreint de publications et des difficultés de financement sur appels d'offres compétitifs. Une des évolutions les plus importantes de ce quinquennat a été la restructuration de l'équipe « Immunologie » qui a accompagné en 2020 le transfert de deux chercheurs de l'équipe « Biothérapie » vers cette équipe. Cette restructuration a permis une réorientation thématique avec l'apport d'un axe sur le développement de nouvelles stratégies en thérapie génique, renforçant la cohérence de cette équipe avec le reste de l'unité.

Dans ce contexte et sur la base de ce socle de résultats acquis, les équipes présentent des projets en cohérence et en continuité avec leurs projets actuels. Nombre de ces développements sont très prometteurs, en se fondant sur une expertise et des résultats solides ainsi que des financements significatifs. Cependant, la trajectoire de l'unité comprend de trop nombreux axes différents, souvent peu reliés entre eux et ciblant un nombre trop important de pathologies, induisant un risque de dispersion des forces, de perte d'efficacité et d'isolement de certains chercheurs.

Des projets inter-équipes sur la production de nanoparticules lipidiques par microfluidique, la production d'un nouveau système de délivrance par imprimé 3D, le développement de systèmes de délivrance pour les cellules hépatiques stellaires, l'impact de la fibrose hépatique sur le microbiote intestinal, et une approche combinant des ultrasons et des vecteurs lipidés en immunothérapie sont proposés pour le nouveau quinquennat, dénotant une volonté réelle des équipes à collaborer sur des projets communs. Plusieurs de ces projets sont financés et ont des étudiants associés, ce qui constitue un atout fort. L'organisation et le mode de fonctionnement de l'unité devraient permettre de développer la plupart des projets planifiés et poursuivre ainsi sa trajectoire. Les succès à des appels d'offre compétitifs des trois équipes en 2023 sont de bon augure pour se donner plus de moyens et embaucher plus de personnels pour mener à bien les projets.

Les travaux de réfection des bâtiments avec des phases de déménagement perturberont certainement la cinétique de réalisation de certains projets. Cependant, ils devraient à terme fournir à l'unité un cadre de recherche plus conforme avec les standards actuels et contribuer ainsi à la sécurité et au bien-être des personnels.

RECOMMANDATIONS À L'UNITÉ

Recommandations concernant le domaine 1 : Profil, ressources et organisation de l'unité

Afin d'anticiper les départs à la retraite à venir, le comité recommande de mettre en place une stratégie pour recruter des chargés de recherche et des enseignants-chercheurs. Cette stratégie passe notamment par le recrutement d'un nombre plus important de post-doctorants, dont les plus prometteurs pourront être incités à passer les concours.

Le comité recommande à l'unité un effort de focalisation avec un regroupement des forces sur les sujets les plus porteurs et mieux soutenus, qui serait de nature à permettre à l'unité de renforcer son excellence.

Le comité incite l'équipe dirigeante à suivre et soutenir les projets inter-équipes afin de renforcer à long terme la cohésion scientifique de l'unité.

Le comité encourage l'unité à mener une politique plus ambitieuse pour accroître ses ressources propres, notamment à l'international.

Le comité encourage l'unité à poursuivre sa politique très active en valorisation, qui constitue une source de financements importante et participe à sa spécificité.

Recommandations concernant le domaine 2 : Attractivité

Le comité encourage l'unité à faire émerger de plus jeunes chercheurs et faciliter leur évolution, afin in fine d'accroître le nombre de chercheurs visibles à l'international.

Le comité recommande à l'unité et notamment aux équipes « Biothérapies » et « Immunologie » d'être plus ambitieuse dans l'activité de réponse aux appels à projets compétitifs à l'ANR et à l'Europe.

Pour rendre le plateau technique « colloïdes » plus efficace et visible, le comité incite l'unité à le doter de règles de fonctionnement et de gestion en vigueur sur les plateformes labellisées.

La plateforme d'imagerie « Liopa » est encouragée à poursuivre ses efforts pour avoir un mode de facturation, qui lui permette d'assurer des revenus plus importants, qui seront garants de sa pérennité et de son développement.

Recommandations concernant le domaine 3 : Production scientifique

Le comité recommande notamment aux équipes « Biothérapie » et « Immunologie » de valoriser leurs résultats déjà obtenus et d'accroître la proportion de publications liées à leurs propres thématiques de recherche.

L'unité est encouragée à être plus ambitieuse dans sa politique de publications, en visant davantage des journaux à très forte audience et en réduisant le nombre de publications dans des groupes d'édition faisant débat (revues prédatrices).

Le comité recommande à l'unité d'augmenter significativement le nombre de publications inter-équipes. Cet objectif pourra être atteint en poursuivant une politique d'incitation aux projets inter-équipes au travers d'étudiants travaillant à l'interface entre deux équipes et la mise en place de financements sur le récurrent pour générer de tels projets.

Recommandations concernant le domaine 4 : Inscription des activités de recherche dans la société

Le comité recommande à l'unité de poursuivre ses efforts pour conserver son niveau d'excellence en valorisation.

L'unité est encouragée à garder un équilibre entre ses financements académiques et privés.

ÉVALUATION PAR ÉQUIPE

Équipe 1 : Vecteurs pour l'Imagerie et le Ciblage Thérapeutique (Vector)

Nom de la responsable : Mme Nathalie Mignet

THÉMATIQUES DE L'ÉQUIPE

Dans une approche fortement interdisciplinaire, l'équipe effectue des activités de recherche selon quatre thèmes principaux concernant le développement : (i) de nanoparticules possédant une luminescence persistante, (ii) de systèmes de délivrance innovants (hydrogels thermosensibles, nanogels, nanocristaux), (iii) de nouvelles stratégies pour la délivrance de médicaments à travers le placenta et (iv) de nouvelles méthodes pour la pré-formulation, la production et la caractérisation de nanoparticules.

PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

L'équipe a répondu en partie aux recommandations de la précédente évaluation.

La qualité des publications a été améliorée et l'équipe présente désormais 93 % de ces publications dans des journaux internationaux de bonne audience. Cependant, il existe toujours une certaine hétérogénéité dans le taux de production scientifique entre les différents personnels qui se consacrent à la recherche.

Le développement de travaux communs avec les autres équipes de l'unité a augmenté mais, malgré les expertises complémentaires, la synergie reste toutefois faible (15 % du nombre total de publications de l'équipe).

EFFECTIFS DE L'ÉQUIPE : en personnes physiques au 31/12/2022

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	4
Maitres de conférences et assimilés	5
Directeurs de recherche et assimilés	2
Chargés de recherche et assimilés	0
Personnels d'appui à la recherche	2
Sous-total personnels permanents en activité	13
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	1
Personnels d'appui non permanents	0
Post-doctorants	1
Doctorants	10
Sous-total personnels non permanents en activité	12
Total personnels	25

ÉVALUATION

Appréciation générale sur l'équipe

L'équipe interdisciplinaire est reconnue dans la conception de systèmes de délivrance innovants et de sondes d'imagerie mettant en jeu des nanoparticules luminescentes. La production scientifique est excellente, mais reste hétérogène entre ses différents membres.

La visibilité scientifique est excellente au niveau national et international notamment pour certains membres. L'équipe s'assure un bon niveau de financement avec 65 % de fonds propres. Elle réalise un effort de valorisation important avec le dépôt de onze brevets dont deux licenciés et la création d'une start-up sur la mise au point d'hydrogels comme système de délivrance de médicaments (Imisca).

Points forts et possibilités liées au contexte

L'équipe montre une expertise interdisciplinaire (chimie, analyse, formulation et bio-imagerie) internationalement reconnue dans la conception de systèmes de délivrance pour la thérapie et de sondes d'imagerie à base de nanoparticules pour le diagnostic in vitro ou pour l'imagerie in vivo. Celle-ci se concrétise par une production scientifique excellente avec 98 publications, quatorze chapitres d'ouvrage, seize revues et cinq éditoriaux. 93 % de celles-ci sont parues dans des journaux de forte audience (Int. J. Pharm., Nanoscale, Nanomedicine, Pharmaceuticals, J. Control Release, ACS Appl. Mater. Interf., etc.), 67 % ont un membre de l'équipe en 1^{ère} ou dernière position, 58 % reflètent des collaborations nationales, 23 % à l'international et 19 % sont issus d'une collaboration au sein de la faculté.

L'équipe a globalement une très bonne visibilité, y compris au niveau international avec notamment dix-sept invitations dans des congrès internationaux (European Nanomed Meeting, Nanomed EMJMD Workshops, etc.), 46 présentations orales dont douze à l'international (European conference on pharmaceuticals, International conference on pharmaceutical chemistry, etc.). L'équipe a été impliquée dans le GDR2037-AIM (agents d'imagerie moléculaires) en tant que coordinatrice du « WP Nanoparticulaire contrast agents », et fait partie du comité de pilotage « WP1 - Agents d'imagerie » du France Life Imaging (FLI).

L'équipe s'assure un bon ressourcement externe avec environ 65 % de fonds propres permettant le recrutement de post-doctorants, de doctorants et d'étudiants de master et le financement, en partie, d'équipements. Les dotations des tutelles permettent, quant à elles, la prise en charge du fonctionnement général. Durant la période, de nombreux financements ont été obtenus au niveau national grâce à six projets soutenus par l'ANR (dont cinq en tant que porteur), un projet FLI (porteur), un projet région, un projet idex Paris Cité (porteur), un projet CNRS MITI (participant) et, au niveau international, un projet FET Open (participant), un IEA (Tchéquie) et deux projets PHC (Orchid et Protea).

Le développement de nouveaux systèmes de délivrance s'appuie sur des relations fortes avec l'industrie matérialisées par la mise en place de trois dispositifs Cifre avec Unither et un projet Inserm-Pfizer. Deux projets de maturation avec la Satt ont été lancés et une start-up (Imisca) a été créée. L'équipe a déposé onze brevets sur les treize de l'unité durant la période.

Plusieurs membres de l'équipe sont fortement impliqués dans des sociétés savantes (SFNano fondée et présidée par la directrice d'unité entre 2016 et 2020, vice-présidence de la société française des sciences et techniques pharmaceutiques), dans des sections du CNU, dans l'organisation du master 2 NanoMed (Erasmus Mundus), et dans la gouvernance de la faculté et de l'université (trois membres au conseil scientifique de l'UFR et un au conseil d'UFR).

L'équipe a participé à plusieurs évènements de vulgarisation pendant la période (Pint of Science event in Paris en 2019, Big Bang Santé le Figaro en 2018, France Culture, etc.).

Points faibles et risques liés au contexte

Les thèmes de l'équipe sont très diversifiés et certains (comme le développement de nouvelles stratégies pour la délivrance de médicaments à travers le placenta) ne sont pas soutenus par des financements sur appel à projets. Le volume de publications est ainsi plus en retrait pour ces thématiques. Le risque est donc que ces thématiques ne puissent pas, à terme, être développées à la hauteur espérée.

Tous les membres de l'équipe ne contribuent pas de la même manière (c'est-à-dire en position stratégique) dans les publications.

Les financements internationaux ne représentent que 5 % du budget total.

Les collaborations avec les autres équipes de l'unité sont plus importantes par rapport à la précédente évaluation mais restent encore limitées (15 % du nombre total de publications de l'équipe).

Analyse de la trajectoire de l'équipe

La trajectoire de l'équipe s'inscrit dans la continuité des savoir-faire de l'équipe, à savoir la conception de nanoparticules pour l'imagerie et la délivrance d'actifs. Les projets principaux concernent le développement de vecteurs (nanocristaux, hydrogels) pour les biomolécules (peptides, fragments d'anticorps, acides nucléiques) et de nanoparticules décorées d'anticorps ou d'aptamères. Leur production se fera par des moyens de production innovants (microfluidique), en appliquant de nouvelles approches d'optimisation (quality by design, machine learning) et avec une caractérisation fine intégrée (quantification d'anticorps monoclonaux).

Bien que l'innovation au niveau de la vectorisation reste un fil conducteur de l'ensemble des projets présentés, la trajectoire comprend de nombreux axes différents, avec un risque de dispersion important. Les projets autour de la thérapie périnatale (passage du placenta, aphérèse plasmatique) semblent plus isolés et plus spéculatifs. En particulier pour le projet aphérèse, le lien avec le thème vectorisation n'est pas clairement visible.

RECOMMANDATIONS À L'ÉQUIPE

Le comité incite l'équipe à recentrer ses activités sur les thèmes principaux ayant une reconnaissance établie par les publications, les citations et la réussite aux appels à projets. Cette reconnaissance devrait permettre l'obtention de davantage de financements internationaux.

Le comité encourage l'équipe à développer des collaborations internationales.

Le comité recommande de développer davantage de collaborations avec les autres équipes de l'unité en trouvant des thèmes d'intérêt commun.

Le comité encourage l'équipe à poursuivre sur la dynamique très positive en matière de qualité des publications.

La participation de tous les membres dans les publications en bonne position est à renforcer.

L'équipe doit mettre en place une politique plus proactive pour attirer des chercheurs des ONR par concours, par exemple en recrutant des post-doctorants.

Il faut également encourager les chercheurs à passer leur HDR et inciter tous les membres à assister à des congrès internationaux.

Équipe 2 :

Biothérapies par Vectorisation d'Acides Nucléiques

Nom de la responsable : Mme Virginie Escriou

THÉMATIQUES DE L'ÉQUIPE

L'équipe développe son activité selon trois axes principaux. Le premier concerne la mise en place de stratégies innovantes pour l'administration d'acides nucléiques (siRNA, ARN et ADN) grâce à l'utilisation de nanoparticules lipidiques ou l'électroporation de plasmides. Un second thème a trait à l'évaluation pharmacologique de nouvelles stratégies thérapeutiques, principalement dans le domaine de la fibrose hépatique mais également de maladies inflammatoires et du cancer. Le dernier axe mis en place récemment repose sur le développement de peptides bifonctionnels capables de pénétrer spécifiquement dans les cellules tumorales et de bloquer leur prolifération.

PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Les recommandations de la précédente évaluation ont été suivies.

L'équipe a développé deux modèles biologiques, l'un de fibrose hépatique et l'autre de colite ulcéreuse. Ceci a permis de renforcer l'expertise de ses membres et d'améliorer le pourcentage de publications en tant qu'auteur principal (23 % pour la période 2017-2019 à 55 % pour la période 2020-2022).

La qualité des journaux a aussi été améliorée avec, par exemple, des publications dans des journaux de bonne audience comme J. Control. Release, Angiogenesis ou Sci. Transl. Med.

Le développement translationnel et clinique a été pris en compte avec notamment l'utilisation de vecteurs d'ARN dans le modèle de colite ulcéreuse montrant l'efficacité des siRNA administrés par voie orale sous forme de comprimés mais aussi sur le nouveau thème des peptides bifonctionnels. Ces développements ont donné lieu au dépôt de cinq brevets et deux options de licence, à une étude clinique en phase II avec Eyevensys, et la signature de deux contrats avec des sociétés (MSD et Nexbiome) et de trois contrats de (pré)maturation avec la Satt. Le potentiel clinique du modèle de fibrose reste à définir mais une collaboration a été établie pour explorer le lien entre l'hypertrophie des cellules stellaires et l'état fibrotique des patients.

Les collaborations ont été développées et se traduisent par 60 % de publications avec des partenaires extérieurs.

EFFECTIFS DE L'ÉQUIPE : en personnes physiques au 31/12/2022

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	2
Maitres de conférences et assimilés	2
Directeurs de recherche et assimilés	2
Chargés de recherche et assimilés	1
Personnels d'appui à la recherche	1
Sous-total personnels permanents en activité	8
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	4
Personnels d'appui non permanents	0
Post-doctorants	0
Doctorants	4
Sous-total personnels non permanents en activité	8
Total personnels	16

ÉVALUATION

Appréciation générale sur l'équipe

L'équipe présente une expertise forte dans la conception de systèmes d'administration de thérapies géniques (notamment avec la délivrance orale d'ARN qui représente une première mondiale), de peptides antitumoraux et dans leur évaluation biologique grâce à ses propres modèles précliniques. Le transfert technologique et clinique de sa recherche est excellent tout comme sa production scientifique.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'équipe a développé une expertise dans l'optimisation de systèmes d'administration de siRNA y compris par voie orale, l'immunisation génique par électroporation de l'ADN et la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques hépatiques avec la mise au point de modèles animaux et thérapeutiques associées.

La production scientifique est excellente avec 72 articles scientifiques dont quelques-uns dans des journaux faisant référence dans le domaine (J. Control. Release, Sci. Transl. Med., Angiogenesis, Sci. Rep.), huit articles de synthèse et neuf chapitres d'ouvrage durant la période, soit une moyenne de 1,5 article/ETP/an. 55 % des publications sont le fruit de collaborations internationales. À cela s'ajoute une trentaine de publications, cinq revues et neuf chapitres d'ouvrage sur les activités en recherche clinique de l'équipe.

Le rayonnement de l'équipe est très bon : ses membres donnent régulièrement des conférences invitées (quinze dont treize à l'international) ou des séminaires (par exemple à la faculté de pharmacie de Hradec Kralove en République Tchèque ou à la School of medical sciences de Sydney en Australie). L'expertise des membres de l'équipe est sollicitée par des sociétés savantes et des instances nationales (CoNRS section 28, conseil scientifique du Téléthon, agence nationale de sécurité du médicament, new francophone society of Atherosclerosis, etc.) ou internationales (Commission européenne, medicine and life sciences division of the european academy of sciences).

L'équipe compte plusieurs prix et reconnaissances scientifiques (Emilia Valori award of the academy of sciences, direction de la fondation pour la coopération scientifique sur les maladies rares, chef de la division médecine et sciences de la vie de l'académie européenne des sciences EURASC).

L'équipe est proactive en matière d'AAP. Elle a coordonné deux projets internationaux (Capes-Cofecub Narni, Neuway Pharma) et a été partenaire d'un projet européen FP7 (Target AMD). Au niveau national, elle a bénéficié d'un financement de l'ANR JCJC (projet Fibrother) et de deux autres en tant que partenaire (projets Park-Pep et Nintermal). En local, un projet Émergence de l'index université Paris Cité a été obtenu.

L'équipe est efficace dans la protection et la valorisation de sa recherche avec deux brevets déposés, trois extensions et deux licences accordées à des sociétés. L'une porte sur l'électroporation de l'ADN (avec la société Eyevensys) avec un essai clinique en phase 2. La seconde concerne la délivrance d'ARN par voie orale sous forme de tablettes. L'équipe a conclu des contrats de recherche avec l'industrie (Nexbiome, MSD), trois contrats de prématuration et deux de maturation.

L'équipe est impliquée dans la formation à et par la recherche avec la direction de dix doctorants, deux post-doctorants, quatre attachés temporaires de recherche (Ater) et de nombreux stagiaires. Tous les titulaires de l'HDR de l'équipe ont eu au moins une thèse en direction ou en codirection durant la période.

Points faibles et risques liés au contexte

Durant la période évaluée, le taux de succès aux appels à projets nationaux a été relativement modeste pour une équipe de cette envergure avec un seul projet ANR en tant que porteur (JCJC) et deux en tant que partenaire.

Avec la fin des projets internationaux en 2018 (Capes-Cofecub et FP7) et 2021 (Neuway Pharma), le budget de l'équipe repose majoritairement sur des contrats de maturation ou de collaboration industrielle. La diminution des sources de financement académique peut ainsi engendrer un déséquilibre entre recherche amont et appliquée.

La diversité des cibles biologiques abordées tant dans le domaine de la vectorisation des siRNA que des peptides pénétrants-interférants constitue un risque de dispersion.

Les interactions internes au sein de l'équipe ne sont pas suffisamment développées (75 % de publications ne comportent qu'un seul permanent de l'équipe).

L'équipe pourrait voir son rayonnement affecté par le départ de deux de ses membres vers l'équipe « Immunologie » ainsi qu'avec une pyramide des âges non favorable.

Le comité note un certain déséquilibre quant au nombre moyen de publications par doctorant au sein de l'équipe (quatre étudiants avec une seule publication, un étudiant avec quatre articles, un étudiant avec cinq articles).

L'équipe montre peu d'activités de diffusion de la culture scientifique auprès du grand public.

Analyse de la trajectoire de l'équipe

L'équipe a connu des modifications importantes au cours de la période 2018-2022.

D'une part, deux membres, ayant développé la technologie du plasmide pFar4 faisant actuellement l'objet d'un essai clinique prometteur et d'un second à venir, ont quitté l'équipe pour rejoindre l'équipe « Immunologie ». D'autre part, l'équipe s'est enrichie, grâce à l'arrivée d'une chercheuse Inserm, et du lancement d'une nouvelle thématique au fort potentiel autour de la conception de peptides bifonctionnels contre la prolifération des cellules tumorales.

La trajectoire de l'équipe qui s'intitulera désormais « Thérapies par vectorisation d'acides nucléiques et de peptides interférents » s'inscrit dans la continuité en proposant une série de projets autour des diverses compétences et qui concernent l'utilisation de vecteurs de siRNA pour l'administration orale, l'étude des cellules stellaires hypertrophiées dans la fibrose hépatique, l'immunisation génétique par voie buccale, l'immunisation génétique multi-épitopes antiparasitaire et les peptides bifonctionnels contre le cancer du foie, la maladie de Parkinson et les maladies métaboliques.

Des interactions avec les deux autres équipes de l'unité sont déjà en cours sur la conception de vecteurs par impression 3D, d'autres glycosylés ciblant les cellules étoilées hépatiques ou encore l'impact de la fibrose du foie sur le microbiote intestinal.

Un nouvel enseignant-chercheur en biochimie viendra renforcer les effectifs au début du prochain contrat.

L'équipe est ainsi dans d'excellentes dispositions pour aborder les prochaines années. Elle devra cependant poursuivre ses efforts pour équilibrer ses sources de financement entre recherche amont et appliquée. Un recentrage autour d'un nombre plus restreint de cibles biologiques lui apporterait également une meilleure visibilité notamment sur la thématique des peptides.

RECOMMANDATIONS À L'ÉQUIPE

Le comité incite l'équipe à mettre en place une politique de recrutement de post-doctorants pour lui donner des opportunités à présenter des candidats aux concours CNRS ou Inserm.

Le comité recommande à l'équipe de recentrer ses activités autour de sa problématique fédératrice du foie en favorisant notamment les interactions internes.

Le comité encourage l'équipe à veiller à la bonne intégration du nouvel enseignant-chercheur en biochimie dans la problématique scientifique de l'équipe.

Le comité incite l'équipe à poursuivre ses efforts dans la quête de financements collaboratifs publics (nationaux et internationaux) afin de maintenir un bon équilibre entre recherche amont et appliquée.

Équipe 3 : Dynamique de l'Hématopoïèse : Aspects Fondamentaux et Translationnels de la Modulation par les Cytokines
 Nom de la responsable : Mme Salima Hacein-Bey-Abina

THÉMATIQUES DE L'ÉQUIPE

L'équipe développe deux thématiques.

La première concerne l'impact de l'érythropoïétine (EPO) sur les plaquettes, les cellules B, la croissance tumorale, l'immunité intestinale. L'équipe a découvert une nouvelle voie de production des plaquettes, des conséquences sur la programmation des cellules pré-B, une suppression de la réponse lymphocytaire T anti-tumorale.

La seconde concerne le développement d'un nouveau gène vecteur plasmidique, pFAR4, sans gène de résistance aux antibiotiques. L'équipe a développé la technologie, avec des résultats précliniques très prometteurs pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge et les troubles de l'audition. Deux essais cliniques de phase I/II sont en cours.

PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

L'équipe a répondu en partie aux recommandations de la précédente évaluation.

L'équipe a fait un effort pour créer plus de liens avec les deux autres équipes de l'unité. Deux chercheurs de l'équipe 2 ont rejoint l'équipe 3 en 2020 pour renforcer l'expertise en thérapie génique en adéquation avec les thématiques développées au sein des deux autres équipes. Des publications récentes illustrent les liens avec les autres équipes (J. Control Release, 2022 ; Nanoscale, 2022 ; Explor.Target Antitumor Ther., 2022).

Concernant le recrutement de doctorants et de post-doctorants, le nombre reste moyen avec actuellement trois doctorants dans l'équipe (représentant environ 12 % de l'effectif global de doctorants dans l'unité) et un autre étudiant a soutenu sa thèse en 2021. L'équipe n'a pas recruté de post-doctorant durant la période.

L'encouragement à soutenir l'HDR n'a pas été suivi d'effet.

De même peu de précisions ont été données concernant le rôle des différents membres de l'équipe dans les différents éléments du projet : seul le rôle de certains membres de l'équipe est indiqué.

EFFECTIFS DE L'ÉQUIPE : en personnes physiques au 31/12/2022

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	1
Maitres de conférences et assimilés	4
Directeurs de recherche et assimilés	1
Chargés de recherche et assimilés	0
Personnels d'appui à la recherche	2
Sous-total personnels permanents en activité	8
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	1
Personnels d'appui non permanents	1
Post-doctorants	0
Doctorants	2
Sous-total personnels non permanents en activité	4
Total personnels	12

ÉVALUATION

Appréciation générale sur l'équipe

L'équipe a connu des évolutions thématiques au cours des dernières années qui expliquent une production scientifique en retrait. L'arrivée récente de deux chercheurs avec le développement prometteur d'une nouvelle thérapie génique renforce la cohérence des travaux de l'équipe avec les thématiques de l'unité.

Cette nouvelle configuration et la valorisation des résultats obtenus durant la période contribueront à améliorer la production scientifique et représentent de nouvelles opportunités pour un ressourcement accru.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'équipe développe deux axes de recherche. Le premier axe historique concerne le rôle de l'EPO sur les cellules non érythroïdes et son impact potentiel pour les patients de mauvais pronostic dont ceux atteints de cancers. Un chercheur recruté en 2020 va renforcer cet axe en développant des études sur l'influence de l'EPO sur l'axe digestif. L'axe 2 concerne l'étude d'un nouveau vecteur génétique non viral, pFAR4, thématique apportée au sein de l'équipe par deux chercheurs arrivés de l'équipe 2.

Un effort substantiel a été fait pour collaborer et publier avec les équipes 1 et 2 de l'unité avec onze publications communes en trois ans.

Un point remarquable est l'ouverture clinique de la thérapie génique utilisant le plasmide pFAR4, notamment avec des résultats prometteurs obtenus pour le traitement de la surdité (étude réalisée sur une cohorte de patients en Australie), qui illustrent quinze années de recherches antérieures.

La visibilité internationale de deux chercheurs de l'équipe est très bonne avec notamment 21 communications invitées, dont onze à l'international.

L'assise financière est maintenue grâce à plusieurs sources de financements. L'équipe a obtenu, en dehors des dotations des tutelles, plusieurs financements de fondations (Fondation Bristol Myers Squibb, Fondation Aderpp, Ligue contre le cancer, Gefluc) et un financement de l'AFM Téléthon (équipe partenaire, projet Micelles).

La valorisation de la recherche est à souligner avec notamment le dépôt de deux brevets (production de plasmide sans gène de résistance, nouvelle application de nanoparticules luminescentes en collaboration avec l'équipe 1) et l'obtention d'un financement de pré-maturation pour l'optimisation de la technologie pFAR4 (CNRS Innovation). L'équipe a aussi établi des collaborations avec des sociétés telles que Alnylam, MSD ou Astra-Zeneca qui ont permis de financer des projets de développement de biomarqueurs.

Les étudiants de master et de doctorat sont bien encadrés et bénéficient notamment de l'investissement de membres de l'équipe dans le master « biothérapie moléculaire et cellulaire » et de l'immersion systématique et supervisée dans le congrès de l'« European Society of Gene and Cell Therapy ».

Plusieurs membres de l'équipe sont impliqués dans des sociétés savantes et des instances nationales (CNU section 82, conseil scientifique de l'AFM, conseil scientifique pour la fédération d'immunologie des hospices civils de Lyon, membre expert au « groupe d'étude d'auto-immunité ») ainsi que dans l'enseignement (master international « Biomedical engineering »). Leur expertise est également sollicitée pour l'évaluation de projet de recherche (European Society of Gene and Cell Therapy, DIM « Bioconvergence pour la santé », agences pour la recherche de Suisse, Belgique, Tchécoslovaquie).

Plusieurs chercheurs de l'équipe participent à des manifestations publiques et éducatives pour la science en intervenant dans des communications « grand public » (film TV news, article dans Le monde, Conférence Sarstedt), avec la publication d'ouvrages et la réalisation de cours (Immunologie fondamentale et immunopathologie).

Points faibles et risques liés au contexte

La moyenne d'âge de l'équipe est élevée et pourrait constituer un risque pour les prochaines années.

L'équipe a une charge importante dans les activités d'enseignement avec notamment des services qui dépassent les 192 h / an ainsi que dans les activités hospitalières. Compte tenu du fait que plusieurs membres

de l'équipe sont impliqués dans des activités hospitalières, les implications précises dans les projets de recherche de chaque membre de l'équipe sont peu visibles. Ce point avait déjà été évoqué lors de l'évaluation précédente.

Le comité n'a pas perçu les interactions possibles entre l'axe originel de l'équipe sur l'étude de l'EPO et le nouvel axe concernant la thérapie génique apporté par les deux chercheurs arrivants.

La production scientifique est relativement faible avec 55 publications, cinq revues (dont deux francophones) et trois chapitres de livre. Dans ces publications, seulement 13 % ont un membre de l'équipe en 1^{er} ou dernier auteur. Durant les six dernières années, seules six publications sont directement pilotées par les seniors de l'équipe (dernier auteur) et, de 2017 à 2019, aucun article n'a été signé en tant que premier ou dernier auteur.

Le ratio de publication est très hétérogène au sein de l'équipe.

La production scientifique des doctorants reste modérée que ce soit en matière de publication, présentation orale ou par poster.

Le nombre d'HDR au sein de l'équipe n'a pas varié (hors arrivée des deux personnels de l'équipe 2) ce qui peut expliquer le nombre de thèses relativement modéré menées au sein de l'équipe.

La visibilité internationale semble être portée essentiellement par deux chercheurs.

Le soutien financier de l'équipe résultant d'AAP compétitifs (de type ANR par exemple) reste limité.

Analyse de la trajectoire de l'équipe

L'équipe renommée pour le futur « Immunology and Biotherapy » a connu une évolution thématique au cours des dernières années. Ainsi, il y a maintenant deux axes de recherche (rôle de l'EPO et développement d'un nouveau vecteur). Les différents projets s'intègrent dans la réponse à des défis sociétaux majeurs et dans la valorisation et le transfert clinique de technologies. Les différents projets proposés sont novateurs pour la recherche clinique et ambitieux (particulièrement l'axe 2).

Concernant l'axe 1 de recherche, l'équipe souhaite poursuivre ses investigations sur l'EPO en conservant uniquement le nouveau volet sur l'axe intestin-microbiote. L'influence de l'EPO sur l'axe digestif permettra peut-être de mieux comprendre le rôle de l'EPO dans l'immunosuppression des tumeurs.

Concernant l'axe 2, l'équipe va poursuivre le développement et les applications du vecteur pFAR4, avec des essais cliniques à l'échelle internationale.

L'équipe a par ailleurs obtenu un financement de l'AFM Telethon, pour développer l'administration de molécules thérapeutiques à la surface oculaire, par le biais de vésicules d'origine extra-cellulaire (exosomes).

L'équipe travaille sur des CAR de troisième génération et sur la possibilité d'utiliser le plasmide pFAR pour optimiser les constructions CAR, dans différentes indications. Ce projet va mobiliser l'expertise de l'ensemble de l'équipe ainsi que d'autres chercheurs de l'unité.

Ainsi, l'axe 2 bénéficie de plusieurs collaborations nationales et internationales qui sont des points forts de l'équipe. Le développement d'un projet intra-équipe, avec des financements et un support RH validés, est également un élément fort. Ce projet devrait permettre d'augmenter la dynamique interne de l'équipe.

Les objectifs visés sont bien décrits, cependant, il semble important d'envisager un recrutement d'étudiants et de post-doctorants afin de pouvoir réaliser ces projets de recherche d'envergure. La participation de certains chercheurs de l'équipe aux différents projets n'est pas claire.

RECOMMANDATIONS À L'ÉQUIPE

Le comité encourage l'équipe à développer les projets prometteurs de l'axe thérapie génique. Il est important de veiller à conserver des échanges entre les chercheurs des deux axes afin que le personnel de recherche de l'axe 1 ne soit pas isolé.

Le comité encourage à répondre aux AAP notamment pour renforcer le recrutement de doctorants et de post-doctorants.

Le comité recommande à l'équipe d'améliorer la production scientifique avec une augmentation du nombre de publications portées par les membres de l'équipe en tant que premiers ou derniers auteurs.

Comme demandé lors de l'évaluation précédente, une augmentation du nombre d'HDR devrait accroître les possibilités pour l'encadrement d'étudiants.

DÉROULEMENT DES ENTRETIENS

DATES

Début : 23 novembre 2023 à 9h00

Fin : 24 novembre 2023 à 17h30

Entretiens réalisés en distanciel

PROGRAMME DES ENTRETIENS

Jeudi 23 novembre

09:00	09:15	Mise en place de la visioconférence : lien public
09:15	09:30	Présentation du comité Hcéres
09:30	10:15	Présentation de l'équipe de direction : bilan et trajectoire
10:15	11:15	Questions à l'équipe de direction
11:15	11:30	Pause
11:30	12:00	Présentation de l'équipe « Vector »
12:00	12:30	Questions
12:30	13:30	Pause déjeuner
13:30	13:45	Débriefing à huis clos du comité d'experts et conseiller scientifique du Hcéres
13:45	14:00	Mise en place de la visioconférence : lien public
14:00	14:30	Présentation de l'équipe « BioTherapy »
14:30	15:00	Questions
15:00	15:15	Pause
15:15	15:45	Présentation de l'équipe « Immunology »
15:45	16:15	Questions
16:15	16:30	Pause
16:30	16:45	Discussions avec plateau technique « caractérisation des colloïdes »
16:45	17:00	Discussions avec plateforme « imagerie du petit animal »
17:00	18:00	Débriefing à huis clos du comité d'experts et conseiller scientifique du Hcéres

Vendredi 24 novembre

08:45	09:00	Mise en place de la visioconférence : liens privés Hcéres
09:00	09:30	Entretien à huis clos avec les chercheurs et enseignants-chercheurs sans les responsables d'équipe et la direction
09:40	10:10	Entretien à huis clos avec les personnels d'appui à la recherche
10:20	10:50	Entretien à huis clos avec les doctorants et post-doctorants
10:50	11:15	Débriefing à huis clos du comité d'experts et conseiller scientifique du Hcéres
11:15	11:45	Réunion avec les tutelles
11:45	12:15	Entretien avec le comité de direction
12:15	13:30	Arrêt visioconférence
13:30	17:30	Réunion à huis clos du comité d'experts et conseiller scientifique du Hcéres

OBSERVATIONS GÉNÉRALES DES TUTELLES

Le Président

Paris, le 5 février 2024

HCERES
2 rue Albert Einstein
75013 Paris

Objet : Rapport d'évaluation de l'unité DER-PUR250024204 - UTCBS - Unité de technologies chimiques et biologiques pour la santé.

Madame, Monsieur

L'Université Paris Cité (UPCité) a pris connaissance du rapport d'évaluation de l'Unité de Recherche **DER-PUR250024204 - UTCBS - Unité de technologies chimiques et biologiques pour la santé.**

Ce rapport a été lu avec attention par la direction de l'unité, de la part de laquelle vous trouverez ci-joint la liste des erreurs factuelles à corriger ainsi qu'un courrier, le vice-doyen Recherche et le doyen de la Faculté de Santé d'UPCité, qui signalent l'omission de la représentation de notre université (cf courrier joint), par la vice-présidente Recherche d'UPCité, et par moi-même.

Présidence

Référence

Pr/DGDRIVE/2023

Affaire suivie par

Christine Debydeal -
DGDRIVE

Adresse

85 boulevard St-Germain
75006 - Paris

Je souhaite m'associer à la remarque du doyen de la Faculté de Santé, qui fait état, page 3 (section REPRÉSENTANT(S) DES ÉTABLISSEMENTS ET ORGANISMES TUTELLES DE L'UNITÉ DE RECHERCHE) du rapport provisoire, de l'absence d'un certain nombre de représentants de l'Université Paris Cité. Je vous remercie de bien vouloir corriger cette importante omission dans la version définitive publique du rapport.

Je n'ai pas d'autres observations d'ordre général à apporter.

www.u-paris.fr

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

Édouard Kaminski



Equipe Décanale

Doyen de la Faculté

Pr Matthieu Resche-Rigon
matthieu.resche-rigon@u-paris.fr

Vice-doyen Recherche

Pr Michel Vidal
michel.vidal@u-paris.fr

Vice-doyen Formation

Pr Alain Cariou
alain.cariou@u-paris.fr
alain.cariou@aphp.fr

Vice-doyen Stratégie

Pr Franck Rümmele
frank.ruemmele@u-paris.fr
frank.ruemmele@aphp.fr

Vice-doyenne Finances

Dr Julia Bosco
julia.bosco@u-paris.fr

Vice-Doyenne Ressources Humaines

Pr Marie-Christine Lallemand
marie-christine.lallemand@u-paris.fr

Vice-doyen Relations internationales

Pr Alexandre Mebazaa
alexandre.mebazaa@u-paris.fr
alexandre.mebazaa@aphp.fr

Vice-doyenne déléguée PASS et

mineure Accès santé et L.AS

Dr Sylvie Robin
sylvie.robin@u-paris.fr

Vice-doyenne Étudiante

Mathilde Ould Messaoud
mathilde.ould-messaoud@etu.u-paris.fr

Assistante Equipe décanale et secrétaire des instances

Sylviane Vareilles
sylviane.vareilles@u-paris.fr
Tel : +33 157279533

Direction Générale Déléguée

Directrice Générale Déléguée

Christelle Colnee
christelle.colnee@u-paris.fr

Directrice Générale Déléguée Adjointe

Eva Tsalpatouros
eva.tsalpatouros@u-paris.fr

Assistante Direction Générale Déléguée

Natacha Galpin
natacha.galpin@u-paris.fr
Tel : +33 157278939

Objet : Retour de la Faculté de Santé sur le rapport provisoire le rapport d'évaluation de l'unité UTCBS - Unité de technologies chimiques et biologiques pour la santé - D2025-EV-0755976N- DER-ER-DER-PUR250024204-ST4-UTCBS-RT (002)

Paris, le 31 janvier 2024

Chères et chers Collègues,

Concernant le rapport provisoire d'évaluation de l'unité UTCBS - Unité de technologies chimiques et biologiques pour la santé, une erreur importante est à noter.

Page 3 du rapport, des personnes membres de la représentation d'Université Paris Cité ont été omises. Ainsi, il convient d'ajouter :

Représentant Université Paris Cité :

- *Michel Vidal : vice-doyen recherche de la Faculté de Santé d'université Paris Cité,*
- *Jean Louis Beaudeux : doyen de la Faculté de Pharmacie d'université Paris Cité,*
- *Xavier Declèves : vice-doyen recherche de la Faculté de Pharmacie d'université Paris Cité,*
- *Christine Guillard : directrice administrative du pôle recherche de la Faculté de Santé d'université Paris Cité*

Ces rapports étant publics, il est important de rapporter la présence des représentants de Paris Cité pour répondre aux interrogations des experts de l'HCERES et souligner l'attention que nous portons aux soutiens de nos équipe et du UTCBS en particulier.

En vous remerciant de votre attention et en vous priant, chères et chers Collègues, d'accepter mes chaleureuses salutations,

Matthieu Resche-Rigon,
Doyen de la Faculté de santé d'Université Paris Cité



Nathalie MIGNET

Directrice de l'Unité des Technologies Chimiques et Biologiques pour la Santé
Resp. Equipe Vecteurs pour l'Imagerie moléculaire et la Thérapie Ciblée
INSERM U1267 – CNRS UMR8258
Université de Paris, Faculté de Santé, UFR de Pharmacie
4, avenue de l'Observatoire
75270 PARIS Cedex 06
Tel 00 33 1 53 73 95 81
Email : Nathalie.Mignet@u-paris.fr



Paris, mercredi 24 janvier 2024

Objet : Réponse de portée générale au rapport HCERES de la période 2017-2022
Campagne d'évaluation Vague D 2023-2024

Chères et chers collègues,

L'UTCBS souhaite remercier le comité HCERES pour son travail rigoureux d'évaluation de l'unité. L'UTCBS apprécie que le comité HCERES ait trouvé le projet global du laboratoire lisible et cohérent, avec un objectif clairement défini sur la conception de nouvelles nano- et bio-thérapies pour le diagnostic et la thérapie personnalisée. Il a souligné l'efficacité de la gouvernance, de ses choix de restructuration et de son organisation. Il a relevé sa notoriété, la reconnaissance et le très bon niveau de publication au niveau international ainsi que le positionnement original et la spécificité de l'UTCBS en termes de valorisation et de transfert clinique de sa recherche grâce à des liens hospitaliers forts.

Au-delà de ces points forts et le travail accompli, le comité a mentionné des projets qui n'auraient pas conduit à un nombre suffisant d'articles ou de financements, ce qui nous a quelque peu surpris. L'UTCBS a en effet pu construire sa capacité de valorisation grâce à ses prises de risque et aux projets innovants qu'elle a su entreprendre. Le temps nécessaire à l'aboutissement de ses projets en termes d'indicateurs tels que la communication ou le financement peut sembler long, mais demeure dans la moyenne des projets à l'interface chimie/biologie/nouvelles technologies. Ainsi, la prise de risque et le travail conséquent pour ces travaux fondamentaux originaux aurait pu, selon nous, être davantage mis en avant.

Par exemple, pour le traitement de dysfonctions placentaires développé en partenariat avec une équipe spécialiste du placenta sur le site, un très bel article vient d'être publié dans *Bioactive Materials* par une équipe américaine, sur une approche similaire à la nôtre, libération d'ARNm par des nanoparticules lipidiques pour traiter les dysfonctions placentaires, ce qui atteste du potentiel novateur de cette thématique.

Pour ce qui concerne le projet relatif à l'étude des mécanismes qui sous-tendent les effets secondaires liés au traitement par les EPO-mimétiques (cytokines thérapeutiques les plus utilisées en clinique), ce projet a été développé *ex-nihilo* par l'équipe Immunothérapie, et a généré une quantité de données importantes qui sont en cours de publication. Il était attendu ou au moins espéré que le comité prenne en considération le temps nécessaire à la mise en place *de novo* d'une thématique immunologique fondamentale telle que celle-ci.

L'UTCBS souhaite également apporter une précision sur ce qui a pu laisser penser à une dispersion. La majorité des systèmes innovants développés par l'UTCBS relèvent de nanosystèmes lipidiques ce qui limite le champs d'étude. Dans ce contexte, un thème majeur est la délivrance d'acides nucléiques. L'UTCBS ne développe des nanosystèmes en interne que pour deux thèmes majeurs la fibrose hépatique et le cancer, pathologies pour lesquels elle a mis en place des modèles d'études. Cela ne l'empêche pas de répondre favorablement à des collaborateurs qui souhaiteraient évaluer des nanosystèmes dans le cadre de leur projet, avec une question bien définie par rapport à la pathologie qu'ils étudient. Collaborer et partager notre expertise fait aussi partie de nos missions.

Naturellement, l'UTCBS a bien conscience que l'ensemble des recommandations n'ont pour autre objectif que d'aider l'Unité et les équipes à conserver leur meilleur niveau et les prendra en considération dans le cadre de ses réunions de réflexions stratégiques.

Enfin, l'UTCBS remercie le comité d'avoir mis en exergue les difficultés et risques majeurs qui sont des menaces à la réalisation de son projet d'Unité

- La présence d'un seul personnel technique sur la plateforme d'imagerie limite son développement, ce que nous disons depuis plus de 5 ans
- La gestion financière Inserm par un personnel mutualisé entre 3 unités est inadaptée à une gestion sereine et rigoureuse
- L'absence d'un personnel technique consacré aux ressources informatiques constitue un risque important pour la sécurité informatique, la sauvegarde et l'archivage des données
- Le risque lié aux travaux et à l'absence d'anticipation de lieux de relogement sont des sources de stress pour le personnel et ne préfigurent pas de conditions adaptées au niveau de recherche actuel pendant le futur contrat.

Les rapports d'évaluation du Hcéres
sont consultables en ligne : www.hceres.fr

Évaluation des universités et des écoles
Évaluation des unités de recherche
Évaluation des formations
Évaluation des organismes nationaux de recherche
Évaluation et accréditation internationales



2 rue Albert Einstein
75013 Paris, France
T.33 (0)1 55 55 60 10

hceres.fr

 [@Hceres_](https://twitter.com/Hceres_)

 [Hcéres](https://www.youtube.com/Hceres)

