



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

Section des Unités de recherche

Évaluation de l'AERES sur l'unité :

Service de Chimie Bioorganique et de Marquage

SCBM

sous tutelle des organismes :

Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies

Alternatives

Institut National de la Santé et de la Recherche

Médicale - INSERM



Novembre 2013



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

Section des Unités de recherche

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

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

Au nom du comité d'experts,

- M. Patrick PALE, président du comité

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



Rapport d'évaluation

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

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

Nom de l'unité : Service de Chimie Bioorganique et de Marquage

Acronyme de l'unité : SCBM

Label demandé : UMR S

N° actuel :

Nom du directeur
(2013-2014) : M. Bernard ROUSSEAU

Nom du porteur de projet
(2015-2019) : M. Bernard ROUSSEAU

Membres du comité d'experts

Président : M. Patrick PALE, Université de Strasbourg

Experts :

- M. Jacques DUMONT, Université Libre de Bruxelles, Belgique
- M^{me} Eva JAKAB-TOTH, CNRS, Orléans
- M. Sébastien LEROY, SANOFI, DSAR-Drug Disposition, Chilly Mazarin
- M. François PARIS, Centre de Recherche sur le Cancer, Nantes
- M. Philippe POULIN, CNRS, Bordeaux

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Pierre VIERLING

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

M. Patrick BERTHET (représentant de l'École Doctorale de Chimie n°470)

M. Gilles BLOCH, CEA

M^{me} Marie-Josèphe LEROY-ZAMIA, INSERM



1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

Le Service de Chimie Bioorganique et de Marquage (SCBM) est une équipe CEA de l'Institut de Biologie et de Technologie, rattachée à la Direction des Sciences du Vivant du CEA. Ce service est localisé dans le centre CEA de Saclay. Pour le contrat quinquennal à venir, l'unité présente un projet mono-équipe et sollicite une labélisation par l'INSERM.

Historiquement créé pour assurer la fabrication de molécules marquées d'intérêt biologique et leur commercialisation, ce service s'est recentré à partir des années 90, sous la tutelle de M. Charles MIOSKOWSKI, sur des activités de recherche entre chimie et biologie tout en préservant son savoir-faire en marquage isotopique. Sous la direction actuelle de M. Bernard ROUSSEAU, qui a pris en 2008 la succession de M. Charles MIOSKOWSKI, cette unité continue ses activités centrées sur la chimie bioorganique et la préparation et l'utilisation de molécules marquées, mais avec une emphase très nette vers des applications de plus en plus biologiques, voire médicales et toxicologiques.

Dans le précédent quadriennal, cinq groupes constituaient initialement ce service et un groupe de chimie combinatoire et de criblage haut-débit a été constitué. Pour le contrat quinquennal à venir, l'unité est mono-équipe et est organisée autour de 4 thématiques qui sont « Marquage isotopique », « Molécules bioactives », « Nouveaux outils pour la biologie » et « Nanosciences ».

Le SCBM est constitué de 24 permanents dont 10 chercheurs, 4 ingénieurs, 5 techniciens et 5 administratifs. Un nombre important de doctorants et surtout de post-doctorants (respectivement 6 et 13) complète les forces vives du SCBM au 30/06/2013.

Équipe de direction

Le directeur actuel et futur du SCBM est M. Bernard ROUSSEAU, cadre supérieur CEA. Il sera assisté de M. Frédéric TARAN, cadre confirmé CEA, comme directeur-adjoint.

Nomenclature AERES

ST4 Chimie

Effectifs de l'unité

| Effectifs de l'unité | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | | |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 10 | 10 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 14 | 14 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 13 | |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | | |
| TOTAL N1 à N6 | 37 | 24 |



| Effectifs de l'unité | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 6 | |
| Thèses soutenues | 17 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité * | 28 | |
| Nombre d'HDR soutenues | | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 8 | 8 |

2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité

Le SCBM est une unité de taille modeste, mais fort dynamique, plutôt bien structurée scientifiquement avec 4 grands thèmes bien identifiés. Le SCBM offre un cadre de travail agréable, avec une bonne cohésion à chaque niveau, et performant, avec un plateau technique bien équipé. Cette unité possède donc des atouts indéniables.

Cette unité est globalement d'un excellent niveau, avec de fortes spécificités thématiques, notamment le radiomarquage, certaines imageries (Xe, duale, etc). Néanmoins, on peut regretter la grande diversité des sous-thèmes abordés et l'absence d'un coordinateur désigné pour chacune des 4 thématiques entraînant une dilution des moyens et une hétérogénéité au niveau de la qualité.

Points forts et possibilités liées au contexte

Cette unité présente de multiples compétences dont certaines uniques (radiomarquage, notamment au tritium), des thématiques très variées, le plus souvent dans des domaines très porteurs (nanosciences, vectorisation, imagerie...), en général interdisciplinaires (interfaces chimie-biologie, nanoscience-biologie, etc), et de nombreux partenariats, aussi bien académiques qu'industriels, dont des participations très actives à 2 LabEx (LERMIT - Recherche sur le Médicament et l'Innovation Thérapeutique, et CHARM3AT - Chimie des Architectures Moléculaires Multifonctionnelles et des MATériaux).

La production scientifique est quantitativement très bonne (133 publications soit environ 3 publications/ETP/an), voire excellente si l'on inclut la quinzaine de brevets pris pendant la période considérée. Cette production scientifique est surtout d'excellente qualité au niveau des 4 thématiques avec de nombreux articles (17) dans des journaux à haut facteur d'impact (> 10) comme Science, JACS, Angew Chem, Nat Chem Biol, PNAS.

Cette unité est très dynamique, avec des chercheurs efficaces et motivés, avec une bonne philosophie de groupe (mise en commun des moyens, y compris financiers), ce qui se traduit par un très bon flux d'étudiants et post-doctorants, un très bon taux de succès dans les appels d'offre nationaux et internationaux (contrats ANR - 17-, Européens - 7 -, et autres - FRM, INCA, ANSES, DGA, INSERM -, plus les LabEx déjà mentionnés).

Points faibles et risques liés au contexte

Les sujets abordés sont très variés, ce qui peut nuire à bien cerner le périmètre d'expertise et l'apport de chacun des chercheurs. Cette diversité peut nuire à moyen terme à l'expertise et à l'image globale de l'unité.

Dans ce contexte, on peut se demander si la diversité et l'hétérogénéité des thématiques est réellement voulue ou liée aux conditions de l'unité (voir plus loin), c'est-à-dire liée à un certain opportunisme en fonction des collaborations et des financements obtenus.



De même, on peut se demander comment se font les interfaces entre les thématiques, qui par ailleurs manquent de structuration, ou en d'autres termes, comment et pourquoi un fil conducteur se crée entre certains sujets et chacun des anciens responsables d'équipe et comment cela va évoluer ?

Recommandations

L'évolution de l'unité vers davantage de biologie et d'applications thérapeutiques est sans doute une bonne chose et pourrait être l'occasion de restructurer encore plus l'unité sur quelques grands axes. Cette démarche semble en cours avec la proposition d'un projet d'unité centré sur seulement 2 axes, les technologies pour la santé et le marquage isotopique.

Pour mieux appréhender les enjeux dans ces domaines, il paraît néanmoins nécessaire de consolider les 4 thématiques en les structurant davantage avec la désignation d'un coordinateur et en y organisant une animation et un suivi scientifique réguliers, et aussi de mettre en place davantage d'interactions avec des biologistes et des cliniciens.

Pour une meilleure visibilité de l'unité, notamment à l'international, il est nécessaire que les responsables interviennent plus fréquemment dans des conférences, des congrès, etc.



3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

La très bonne, voire excellente, production scientifique de l'unité est attestée par le nombre important d'articles (133) parus entre 2008 et 2013 dont 13 % dans des journaux de premier plan (IF>10) (5 JACS dont 4 en premier/dernier auteur, 6 Angew Chem dont 5 en premier/dernier auteur, 2 PNAS dont 1 premier/dernier auteur, 2 Nat Chem Biol (partenaire), 1 Science (partenaire), 1 ACS Nano (partenaire)) et environ 25 % dans des journaux remarquables de chimie et chimie médicinale (IF>5) (4 Chem EurJ, 6 Org Lett, 2 JMedChem, 3 ChemComm, 2 JOC etc). L'unité a aussi déposé 13 brevets sur la période. Les résultats marquants obtenus seront détaillés plus loin dans la partie « Analyse thème par thème ».

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'unité bénéficie d'une très bonne reconnaissance nationale et internationale qui s'est traduite par l'obtention de 12 subventions ANR (dont 3 en coordination), 5 contrats européens (dont 1 en coordination) et d'autres (DGA, INCa, FRM, INSERM), l'obtention du prix Ehrlich de la Société de Chimie Thérapeutique en 2008, l'obtention de la Chaire Blaise Pascal 2012-2013 de la Région Ile-de-France (MME Véronique GOUVERNEUR, Oxford University), une bonne implication dans des réseaux académiques dont 2 LabEx, un très bon flux d'étudiants, de doctorants (17 thèses soutenues, 6 en cours) et de post-doctorants (28) entre 2008 et 2013.

Il est aussi à noter que les membres de l'unité sont souvent experts pour les agences d'évaluation scientifique nationales (ANR), internationales (agences équivalentes à l'ANR) et pour de nombreux journaux scientifiques.

A l'inverse, les chercheurs n'ont délivré qu'une cinquantaine de conférences, et en l'absence de liste détaillée, il est difficile de préciser leur répartition nationale ou internationale et d'en apprécier leur importance.

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

L'unité a de fortes interactions avec le tissu industriel et socio-économique à l'échelle nationale, qui se traduisent par de nombreux partenariats industriels, diverses sollicitations pour des problèmes de dépollution radioactive (IsotopChim) pour l'ANDRA, l'évaluation de la toxicité de nanoparticules pour l'ANSES et de nanoparticules de tungstène tritiées dans le futur contexte d'ITER. L'unité est par ailleurs très active pour le dépôt de brevets (15 dont 13 avec des extensions européennes et mondiales) mais à ce jour aucun brevet n'a été licencié.

D'autre part, les membres de l'unité participent activement à des actions de communication sur la radioactivité vers la population, à la fête de la Science, etc.

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

L'organisation du SCBM est à la fois verticale et transverse, avec des groupes de taille modeste mais travaillant tous dans deux des quatre grandes thématiques de l'unité. Cette structuration, combinée à la petite taille de l'unité, facilite les échanges et interactions à tous les niveaux, avec un clair effet sur l'efficacité et la productivité. Toutefois, cette structuration pourrait sans doute avoir des effets encore plus bénéfiques si l'unité désignait pour chacune des 4 thématiques un coordinateur qui organise une animation et un suivi scientifique réguliers autour de la thématique.

L'unité possède une bonne animation scientifique avec des séminaires mensuels effectués par des intervenants extérieurs de grande renommée, nationaux et internationaux, des présentations mensuelles réalisées par les doctorants et post-doctorants. Ces diverses interventions se font en interaction avec les unités et entités voisines (université et école doctorale - ED 470 - d'Orsay, etc.).

La taille et la structuration de l'unité facilitent aussi la vie représentative. Les chercheurs se réunissent régulièrement de façon informelle pour les choix stratégiques et, au moins une fois par an, pour les évolutions de carrière des personnels de type ITA. Ces derniers ont un entretien annuel avec leur responsable direct. Une assemblée générale de l'unité est organisée au moins une fois par an et un conseil d'unité est régulièrement réuni.



D'autre part, il est à rappeler que les budgets en constante diminution, permettent d'assurer une partie des coûts du bâtiment et de maintenir le suivi des composés radioactifs, y compris les déchets. De ce fait, les dépenses de fonctionnement (hors salaires des personnels permanents) proviennent principalement des contrats et appels d'offre obtenus par l'unité. Dans ce contexte difficile, il est important de souligner le fort jeu collectif et l'excellente solidarité de l'unité, avec la mise en commun de nombreux moyens, y compris certains moyens financiers.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Le nombre de soutenances de thèse (17 sur la période concernée) et d'accueil de stagiaires M1/M2 (15 sur la même période) démontre la volonté du SCBM de s'impliquer dans la formation par la recherche. Il est à noter que la plupart des doctorants (15/17 soit 88 %) ont été financés sur des contrats ANR ou autres, soit par l'école doctorale ED 470 (4 doctorants). Il en est de même pour les stagiaires, révélant une fois de plus le rôle critique des financements extérieurs.

De plus, diverses activités sont spécialement dédiées aux doctorants et post-doctorants. Dans le cadre de réunions mensuelles, ils présentent régulièrement leurs travaux mais aussi des aspects plus bibliographiques sur des thèmes qu'ils choisissent. Chaque année, ils bénéficient d'une inscription à une formation ou à un congrès pour y présenter leur travail. D'autre part, de par sa spécificité, l'unité met en place un encadrement et un environnement adapté pour l'étudiant en ce qui concerne la radiochimie, domaine habituellement peu accessible aux étudiants, spécialement ceux de niveau M1/M2.

Cette implication du SCBM dans la formation par la recherche se retrouve aussi dans un très bon interfaçage avec l'École Doctorale de Chimie de l'université Paris-Sud (ED 470) à laquelle l'unité est affiliée et une bonne participation des doctorants du SCBM aux activités de cette ED (formations, journées des doctorants, etc), ce qui a été confirmé par l'entretien avec le directeur de cette ED.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet présenté est dans la continuité des travaux en cours, eux-mêmes fonctions des financements obtenus. Cet aspect et le manque de moyens récurrents peuvent expliquer cette continuité. Néanmoins, malgré ce contexte fort aléatoire, deux axes forts - Technologies pour la santé et Marquage isotopique - ont été identifiés compte tenu de la spécificité et des expertises de l'unité et seront développés, en accord avec la "feuille de route" du CEA.

L'axe « Technologies pour la santé » se déclinera selon trois directions qui sont i) la nanomédecine, et notamment la conception et la réalisation de nanovecteurs pour la cancérologie, ii) le développement de nouvelles méthodes d'identification de cibles protéiques de composés bioactifs, et iii) le développement de nouveaux outils pour l'imagerie in vivo, notamment autour du xénon et de quantum dots.

L'axe « Marquage isotopique » s'inscrit dans la ligne historique du SCBM. Cet axe correspond à un renforcement souhaité de cette activité dans le cadre d'un contexte sociétal et économique très favorable, lié à divers domaines dont la santé, la toxicologie et les risques sanitaires. Il est prévu de développer les aspects liés i) à la métabolomique, ii) aux études ADME (Adsorption, Distribution, Métabolisme, Elimination) sur des exemples concrets, d'intérêt industriel qui seront abordés dans le cadre d'un projet européen Horizon 2020, avec notamment des spécialistes du 18F, et les sociétés Astra-Zeneca, UCB, et Sanofi, et iii) à l'imagerie de double marquage, avec notamment le suivi in vivo de nanoparticules ou nanovecteurs multicouches, en collaboration avec des équipes de la Région Ile-de-France et le soutien financier de cette Région.

Ce projet apparaît donc comme parfaitement cohérent avec les compétences de l'unité et son développement récent. Ce contexte avec des orientations de plus en plus tournées vers la biologie, la thérapeutique et la santé a motivé la demande d'affiliation de l'unité à l'INSERM pour le prochain contrat.



4 • Analyse thème par thème

Thème 1 : Marquage isotopique

Nom du responsable : pas de responsable désigné

Effectifs

| Effectifs du thème en Équivalents Temps Plein | Au 30/06/2013 | Au 01/01/2015 |
|---|------------------|------------------|
| ETP d'enseignants-chercheurs titulaires | | |
| ETP de chercheurs des EPST ou EPIC titulaires | 2 | 2 |
| ETP d'autres personnels titulaires n'ayant pas d'obligation de recherche (IR, IE, PRAG, etc.) | 3 | 3 |
| ETP d'autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | 4 | 4 |
| ETP de post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | | |
| ETP d'autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, etc.) hors post-doctorants | | |
| ETP d'autres personnels contractuels n'ayant pas d'obligation de recherche | | |
| ETP de doctorants | 1 | |
| TOTAL | 10 | 9 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Le thème 'Marquage isotopique' est incontestablement l'un des points forts de l'unité. Parmi les résultats marquants obtenus par l'unité sur ce thème, il est à souligner le développement de nouvelles méthodes de marquage ^{14}C de nanotubes de carbone qui ont permis leur étude ADME chez l'animal, le marquage au ^3H de particules de tungstène qui sont générées dans les réacteurs ITER, et le développement d'une méthodologie par RMN du ^3H pour élucider la structure de petites molécules en interaction dans des assemblages complexes. Ces travaux ont donné lieu à 2 JACS, 1 Angew Chem.

Pour renforcer sa compétence dans ce domaine, un développement méthodologique des technologies de marquage au deutérium et tritium par activation C-H et échange H/2H ou 3H catalysé par des nanoparticules de ruthénium est en cours, avec des résultats préliminaires remarquables.



Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

L'accroissement des capacités de marquage isotopique est un objectif à moyen et long terme de l'unité. Le développement de nouvelles techniques de radiomarquage, notamment au tritium, est un domaine très compétitif aujourd'hui. Un des enjeux est de pouvoir appliquer ces techniques à des produits biologiques de type peptide ou oligonucléotide par exemple, car ils ne supportent souvent pas les réactions d'échange effectuées dans des conditions drastiques de type Myasodov, et leurs synthèses complètes en série radiomarquée sont souvent très coûteuses. L'enjeu est plus sur le marquage de ces composés qu'il est extrêmement difficile de marquer en une étape aujourd'hui, que sur la rapidité des techniques de marquage elles-mêmes.

Par ailleurs, l'utilisation systématique du radiomarquage en support ADME est un sujet très controversé dans l'industrie pharmaceutique. La tendance est à une utilisation très limitée du radiomarquage dans des étapes « discovery/early development » (support in vitro essentiellement) en raison des délais, coûts et 'output' des études. Le projet de développement d'une plateforme de marquage couplée à de l'imagerie nucléaire (Beta essentiellement) et optique pourrait potentiellement faire changer ce paradigme. En effet, le couplage de la microscopie électronique à l'autoradiographie pourrait permettre de relier directement l'efficacité et les effets toxicologiques observés à la présence d'un composé (médicament, métabolite...). Ces aspects sont aujourd'hui dissociés et seuls les effets (efficacité, toxicologie) sont jugés déterminants pour un composé donné. C'est la raison pour laquelle les études de biodistribution tissulaire, très lourdes à mettre en œuvre, ne sont plus utilisées de façon systématique dans l'industrie pharmaceutique tout au moins. Ce projet de mise en place d'une telle plateforme est certes risqué mais à fort enjeu. Le choix des nanoobjets (vectorisation...) comme exemple de départ semble très judicieux. A terme, le succès d'une telle plateforme reposera probablement sur la capacité à conduire ce type d'études en « mode criblage ».

Conclusion

▪ *Avis global sur le thème :*

Le thème 'Marquage isotopique' est incontestablement l'un des points forts de l'unité, du fait de son expertise unique en France. Deux équipes travaillent sur le marquage au ^{14}C et au ^3H , et alimentent par leurs travaux des sujets communs avec d'autres équipes, ce qui illustre parfaitement le rôle moteur de ce thème pour l'unité.

Les responsables des deux groupes de marquage sont aussi le directeur de l'unité et son directeur-adjoint, ce qui souligne bien l'importance accordée à cette thématique. De plus, ce thème fait partie des points forts du futur projet.

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

La maîtrise des technologies de marquage radioactif (^{14}C , ^3H) ou non (^{13}C , ^2H , ^{125}I), permet au SCBM d'envisager l'utilisation des produits radiomarqués en support de projets très divers comme des études de biodistribution ex vivo et in vivo, des études d'impact environnemental, des études mécanistiques, l'utilisation de sondes radiomarquées en support de criblage de cibles biologiques. Grâce à cette compétence unique, le SCBM est très clairement identifié à l'échelle nationale comme internationale. Pour les mêmes raisons, il est sollicité pour participer à de nombreux appels d'offre.

▪ *Points faibles et risques liés au contexte :*

L'unité n'a qu'imparfaitement identifié les impasses et/ou les verrous liés au radiomarquage pour mieux apprécier les enjeux de leur projet. Le champ d'action potentiel de la future plateforme d'imagerie est également trop limité au support toxicologique des nanoparticules.

▪ *Recommandations :*

La thématique 'Marquage isotopique' est clairement un moteur pour l'ensemble de l'unité et son rôle est appelé à être amplifié, avec son développement à la fois en terme méthodologique et surtout en terme d'applications, essentiellement vers la biologie, notamment avec la mise en place d'une plateforme multimodale couplant ces techniques avec l'imagerie optique. Il est important d'élargir le champ d'action potentiel de cette plateforme d'imagerie en ne le limitant pas au support toxicologique des nanoparticules, mais en étudiant d'autres composés notamment biologiques. Un support à la compréhension des mécanismes biologiques d'activité (ex "target engagement") pourrait aussi être envisagé, mais il s'agit ici de démontrer l'apport de cette plateforme par rapport à l'imagerie nucléaire in vivo (PET, SPECT) couramment utilisée dans ce domaine.



Dans le cadre du développement de nouveaux vecteurs, l'imagerie in vivo avec des sondes fluorescentes est aussi une technique de choix travaillée au service SCBM dans le cas du petit animal. Cette double potentialité imagerie ex-vivo et in vivo par marquage isotopique/sondes fluorescentes gagnerait en visibilité si un lien fort pouvait les unir dans un projet de recherche.



Thème 2 : Molécules bioactives

Nom du responsable : pas de responsable désigné

Effectifs

| Effectifs du thème en Équivalents Temps Plein | Au 30/06/2013 | Au 01/01/2015 |
|---|------------------|------------------|
| ETP d'enseignants-chercheurs titulaires | | |
| ETP de chercheurs des EPST ou EPIC titulaires | 4,5 | 4,5 |
| ETP d'autres personnels titulaires n'ayant pas d'obligation de recherche (IR, IE, PRAG, etc.) | 1,5 | 1,5 |
| ETP d'autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| ETP de post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 10 | |
| ETP d'autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, etc.) hors post-doctorants | | |
| ETP d'autres personnels contractuels n'ayant pas d'obligation de recherche | | |
| ETP de doctorants | 11 | |
| TOTAL | 27 | 6 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Comme pour les autres thématiques du SCBM, le thème 'Molécules bioactives' se décline en plusieurs axes ou sous-thèmes. Chacun est directement orienté vers des aspects plus pratiques en lien soit avec un problème industriel, soit avec un problème de santé/sécurité. Ainsi, la synthèse de divers principes actifs a été réalisée en collaboration avec une entreprise pharmaceutique. Bien qu'appliqué, le travail qui en découle a permis d'aborder et d'évaluer de nouvelles stratégies de synthèse mais aussi de tester de nouvelles réactions, voire d'en développer. Ce sous-thème a mené au dépôt de 2 brevets et à 7 publications (dont 1 PNAS, 1 JMedChem, 1 Org Lett), durant la période considérée.

De même, l'axe concernant la synthèse et l'étude de radioprotecteurs issus de champignons se poursuit depuis plusieurs années, avec dorénavant une emphase vers les propriétés de type antioxydant de ces composés. De nombreuses équipes travaillent sur ces composés, il est donc important de comparer leurs activités mais aussi leurs toxicités.

Un autre aspect lié à des problèmes de radioprotection est l'étude du piégeage et du transport de l'iode dans les organismes vivants. Cet axe est en pleine expansion du fait de l'implication du transport de l'iode dans divers cancers et dans des maladies thyroïdiennes chez l'homme. Ainsi, outre les effets de radioprotection, cette étude peut permettre de réguler les apports d'iode dans l'organisme à terme et surtout de fournir des outils pour une meilleure compréhension des phénomènes mis en jeu. De nouveaux inhibiteurs/modulateurs du transport de l'iode ont pu être identifiés, puis optimisés. Après modification, ces composés ont également permis d'identifier les cibles de ces inhibiteurs. Ce travail a été validé par 5 publications et le dépôt de 2 brevets.



Un quatrième axe concerne l'identification et l'étude d'inhibiteurs de toxines. Financé par l'armée, ce travail a permis d'obtenir des molécules hétérocycliques efficaces à large spectre contre divers pathogènes (virus, bactéries) et dont le mode d'action a pu être élucidé par diverses techniques. Ces composés se sont avérés actifs en utilisant le transport rétrograde.

La combinaison des techniques de criblage à haut débit avec ces thématiques, spécialement les deux dernières, apporte un gain considérable pour l'identification de substances actives.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

La thématique 'Molécules bioactives' illustre parfaitement la démarche et le savoir-faire de l'unité. Avec de fortes compétences en synthèse organique, et en développant les outils les plus modernes (robots), l'unité arrive sur des aspects pratiques, voire industriels, à répondre à des questionnements fondamentaux de la biologie. Les 4 sous-thèmes de cet axe de recherche sont d'ampleur et de force très différentes. Ainsi, initié par l'ancien directeur il y a une dizaine d'années, la synthèse et l'étude de composés radioprotecteurs et antioxydants devrait évoluer vers un thème plus porteur et ambitieux. Avec près de 150 analogues de la norbadione préparés et étudiés, il semble en effet souhaitable de passer à autre chose.

Il est à noter qu'une partie des sous-thèmes de cet axe est apportée par des problèmes industriels ou de sécurité. Ces derniers sont inhérents à la création même du SCBM au sein du CEA. Néanmoins, les études réalisées semblent ainsi tributaires de ces interactions particulières. A l'inverse, les autres sous-thèmes sont très orientés vers la biologie et pourraient fort bien apparaître dans la thématique 'Nouveaux outils pour la biologie'.

Conclusion

▪ *Avis global sur le thème :*

Adossé à une forte expertise reconnue en synthèse organique, le thème 'Molécules bioactives' semble en pleine évolution et restructuration, avec la mise en place de nouveaux aspects et le développement de méthodes robotisées, vers des applications de plus en plus biologiques.

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

Le thème 'Molécules bioactives' exploite bien les fortes compétences en synthèse organique du SCBM. Ce thème permet actuellement de développer des technologies fortes et essentielles pour des études de radioprotection et de trafic des toxines. Avec des finalités en santé humaine, l'équipe sait collaborer avec des équipes de biologistes de bonne renommée pour répondre à diverses questions au lieu d'essayer de tout effectuer seule. Les collaborations sont donc diverses et montrent la flexibilité du groupe.

▪ *Points faibles et risques liés au contexte :*

La diversité des champs de recherche explorés est trop importante, conduisant ainsi à une certaine disparité au niveau de la qualité. Une partie de cette thématique est trop étroitement liée à des problèmes industriels.

▪ *Recommandations :*

Dans le cadre de cette thématique, l'unité doit concentrer ses moyens et efforts sur les quelques projets les plus dominants scientifiquement. Elle doit également mieux la structurer en nommant un coordinateur et en organisant une animation scientifique régulière.

Les aspects abordés orientent tout naturellement cette thématique vers la biologie et constituent une occasion à saisir pour renforcer encore davantage les interactions avec ce secteur et augmenter ou garantir la qualité des publications à venir.



Thème 3 : Nouveaux outils pour la biologie

Nom du responsable : pas de responsable désigné

Effectifs

| Effectifs du thème en Équivalents Temps Plein | Au 30/06/2013 | Au 01/01/2015 |
|---|------------------|------------------|
| ETP d'enseignants-chercheurs titulaires | | |
| ETP de chercheurs des EPST ou EPIC titulaires | 4 | 4 |
| ETP d'autres personnels titulaires n'ayant pas d'obligation de recherche (IR, IE, PRAG, etc.) | 1 | 1 |
| ETP d'autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| ETP de post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 4 | |
| ETP d'autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, etc.) hors post-doctorants | | |
| ETP d'autres personnels contractuels n'ayant pas d'obligation de recherche | | |
| ETP de doctorants | 9 | |
| TOTAL | 18 | 5 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Le thème 'Nouveaux outils pour la biologie' est un des autres points forts de l'unité. Les recherches développées dans ce thème concernent des outils extrêmement divers pour la biologie. L'unité a été fort productive dans ce domaine avec 15 articles dans d'excellents journaux à très hauts facteurs d'impact (Science, JACS, Chem Sci, Angew Chem, Anal Chem,...) et 1 brevet. Malgré la diversité des outils abordés, des résultats particulièrement marquants ont été obtenus :

- avec de nouvelles sondes fluorescentes à base de quantum dots (QD). Dans ce domaine, les efforts ont porté sur l'amélioration de la biocompatibilité de ces nanoparticules par leur incorporation dans des micelles ou l'utilisation de ligands biocompatibilisants. Cette dernière stratégie a permis de passer à l'imagerie in vivo dans le petit animal. Une sonde QD nanohybride pour le ciblage de protéines à étiquette cystéine a été également développée. Ces travaux ont donné lieu à 4 publications dont 1 JACS, 1 Chem Sci ;

- avec la synthèse et la fonctionnalisation de molécules cages et des sondes d'imagerie moléculaire en utilisant le Xénon hyperpolarisé. Des cryptophanes fonctionnalisés ont été mis au point pour l'encapsulation de l'iode ou du ^{129}Xe hyperpolarisé. Ces cages ont permis de créer des sondes d'imagerie spectroscopique type IRM hautement sensibles pour la détection intracellulaire de cations métalliques, par exemple Zn^{2+} . Cette méthode ouvre la possibilité à d'autres biomarqueurs. Ces travaux ont donné lieu à 6 publications (1 Angew Chem, 3 Org Lett, 1 Chem Comm, 1 Chem Eur-J) ;

- l'utilisation d'anticorps polyclonaux énantiosélectifs et mise au point d'un test pour le criblage de biocatalyseurs (lipases) (1 Chem Comm) ;



- en chimie 'click', avec le criblage haut débit de nouvelles réactions de conjugaison biocompatible. Des avancées particulièrement remarquables sont à relever avec, d'une part, la mise en place d'un système de double détection par anticorps (test sandwich) pour un criblage rapide (1 Anal Chem) et, d'autre part, la découverte de nouvelles réactions dont une polyvalente et parfaitement biocompatible (1 Angew Chem et 1 brevet) ;

- avec l'identification de complexes protéiques, un projet en collaboration, qui met en valeur l'expertise de l'équipe en photomarquage d'affinité (1 Science).

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet présenté dans le cadre de cette thématique est dans la continuité des travaux en cours. La diversité des projets qui y sont menés représente une richesse, mais aussi un désavantage. En effet, les orientations prises dans cet axe de recherche sont de forces très différentes. Il serait particulièrement judicieux de renforcer les liens avec des biologistes pour bien apprécier les enjeux dans ce thème et ses diverses déclinaisons. En ce qui concerne les sondes d'imagerie moléculaire (^{129}Xe ou QD), il serait également judicieux de renforcer les collaborations avec des cliniciens, utilisateurs potentiels de ces sondes afin de définir des objectifs biologiquement pertinents. Par ailleurs, le ciblage de ces sondes avec des anticorps pour une application dans la détection et le suivi du cancer du poumon est un bon exemple, particulièrement intéressant, de telles collaborations.

Conclusion

▪ *Avis global sur le thème :*

La thématique 'Nouveaux outils pour la biologie' illustre bien le savoir-faire de l'unité, combinant ses compétences en chimie et synthèse organique avec les besoins de la biologie. Elle offre une multitude de champs de recherche à explorer, peut-être trop. Le développement de sondes d'imagerie optique et magnétique (avec du xénon hyperpolarisé) représente notamment un fort potentiel.

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

L'unité possède une expertise solide en synthèse organique qui a toujours été à l'interface avec le vivant et qui permet d'aborder divers questionnements en biologie. Cette expertise est particulièrement profitable au développement de sondes d'imagerie et d'outils innovants de criblage. L'équipe est particulièrement reconnue pour ses activités dans le domaine de la fonctionnalisation de molécules cages pour le xénon destinées à l'imagerie.

▪ *Points faibles et risques liés au contexte :*

Les liens avec des biologistes qui sont primordiaux dans ce domaine ne sont pas suffisamment nombreux pour pouvoir aborder les multiples projets.

▪ *Recommandations :*

Il serait souhaitable de mieux contrôler, voire maîtriser, la diversité des sujets, de consolider la thématique en la structurant là-aussi avec un coordinateur et une animation scientifique régulière, et de renforcer les liens avec des biologistes.



Thème 4 : Nanosciences

Nom du responsable : pas de responsable désigné

Effectifs

| Effectifs du thème en Équivalents Temps Plein | Au 30/06/2013 | Au 01/01/2015 |
|---|---------------|---------------|
| ETP d'enseignants-chercheurs titulaires | | |
| ETP de chercheurs des EPST ou EPIC titulaires | 1,5 | 1,5 |
| ETP d'autres personnels titulaires n'ayant pas d'obligation de recherche (IR, IE, PRAG, etc.) | 0,5 | 0,5 |
| ETP d'autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| ETP de post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 6 | |
| ETP d'autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, etc.) hors post-doctorants | | |
| ETP d'autres personnels contractuels n'ayant pas d'obligation de recherche | | |
| ETP de doctorants | 1 | |
| TOTAL | 9 | 2 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Les travaux du SCBM sur les nanotubes de carbone fonctionnalisés ont fortement contribué à sa reconnaissance internationale depuis de nombreuses années. Compte tenu de l'importance primordiale de phénomènes spécifiques à l'échelle nanométrique, l'unité explore depuis quelques années plusieurs sujets de recherche autour des nanoparticules et nanomatériaux. Le thème 'Nanosciences' est ainsi décliné essentiellement selon deux axes, à savoir la catalyse par des nanoparticules métalliques (ou nanocatalyse) et la nanomédecine. Ces deux axes sont des sujets à risque compte tenu de l'engouement actuel autour de ces thématiques et de la compétition qu'elles engendrent. Les travaux de l'unité dans ce domaine ont donné lieu à une vingtaine de publications dont certaines de premier plan (1 AngewChem, 1 JACS, 2 Chem Eur-J, 1 ACS Nano, 1 Small,...).

La nanocatalyse développée au SCBM concerne essentiellement l'étude de systèmes hybrides tels que des nanoparticules basées sur des (bio) polymères ou des hybrides nanotubes-nanoparticules métalliques. L'originalité et l'efficacité de tels catalyseurs ont été concrétisées par des publications de très haut niveau (Angew Chem, JACS, Nano Lett). Le laboratoire développe ces thématiques avec des partenaires en France dans le cadre du LabEx CHARM3AT ainsi qu'avec des partenaires étrangers.



La nanomédecine est un domaine très vaste qui comprend les applications médicales dans lesquelles des nanoparticules sont utilisées comme vecteurs, agents thérapeutiques ou encore comme marqueurs. Les études menées au SCBM sur la période considérée ont essentiellement porté sur le développement de nanotubes de carbone fonctionnalisés et de systèmes micellaires polymérisés comme systèmes vecteurs. L'unité estime cependant avec recul que l'avenir des dérivés de nanotubes en nanomédecine est incertain et n'envisage pas d'efforts supplémentaires à court terme. Des efforts plus importants seront accordés aux systèmes micellaires considérés plus prometteurs dans ce domaine. Le laboratoire développe en effet des systèmes originaux de micelles polymérisées (4 publications dont 1 Small et 1 Chem EurJ). Ces micelles sont optimisées de façon très élégante et de façon à répondre aux cahiers des charges de l'application en termes par exemple de taux d'encapsulation, de taille, de suivi par imagerie ou de stabilité. Leur intérêt est évalué en collaboration avec des biologistes pour des applications en vectorisation et imagerie tumorale. Les premiers résultats acquis sont encourageants et prometteurs.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet présenté dans le cadre de cette thématique est également dans la continuité des travaux en cours avec une orientation plus prononcée vers la biologie et la thérapeutique. Il est néanmoins à noter que certains aspects ne seront pas reconduits dans le prochain contrat (les nanotubes de carbone, les nanoparticules structurées dans des biopolymères). Cette stratégie semble tout à fait pertinente dans la mesure où elle permet de concentrer les efforts sur les sujets les plus prometteurs tout en évitant la dispersion par opportunisme.

Conclusion

▪ *Avis global sur le thème :*

La thématique intitulée " Nanosciences " ciblant divers nanoparticules et nanomatériaux a contribué à la renommée du SCBM. Les projets menés dans cette thématique sont ambitieux et caractérisés par une chimie de très haut niveau qui permet au SCBM de se distinguer au milieu d'une forte compétition internationale. En effet, les travaux en nanocatalyse ou vectorisation sont souvent directement tournés vers l'application sans étude approfondie sur la formation et le contrôle des nanoparticules. Le SCBM privilégie des travaux en profondeur qui au final permettent des optimisations rationnelles et des progrès importants. Le défi consiste à valoriser cette chimie vers les utilisateurs de catalyse ou le milieu médical pour la nanomédecine.

Après une phase de diversification, le SCBM est en train de s'orienter de plus en plus vers la biologie et la thérapeutique, en se focalisant fort judicieusement sur quelques aspects originaux en nanomédecine, essentiellement en vectorisation et imagerie. Des collaborations ont été initiées dans ce sens et sont certainement à renforcer à l'avenir à mesure que ce thème se développe.

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

La qualité de la chimie et le contrôle des mécanismes de croissance des nanoparticules catalytiques ou de nanovecteurs auto-assemblés sont manifestement des points forts. Cette qualité de recherche est essentielle pour motiver des collaborations actives avec des biologistes et médecins.

La nanomédecine anticancéreuse est une stratégie fortement développée en France. Du fait de son expertise, le SCBM possède des atouts forts dans le développement de telles nanoparticules. Les travaux déjà effectués confirment le potentiel du SCBM à susciter le vif intérêt des collaborateurs dans ce domaine.

▪ *Points faibles et risques liés au contexte :*

La catalyse et la vectorisation par des nanoparticules sont des sujets hautement compétitifs compte tenu des enjeux technologiques importants qui y sont associés. De nombreuses équipes y travaillent au niveau mondial et ces équipes sont souvent de tailles importantes et multidisciplinaires. Si ce dernier aspect est très présent au SCBM, la taille et la diversité des thématiques ne plaident guère en faveur du SCBM dans cette compétition.



▪ *Recommandations :*

Il paraît important de consolider la thématique en la structurant avec des sujets transverses, un responsable, une animation scientifique régulière, et en développant des collaborations en biologie et médecine pour la nanomédecine et avec des partenaires industriels pour la nanocatalyse de façon à mieux apprécier les enjeux et défis, pour compléter les études et élargir ainsi encore plus l'impact des travaux au niveau international et l'ouvrir à différentes communautés.

Il serait aussi particulièrement pertinent de créer plus d'interactions entre thématiques (par exemple entre nanosciences et marquage isotopique) pour étoffer certains aspects (imagerie) pour renforcer le caractère unique des travaux réalisés et globalement du SCBM tout en donnant un peu plus de cohésion à l'unité.



5 • Déroulement de la visite

Date de la visite

Début : Mercredi 20 novembre 2013 à 8h00

Fin : Mercredi 20 novembre 2013 à 17h30

Lieu de la visite

Institution : CEA Saclay ; iBiTec-S

Adresse : 91191 Gif sur Yvette

Déroulement ou programme de visite

| | |
|-------------|--|
| 08h00-08h15 | Présentation de l'AERES par le Délégué Scientifique AERES au comité d'experts (huis clos) |
| 08h15-08h30 | Présentation du comité d'experts et de l'AERES par le DS devant l'unité |
| 08h30-09h30 | Présentation générale de l'unité (bilan/projet) par le directeur puis discussion |
| 09h30-10h00 | Audition du thème Marquage isotopique |
| 10h00-10h30 | Audition du thème Molécules bioactives |
| 10h45-11h15 | Audition du thème Nouveaux outils pour la biologie |
| 11h15-11h45 | Audition du thème Nanosciences |
| 11h45-12h15 | Rencontre avec les représentants CEA et INSERM Auditoire : membres du comité d'experts, Délégué Scientifique AERES |
| 12h15-13h30 | Déjeuner de travail (autour de posters) |
| 13h30-13h50 | Rencontre avec les ITA titulaires et CDD Auditoire : membres du comité d'experts, Délégué Scientifique AERES |
| 13h50-14h10 | Rencontre avec les doctorants, post-doctorants et/ou CDD « chercheurs » Auditoire : membres du comité d'experts, Délégué Scientifique AERES |
| 14h10-14h30 | Rencontre avec les chercheurs titulaires, sans le directeur Auditoire : membres du comité d'experts, Délégué Scientifique AERES |
| 14h30-14h45 | Rencontre avec le directeur de l'école doctorale Auditoire : membres du comité d'experts, Délégué Scientifique AERES |
| 14h45-15h00 | Debriefing Présence : membres du comité d'experts, Délégué Scientifique AERES |
| 15h00-15h15 | Rencontre avec le directeur de l'unité Auditoire : membres du comité d'experts, Délégué Scientifique AERES |
| 15h15-17h30 | Réunion du comité à huis clos Présence : membres du comité d'experts, Délégué Scientifique AERES |



Points particuliers à mentionner

M. Jean-Marc GROGNET, chef de l'Institut de Biologie et de Technologies de Saclay iBiTec-Sa, CEA, a assisté à la rencontre du comité avec les tutelles.

M^{me} Laurence PARMENTIER, déléguée régionale INSERM, a assisté à la rencontre du comité avec les tutelles et à l'ensemble des présentations.

M^{me} Claudia GALLINA représentante des élus C de la CSS 8 INSERM a assisté en tant qu'observatrice à l'ensemble des présentations ainsi qu'à la réunion du comité avec le personnel ITA titulaire et CDD.



6 • Observations générales des tutelles

Monsieur Pierre Glaudes
Directeur de la section des Unités
de l'AERES
20 Rue Vivienne
75020 PARIS

Fontenay-aux-Roses, le 26 février 2014

Objet : Rapport AERES E2015-EV-0912281K-S2PUR150008214-006640-RT, Service de Chimie Bioorganique et de Marquage.

N/Réf. : DSV/DIR/2014-089/GB/guc

Monsieur le Directeur,

Je vous remercie pour l'envoi du rapport d'évaluation du Service de Chimie Bioorganique et de Marquage dirigé par Monsieur Bernard Rousseau, dont le CEA exerce la tutelle. Le comité de visite a réalisé un remarquable travail d'évaluation et souligne la grande qualité scientifique du service et sa forte dynamique.

Le CEA se réjouit de l'appréciation portée par le Comité sur cette unité et prend bonne note de ses suggestions. Les points d'améliorations suggérés par le Comité seront discutés avec le directeur d'unité dans un esprit constructif pour l'avenir de la recherche au CEA.

Vous trouverez joint à ce courrier les éléments de précisions que Monsieur Bernard Rousseau a souhaité apporter au Comité à la lecture du rapport.

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



Gilles BLOCH