

RAPPORT D'ÉVALUATION DE L'UNITÉ  
CITHEFOR - Cibles Thérapeutiques, Formulation  
et Expertise pré-clinique du médicament

SOUS TUTELLE DES ÉTABLISSEMENTS ET  
ORGANISMES :

Université de Lorraine

---

**CAMPAGNE D'ÉVALUATION 2022-2023**  
VAGUE C

Rapport publié le 08/09/2023



Au nom du comité d'experts<sup>1</sup> :

Luc Zimmer, Président du comité

Pour le Hcéres<sup>2</sup> :

Thierry Coulhon, Président

En vertu du décret n° 2021-1536 du 29 novembre 2021 :

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

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

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. Luc Zimmer, Université Claude Bernard Lyon 1

**Expert(e)s :** Mme Odile Chambin, Université Bourgogne Franche-Comté (représentante du CNU)  
Mme Hélène Fortin Prunier, CHRU Brest (personnel d'appui à la recherche)  
M. Achille Tchalla, CHU Limoges  
Mme Susanne Thümmeler, Université Côte d'Azur

## REPRÉSENTANT DU HCÉRES

M. Cyrille Colin

## CARACTÉRISATION DE L'UNITÉ

- Nom : Cibles Thérapeutiques, Formulation et Expertise pré-clinique du médicament
- Acronyme : CITHEFOR
- Label et numéro : UR 3452
- Composition de l'équipe de direction : Mme Ariane Boudier et M. Igor Clarot (directeur-adjoint)

## PANELS SCIENTIFIQUES DE L'UNITÉ

SVE7 Prévention, diagnostic et traitement des maladies humaines

## THÉMATIQUES DE L'UNITÉ

L'Unité de Recherche UR3452 CITHEFOR (Cibles THÉrapeutiques, FORmulation et expertise pré-clinique du médicament) est une mono-équipe pluridisciplinaire qui s'articule autour des disciplines suivantes : pharmacologie, biologie cellulaire, pharmacie galénique, physicochimie et chimie analytique. L'ensemble de ses travaux est organisé en un projet de recherche unique intitulé « Molécules et nanoformulations innovantes de donneurs de monoxyde d'azote ».

## HISTORIQUE ET LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE DE L'UNITÉ

L'unité CITHEFOR a été créée initialement le 1<sup>er</sup> janvier 2009. Elle a été dirigée tout d'abord par le Professeur Philippe Maincent (2009-2014) puis par le Professeur Pierre Leroy (2014-2017). Sa directrice actuelle est la Professeure Ariane Boudier (2017-2023), assistée du Professeur Igor Clarot (directeur-adjoint).

L'unité CITHEFOR était localisée dans ses premières années sur le site de l'ancienne Faculté de Pharmacie au centre de Nancy ; elle est dorénavant localisée à un seul site : celui du Campus Brabois Santé. Ceci a permis une réorganisation complète et une optimisation de ses locaux. En effet, la configuration initiale répartissait les laboratoires dans deux bâtiments (eux-mêmes sur 3 ou 5 étages). Dorénavant, l'unité est rassemblée sur un lieu unique pour les bureaux et les plateaux expérimentaux. Au-delà d'une optimisation et d'une mutualisation des espaces techniques dans des locaux rénovés, ceci a permis à tous les personnels de l'unité d'avoir des échanges quotidiens (salle de vie et open-space pour tous les stagiaires et doctorants).

## ENVIRONNEMENT DE RECHERCHE DE L'UNITÉ

La visite s'étant déroulée par visioconférence, les experts n'ont pas pu apprécier directement l'environnement des locaux de l'unité CITHEFOR au sein du Campus Brabois Santé. Cependant, les informations communiquées indiquent un environnement scientifique dense avec la proximité d'autres unités de recherche et de plateaux techniques mutualisés. Ainsi, CITHEFOR fait partie du pôle scientifique « Biologie Médecine Santé » (BMS) de l'université de Lorraine. Dans ce contexte local, l'unité collabore avec plusieurs laboratoires (DCAC, NGERE, IMoPA).

## EFFECTIFS DE L'UNITÉ : en personnes physiques au 31/12/2021

<b>Personnels permanents en activité</b>	
Professeurs et assimilés	5
Maîtres de conférences et assimilés	8
Directeurs de recherche et assimilés	0
Chargés de recherche et assimilés	0
Chercheurs des EPIC et autres organismes, fondations ou entreprises privées	0
Personnels d'appui à la recherche	5
<b>Sous-total personnels permanents en activité</b>	<b>18</b>
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	5

Personnels d'appui à la recherche non permanents	1
Post-doctorants	0
Doctorants	8
<b>Sous-total personnels non permanents en activité</b>	<b>14</b>
<b>Total personnels</b>	<b>32</b>

RÉPARTITION DES PERMANENTS DE L'UNITÉ PAR EMPLOYEUR : EN PERSONNES PHYSIQUES AU 31/12/2021. LES EMPLOYEURS NON TUTELLES SONT REGROUPES SOUS L'INTITULE « AUTRES ».

Employeur	EC	C	PAR
Université de Lorraine	13	0	5
<b>Total</b>	13	0	5

## BUDGET DE L'UNITÉ

Budget récurrent hors masse salariale alloué par les établissements de rattachement (tutelles) (total sur 6 ans)	556
Ressources propres obtenues sur appels à projets régionaux (total sur 6 ans des sommes obtenues sur AAP idex, i-site, CPER, collectivités territoriales, etc.)	56
Ressources propres obtenues sur appels à projets nationaux (total sur 6 ans des sommes obtenues sur AAP ONR, PIA, ANR, FRM, INCa, etc.)	73
Ressources propres obtenues sur appels à projets internationaux (total sur 6 ans des sommes obtenues)	281
Ressources issues de la valorisation, du transfert et de la collaboration industrielle (total sur 6 ans des sommes obtenues grâce à des contrats, des brevets, des activités de service, des prestations, etc.)	165
<b>Total en euros (k€)</b>	<b>1 131</b>

## AVIS GLOBAL

L'unité de recherche UR3452 CITHEFOR (Cibles THérapeutiques, FORMulation et expertise pré-clinique du médicament) est une mono-équipe pluridisciplinaire qui s'articule autour des disciplines pharmaceutiques suivantes : physico-chimie, galénique, chimie analytique, biologie moléculaire et cellulaire appliquée à la pharmacologie. L'ensemble de ses travaux est organisé en un projet de recherche unique intitulé « Molécules et nanoformulations innovantes de donneurs de monoxyde d'azote ».

L'unité présente des ressources humaines et matérielles bien dimensionnées, renouvelées et gérées avec une démarche de qualité mûre et intégrée aux activités de recherche et d'encadrement doctoral.

La réorganisation géographique a été un succès et a permis un rapprochement de l'unité avec les plateformes techniques, ainsi que sa bonne intégration dans l'écosystème de l'université de Lorraine.

La totalité des enseignants-chercheurs de l'unité a publié avec régularité et près de la moitié des articles paraissent dans des journaux de très bonne notoriété dans les disciplines concernées.

La première voie d'amélioration pour ce collectif est la réévaluation de la finalité thérapeutique des travaux de l'unité CITHEFOR. En effet, la recherche de médicaments donneurs de monoxyde d'azote est un sujet dorénavant moins fédérateur et attractif qu'il n'a pu l'être.

La seconde voie d'amélioration à considérer est le renforcement des travaux collaboratifs industriels, déjà largement entamés et l'ouverture à des collaborations hospitalo-universitaires. Ces deux axes collaboratifs garantiront une recherche translationnelle et des applicabilités biomédicales.

# ÉVALUATION DÉTAILLÉE DE L'UNITÉ

## A - PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Le rapport communiqué aux experts et les explications données au cours de la visite démontrent une prise en compte des recommandations du précédent rapport, avec une réflexion collective constante pour tendre vers une structure optimisée et efficiente.

Les précédents experts du Hcéres avaient insisté dès 2012 sur la nécessité d'un rapprochement de l'unité CITHEFOR avec un laboratoire contractualisé avec un EPST, CNRS ou Inserm (UMR). Différentes options ont été envisagées, la première étant de viser une reconnaissance de l'unité CITHEFOR par un de ces deux organismes de recherche. Indépendamment de l'évaluation scientifique exigée, une telle piste n'a finalement pas été poursuivie devant la difficulté à attirer un ou des chercheurs CNRS ou Inserm, prérequis pour toute contractualisation avec un EPST.

Au cours du contrat 2017-2023, la labellisation d'Équipe d'Accueil (EA) a été transformée en labellisation « locale » d'Unité de Recherche (UR). Ce changement de statut de l'unité n'a pas eu un impact négatif sur la dotation financière de l'université de Lorraine ou sur la capacité à recruter des enseignants-chercheurs.

L'absence de label Inserm/CNRS est considérée par les membres de l'unité CITHEFOR comme une limite à une reconnaissance nationale et internationale et un handicap à l'accès aux financements des appels à projets nationaux et internationaux.

Dans ce contexte, un rapprochement avec des unités mixtes de recherche a été initié dès le démarrage du dernier contrat quinquennal. Plusieurs pistes ont été explorées : une unité CNRS de Strasbourg (IPHC), l'unité CNRS IMoPA et l'unité CNRS LCPME de Nancy. Au moment de la visite du Hcéres en octobre 2022, aucune solution n'avait été entérinée pour la totalité des membres de l'unité CITHEFOR, en dépit de l'annonce de l'arrêt de l'unité CITHEFOR fin 2023.

Une autre remarque soulevée par le Hcéres en 2018 concernait le projet scientifique de l'unité CITHEFOR et l'obtention de preuves de concept. Le bilan scientifique récent montre que l'unité a apporté des preuves de concept sur la base d'articles scientifiques publiés et cela dans le domaine de la libération de NO par plusieurs formes galéniques développées (polymères fonctionnalisés, micro et nanoparticules). De surcroît, les effets pharmacodynamiques de ces libérations ont été démontrés expérimentalement.

Le Hcéres en 2018 avait également insisté sur la nécessité d'interactions avec le monde socio-économique. Le document d'autoévaluation de l'unité présente en 2022 les contrats de R&D en formulation galénique/synthèse de polymère ou nanoparticules inorganiques avec 5 sociétés privées (Bioadhesive Ophthalmics, Tetrahedron, Stanipharma, Inotrem et le CTRS) ainsi que les 3 articles co-signés. Par ailleurs, 2 demandes de brevets sont déposées et en cours d'examen (EP 21 306 084.1 et FR2105001).

L'évolution des carrières des enseignants-chercheurs avait également été un point d'attention des experts en 2018. Cela sera reprécisé ultérieurement, mais le bilan de CITHEFOR est positif dans ce domaine avec 3 HDR soutenues au cours du contrat, la promotion de 2 MCU (Maître de Conférences des Universités) en PU (Professeur des Universités) et le recrutement de 3 MCU dont le profil de recherche est venu renforcer l'activité de l'unité (chiffres à rapporter à l'effectif total de 13 enseignants-chercheurs en décembre 2021). Enfin, un IE, une AI, un technicien et un adjoint-technique ont été recrutés sur contrat industriel démontrant une véritable dynamique et un accompagnement des personnels statutaires de l'équipe.

## B - DOMAINES D'ÉVALUATION

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

#### Appréciation sur les ressources de l'unité

Si l'unité est de taille modeste (18 permanents), elle présente des ressources humaines et matérielles bien dimensionnées et bien gérées.

La réorganisation géographique a été un succès et a permis un rapprochement de l'unité avec les plateformes techniques, ainsi que sa bonne intégration dans l'écosystème de l'université de Lorraine.

La gestion scientifique, humaine et financière, ainsi que l'animation scientifique, impliquent les différents corps de métiers de l'équipe et permet une prise de décisions collégiale et une bonne communication.

Si l'unité a subi entre 2016 et 2021 plusieurs mouvements de personnel (3 départs des toxicologues vers une autre unité, 3 départs à la retraite), une gestion efficace des ressources humaines a permis à la fois des renouvellements et recrutements (3 recrutements d'enseignants-chercheurs entre 2016 et 2021+ 1 en 2022 ; 4 agents Biatss recrutés entre 2019 et 2020), mais également la promotion des personnels (2 MCU vers PU). Sur le plan financier, les recettes ont globalement doublé entre 2017 et 2021 grâce à la subvention de l'université de Lorraine et à des collaborations industrielles.

### Appréciation sur les objectifs scientifiques de l'unité

Les objectifs scientifiques de l'unité sont clairement définis, centrés sur les molécules et nanoformulations innovantes des donneurs de monoxyde d'azote. Ils sont partagés avec l'ensemble du personnel de l'unité, en dépit de la pluridisciplinarité de ses membres.

La qualité des travaux de l'unité est incontestable au vu des publications scientifiques de CITHEFOR. Cependant la thématique scientifique et thérapeutique unique aurait mérité d'évoluer avec les enjeux thérapeutiques. Les avancées thérapeutiques des dérivés nitrés et donneurs de monoxyde d'azote sont limitées en 2022 et suscitent moins d'intérêt dans la communauté des cardiosciences.

### Appréciation sur le fonctionnement de l'unité

L'organisation et la vie de la structure sont optimisées, selon le modèle des normes de qualité ISO9001v2015 et X50-553. La mise en place de cette démarche de qualité, qui est rare et remarquable au sein des unités de recherche, a nécessité un grand travail en amont et elle s'applique dorénavant à l'ensemble des activités de l'unité. À titre d'exemple, elle facilite l'accueil de nouveaux arrivants et, à ce titre, elle est reconnue et appréciée de tous (stagiaires compris), conférant un réel atout et une attractivité de l'unité à la qualité de travail reconnue.

## *1/ L'unité possède des ressources adaptées à son profil d'activités et à son environnement de recherche.*

### Points forts et possibilités liées au contexte

#### Ressources humaines

La politique de gestion des ressources humaines est clairement énoncée par la direction de CITHEFOR et elle est cohérente avec la taille de la structure. La politique de recrutement a été active et efficace au vu du nombre de nouveaux membres permanents au fil des années et avec le souci de préserver la pluridisciplinarité pharmaceutique de l'unité, véritable identité de CITHEFOR.

#### Ressources matérielles

L'augmentation des ressources financières est à noter avec plus d'un doublement de la dotation annuelle globale de l'unité entre 2017 et 2021. La gestion des dépenses et des investissements est transparente et collégiale avec le souci de l'équilibre entre les différentes disciplines technologiques représentées au sein de l'unité. Il a également été relevé une politique de renouvellement, de maintenance et d'acquisition du matériel. Comme précisé précédemment, l'unité CITHEFOR est dorénavant localisée sur un seul site avec des locaux récemment rénovés (campus Santé Brabois). Si le comité des experts n'a pas eu l'occasion de le constater sur site (visioconférence), ceci a été présenté comme un véritable atout dans les interactions entre les membres du laboratoire, notamment dans les échanges au quotidien, indispensables à la pluridisciplinarité.

L'unité CITHEFOR dispose d'un parc d'appareillages qui est présenté comme satisfaisant et adapté aux méthodologies utilisées dans les projets de recherche. Ainsi, pendant le contrat actuel, l'unité a renouvelé ou acquis certains équipements cruciaux pour les travaux de recherche menés : un appareil à dissolution pour mesurer la libération prolongée de principes actifs, un zetasizer pour mesurer des diamètres hydrodynamiques et des potentiels de surface de nanoparticules, un banc d'aorte pour mesurer la vasoréactivité d'artères, un artériographe d'Halpern pour mesurer la structure et la fonction de microvaisseaux, une torche à plasma couplée à une détection optique (ICP-EOS) pour quantifier des éléments métalliques. Ces exemples d'appareils acquis par l'unité démontrent un équilibre disciplinaire dans la répartition des moyens.

## Points faibles et risques liés au contexte

### Ressources humaines

L'absence de post-doctorants sur la période passée est à relever, sachant que les politiques de recrutement sur ANR et autres appels d'offres sont dorénavant facilitatrices pour de tels contrats de chercheurs. Des chercheurs postdoctoraux à temps plein seraient d'autant plus appréciables que l'unité n'est composée que d'enseignants-chercheurs aux charges d'enseignement significatives (et donc au temps dédié à la recherche trop limité).

### Ressources matérielles

Les perspectives de séparation de différents groupes lors de la prochaine contractualisation annoncent des discussions liées à la répartition de certains matériels. Au moment de l'expertise, cette discussion n'a pas encore eu lieu, car tous les enseignants-chercheurs et Biatss n'avaient pas encore fixé leur prochaine affectation. Il a été annoncé que lorsque tous les personnels de CITHEFOR auront une vision confirmée des adossements à des UMR ou affectation de service, la réorganisation du parc d'appareillage sera discutée collégialement et dans le souci de préserver un accès facilité à tous les membres.

*2/ L'unité s'est assigné des objectifs scientifiques, y compris dans la dimension prospective de sa politique.*

## Points forts et possibilités liées au contexte

Les objectifs scientifiques sont clairs dans la mesure où la thématique est unique : « molécules et nanoformulations innovantes des donneurs de monoxyde d'azote ».

Des collaborations scientifiques ont été initiées tant à l'échelle locale (6 à Nancy), nationale (7 en France), qu'internationale (7), et à la fois dans le secteur public et le secteur privé. Elles ont donné lieu à une dizaine de projets cofinancés et à 28 articles cosignés avec des chercheurs ou étudiants étrangers.

La pluridisciplinarité autour des sciences pharmaceutiques de l'unité est un atout, car la complémentarité des disciplines permet une exploration de la thématique scientifique de la molécule au modèle préclinique. Cette approche intégrée se retrouve dans plusieurs articles de CITHEFOR qui associent à la fois les sciences chimiques et les sciences biochimiques et pharmacologiques (8 articles entre 2016 et 2021 démontrant les interactions pluridisciplinaires en interne). Il s'agit d'une identité spécifique à la recherche universitaire pharmaceutique associant des chimistes et des biologistes et qui se démarque des approches classiques des laboratoires de recherche de taille comparable.

## Points faibles et risques liés au contexte

L'unité CITHEFOR a été l'objet d'un recentrage progressif de ses thématiques de recherche au fil des renouvellements de l'unité avec pour unique thème actuel : « molécules et nanoformulations innovantes des donneurs de monoxyde d'azote ».

La culture pharmaceutique de l'unité implique une recherche à finalité thérapeutique. Or cette finalité n'est que peu abordée dans la contextualisation du projet de recherche. La biodisponibilité du monoxyde d'azote est cruciale dans des pathologies cardiovasculaires associées à une défaillance endothéliale et ceci est bien argumenté. Mais l'étape suivante, c'est-à-dire la stratégie vers le candidat-médicament, n'est pas abordée. Il apparaît donc que le choix de la thématique des donneurs de NO a été fait il y a plus de 10 ans et n'a pas été réévalué en termes de pertinence. S'agit-il toujours d'une cible pharmacologique prioritaire en 2022 et qui justifie un axe monothématique ? En effet, peu d'équipes de R&D académiques et industrielles travaillent sur le sujet actuellement.

Le NO apparaît donc dorénavant comme un modèle d'études physiologiques et physiopathologique pour les « biologistes » de l'équipe et comme une plateforme de libération contrôlée par ses « chimistes » et la notion de cible thérapeutique s'est émoussée au fil des années.

*3/ Le fonctionnement de l'unité est conforme aux réglementations en matière de gestion des ressources humaines, de sécurité, d'environnement et de protection du patrimoine scientifique.*

## Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité CITHEFOR a mis en place un système de management et de qualité qui est dorénavant mûr, résultat d'années de mise en place. Les normes ISO 9001 et X50-553 appliquées à l'unité sont facilitatrices en donnant

un cadre structuré et tracé dans le suivi des réglementations de sécurité, d'environnement et protection du patrimoine scientifique. Ainsi, des «Processus Métier» sont définis et cadrent l'accueil et la formation des nouveaux arrivants, l'élaboration de leurs projets scientifiques, l'exploitation et la valorisation de leurs résultats.

La présence de deux assistants de prévention formés et clairement identifiés. Le personnel Biatss de l'unité est investi dans ses missions et participe largement au bon fonctionnement opérationnel de l'unité.

### Points faibles et risques liés au contexte

Aucun point faible ou risque n'est relevé.

## DOMAINE 2 : ATTRACTIVITÉ

### Appréciation sur l'attractivité

Le comité souligne une très bonne attractivité de l'unité CITHEFOR envers les chercheurs comme en témoignent les recrutements de maîtres de conférences (n=3) et de professeurs d'université (n=3) et envers les doctorants (n=17).

CITHEFOR a une bonne visibilité internationale avec nombreux doctorants en cotutelle.

L'unité collabore avec 4 entreprises par des travaux collaboratifs et des développements contribuant directement au projet scientifique de l'unité. Ceci montre la bonne attractivité de l'Unité, tant par ses compétences et expertises scientifiques que technologiques.

*1/ L'unité est attractive par son rayonnement scientifique et contribue à la construction de l'espace européen de la recherche.*

### Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité CITHEFOR a une bonne attractivité internationale au travers des travaux de cotutelle de thèses, des projets cofinancés et des articles publiés avec des collaborateurs étrangers.

En Europe, des collaborations ont été développées avec 4 doctorants en cotutelle (2 avec l'université de Sienne en Italie, 1 avec l'université de Saarländes en Allemagne et 1 avec l'université de Maastricht au Pays bas). Des enseignants-chercheurs de l'unité sont aussi impliqués dans les instances européennes (action COST...). Hors Europe, on peut également noter une thèse en cotutelle avec l'université Chongqing en Chine durant la mandature. Ces travaux ont abouti à la publication de plusieurs articles scientifiques dans des revues internationales sérieuses du domaine (Biochemical Pharmacology, British Journal of Pharmacology). L'unité a porté ou participé à plusieurs projets soutenus par des dispositifs internationaux tels que le FEDER, Campus France, Université Franco-Italienne, COST NutRedOx et FAPESP.

### Points faibles et risques liés au contexte

Aucun point faible ou risque n'est relevé.

*2/ L'unité est attractive par la qualité de sa politique d'accueil des personnels.*

### Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité a une très bonne politique d'accueil et d'accompagnement des enseignants-Chercheurs et du personnel de recherche qui repose sur un système de management de la qualité (SMQ) basé sur des normes NF ISO 9001 et la norme NF X50-553. Le fonctionnement de celui-ci est décrit dans le Manuel Qualité de l'unité avec trois catégories de processus sont : Pilotage, Métier, et Support.

L'attractivité académique locale de l'unité est très bonne avec la soutenance de l'HDR par 3 MCU et leur promotion en PU. L'unité a également recruté 1 à 3 ATER chaque année et 3 recrutements de Biatss et 2 promotions dans le corps des PU. On note également l'attractivité envers les étudiants stagiaires de master-2 et les étudiants en doctorat avec 22 stages de Master 2 et 17 doctorats pendant la mandature.

## Points faibles et risques liés au contexte

Aucun point faible ou risque n'est relevé.

### *3/ L'unité est attractive par la reconnaissance que lui confèrent ses succès à des appels à projets compétitifs.*

## Points forts et possibilités liées au contexte

Durant la mandature l'unité a répondu à une dizaine d'appels à projets avec un montant total de gains de 300 k€ sur cinq ans.

En dehors des projets internationaux, on peut noter plusieurs projets au niveau national, tels que ceux soutenus par la Fondation pour la Recherche Médicale, l'ANR et le PIA.

L'attractivité en vers le monde socio-économique est très bonne avec des contrats industriels tels que ceux conclus avec Substipharm, Zambon, HRA Pharma, Bioadhésive Ophtalmics, et un contrat de Maturation soutenu par la SATT SAYENS en partenariat avec CTRS.

## Points faibles et risques liés au contexte

Le budget total des appels à projets obtenus est relativement faible au vu du nombre d'enseignants-chercheurs qui pourraient postuler et au vu des budgets moyens obtenus par projet. L'unité devra candidater à des appels à projets de montants plus importants.

### *4/ L'unité est attractive par la qualité de ses équipements et de ses compétences technologiques.*

## Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité CITHEFOR a une très bonne attractivité par la qualité de ses équipements et pour ses compétences technologiques. L'unité possède de nombreux équipements pour les travaux de recherche menés (appareil à dissolution pour mesurer la libération prolongée de principes actifs, un zetasizer pour mesurer des diamètres hydrodynamiques et des potentiels de surface de nanoparticules, un banc d'aorte pour mesurer la vasoreactivité d'artères, un artériographe d'Halpern pour mesurer la structure et la fonction de microvaisseaux, une torche à plasma couplée à une détection optique (ICP-EOS) quantifier des éléments métalliques).

L'unité a une excellente attractivité sur ses compétences technologiques notamment en termes d'ingénierie vasculaire (physiopathologie biologie et pharmacologie vasculaires), de physicochimie des nanoparticules inorganiques et d'ingénierie du médicament pour des formulations innovantes.

## Points faibles et risques liés au contexte

L'Unité n'est pas engagée dans une démarche de plateforme(s) mutualisée(s) qui pourrait contribuer à une pérennisation des équipements (mise à jour, jouvence) et le partage des coûts de maintenance des équipements.

## DOMAINE 3 : PRODUCTION SCIENTIFIQUE

### Appréciation sur la production scientifique de l'unité

L'unité CITHEFOR a produit un nombre significatif d'articles, rapporté aux nombres d'Équivalents Temps Plein (ETP) consacrés à la recherche (93 articles scientifiques entre 2016 et 2021 pour 6 ETP chercheurs, 1 déclaration d'invention et 2 brevets en cours d'examen). Parmi ces articles, près de 50 % dans les journaux les plus reconnus de leur discipline.

Ces travaux ont donné lieu à des gains significatifs de connaissances dans les champs de la recherche galénique, de la recherche en chimie analytique et de la biochimie appliquée à la pharmacologie.

## *1/ La production scientifique de l'unité satisfait à des critères de qualité.*

### Points forts et possibilités liées au contexte

La mise en commun de disciplines des sciences pharmaceutiques permet une démarche translationnelle préclinique, allant de l'identification de la molécule («nouveaux thiols et donneurs» de NO, sous la forme de polymères, de nanoparticules inorganiques, d'amidoximes), aux stratégies galéniques de libération contrôlée de NO (encapsulation, polymères greffés), jusqu'à l'étude cellulaire et *in vivo* des mécanismes d'action physiologiques et potentiellement thérapeutiques des donneurs de NO libre ou formulés.

Ceci se traduit par 15 articles publiés annuellement, à rapporter aux 6 équivalents temps plein recherche (l'équipe est uniquement constituée d'enseignants-chercheurs dont 50 % du temps est consacré à l'enseignement). Les disciplines de publications sont larges, avec des journaux scientifiques allant de la physicochimie à la chimie organique, la chimie analytique, la biochimie et la pharmacologie.

Les travaux publiés par l'unité CITHEFOR (93 articles scientifiques entre 2016 et 2021, 1 déclaration d'invention, 2 brevets en cours d'examen) ont permis des contributions significatives avec la proposition de formulations galéniques inédites (nouveaux matériaux nanostructurés, formes à libération physiologique de NO), des méthodes analytiques appliquées aux nanoparticules innovantes, la proposition de nanoclusters du cuivre à finalité thérapeutique (en partenariat avec un industriel), l'exploration de voies biochimiques liées au mécanisme du NO cardiovasculaire originales, avec des interactions entre protéines d'intérêt et NO contribuant à l'émergence de nouvelles pistes pharmacologiques.

### Points faibles et risques liés au contexte

L'affichage scientifique de CITHEFOR porte sur les molécules et nanoformulations de donneurs de monoxyde d'azote. Cette thématique étant considérée par la communauté des cardiosciences comme déclinante, il devient plus difficile de faire accepter les articles liés au sujet dans des journaux de très forte visibilité qui sont particulièrement sensibles à l'attrance exercée par leurs sujets de publication vis-à-vis de la communauté des lecteurs.

## *2/ La production scientifique est proportionnée au potentiel de recherche de l'unité et répartie entre ses personnels.*

### Points forts et possibilités liées au contexte

La production scientifique de CITHEFOR est constante et remarquablement équilibrée entre les disciplines pharmaceutiques composant l'unité (qui comporte 8 titulaires de l'HDR sur 13 enseignants-chercheurs).

Tous les enseignants-chercheurs publient (5 à 28 articles pour chacun sur la période 2016-2021). Ce nombre d'articles par année est supérieur depuis 2018 aux données du précédent contrat (20 articles vs 14/an entre 2013 et 2017).

Le comité a constaté, dans la durée (15 ans, 3 mandats), la constance de l'accroissement de notoriété des périodiques dans lesquels les travaux de l'unité sont publiés.

Les articles de l'unité, pour près de 50 %, paraissent dans les périodiques de référence de leur discipline. Ceci démontre la dynamique scientifique de l'unité et la qualité des travaux soumis à publication.

L'unité a mis en place une politique de publication scientifique clairement énoncée et pertinente. À titre d'exemple, la programmation quasi systématique d'un article de review au cours de l'année #1 des doctorants est à relever.

### Points faibles et risques liés au contexte

Aucun point faible ou risque n'est relevé.

## *3/ La production scientifique de l'unité respecte les principes de l'intégrité scientifique, de l'éthique et de la science ouverte.*

### Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité a mis en place un système de management de la qualité incluant la traçabilité des données brutes des expérimentations, contribuant à la sensibilisation des personnels à l'intégrité scientifique.

L'école doctorale « Biologie Santé Environnement » à laquelle émerge CITHEFOR assure une formation de tous les doctorants à l'intégrité scientifique.

Les études chez l'animal sont réalisées par les chercheurs possédant le DU d'expérimentation animale et après une demande d'autorisation du projet auprès du MESRI. La direction de l'unité CITHEFOR veille à la stricte application de la réglementation spécifique en la matière.

Une personne dans l'unité est chargée de procéder à l'archivage des publications dans HAL

#### Points faibles et risques liés au contexte

Aucun point faible ou risque n'est relevé.

## DOMAINE 4 : INSCRIPTION DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE DANS LA SOCIÉTÉ

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

Le comité souligne la forte expérience de CITHEFOR dans les approches galéniques et nanotechnologiques et son implication dans le développement des traitements innovants des maladies humaines en collaboration avec le monde industriel (sociétés pharmaceutiques), concernant également une maladie rare et incurable actuellement.

#### *1/ L'unité se distingue par la qualité de ses interactions non-académiques.*

#### Points forts et possibilités liées au contexte

CITHEFOR a obtenu 5 contrats industriels et est également sollicité pour des activités d'expertise pour des entreprises pharmaceutiques.

De plus, l'équipe est impliquée dans un projet de pré-maturation soutenu par la SATT concernant un traitement d'une maladie rare, extrêmement sévère et incurable actuellement.

CITHEFOR a publié 3 articles scientifiques en partenariat avec des industriels (sociétés Stanapharm, Inotrem), démontrant que ses interactions académique/privé sont valorisables scientifiquement, au-delà de la prestation.

#### Points faibles et risques liés au contexte

Malgré des partenariats avec des industriels, il n'y a pas de bourse soutenue par le dispositif Cifre, en dépit d'un montage administratif simplifié (ANRT) et d'un taux de succès très élevé.

#### *2/ L'unité développe des produits à destination du monde socio-économique.*

#### Points forts et possibilités liées au contexte

CITHEFOR a participé au dépôt de 2 brevets concernant des traitements des maladies humaines. Le premier concerne le traitement du glaucome (EP21306084.1, 2021) et le second la maladie rare de Menkes. (FR2105001, 2021). CITHEFOR a également réalisé une déclaration d'invention (NanoControl, 2018).

L'unité a publié 3 articles dans des revues professionnelles et techniques à destination des pharmaciens, médecins et ingénieurs. (Ex. *Quotidien du Pharmacien*).

L'unité a également réalisé 3 expertises techniques à destination des industriels, comme SubstiPharm pour la formulation d'un médicament.

#### Points faibles et risques liés au contexte

Aucun point faible ou risque n'est relevé.

### 3/ L'unité partage ses connaissances avec le grand public et intervient dans des débats de société.

#### Points forts et possibilités liées au contexte

CITHEFOR a été associée à deux articles de presse grand public (*The Conversation*) ainsi que deux débats « science et société » (ex. Pint of Science 2019).

L'unité a participé à des actions de vulgarisation de la recherche initiées par l'université de Lorraine (portes ouvertes, affiches ...).

CITHEFOR participe à un comité de pharmacopée de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé (ANSM).

L'unité interagit également avec une association de patients de maladies rares dans le cadre de sa recherche pour le traitement de la Maladie de Menkes.

L'unité accueille régulièrement des collégiens en collaboration avec la faculté de pharmacie, montrant une implication de ses membres à la diffusion du savoir et à la sensibilisation aux Sciences.

#### Points faibles et risques liés au contexte

Aucun point faible ou risque n'est relevé.

## C - RECOMMANDATIONS À L'UNITÉ

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

L'unité CITHEFOR arrête son activité le 31 décembre 2023. La priorité est le repositionnement de chacun de ses membres (enseignant-chercheur, Biatss, doctorants) au sein d'autres Unités de recherche de Nancy.

Les expertises scientifiques et technologiques des membres de CITHEFOR, ainsi que leurs savoir-faire managériaux et de qualité, font que cette communauté a tous les atouts pour venir renforcer une ou plusieurs UMR.

Tout l'enjeu sera de pouvoir adapter les expertises méthodologiques actuelles de CITHEFOR à la nouvelle thématique biomédicale.

### *Recommandations concernant le domaine 2 : Attractivité*

La culture pharmaceutique des membres de CITHEFOR et leurs expertises dans les domaines pharmacochimiques en font de futurs collaborateurs et acteurs de grande valeur pour des projets de recherche hospitalo-universitaire, voire de portée industrielle.

Le choix des domaines d'application médicale devra être considéré avec attention pour assurer la pérennité des futurs projets de recherche, idéalement translationnels et applicables à la thérapeutique.

### *Recommandations concernant le domaine 3 : Production scientifique*

La thématique des « molécules et nanoformulations innovantes des donneurs de monoxyde d'azote » est devenue au fil des années un modèle galénique et physiopathologique fertile en publications, mais qui s'est progressivement déconnecté de son applicabilité thérapeutique. Or, la pertinence thérapeutique doit rester la première préoccupation d'une unité constituée essentiellement de pharmaciens.

Cette réserve ne doit cependant pas sous-estimer le réel effort de publication qui a été constant au sein de l'unité. Ainsi la totalité des enseignants-chercheurs de l'unité publie avec régularité avec près de la moitié des articles qui ont été publiés dans des journaux de bonne notoriété dans les disciplines respectives.

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

Les membres de CITHEFOR sont encouragés à poursuivre, voire intensifier leurs liens avec le monde socio-économique dans le cadre de leurs recherches incluant les professionnels de santé au-delà de ceux du domaine pharmaceutique.

La mise en place de thèses soutenue par le dispositif Cifre est encouragée, ce d'autant plus que le montage administratif est facilité.

Le comité souligne l'importance de la poursuite des activités concernant le développement des traitements innovants de maladies humaines.

L'objectif d'un LabCom, laboratoire commun réunissant une unité d'un établissement ou d'un organisme de recherche et une entreprise française (TPE, PME ou ETI), correspondrait également au positionnement des chercheurs de l'unité CITHEFOR, tant en termes de thématiques que d'expériences dans les collaborations industrielles.

## DÉROULEMENT DES ENTRETIENS

### DATE

**Début :** 03 octobre 2022 à 13h15

**Fin :** 03 octobre 2022 à 17h30

**Entretiens réalisés : en distanciel**

### PROGRAMME DES ENTRETIENS

- 13h15-13h30 : Accueil, présentation du Hcéres et du comité d'experts aux personnels de l'unité CITHEFOR
- 13h30-14h30 : Bilan scientifique de CITHEFOR et échanges avec le comité
- 14h30-15h00 : Echanges entre comité et gouvernance de l'université de Lorraine (VP Recherche, ED BioSE, pôle scientifique BMS, Faculté de Pharmacie)
- 15h00-15h15 : Echanges entre comité et directrice + directeur-adjoint
- 15h15-15h45 : Echanges entre comité et enseignants-chercheurs
- 15h45-16h15 : Echanges entre comité et doctorants/post-doctorants
- 16h15-16h45 : Echanges entre comité et Biatss
- 16h45-17h00 : Réunion à huis-clos du comité
- 17h-17h15 : Conclusions avec les personnels de l'unité CITHEFOR

## OBSERVATIONS GÉNÉRALES DES TUTELLES

**Direction de la Recherche et de  
la Valorisation**

91 avenue de la Libération  
BP454  
54001 NANCY Cedex

Alain HEHN  
[vp-recherche@univ-lorraine.fr](mailto:vp-recherche@univ-lorraine.fr)

Hélène BOULANGER  
[presidente@univ-lorraine.fr](mailto:presidente@univ-lorraine.fr)

HCERES  
2 rue Albert Einstein  
75013 Paris

**Objet :** Observations de portée générale sur le rapport d'évaluation - DER-PUR230023039 – CITHEFOR (Cibles Thérapeutiques, Formulation et Expertise pré-clinique du médicament).

Madame, Monsieur,

Je vous remercie pour le rapport d'évaluation réalisé pour le laboratoire CITHEFOR (Cibles Thérapeutiques, Formulation et Expertise pré-clinique du médicament), que vous nous avez transmis le 28 juillet 2023. Je tiens également à remercier très sincèrement les évaluateurs pour la qualité des échanges et pour l'analyse de cette unité de recherche.

Contrairement à ce qui est annoncé dans le rapport rédigé par le Hcéres, CITHEFOR ne fermera pas 1<sup>er</sup> janvier 2024. L'Université de Lorraine a renouvelé l'Unité pour 2 ans afin de permettre de finaliser dans de bonnes conditions la transition des activités scientifiques et l'accompagnement des personnels concernés vers leurs futures destinations.

Vous remerciant à nouveau pour cette évaluation qui permettra à l'unité de recherche CITHEFOR de poursuivre sa réflexion sur la base des recommandations émises, je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes respectueuses salutations.

Le Vice-président du Conseil Scientifique,



Alain HEHN

Les rapports d'évaluation du Hcéres  
sont consultables en ligne : [www.hceres.fr](http://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](http://hceres.fr)

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

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

