



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 Pharmacologie et d'Immunoanalyse

DSV/iBiTec-S

Sous tutelle des

établissements et organismes :

Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies
Alternatives

Institut National de la Santé Et de la Recherche
Médicale – INSERM

Institut National de la Recherche Agronomique – INRA

Janvier 2014



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

Section des Unités de recherche

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

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

Au nom du comité d'experts,

- M. Dominique BELLET, 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 Pharmacologie et d'Immunoanalyse |
| Acronyme de l'unité : | DSV/ iBiTec-S/SPI |
| Label demandé : | UMR CEA/INRA/INSERM |
| N° actuel : | |
| Nom du directeur : (2013-2014) | M. Christophe CREMINON |
| Nom du porteur de projet : (2015-2019) | M. Christophe CREMINON |

Membres du comité d'experts

| | |
|-------------|---|
| Président : | M. Dominique BELLET, Université Paris Descartes et Institut Curie |
| Experts : | M. Xavier DECLEVES, Université Paris Descartes et Hôpital Cochin M. Christophe DUPONT, Université Paris Descartes et Hôpital Necker (représentant de l'INRA) M. François LOKIEC, Institut Curie, Saint-Cloud M. Hervé WATIER, Université François Rabelais et CHRU de TOURS M ^{me} Isabelle DE WAZIERS, INSERM (représentante des CSS INSERM) |

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Daniel OLIVE

Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Stéphane AYMERICH, Institut Micalis - INRA
M. Gilles BLOCH, CEA
M^{me} Claudia GALLINA-MULLER, INSERM
M. Jean-Marc GROGNET, Institut de Biologie et de Technologies de Saclay - iBiTec-S
M. Frank LETHIMONNIER, ITMO - Technologies pour la santé - INSERM
M. Marc PALLARDY (représentant de l'École Doctorale n° 425
« Innovation thérapeutique »)

1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

Le Service de Pharmacologie et d'Immunoanalyse (SPI) fait partie de la direction des Sciences Du Vivant (DSV) du Commissariat à l'Énergie Atomique (CEA). La DSV se consacre à la recherche, au développement et à l'innovation dans deux domaines à forts enjeux sociétaux: la santé et l'énergie. Elle s'inscrit donc dans trois des quatre axes stratégiques du CEA : énergie décarbonées, technologies pour la santé, défense et sécurité globale (lutte contre le bioterrorisme). Parmi les centres qui dépendent de la DSV, se trouve l'institut de Biologie et de Technologies de Saclay (iBiTec-S) dont un des cinq services est le Service de Pharmacologie et d'Immunoanalyse (SPI). Ce service est localisé à Saclay, plus précisément dans le bâtiment 136 du centre.

Créé il y a près de 30 ans, le service de pharmacologie et d'immunoanalyse a regroupé jusqu'au 31 décembre 2013 quatre laboratoires :

- trois de ces laboratoires sont des laboratoires du CEA :
 - le laboratoire d'études radioimmunologiques plus récemment intitulé « Laboratoire d'Études et de Recherches en Immunoanalyse » (LERI) ;
 - le Laboratoire d'Études du Métabolisme des Médicaments (LEMM) ;
 - le Laboratoire d'Ingénierie des Anticorps pour la Santé (LIAS).
- le quatrième laboratoire est un laboratoire INRA : l'Unité d'Immuno-Allergie Alimentaire (UIAA).

Dirigé par M. Christophe CREMINON, le Service de Pharmacologie et d'Immunoanalyse (SPI) rassemble aujourd'hui près de 100 personnes. Initialement, ce service comprenait uniquement le LERI et le LEMM et ces deux laboratoires travaillaient au développement de méthodes pour détecter, caractériser et quantifier différentes substances en utilisant des méthodes d'analyses physico-chimiques et immuno-chimiques. Au début des années 90, l'unité d'immunoallergie alimentaire de l'INRA a rejoint le service de pharmacologie et d'immunoanalyse pour travailler sur l'analyse des mécanismes moléculaires des allergies alimentaires en bénéficiant du savoir-faire en immunoanalyses du LERI. Finalement, en 2007 un quatrième laboratoire, le Laboratoire d'Ingénierie des Anticorps pour la Santé (LIAS) a été créé et intégré au service de pharmacologie et d'immunoanalyse pour apporter son expertise dans l'ingénierie des protéines et en particulier dans l'ingénierie moléculaire des anticorps.

Le 1^{er} janvier 2014, le LIAS a été intégré dans le LERI et le LEMM et le Service de Pharmacologie et d'Immunoanalyse (SPI) est désormais constitué de deux équipes :

- l'équipe 1 constituée par les deux laboratoires du CEA : le LERI et le LEMM ;
- l'équipe 2 constituée par l'Unité d'Immuno-Allergie Alimentaire (UIAA) de l'INRA : l'Unité d'Immuno-Allergie Alimentaire

Équipe de direction

Jusqu'à ce jour, le Service de Pharmacologie et d'Immunoanalyse (SPI) était dirigée par M. Christophe CREMINON et celui-ci est actuellement renouvelé dans ses fonctions de directeur. Il est également le responsable de l'équipe 1, qui n'a pas d'intitulé bien différencié de celui de l'unité et qui comprend deux laboratoires. Le Laboratoire d'Études du Métabolisme des Médicaments (LEMM) est piloté par M. Christophe JUNOT et le Laboratoire d'Études et de Recherches en Immunoanalyse (LERI) est coordonné par M^{me} Stéphanie SIMON. Enfin, bien que la direction du SPI soit assurée par M. Christophe CREMINON, l'INRA a actuellement confié la direction de l'équipe 2 (unité d'immuno-allergie alimentaire par intérim à M. Stéphane AYMERICH et une réflexion s'est engagée pour déterminer le successeur du précédent directeur de l'unité, M. Jean-Michel WAL.

Un staff administratif de quatre personnes s'occupe du secrétariat et notamment des dossiers de ressources humaines, de la gestion des missions et des commandes, du suivi financier et de la gestion des stocks de consommables et du petit matériel. Le service bénéficie également d'un ingénieur sécurité et d'un correspondant informatique.

Au niveau des ressources humaines, les décisions sont prises de façon collégiale lors de réunions intégrant le chef de service et les chefs de laboratoire.



Concernant la gestion budgétaire, il semble que l'ensemble des ressources soit en grande partie centralisé à l'échelon du service. La redistribution des budgets au niveau des laboratoires se fait selon des modalités qui n'ont pas été précisées, sachant qu'une proportion importante des crédits est fléchée sur des projets.

Le chef de service organise deux fois par an une réunion de service avec l'ensemble des personnels. Par ailleurs, des représentants d'unité élus [2 titulaires et 2 suppléants, avec une parité exemplaire (deux femmes et deux hommes) et associant deux cadres et deux non-cadres] peuvent venir rapporter tout problème au chef de service en demandant la mise en place d'un conseil d'unité. Ce conseil d'unité peut se réunir autant que de besoin et se réunit au moins deux fois par an avant que les représentants du Service ne participent à un conseil d'Institut [l'Institut de Biologie et de Technologies de Saclay (iBiTec-S)]. Des réunions de laboratoire se font une fois par mois selon les besoins de chaque laboratoire. Des séminaires scientifiques sont organisés une à deux fois par mois avec une majorité de présentations internes et quelques orateurs extérieurs invités.

Nomenclature AERES

Principal : SVE1_LS7 Epidémiologie, santé publique, recherche clinique, technologies biomédicales

Secondaires : SVE1_LS6 Immunologie, microbiologie, virologie, parasitologie

SVE1_LS1 Biologie moléculaire et structurale, biochimie

Effectifs de l'unité

| Effectifs de l'unité | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | 2 | 1 |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 17 | 17 (CEA) + 4 (INRA) |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 15 | 15 (CEA) + 3 (INRA) |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 4 | ? |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 8 | 6 (CEA) |
| TOTAL N1 à N6 | 46 | 39 (ou 46) |

| Effectifs de l'unité | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 13 | |
| Thèses soutenues | 19 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité * | 3 | |
| Nombre d'HDR soutenues | 4 | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 9 | 9 (CEA) + 1 (INRA) |

2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité

Le comité d'experts estime qu'un avis global sur le service de pharmacologie et d'immunoanalyse doit tenir compte du mode de fonctionnement spécifique d'une très grande partie de ce service. En effet, celui-ci effectue de nombreux travaux de recherche à but finalisé en s'appuyant sur des plateaux techniques particulièrement bien équipés et bénéficiant des personnes aptes à les faire fonctionner et à les développer. Une autre spécificité du service est de réaliser des activités de recherche cognitive mais aussi et surtout des activités de recherche translationnelle qui conduisent le service à traduire les résultats de ses activités de recherche en produits utiles pour la collectivité. Un avis global sur le service nécessite donc d'intégrer non seulement la production scientifique mais aussi celle de véritables produits en l'occurrence des tests diagnostiques. La production scientifique se traduit principalement par des articles dans des revues spécialisées que ce soit pour l'équipe 1 du CEA que pour l'équipe 2 de l'INRA. Cette production scientifique, si elle était comparée à celle d'excellentes équipes Inserm ou CNRS, pourrait rendre difficile l'intégration de l'équipe 1 dans une unité mixte INSERM. Par contre, le comité d'experts tient à souligner l'excellence du service de pharmacologie et d'immunoanalyse en recherche translationnelle, domaine où le critère d'évaluation n'est plus le nombre et la qualité des publications scientifiques mais le nombre et la qualité des produits mis sur le marché. Du fait de cette excellence en recherche translationnelle, l'équipe 1 du CEA a un parcours compatible avec la thématique « technologies de santé thérapies innovantes » développée à l'INSERM. Le comité d'experts estime que le parcours accompli au cours des cinq dernières années doit être poursuivi en tenant compte de l'environnement actuel. Une telle poursuite nécessite certainement d'effectuer des choix dans les nombreux programmes de recherche et les tout aussi nombreuses activités de service actuellement réalisées. Elle nécessite également un très probable renouvellement des partenaires industriels et une plus grande ouverture vers le milieu hospitalier, qui devrait idéalement se traduire par l'intégration de personnels hospitaliers ou hospitalo-universitaires dans l'unité.

Points forts et possibilités liées au contexte :

- plateaux techniques de pointe très bien équipés et bénéficiant de personnels, ingénieurs et techniciens, disposant d'une expertise reconnue ;
- développement et utilisation de plateformes de spectrométrie de masse et de productions d'anticorps avec un savoir-faire reconnu, qui a permis de développer de très nombreuses collaborations ;
- capacité à développer de nombreuses collaborations et à obtenir des financements importants pour ces collaborations tant au niveau de l'Europe que de la France [ANR, ANRS, PHRC, Direction Générale de l'Armement (DGA)] ;
- capacité à travailler avec des partenaires industriels et à obtenir des retours financiers importants grâce à la vente de tests par ces partenaires industriels ;
- capacité à effectuer des activités de services aptes à générer des ressources financières notables ;
- globalement, excellente valorisation économique des activités ;
- attractivité du service pour les étudiants en master, les doctorants et les postdoctorants ;
- attractivité du service pour des étudiants étrangers ;
- bon encadrement des étudiants ;
- bonne productivité scientifique des deux équipes dans leur propre domaine d'expertise ;
- restructuration de l'équipe 1 en deux laboratoires, le LERI et le LEMM, qui bénéficient chacun d'un leader reconnu tant à l'intérieur de leur laboratoire qu'à l'extérieur ;
- localisation du service à proximité du futur campus Paris Saclay dont le développement ne pourra qu'être favorable à l'établissement de fructueux échanges entre le service et les autres laboratoires de ce campus.



Points faibles et risques liés au contexte

- grand nombre de projets scientifiques et d'activités de service sans différenciation très claire entre projets scientifiques et activités de service et sans hiérarchisation dans les priorités à donner entre ces multiples projets et activités ;
- insuffisance dans la programmation scientifique à 5 ans au sein des laboratoires et entre les laboratoires et équipes du SPI, faisant craindre que le fonctionnement du SPI apparaisse comme celui d'une unité de service et non comme celui d'une unité de recherche, même translationnelle ;
- incertitude sur la gouvernance du service où la responsabilité du chef de service du SPI dans le fonctionnement de l'équipe 1 et surtout de l'équipe 2 mérite d'être éclairci ;
- inquiétude des chercheurs sur un possible désengagement du CEA dans les Sciences De la Vie (DSV) et sur un éventuel rattachement à l'INSERM ;
- expertise du service insuffisamment reconnue en dehors de la France.

Recommandations

- clarification de la gouvernance avec un chef de service, une direction de l'équipe 1, un responsable de laboratoire pour chacun des deux laboratoires de cette équipe et une direction de l'équipe 2 ;
- réduction du nombre de projets scientifiques et des activités de service et hiérarchisation dans les priorités à donner à ces projets et à ces activités ;
- profiter de l'expertise technique importante des différents laboratoires pour développer une synergie entre ces laboratoires et oser approfondir quelques domaines d'études ;
- établir quelques collaborations ciblées et renforcées avec des cliniciens qu'il serait bon d'intégrer dans les équipes ;
- mieux faire connaître l'expertise du service au niveau international ;
- anticiper un possible désengagement d'industriels ou de la direction générale en focalisant ses activités scientifiques sur les domaines les plus susceptibles d'aboutir à des résultats traduisibles en produits afin d'attirer de nouveaux partenaires.

3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Au cours des six dernières années (période 2008-2013), le service de pharmacologie et d'immunoanalyse a publié 144 articles scientifiques dont 31 articles avec un facteur d'impact supérieur à 5. Le comité d'experts estime qu'une appréciation sur la production et la qualité scientifique des publications de ce service doit tenir compte d'une des spécificités de celui-ci qui est de développer des travaux de recherche à but finalisé en s'appuyant sur d'importants plateaux techniques. Dans ce cadre, le comité d'experts a remarqué que la plupart des publications scientifiques du service de pharmacologie et d'immunoanalyse sont publiés dans des journaux scientifiques très spécialisées dans les domaines d'expertise du service. Ces journaux ont un facteur d'impact qui dépasse rarement 10. Dans ce cadre, le comité d'experts estime que le service a une production scientifique de qualité dans ses domaines d'expertise. Cette appréciation est valable tout autant pour l'équipe 1 du CEA que pour l'équipe 2 de l'INRA.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Le service de pharmacologie et d'immunoanalyse bénéficie d'un rayonnement académique notable comme en témoigne les nombreuses collaborations que ce service a établi avec l'Université Paris Diderot, l'INSERM, l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ou l'Institut Pasteur. Ce rayonnement est également objectivé par l'attractivité de ce service auprès des doctorants avec 26 étudiants entre 2009 et 2013 et 14 chercheurs postdoctorants.

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

Si la spécificité du service dont l'activité est orientée vers des recherches à but finalisé a pu être une limite à sa production scientifique, le comité d'experts estime que cette même spécificité a permis au service d'avoir un impact significatif sur son environnement social et économique. En effet, ce service a établi des collaborations avec plusieurs groupes industriels comme Bertin Pharma, Biomérieux ou Biorad. Il a également réalisé de nombreuses prestations (plus de 50) pour des partenaires industriels comme Servier ou GSK ou pour l'État Français à travers la Direction Générale de l'Armement. Surtout, le service a développé plusieurs tests rapides pour la détection de pathogènes, tests qui ont été utiles socialement et rentables économiquement.

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

Globalement, le comité d'experts a le sentiment que le service de pharmacologie et d'immunoanalyse est bien organisé avec une vie scientifique active. Ce sentiment repose à la fois sur les éléments écrits qui ont été remis au comité d'experts et sur les discussions et les contacts qu'ont pu avoir les différents membres du comité d'experts au moment de leur visite avec toutes les personnes qui travaillent dans le service. Il faut cependant remarquer que le comité d'experts a effectué sa visite sur site au moment où le service de pharmacologie et d'immunoanalyse est en phase de restructuration. En effet, la composition de l'équipe 1 a été remaniée avec l'intégration d'un des laboratoires du CEA, le LIAS, dans les deux autres laboratoires du CEA, le LERI et le LEMM qui se sont regroupés. Le comité d'experts a remarqué que cette intégration mérite encore d'être accompagnée avant d'être parfaitement acceptée. L'organisation de l'équipe 2 est également dans une phase transitoire avec le départ de l'ancien chef de service et l'attente de la nomination d'un nouveau chef. Enfin, il faut remarquer que le comité d'experts n'a pu avoir qu'une vue parcellaire sur le mode de répartition des budgets entre les différentes équipes, les différents laboratoires ou les différents chercheurs.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Comme cela a été précédemment remarqué, le Service de Pharmacologie et d'Immunoanalyse est clairement impliqué dans la formation par la recherche puisqu'il reçoit de nombreux doctorants. Actuellement, seize thèses sont en cours de réalisation. Par ailleurs et jusqu'en 2011, le service faisait bénéficier la communauté de 230 à 270 heures d'enseignement, essentiellement en formation continue.



Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le comité d'experts a remarqué que chaque équipe du Service de Pharmacologie et d'Immunoanalyse a présenté un grand nombre de projets scientifiques mais il lui a été difficile de saisir les projets qui seront réalisés en priorité. Par ailleurs, le comité d'experts a saisi que le Service de Pharmacologie et d'Immunoanalyse souhaite continuer à avoir de fortes activités de service, qui le rendent très dépendant de facteurs extérieurs, comme les demandes de prestations ou collaborations qui seront faites par des acteurs externes (industriels, laboratoires académiques, etc). De plus, comme le chef du service l'a aussi indiqué au comité d'experts, un autre facteur déterminant pour l'avenir sera l'éventuel rapprochement de l'équipe 1 de l'INSERM. Le comité d'experts a donc compris que sa visite s'est effectuée au moment où le service était dans une phase de réorganisation, ce qui peut expliquer que la stratégie précise de celui-ci ne soit pas encore totalement définie.

4 • Analyse équipe par équipe

Équipe 1 : Service de Pharmacologie et d'Immunoanalyse (SPI)

Nom du responsable : M. Christophe CREMINON

Effectifs

| Effectifs de l'équipe 1 | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | 2 | 1 |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 17 | 17 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 15 | 15 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 4 | |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 8 | 6 |
| TOTAL N1 à N6 | 46 | 39 |

| Effectifs de l'équipe 1 | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 11 | |
| Thèses soutenues | 17 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 3 | |
| Nombre d'HDR soutenues | 4 | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 8 | 9 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

De 2008 à 2013, l'équipe 1 du SPI à travers ses trois laboratoires, le "Laboratoire d'Ingénierie des Anticorps pour la Santé (LIAS)", "le Laboratoire d'Étude du Métabolisme des Médicaments (LEMM)" et le "Laboratoire d'Études et de Recherches en Immunoanalyse (LERI)", regroupe 18 ingénieurs-chercheurs et enseignants-chercheurs. Cette équipe a publié 144 articles dont les deux tiers (IF moyen=4) sont issus des travaux de recherche des laboratoires et dont un tiers (IF moyen=4,6) correspondent à des collaborations. Parmi les articles publiés sur leurs



travaux de recherche, certains l'ont été dans des revues de spécialités parmi les plus côtés dans leurs domaines (Chem. Commun, Biomaterials, Anal Chem (9), PLOS Pathol (2), etc). Ces laboratoires ont développé et administrent des plateformes de spectrométrie de masse et de productions d'anticorps, avec une attractivité et un savoir-faire reconnus, qui leur ont permis de développer de très nombreuses collaborations. Certaines de ces collaborations aboutissent à des résultats non publiables pour des raisons de confidentialité mais elles impliquent la rédaction de très nombreux rapports.

Deux brevets ont été déposés sur la période récente (un brevet européen EP12352002 du 30 juillet 2012 concernant le développement d'un transporteur de la créatine, un brevet international WO13038022A, le 21 mars 2013, décrivant un procédé de caractérisation de bactéries) et cinq demandes de brevets plus anciennes sont en cours d'analyse. 18 revues ont également été publiées dont 11 ont un IF moyen de 2.9 et 5 revues n'ont pas d'IF.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Avant 2012, ces laboratoires ont été partenaires de plusieurs projets européens (5 projets) et sont actuellement partenaires dans les projets suivants :

I) Venomics: recherche de composés thérapeutiques dans le venin (2011-2015) ;

II) Trans-Int : développement de nanomédecines orales (bioingénierie, sécurité, transport à travers la barrière intestinale, etc (2012-2017).

Avant 2012, ces laboratoires ont collaboré à 11 ANR dont 2 entre 2006-2008 ont été coordonnées par des membres du SPI. Ces 2 ANR portaient sur :

I) le développement de nouveaux vaccins pour prévenir les infections VIH et ralentir la progression de la maladie ;

II) la caractérisation des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmises aux petits ruminants.

Pour le futur quinquennat, sept ANR sont en cours dont l'une, consacrée à la recherche de nouvelles réactions de ligation chimio-sélectives par criblage à haut-débit, est coordonnée par le responsable de l'équipe 1 du SPI (2011-2015).

Les laboratoires de l'équipe 1 ont également bénéficié de financements ANRS (7, dont 2 coordonnées par un membre du laboratoire LEMM et portant principalement sur le passage des antirétroviraux et du VIH-1 à travers la barrière hématoencéphalique). Ces laboratoires sont également impliqués dans plusieurs PHRC dont un est coordonné par le chef du LEMM et porte sur le développement d'outils mathématiques et informatiques pour le traitement de données de spectrométrie de masse pour des études génomiques et post-génomiques. L'utilisation des plateaux techniques justifie la participation des équipes aux autres PHRC

Les laboratoires LERI et LEMM développent et améliorent continuellement la sensibilité et la spécificité de très nombreux tests de détection d'agents pathogènes dans le cadre du programme Nucléaire Radiobiologique Biologique et Chimique (NRBC) principalement financé par la Direction Générale de l'Armement (DGA) dans le cadre de la lutte contre le bioterrorisme (détection de toxines ou pathogènes, réseau national Biotox-Piratox)

L'équipe bénéficie de revenus financiers très substantiels grâce à de très nombreux contrats industriels et des activités d'expertise qui ont généré, à titre d'exemple, plus d'1 Million d'euros en 2011 et plus d'1,5 Millions d'euros en 2012. Cette capacité à travailler avec des partenaires industriels est un point fort de ces laboratoires. Certaines ressources proviennent également de prestations avec des partenaires académiques.

La notoriété des plateformes gérées par ces laboratoires est plus nationale qu'internationale. Cependant la certification ISO 9001 (actuellement en cours) devrait améliorer leur visibilité.

La réputation des laboratoires à l'international a pu être appréciée par la présence de cinq doctorants ou post-doctorants d'universités étrangères. Cependant il y a peu d'invitations à des congrès internationaux ni de participations à des comités éditoriaux de journaux de notoriété internationale.

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

Les plateaux techniques sont particulièrement bien pourvus en matériels (12 spectromètres de masse, etc) et grâce aux personnels qui les ont en charge, ces plateaux disposent de fortes capacités techniques et méthodologiques.

Ces plateaux ont permis de très nombreuses collaborations notamment avec le milieu industriel. Ces collaborations ont notamment porté sur la caractérisation structurale et l'analyse quantitative de protéines (protéines médicaments, caractérisation des bactéries antibiorésistantes, biomarqueurs de cancers), sur la production d'anticorps et sur le développement de dosages immunologiques.

Reposant sur les compétences de l'équipe LEMM en spectrométrie de masse et en métabolomique, une start-up "Profilomic" employant 7 personnes a été créée. L'équipe a bénéficié d'accords de collaboration avec la société Biomérieux (3 personnes) jusqu'en 2013 et actuellement des accords sont en cours avec la société Bertin Pharma (16 personnes, dont 2 qualitatifs qui participent à la mise en place de la certification ISO 9001 du SPI) et la société NBC-Sys company. Cette forte interaction avec le milieu industriel, permettant notamment une excellente insertion des étudiants après leur doctorat d'université, confère à ce laboratoire un avantage compétitif remarquable.

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

Le "Laboratoire d'Ingénierie des Anticorps pour la Santé (LIAS) spécialisé dans l'ingénierie des anticorps a été dissout à la suite du départ de son responsable et le personnel de ce laboratoire a été affecté dans les deux autres laboratoires, le LERI (1 ingénieur chercheur, 1 maître de conférences et 1 technicien) et le LEMM (2 ingénieurs chercheurs, 1 technicien). Cette dissolution du LIAS a été difficilement vécue par les personnels qui y étaient affectés et certains ont demandé à être reçus par le comité d'experts avec l'ancien chef du laboratoire LIAS. Depuis la restructuration, les personnes concernées reconnaissent les qualités de deux responsables des laboratoires LERI et LEMM auxquels ils sont dorénavant affectés.

L'organisation du travail est appréciée par le personnel qui cependant s'inquiète, d'une part, du possible désengagement du CEA dans la Direction Science de la Vie (DSV) et, d'autre part, d'un rattachement à l'INSERM. Bien que le CEA n'attribue aucun budget de fonctionnement au SPI, les ressources matérielles ainsi que les ressources financières des équipes, grâce en particulier aux contrats industriels, sont suffisantes pour mener à bien les projets proposés. Les différents chefs de laboratoires reçoivent régulièrement chacun des membres du personnel pour un bilan annuel où sont discutés les besoins de formation et un éventuel avancement ainsi que l'attribution de primes. Les décisions concernant ces deux derniers points sont prises par les chefs de laboratoire et le responsable d'équipe/chef du service et doivent être validées par la Direction des Sciences du Vivant du CEA. Par ailleurs, il a été précisé qu'en cas de besoin, sur un projet précis, l'ensemble du personnel de l'une ou l'autre des équipes pouvait se mobiliser pour obtenir des résultats plus rapidement.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Le nombre d'heures d'enseignement était de 230 à 270 heures jusqu'en 2011 (dont 2/3 en formation continue). La direction du CEA a souhaité une réduction du nombre d'heures d'enseignement dans les différents services, ce qui a entraîné une diminution drastique des heures d'enseignement (en 2012, 41 heures d'enseignement en formation continue et 28 heures à l'université ; en 2013, 27 heures d'enseignement en formation continue et 13 heures à l'université). Cette diminution entraîne une diminution sensible des ressources du laboratoire.

Les deux laboratoires sont peu impliqués dans les enseignements de l'école doctorale. Par contre, ce sont des laboratoires d'accueil attractifs depuis de longues années pour les doctorants et étudiants en master. De 2008 à 2013, les équipes ont accueilli de nombreux chercheurs post-doctorants (15), des étudiants en thèse (17 thèses soutenues de 2008 à 2013, 13 thèses en cours), des étudiants en M2 (18) et de très nombreux stagiaires (19), qui sont satisfaits de l'encadrement et de la possibilité d'accéder à des instruments et des méthodologies performants et novateurs. Les étudiants, notamment ceux du laboratoire LEMM ont insisté sur la qualité de la vie scientifique à l'intérieur de l'équipe grâce à l'organisation de réunions régulières. Le directeur de l'école doctorale se félicite des excellentes relations qu'il entretient avec les encadrants de ces laboratoires.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

A l'occasion de la visite, le comité d'experts n'a pas ressenti de réel effort de structuration et de mise en évidence de synergies et complémentarités entre les deux laboratoires LEMM et LERI qui pourrait justifier le caractère monothématique de la nouvelle équipe 1, proposé par son responsable, chef de service du SPI. Une articulation des deux laboratoires LEMM et LERI autour des deux plateaux techniques, socles de leurs activités, pourrait être mieux appréciée sous un intitulé commun, propre à l'équipe 1, où les termes de "masse" et de "métabolomique" seraient mis en avant.

De très nombreux projets sont proposés mais il n'est pas toujours apparu clairement ce qui relevait des travaux de recherches propres au laboratoire ou de prestations de service et de collaborations. Pour éviter le risque d'apparaître comme une équipe de service, une réduction du nombre de projets et leur hiérarchisation seraient souhaitables. La diversité des thèmes abordés est grande et risque de conduire à des résultats fragmentaires. Une étude approfondie, plus fondamentale et mécanistique, de quelques sujets, en associant les compétences des deux laboratoires, serait peut-être plus constructive et permettrait de publier peut-être moins d'articles mais dans des revues à facteur d'impact élevé, contribuant ainsi au rayonnement et à l'attractivité du laboratoire. Le souhait d'une labellisation INSERM de l'équipe devrait se justifier par la mise en place de quelques collaborations ciblées et renforcées avec des cliniciens qui pourraient intégrer l'équipe. Cet apport permettrait à l'équipe de mieux se positionner sur une approche de recherche translationnelle qui lui serait propre, à la jonction entre les activités technologiques et des questionnements plus fondamentaux.

Conclusion

▪ **Points forts et possibilités liées au contexte :**

- des plateformes très bien dotées en matériels labélisées IBISA et BPL et gérées par du personnel compétent en techniques immunoanalytiques et en masse ;
- développements méthodologiques et technologiques continus permettant de maintenir l'attractivité des plateformes ;
- capacité à travailler avec de nombreux partenaires industriels et académiques ce qui génère d'importants revenus pour les deux laboratoires, permettant de développer une recherche finalisée de qualité ;
- participation au réseau MetaboH (recherche et développement méthodologique en métabolomique, services et formations) et au Labex LERMIT (Campus Paris Saclay).

▪ **Points faibles et risques liés au contexte :**

- beaucoup trop de projets dûs aux nombreuses collaborations et risque élevé d'éparpillement ;
- peu de visibilité des plateformes à l'international, peu d'invitations à des congrès internationaux ;
- développement insuffisant sur les aspects de recherche fondamentale portant sur quelques projets ciblés, notamment des projets impliquant les deux laboratoires (LEMM et LERI), ou les deux équipes (1 et 2) du SPI ;
- absence de cliniciens dans l'équipe ;
- du fait de la conjoncture économique, une diminution du nombre de partenaires industriels et un désengagement de la DGA n'est pas à exclure, d'où la nécessité de trouver de nouveaux partenaires et de cultiver une plus grande spécificité.

▪ **Recommandations :**

- structuration mettant en évidence la synergie et la complémentarité des laboratoires LEMM et LERI, voire celle des deux équipes du SPI ;
- faire une distinction entre projets portés par les laboratoires et les collaborations en privilégiant ceux portés par les laboratoires ;
- certification ISO9001 des plateformes ;
- s'impliquer dans le programme H2020 ;
- développer les aspects translationnels avec des cliniciens intégrés à l'équipe ;
- améliorer la visibilité et le rayonnement au niveau international en étant invité à des congrès internationaux. Il serait souhaitable que l'équipe participe également à leur organisation et que certains de ses membres intègrent des comités éditoriaux.

Équipe 2 : Unité INRA d'Immuno-Allergie Alimentaire - UR496

Nom du responsable : M. Jean-Michel WAL / M. Stéphane AYMERICH

Effectifs

| Effectifs de l'équipe 2 | 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 | 6 | 5 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 5 | 4 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 1 | |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | | |
| TOTAL N1 à N6 | 12 | 9 |

| Effectifs de l'équipe 2 | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 2 | |
| Thèses soutenues | 2 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 2 | |
| Nombre d'HDR soutenues | 1 | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 2 | 3 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Les objectifs de l'Unité d'Immuno-Allergie Alimentaire (UIAA) sont centrés sur l'évaluation et la prévention du risque allergénique des aliments, dans le cadre du champs thématique « Fonction digestive » du département AlimH, avec pour axe prioritaire l'étude de la flore et des facteurs environnementaux, et leur interaction avec le tube digestif.

Les outils développés et utilisés permettent de caractériser les allergènes, de produire des anticorps monoclonaux et d'analyser l'allergénicité par des tests de liaison des anticorps spécifiques et des modèles animaux murins.

Le travail réalisé par ce laboratoire sur les réactivités croisées entre allergènes rejoint celui déjà effectué par d'autres groupes

En revanche, le travail sur le traitement thermique des allergènes ou leur modification par mutagenèse dirigée est plus intéressant car plus actuel et correspond à des préoccupations sociétales telles qu'une meilleure tolérance des aliments après chauffage chez les sujets allergiques ou le développement de modifications génétiques des plantes pour réduire leur allergénicité. De même, le devenir des allergènes, voire leur puissance allergénique en fonction de la matrice alimentaire est un enjeu qui semble actuellement crucial.

Il sera probablement difficile avec le travail actuel sur le rôle du microbiote dans la sensibilisation allergique d'obtenir une véritable avancée dans ce domaine, sauf s'il s'agit d'un travail plus approfondi analysant, par exemple, les nouvelles espèces découvertes dans le tube digestif, le microbiote cutané ou oesopagien en fonction de la survenue ou non de manifestations allergiques chez l'individu.

Le travail sur le rôle de l'environnement fait partie également des préoccupations scientifiques actuelles.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'unité est l'une des deux structures engagées dans la recherche sur l'allergie alimentaire au sein de l'INRA, l'autre se situant à Nantes (Allergie aux protéines végétales (ALL), dirigée par M^{me} Sandra DENERY). Le lien avec cette structure et l'établissement de complémentarités avec le laboratoire nantais apparaît comme une nécessité absolue.

L'UIAA a un certain nombre de collaborations internationales et fait partie de programmes européens, comme Europrevall (FP6, 2005-2009), IFAAM (FP7, 2013-2016). Ils sont largement liés aux relations entretenues par l'ancien directeur de l'unité.

Les nouvelles collaborations montrées par cette équipe témoignent d'une volonté d'ouverture, notamment vers d'autres structures de recherche françaises (cohorte, étude du lait maternel avec M^{me} Valérie VERHASSELT). Ces collaborations devraient conduire à des résultats originaux.

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

Le développement actuel de la pathologie liée à l'allergie alimentaire rend compte de la nécessité de posséder en France une équipe comme l'UIAA, qui, avec celle de Nantes, représente les seules structures de recherches fondamentales dans ce domaine. En cela, la France diffère largement des autres pays d'Europe, comme l'Allemagne ou le Royaume Uni, où des structures universitaires de recherche en allergologie sont nombreuses dans ce domaine. La France souffre d'un relatif manque d'intérêt de la communauté scientifique pour cette thématique de recherche par rapport à d'autres domaines. Ce manque d'intérêt pour le domaine de l'allergie est à placer dans un contexte national où l'allergie n'est pas reconnue comme une spécialité médicale. De ce fait, il y a une zone de fragilité importante à reconnaître et qui ne peut être traitée que par la constitution d'une vraie « force » de recherche, intégrant si possible des cliniciens.

L'organisation actuelle mérite d'être clarifiée et stabilisée en raison de la période de succession du précédent chef d'unité, parti à la retraite et qui avait la maîtrise totale de son unité. La présence du chef d'unité actuel est provisoire et la directrice adjointe qui a présenté l'unité lors de la visite de notre comité d'experts a toutes les capacités et les qualités pour prendre cette direction. Il faudra cependant que la nouvelle direction de l'unité crée un partenariat « officiel » avec le laboratoire nantais, pour que cette thématique de l'allergie devienne réellement visible et non annexe. Il serait également nécessaire que la nouvelle direction de l'unité développe activement un travail de recherche cognitive en immunologie ou éventuellement en génétique et que ce travail soit réalisé en étroite interaction avec un (des) senior(s) dans ce domaine, selon un modèle à trouver.

Les domaines abordés montrent une réelle volonté d'ouverture, qui ne saurait se développer en dehors d'une collaboration étroite avec des services cliniques, que ce soit dans le cadre de suivi de cohorte ou que ce soit dans une étroite collaboration avec des cliniciens. La collaboration avec la cohorte Eden, comme la collaboration avec le Pr Gideon LACK, à Londres, sont des exemples de la voie qu'il faut suivre.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Le laboratoire est impliqué de façon significative à la formation par la recherche. Depuis 2008, cinq étudiants ont effectué leur stage de Master 2. Deux doctorants ont réalisé leur travail de thèse et trois doctorants le réalisent actuellement dans l'unité. De plus, trois jeunes chercheurs ont effectué un séjour postdoctoral dans le même laboratoire. Enfin, l'unité accueille régulièrement des stagiaires dans le cadre de licences professionnelles, DIUT ou BTS.



Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet à 5 ans apparaît dans ses grandes lignes. Ce projet est élaboré dans le contexte de la création d'une structure mixte de recherche avec le SPI. Deux axes doivent être privilégiés en interaction avec le LERI et le LEEM. Le premier axe concerne les facteurs périnataux et l'allergie alimentaire avec pour objectif l'identification de biomarqueurs de devenir allergique. Le second axe concerne l'identification de propriétés intrinsèques nécessaires à l'allergénicité avec pour objectif d'identification de biomarqueurs de l'allergénicité. Au cours de la visite du comité d'experts, ces axes et les projets à l'intérieur de ceux-ci ont été présentés. Cependant, le temps qui est consacré à chacun de ces axes et les chercheurs dévolus à chaque projet de chaque axe n'ont pas été précisés.

Conclusion

▪ **Points forts et possibilités liées au contexte :**

- une des deux seules unités de recherche en France travaillant sur l'allergie alimentaire ;
- bonne notoriété liée au directeur précédent.

▪ **Points faibles et risques liés au contexte :**

- cette unité a toujours été un peu éloignée des réalités de l'allergie alimentaire clinique et est restée très focalisée sur des modèles d'animaux qui fonctionnent bien mais dont la pertinence pose question ;
- l'allergie alimentaire est en réalité complexe, évolutive, et toute la recherche faite sur ce sujet doit être fondée sur la réalité clinique.

▪ **Recommandations :**

- il serait probablement intéressant que le projet intègre des cliniciens et des chercheurs impliqués dans le domaine de l'allergie alimentaire clinique ;
- il pourrait être constitué une coordination officielle entre les équipes de Nantes et de Saclay, pour aider à l'organisation des programmes de travail. Cela pourrait aider la nouvelle direction de l'unité à mettre en oeuvre une activité réellement coordonnée.



5 • Déroulement de la visite

Date de la visite

Début : 21 janvier 2014, 08h30

Fin : 21 janvier 2014, 18h30

Lieu de la visite

Institution : Institut de biologie et de technologies de Saclay

Adresse : Bâtiment 136 - CEA Saclay
91191, Gif-sur-Yvette Cedex

Déroulement ou programme de visite

- | | |
|-------|---|
| 08:30 | Accueil du comité d'experts par le Délégué Scientifique de l'AERES (DS) à huis clos (rôle et procédures de l'AERES). |
| 09:00 | Présentation des activités passées et du projet par le directeur de l'unité |
| 10:00 | Pose café |
| 10:15 | Présentation de l'équipe 1 (CEA) |
| 11:30 | Présentation de l'équipe 2 (INRA) |
| 12:15 | Rencontres parallèles avec le personnel: <ul style="list-style-type: none">- discussions avec les ingénieurs, techniciens et personnels administratifs ;- discussions avec les cadres scientifiques ;- discussions avec les étudiants et les post-docs. |
| 13:15 | Déjeuner (buffet froid avec présentation de posters) |
| 14:15 | Discussion avec le chef de l'unité |
| 15:15 | Discussion avec les représentants des tutelles (CEA, INSERM, INRA, écoles doctorales) |
| 16:00 | Réunion du comité d'experts à huis clos (en présence du DS) |
| 17:30 | Fin de la visite |



6 • Observations générales des tutelles

Monsieur Pierre Glaudes
Directeur de la section des unités de l'AERES
20 rue Vivienne
75002 Paris France

Fontenay-aux-Roses, le 25 avril 2014

Objet : Rapport AERES E2015-EV-0912281E2015-EV-0912281K-S2PUR150008219-
006667-RT Service de pharmacologie et immunoanalyse

N/Réf. : DSV/DIR/2014-145

Monsieur le Directeur,

Je vous remercie pour l'envoi du rapport d'évaluation du Service de pharmacologie et immunoanalyse (SPI) dirigé par le Dr Christophe Créminon, dont le CEA exerce la tutelle. Le comité de visite a réalisé un remarquable travail d'évaluation et souligne la grande qualité de la recherche finalisée et translationnelle qui y est développée.

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 responsable du service dans un esprit constructif pour l'avenir de la recherche au SPI et à la DSV du CEA.

Vous trouverez joint à ce courrier, une lettre de remerciements adressé au comité par Monsieur Christophe Créminon.

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



Gilles BLOCH

Saclay, le 22 Avril 2014

Chers collègues, membres du jury d'évaluation AERES,

L'ensemble du personnel du Service de Pharmacologie et d'Immunoanalyse, au travers du chef du Service, souhaite remercier les membres du comité de visite pour leur analyse objective et efficace des travaux et de la situation du Service et leurs remarques constructives issues de la visite effectuée dans nos locaux. Les différentes appréciations formulées contribueront certainement à l'élaboration d'un projet scientifique de qualité pour le Service sur les prochaines années.

Bien cordialement

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'C. Créminon', is positioned to the left of the printed name and title.

Christophe Créminon
Chef du Service de Pharmacologie et d'Immunoanalyse

C. CREMINON
Chef du Service de
Pharmacologie et d'Immunoanalyse
DSV/iBiTec-S/SPI
CEA Saclay
91191 GIF-SUR-YVETTE CEDEX