

RAPPORT D'ÉVALUATION DE L'UNITÉ

MTS - Médicaments et technologies pour la santé

SOUS TUTELLE DES ÉTABLISSEMENTS ET ORGANISMES :

Université Paris Saclay, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives, Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement

CAMPAGNE D'ÉVALUATION 2024-2025
VAGUE E

Rapport publié le 30/04/2025



Au nom du comité d'experts :

Denis MULLEMAN, président du comité

Pour le Hcéres :

Stéphane LE BOULER, président par intérim

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

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

Ce rapport est le résultat de l'évaluation du comité d'experts dont la composition est précisée ci-dessous. Les appréciations qu'il contient sont l'expression de la délibération indépendante et collégiale de ce comité. Les données chiffrées de ce rapport sont les données certifiées exactes extraites des fichiers déposés par la tutelle au nom de l'unité.

MEMBRES DU COMITÉ D'EXPERTS

Président : M. Denis MULLEMAN Université de Tours

Mr. Denis MULLEMAN, Université de Tours
Mr. Jean BAUDRY, ESPCI PARIS-PSL - École supérieure de physique et de chimie industrielles de la ville de Paris
Mme. Odile BOESPFLUG-TANGUY, Université Paris Cité
Mme. Françoise CAILLER, SURGIMAB

Experts : Mr. Gilles GUICHARD, Centre national de la recherche scientifique
Mme. Joelle VINH, Centre national de la recherche scientifique
Mr. Yannick MOREL, Direction générale de l'armement
Mr. Nicolas PATALUCH, INSERM TOULOUSE (représentant PAR)
Niyazi ACAR, (représentant INRAE)

REPRÉSENTANT DU HCÉRES

Mr. Fabien DESPAS

REPRÉSENTANT(S) DES ÉTABLISSEMENTS ET ORGANISMES TUTELLES DE L'UNITÉ DE RECHERCHE

Mme. Anne-Hélène MONSORO-BURQ, VP Recherche Université PARIS SACLAY,
Mr. Elias FATTAL, Vice-Doyen en charge de la Recherche, UFR de Pharmacie, Université PARIS SACLAY,
Mr. Lionel BRETILLON, Chef de département ALIMH - Alimentation humaine, INRAE,
Mme. Nathalie TOUZE, Présidente de centre INRAE Ile de France Jouy-en-Josas – Antony,
Mr. Vincent LEBON, Directeur adjoint de la Recherche Fondamentale du CEA,
Mme. Alexandra FUCHS, Référente Technologies pour la Médecine du Futur à la Direction de la Recherche Fondamentale du CEA.

CARACTÉRISATION DE L'UNITÉ

- Nom : Médicaments et Technologies pour la Santé
- Acronyme : MTS
- Label et numéro : 0496
- Nombre d'équipes : 3
- Composition de l'équipe de direction : Directeur : M. Christophe JUNOT ; Directeurs adjoints : M. Frédéric Taran (responsable d'équipe), M. Denis Servent (responsable d'équipe), Mme Stéphanie Simon (responsable d'équipe), Mme Karine Adel-Patient (en charge des relations avec INRAE)

PANELS SCIENTIFIQUES DE L'UNITÉ

SVE Sciences du vivant et environnement
SVE7 Prévention, diagnostic et traitement des maladies humaines
p_panels scientifiques de l'unité

THÉMATIQUES DE L'UNITÉ

- Conception de petites molécules bioactives et outils chimiques pour la biologie.
- Conception et optimisation de molécules biologiques à vocation thérapeutique.
- Évaluation des propriétés in vitro et in vivo des molécules bioactives.
- Technologies intégratives pour la découverte et la validation de biomarqueurs
- Développement de tests de détection et de diagnostic in vitro.

HISTORIQUE ET LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE DE L'UNITÉ

Le département Médicaments et Technologies pour la Santé (DMTS) a été créé dans le contexte d'une réorganisation des activités de la recherche fondamentale du CEA. Cette réorganisation a abouti à la fusion des Directions des Sciences de la Matière et des Sciences du Vivant en une Direction unique de la Recherche Fondamentale (DRF) en Janvier 2016. La DRF est organisée en 9 instituts de recherche, eux-mêmes composés de Départements.

Créé en Janvier 2017, le DMTS (UMR 0496, MTS) fait partie de l'Institut des sciences du vivant Frédéric Joliot. Le DMTS est composé de 3 services (« équipes » au sens du Hcéres): le Service de Chimie Bioorganique et de Marquage (SCBM), le Service d'Ingénierie Moléculaire pour la Santé (SIMoS) et le Service de Pharmacologie et Immunoanalyse (SPI). Depuis le 1er Janvier 2020, le DMTS est une unité mixte de recherche (UMR MTS 0496) ayant pour tutelles l'Université Paris-Saclay (UFR de Pharmacie), le CEA (DRF/Institut Joliot) et INRAE (Département d'Alimentation Humaine).

Les effectifs du DMTS sont répartis sur deux sites du CEA : le centre de Saclay (SCBM : bâtiment 547, SIMoS : bâtiments 152 et 138, et SPI : bâtiments 136 et 144 ; figure 1) et le centre de Marcoule, au niveau du Parc Régional d'Activités Économiques Marcel Boiteux (pour un des laboratoires du SPI, le Laboratoire d'Innovations technologiques pour la Détection et le Diagnostic, LI2D).

ENVIRONNEMENT DE RECHERCHE DE L'UNITÉ

L'Unité MTS est principalement située sur le plateau de Saclay et intégrée à l'Université Paris-Saclay, avec une implication historique dans les laboratoires d'excellence LERMIT et CHARMMMAT. Elle a joué un rôle clé dans la structuration de l'Université Paris-Saclay, concrétisé par la participation de ses représentants (C. Junot, B. Maillère, E. Doris) à la commission recherche de l'UFR Pharmacie et dans deux Graduate Schools (Santé et Médicament, Chimie). Denis Servent (chef de l'équipe SIMoS) représente le CEA au conseil de la GS HeadS, et Christophe Junot est chargé de mission « plateformes » au sein de cette Graduate School.

L'unité est impliquée dans 9 des 19 « objets interdisciplinaires » de l'Université Paris-Saclay, favorisant les actions transversales entre Graduate Schools. Elle participe également au réseau SMaCS, dédié à la spectrométrie de masse pour la chimie et la santé.

En partenariat avec le CEA Marcoule, l'unité contribue au programme d'excellence I-SITE de l'Université de Montpellier (MUSE) à travers le laboratoire LI2D de l'équipe SPI. Elle est également engagée dans plusieurs dispositifs du Plan d'Investissement d'Avenir (PIA), incluant trois Infrastructures Nationales en Biologie Santé : MetaboHUB (métabolomique), ChemBioFrance (chimie et biologie) et ProFI (protéomique), ainsi qu'un projet EquipEx+ (MetEx+) et trois projets RHU (BIOART-LUNG, QUID NASH, ATRACTION).

Dans le cadre de France 2030, l'unité participe aux PEPR « Biothérapies et Bioproduction de Thérapies Innovantes

» (BBTI) et « PROPSY » (psychiatrie de précision), ainsi qu'aux projets DiagRaMIE et Fabshield, soutenus par la BPI dans le cadre de la stratégie nationale contre les menaces émergentes. Elle collabore également avec la SATT Paris-Saclay pour la maturation de projets (« Poc in labs ») et la création d'entreprises, notamment Deeptope, Blue Bees Therapeutics, et V4Cure via le programme Magellan.

EFFECTIFS DE L'UNITÉ : en personnes physiques au 31/12/2023

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	1
Maîtres de conférences et assimilés	3
Directeurs de recherche et assimilés	32
Chargés de recherche et assimilés	49
Personnels d'appui à la recherche	56
Sous-total personnels permanents en activité	141
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	3
Personnels d'appui non permanents	56
Post-doctorants	22
Doctorants	59
Sous-total personnels non permanents en activité	140
Total personnels	281

RÉPARTITION DES PERMANENTS DE L'UNITÉ PAR EMPLOYEUR : en personnes physiques au 31/12/2023. Les employeurs non tutelles sont regroupés sous l'intitulé « autres ».

Nom de l'employeur	EC	C	PAR
CEA	0	74	45
CNRS	0	2	0
INRAE	0	4	9
INSERM	0	1	0
AUTRE	1	0	2
U PARIS SACLAY	3	0	0
Total personnels	4	81	56

AVIS GLOBAL

Les objectifs scientifiques sont ambitieux avec un caractère fondamental très développé (marquage isotopique, nanomédecine, o-mics) pour un champ applicatif tourné vers la Médecine du futur. Le risque NRBC est un point très visible à l'échelon national et européen de même que l'exploitation des données massives en santé.

Le rayonnement de l'unité est excellent et internationalement reconnu avec un nombre impressionnant de contrat de recherche (194), 11 plates-formes et trois projets phares d'envergure (PEPR Biothérapie Bioproduction et thérapie innovantes), IHU PREcisiOnMedicinE for healthCareassociatEd and commUnity acquired Sepsis (PROMETHEUS) et le consortium RESILIENCE Framework Partnership Agreement (FPA)). On note l'implication de l'Unité dans l'enseignement au sein de la graduate School d'UFR de Pharmacie de l'université Paris Saclay.

La production scientifique est excellente en augmentation de +20 % par rapport au précédent contrat. Le nombre de création de start-up (6) est remarquable et témoigne du dynamisme de l'unité. De même, le laboratoire commun avec NG Biotech, les 11 bourses cifre reflètent l'engagement sociétal de l'Unité. Il faut

souligner la capacité à générer des projets inter équipe et un effort conséquent d'organisation de l'unité dans ce sens.

Les points d'attention à l'origine des recommandations sont: la dispersion thématique, les difficultés à l'entretien des équipements et les rénovation de locaux en cours. De même une partie des agents vont quitter l'Unité dans les prochains années. L'attractivité internationale pourrait être plus importante. Le pourcentage de publication en rang utile pourrait être encore amélioré.

ÉVALUATION DÉTAILLÉE DE L'UNITÉ

A - PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Le précédent rapport avait pointé notamment :

- 1) la relative attractivité en doctorants et scientifiques invités de haut niveau et une visibilité internationale en deçà de son expertise, le besoin de renforcer l'Unité en pharmacologues/biologistes, et d'améliorer la proportion des publications en premier/dernier auteur.
- 2) une dispersion des thématiques et le besoin de restructuration autour d'un projet commun, et conseillé d'être attentif à la pérennisation des ressources générées par les contrats industriels.
- 3) le besoin d'étayer ses relations avec l'Université en particulier la faculté de pharmacie de Paris Saclay et de profiter de la proximité du centre INRAE de Jouy-en-Josas et de l'unité MICALIS pour créer des interactions.
- 4) L'originalité et le caractère prometteur de certains projets, parmi lesquels, les nouvelles méthodes de marquage tardif de molécules bioactives, de systèmes micellaires pour générer des radiotraceurs et des nano-objets théranostiques, l'étude de l'exposome périnatal et l'intérêt d'un modèle in vitro de BHE pour des applications en clinique humaine.
- 5) Les différents services agissaient de manière trop isolée au sein de l'Unité. Le peu de personnel féminin aux postes à responsabilités scientifiques était également pointé dans le précédent rapport.

Suite à notre évaluation :

- 1) On assiste à une augmentation de l'implication du MTS dans les projets européens, davantage de doctorants et chercheurs post-doctorant, un PUPH, un MCU-PH et un MCF en biologie, ainsi qu'une amélioration très nette des publications en premier et dernier auteur ($312/758=41\%$; auparavant $175/629=27,8\%$). Ce dernier indicateur reste difficile à atteindre pour les doctorants et postdoctorants car les prestations industrielles ne les impliquent pas habituellement.
- 2) Le champ thématique est à "spectre large", de la chimie à l'expérimentation in vivo. Les thématiques -omics sont très diversifiées dans leurs applications (décompensation multi-organe au cours de la cirrhose hépatique, exposome in utero et prédisposition au risque d'allergie, altération du microbiome et COVID-19, etc.). Certaines collaborations sont dépendantes des cliniciens qui interagissent avec l'Unité. L'Unité saisit les possibilités pour traiter des échantillons et analyser des données (Inserm, réseau metaboHub, par exemple). Le socle scientifique, qui va de la synthèse chimique à l'expérimentation in vivo, est très solide. L'Unité est en pointe du point de vue de l'analyse (spectrométrie de masse) pour identifier des biomarqueurs (haut débit), mais dépendante de l'accessibilité aux cohortes. Les liens avec le milieu non académique sont très développés et 29% des ressources proviennent de la valorisation. Six start-ups sont issues du MTS (Deeptope, V4Cure, Blue Bees therapeutics, Ceres Brain therapeutics, Sky mabs et Detera Therapeutics).
- 3) La composante INRAE a toute sa place dans l'environnement scientifique de l'Unité. Concernant les relations avec l'Université de Paris Saclay, l'Unité se mobilise pour renforcer son activité d'enseignement et d'accueil d'étudiants (Graduate School, Master).
- 4) L'originalité des projets est en continuelle progression avec la synthèse de molécules complexes, le marquage par radio isotopes, et constitue donc une force bien identifiée de l'Unité.
- 5) On assiste à un travail conséquent de structuration pour favoriser les interactions entre les Services et à une augmentation de la proportion de femmes en charge de responsabilités au sein de l'Unité. Il y a actuellement 60 hommes pour 45 femmes 'cadres et assimilés. Actuellement il y a 5 femmes aux postes de responsabilité de l'unité (direction, sous-direction de l'unité, direction d'équipe, etc.) contre 2 lors de la précédente évaluation. Il y a eu un réel effort de mutualisation des différentes tutelles et un changement majeur dans les interactions Interservice, ceci malgré la taille importante du MTS. L'utilisation de la visioconférence et des temps de rencontre a certainement apporté une plus grande interactivité entre les membres de l'Unité. En atteste le nombre de personnes présentes (une soixantaine) et de connexion à distance (92) lors de l'évaluation.

B - DOMAINES D'ÉVALUATION

Consigne de rédaction pour tous les domaines d'évaluation (1, 2, 3 et 4) : En considérant les références définies dans le référentiel d'évaluation des UR, le comité veille à distinguer les éléments remarquables, qui se rapportent à des points forts ou à des points faibles. Chacun des points est étayé par des faits observables notamment à partir des éléments déposés dans le portfolio. Le comité apprécie si le bilan de l'unité est en cohérence avec son profil d'activités.

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

Appréciation sur les objectifs scientifiques de l'unité

Les objectifs sont clairs et l'impact sociétal bien mis en évidence. L'orientation est en parfaite cohérence avec la stratégie des tutelles. L'Unité est rattachée à un institut Joliot, et est constituée de Services, eux-mêmes constitués de Laboratoires et dans certains cas de Groupes de Recherche. L'organisation de l'Unité est claire, comme annoncé dans la précédente évaluation. Elle a établi une stratégie de cohésion entre les 3 Services ainsi qu'une animation scientifique de qualité.

Appréciation sur les ressources de l'unité

Les ressources financières sont équilibrées entre les dotations récurrentes et les ressources propres à chaque équipe avec une tendance à la croissance au cours des cinq dernières années. Ceci permet le financement et la maintenance des équipements.

Appréciation sur le fonctionnement de l'unité

Le nombre de personnels est en augmentation. L'unité va connaître plusieurs départs à la retraite dans les cinq prochaines années. Quatre femmes ont accédé à des postes de direction. La prévention des risques psychosociaux, les règles de sécurité pour les systèmes informatiques et d'accès au laboratoire sont très bien prises en compte. L'Unité prend soin des déchets et est engagée dans la promotion du développement durable.

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

Points forts et possibilités liées au contexte

Les objectifs sont clairs avec un champ des applications vaste. L'enjeu sociétal sur la lutte contre le bioterrorisme est une force. Les activités de collaboration offrent des possibilités de transfert notamment vers le secteur industriel.

Les données massives et numériques en santé constituent un atout certain. La stratégie de l'INRAE est centrée sur l'alimentation et la santé, sur l'environnement chimique périnatal, l'exposition toxique et allergique. En fin, l'Unité prend part à l'activité d'enseignement conduit par l'UFR de Pharmacie, en Master et dans les enseignements transversaux.

L'Unité est rattachée à un Institut, et est constituée de services, eux-mêmes constituée de laboratoires. Les équipes sont autonomes du point de vue de l'organisation opérationnelle au quotidien, recrutement, mission hygiène et sécurité, finances... etc.

L'Unité a établi une stratégie pour l'élaboration de projets transversaux à l'échelon de l'Unité, avec une feuille de route quadriennale. L'animation scientifique s'appuie sur un programme de conférences externes. Le réseau des Doctorants a été mis en place avec notamment une journée annuelle. Une à deux journées par an sont organisées pour présenter les projets récemment acceptés ou en construction.

Points faibles et risques liés au contexte

Les objectifs scientifiques sont très variés. Le champ d'application (bioterrorisme, marquage d'une famille de molécule, ciblage du récepteur à la vasopressine, étude des complications de la cirrhose, antibiorésistance... etc.) pourrait être restreint à certaines thématiques, pour une meilleure lisibilité.

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

Points forts et possibilités liées au contexte

Les ressources financières comprennent les dotations récurrentes du CEA pour l'essentiel, et à plus petite échelle de l'INRAE et de l'Université. Les ressources propres sont alimentées par des dépôts de projets, des actions de valorisation et de prestations de services. Globalement les dotations récurrentes et les ressources propres sont équivalentes avec une tendance à la croissance au cours des cinq dernières années.

Fait notable, la mutualisation des ressources propres pour financer l'émergence de projets novateurs est tout à fait bienvenue. Quatre projets entre 2021 et 2023 ont été financés avec un effet levier pour trois d'entre eux.

En matière de locaux et d'infrastructures, les équipements sont financés par les ressources propres des équipes. Les opérations de maintenance couteuse sont planifiées avec une contribution du CEA pour la prise en charge financière.

Points faibles et risques liés au contexte

L'entretien des appareils en activité est essentiel au fonctionnement de l'Unité. De même que l'acquisition de nouveaux équipements.

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

Points forts et possibilités liées au contexte

On assiste à une augmentation très sensible du nombre de personnels avec l'accueil de 36 collaborateurs et départ de 21 autres. Le service PI a connu une forte augmentation en personnel notamment pour les cadres et assimilés. Le CEA a connu 24 créations / remplacements et 5 mutations au cours de la période 2018-2023.

Les femmes sont sur-représentées dans les postes de PAR, mais l'on note la promotion de quatre femmes à des postes de direction.

L'équipe SPI a mis en place un dispositif dans le cadre de la certification ISO 9001 avec enquête de satisfaction et entretien RH.

Le CEA a mis en place des dispositifs pour la prévention des risques psychosociaux depuis 2009, avec un séminaire.

L'Unité a mis en place des règles de sécurité pour les systèmes informatiques et d'accès au laboratoire. Il existe un correspondant "déchets" par Service. Une campagne de sensibilisation a été mise en œuvre pour le développement durable. Une « charte de développement des établissements et entreprises publiques » a été signée par le CEA. Des actions concrètes sont mises en œuvre et l'Unité est intégrée à la certification ISO 14001. Les personnels sont sensibilisés aux émissions de CO₂ mais il n'y a pas de politiques contraignantes mises en place à l'échelle de l'Unité.

Il existe un plan de continuité des activités prioritaires, en particulier en cas de défaut d'approvisionnement en électricité, tandis que certaines peuvent être provisoirement mises au ralenti ou arrêtées.

Points faibles et risques liés au contexte

Un point d'attention concerne la pyramide des âges avec une partie significative des personnels devant prendre leur retraite dans les cinq prochaines années, particulièrement pour l'équipe Simos.

DOMAINE 2 : ATTRACTIVITÉ

Appréciation sur l'attractivité de l'unité

Le rayonnement de l'unité est **excellent et internationalement reconnu**.

- Les outils technologiques développés ont été multiples et divers : marquage de molécules (nanoparticules au carbone-14, échange isotopique dynamique du Carbone, incorporation maximale des isotopes de l'hydrogène), chimie (« click-and-release », micelles nanométriques, émetteurs chiraux originaux), protéomique et métabolomiques (protéotypages, métaprotéomique), bio-informatique (analyse haut débit des données métabolomiques), immunologie (interactions antigène/anticorps par Deep Mutational

Scanning).

- Leur application dans le domaine de la santé a été très active par la mise au point de kits de détection diagnostiques (7), la validation de biomarqueurs (4 pathologies), la délivrance de thérapies innovantes pour le cancer comme les maladies neurologiques (3) mais aussi de la sécurité alimentaire (1) et biologique (2).

1/ L'unité est attractive par son rayonnement scientifique et s'insère dans l'espace européen de la recherche.

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

3/ L'unité est attractive par la reconnaissance de ses succès à des appels à projets compétitifs.

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

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

Ce rayonnement a pu se réaliser grâce à

- l'obtention de **194 contrats de recherche dont 40% comme coordonnateur** incluant 28 contrats européens pour 10 M€ (6 en coordination dont 1 ERC Consolidator, 2 contrats NIH dont 1 en coordination et la participation à 2 COST Actions), 74 ANR pour 8 M€ dont 19 en coordination, 24 projets NRBC-E et 12 contrats associations/fondations.

- l'accueil de nouveaux chercheurs-ingénieurs **statutaires permanents (36)** ou en **CDD (173)**, de **78 post docs** et **123 Doctorants** sur de nombreux contrats (35 CEA, 7 européens, 11 ANR, 18 CIFRE, 4 régions).

- la participation aux **grands plans nationaux** : PIA (2 Labex, MetaHUB, ChemBio France), PEPR (biothérapies et Bioproductions des thérapies innovantes, ACCREDIA coordination), BPI France (2 projets), RHU (3).

- la mise en place de **11 plateaux techniques** dont 4 labellisés IBISA (une mutualisée au sein de l'Université Paris Saclay pour le criblage de petites molécules sur des cibles biologiques (Criblage@Paris-Saclay), une TechMab pour les activités anticorps) et 3 INBS. Des contrats avec 5 « big pharma » sont le reflet d'une grande reconnaissance.

- La création d'une **unité d'enseignement** basée sur les expertises et plateformes de l'unité au sein de la Graduate School « Santé et Médicaments », HeaDS, de la faculté de Pharmacie de l'Université Paris Saclay.

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

Malgré sa dynamique internationale, l'unité a très peu de chercheurs invités (3) ou de chaires d'excellence invités (chercheurs, professeurs) ainsi que peu d'étudiants étrangers qui permettraient d'importer de nouvelles approches ou savoir-faire.

Parmi les 194 contrats de recherche de l'unité seuls 12 projets (6%) incluent 2 ou les 3 Services.

Le coût de l'entretien des plateaux techniques labellisés, dotés de très gros équipements, repose sur les fonds propres de l'unité, ce qui nécessite de multiplier les contrats et prestations extérieurs au dépend de la recherche plus fondamentale.

la localisation du SPI/Li2D sur le site de Marcoule et le fait que cette structure soit la seule entité de biologie présente sur ce site peut poser des problèmes en termes d'attractivité..

DOMAINE 3 : PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Appréciation sur la production scientifique de l'unité

La production scientifique de MTS (696 publications durant la période) se fait dans de très nombreux journaux de grande qualité, majoritairement des journaux disciplinaires d'excellence (e.g. Journal of Medicinal Chemistry, mAbs, Nanoscale ...), et pour certains au meilleur niveau international (Angewandte Chemie, PNAS, JACS, Nature Chemistry), avec une modulation entre les équipes.

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

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

L'unité a produit 696 publications, dans 297 journaux différents, ce qui montre la diversité des thématiques abordées dans l'unité. La grande majorité de ces travaux sont publiés dans des revues de référence de leur domaine disciplinaire, ce qui témoigne de leur grande qualité. Ces travaux ont un impact technologique et/ou méthodologique fort, pour des utilisations autant académiques qu'industrielles, valorisées pour des publications de qualité, mais aussi de nombreux brevets, la création de startups ou des collaborations industriels. L'intérêt de ces travaux est également démontré par l'importante fraction des publications en collaboration avec des partenaires extérieurs à l'unité, français ou internationaux. Enfin, l'unité rend ces compétences accessibles à la communauté scientifique via 11 plateformes (dont la Plateforme d'analyse quantitative par spectrométrie de masse, la plateforme de développement d'anticorps, la plateforme de marquage isotopique), qui ont un rôle structurant en France.

Au niveau quantitatif, avec 696 publications en 6 ans pour l'équivalent d'environ 80 chercheurs permanents à temps plein, le comité note un rapport de 1.4 ACL/ETP/an. Les publications communes (articles dans une revue) à deux ou trois services sont de 34 (contre 10 lors de la précédente évaluation).

Le comité apprécie le soin particulier apporté par l'Unité pour garantir la traçabilité et l'archivage de ses résultats scientifiques.

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

Pour deux des trois équipes, le taux de publications en premier et/ou derniers auteurs est de moins de 40%, et ne progresse pas par rapport à la précédente évaluation. Pour ces deux équipes, le taux de publications avec des doctorants est inférieur à 25%. Afin de rester moteur de leur production scientifique, ces équipes devront veiller à ne pas laisser les collaborations et les prestations accaparer leur temps. L'effort de recrutement de thésards entrepris ces dernières années devrait à terme améliorer cette situation.

Pour les Maîtres de Conférences, les chargés de recherche et équivalents, la production se situe à 1,8 ACL/ETP/an, mais avec de fortes disparités.

DOMAINE 4 : INSCRIPTION DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE DANS LA SOCIÉTÉ

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

L'Unité est très active pour ses interactions hors de la sphère recherche. Les liens avec le secteur industriel sont remarquables et en croissance. Ils bénéficient du soutien du CEA (valorisation et partenariats industriels). L'Unité apporte une expertise ciblée essentielle pour certaines missions étatiques de sécurité sanitaire (pandémies potentielles, risques NRBC, sécurité alimentaire) pour lesquelles l'expertise nationale est rare. Ce domaine de niche "assurantiel" présente certaines spécificités par rapport au domaine santé plus classique mais l'Unité a su s'y adapter.

- 1/ *L'unité se distingue par la qualité et la quantité de ses interactions avec le monde non-académique.*
- 2/ *L'unité développe des produits à destination du monde culturel, économique et social.*

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

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

L'Unité, notamment le SPI, est particulièrement active pour les transferts de technologie et la collaboration avec le secteur industriel. L'unité a aussi contribué à la diffusion des savoirs par des expertises ou formations au profit de tiers ou par des actions de communication.

- Avec 53 brevets enregistrés (+47% par rapport à la période d'évaluation précédente), l'unité sait protéger et valoriser ses activités. Durant la période évaluée, la coopération avec l'industrie repose sur 147 contrats (+50% par rapport à la période d'évaluation précédente) impliquant 88 partenaires différents notamment pour des prestations de services mais aussi plus directement par l'hébergement de personnels et la création de 6 start-ups (Deeptope, V4Cure, Blue Bees therapeutics, Ceres Brain therapeutics, Sky mabs et Detera Therapeutics). Un laboratoire commun avec la société NG Biotech (tests rapides) inscrit la démarche de valorisation des activités de l'unité en immunodétection dans la durée. Onze bourses CIFRE contre 7 durant la période précédente traduisent l'intérêt du secteur industriel pour les activités de l'Unité.
- En matière de partage des connaissances, l'Unité a effectué une cinquantaine d'actions de communications grand-public assez diversifiées. Elle a surtout apporté son expertise auprès d'entités publiques sur des domaines spécifiques comme les risques NRBC ou les risques alimentaires (allergies, toxines). L'unité dispense des formations et transfère des technologies auprès de services spécialisés de l'État (programme NRBC).
- Dans une période difficile, l'unité a contribué à la lutte contre la pandémie COVID-19 notamment en mettant au point des réactifs pour des tests rapides. Plus récemment, lors de la réémergence de mpox l'unité a montré l'intérêt de ses travaux pour la mise au point de tests de détection rapide.

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

L'Unité est particulièrement active pour ses partenariats avec l'industrie. Elle doit veiller à leur pérennité avec des actions de long terme. Si les activités de prestation de services permettent de valoriser le savoir-faire de l'unité et ses moyens (plateformes), l'attractivité auprès des industriels doit reposer sur l'innovation. Certains domaines de niches comme les risques pandémiques putatifs ou les menaces NRBC présentent des difficultés spécifiques pour la montée en TRL : étroitesse des débouchés commerciaux et rareté des industriels prêts à s'y investir. Néanmoins, il s'agit d'activités "assurantielles" hautement critiques pour la résilience de la société en cas de crise. Peu d'entités de recherche couvrent ces thématiques au niveau national. L'unité doit donc identifier des partenaires industriels fiables sur le long terme doté d'autres activités assurant leur pérennité.

Outre les fragilités industrielles du domaine "assurantiel", il y a une difficulté à évaluer les technologies face aux agents pathogènes ou agents de la menace NRBC qui nécessitent des laboratoires confinés spécialisés. L'unité doit ainsi poursuivre ses collaborations étroites avec les entités publiques ad hoc (notamment laboratoires LSB4) au-delà des compétences propres de l'unité en matière de risque biologique.

Enfin, une difficulté limite les actions de communication lorsque les activités impliquent l'expérimentation animale ou la sensibilité de sujets liés à la sécurité (domaine NRBC). La direction de l'Unité et plus largement le CEA doit veiller à l'absence d'effet contre-productif dans la communication grand-public.

L'Unité est déjà bien présente au niveau européen dans le consortium Resilience sur les aspects défense/sécurité mais pourrait renforcer son positionnement R&D, avec ses partenaires industriels, au-delà de la sphère recherche (programme Horizon) alors que la Commission européenne renforce son activité dans le domaine de la sécurité sanitaire (DG HERA, programme EU4health).

ANALYSE DE LA TRAJECTOIRE DE L'UNITÉ

En tant que sous la tutelle du CEA, Le département MTS est clairement orienté vers les technologies de la médecine du futur. Trois projets structurants sont en cours. Le « Resilience Framework partnership agreement » dans lequel le MTS se positionne dans un écosystème européen pour la mise en place contre les risques NRBC. Le CEA est membre fondateur de l'IHU PReCisiOnMedicinE for healthCareassociatEd and commUnity acquired Sepsis (PROMETHEUS) sur la mortalité par sepsis, particulièrement en charge du WP sur les biomarqueurs et les tests de diagnostic in vitro. Autre point marquant qui témoigne de l'orientation vers la médecine du futur, est le PEPR dans lequel le MTS est engagé avec le projet Accelerating Research for Early Development of innovative antibodies (ACCREDIA).

Les cinq objectifs en cours ou en développement comprennent 1) le marquage isotopique des molécules pour la santé, 2) les nouveaux outils (nanoparticules, chimie bio-orthogonale) pour l'imagerie, 3) le design et l'optimisation des anticorps et d'immuno-conjugués, 4) le diagnostic, la détection et le traitement des maladies infectieuses émergentes, ainsi que les mesures contre les risques Nucléaire, Radiologique, Biochimique et Chimique, 5) les méthodes -omics appliquées à la médecine personnalisée.

Les outils technologiques du projet sont déjà très performants (plateforme spectrométrie de masse à haute résolution en particulier). Le challenge est d'augmenter les capacités de traitement des données issues des différents projets.

RECOMMANDATIONS À L'UNITÉ

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

L'engagement dans les projets européens est remarquable. La spécificité thématique autour des risques NRBC nécessite un renforcement afin de positionner le MTS en tant que leader en Europe.
Réaliser un bilan carbone de l'ensemble du département pour se conformer aux règles européennes.

Recommandations concernant le domaine 2 : Attractivité

Nous encourageons l'Unité à accueillir des étudiants en Master 2 provenant des UFR de Médecine et de Pharmacie en co-direction avec les enseignants-chercheurs de l'Université. Nous recommandons de poursuivre les échanges internationaux (réseaux européens COST, missions temporaires pour des visites chercheurs provenant de laboratoires extérieurs, l'accueil d'étudiants étrangers).

L'Unité doit continuer à s'ouvrir à des collaborations dans le domaine de la Médecine. L'accueil de praticiens hospitaliers, notamment dans le cadre de contrats CEA-APHP initiés par le SPI est une excellente initiative. Ceci permettra une plus grande maîtrise de la question scientifique et des enjeux médicaux, de construire très en amont des études pilotes/ancillaires dans le cadre de programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC), et ainsi d'accueillir des étudiants de troisième cycle de Médecine et de Pharmacie en année de recherche pour une deuxième année de Master au DMTS.

Recommandations concernant le domaine 3 : Production scientifique

Nous encourageons le MTS à poursuivre sa politique d'accueil d'étudiants en Thèse pour augmenter la production scientifique.

La position en rang utile des auteurs du MTS doit être renforcée dans la mesure du possible. Le MST veillera à l'authorship des membres de l'Unité lors de collaborations au cours desquels l'accès aux plateaux techniques/équipements est donné à des partenaires industriels.

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

L'unité doit poursuivre et consolider ses liens avec les entités publiques ou privées qui peuvent bénéficier de son savoir-faire. Toutefois et afin d'éviter la dispersion, il convient de privilégier des partenaires fiables de long terme, notamment pour les applications de niche (NRBC, risques sanitaires rares) qui souffrent de failles de marché mais qui sont nécessaires dans une optique de préparation aux crises sanitaires. Un rapprochement vers les thématiques agro-alimentaires et environnementales soumises à des risques similaires permettrait d'élargir le champ d'application des travaux de l'Unité, notamment avec l'INRAE.

L'Unité doit privilégier la R&D partenariale, plus que la prestation de service même si cette dernière peut être nécessaire pour financer des plateformes.

Pour les thématiques de niche avec des débouchés (notamment commerciaux) restreints, la politique d'ouverture de l'unité gagnerait à se concevoir au niveau européen pour élargir les perspectives au-delà de la seule sphère nationale.

ÉVALUATION PAR ÉQUIPE OU PAR THÈME

Partie à dupliquer pour chaque équipe selon l'organisation de l'unité, on veille à reprendre la nomenclature utilisée par l'unité (équipe, axes, thèmes, etc.).

Équipe 1 : Service de chimie bioorganique et de marquage (SCBM)

Nom du responsable : M. Frédéric TARAN

THÉMATIQUES DE L'ÉQUIPE

L'équipe concentre ses recherches à l'interface de la chimie et de la biologie autour de trois axes d'expertises principaux centrés sur (1) le marquage isotopique, (2) la chimie médicinale et bioorthogonale, (3) les nanosciences et (4) les matériaux organiques chiraux. Dans le domaine du marquage isotopique, l'équipe développe de nouvelles méthodes d'incorporation de radio-isotopes dans des molécules d'intérêt thérapeutique. Dans le cadre du 2ème axe, elle mène des activités de criblage et d'optimisation de molécules bioactives, développe des sondes chimiques et de nouveaux concepts de réactions de « click and release » in cellulo et in vivo. Les travaux réalisés dans la thématique nanosciences intègrent le développement de nanostructures pour la vectorisation à des fins thérapeutiques et diagnostiques. Ceux de la thématique matériaux organiques chiraux visent au développement de dispositifs électroluminescents.

PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

L'équipe n'a pas évoqué explicitement la prise en compte des recommandations de la précédente évaluation dans son document d'autoévaluation mais certaines informations qui y figurent permettent d'y répondre en partie. Il était recommandé à l'équipe de maintenir son haut niveau de publication dans les journaux internationaux à fort facteur d'impact et de mener une réflexion sur la politique de brevets sur le marquage par les radionucléides. L'équipe a maintenu un très haut niveau de publication durant la période et a été très active en termes de dépôt de demande brevet avec 17 brevets dont un, dans le domaine du marquage par les radionucléides en 2019. Une partie des recommandations concernait des actions visant le rapprochement des axes thématiques et notamment une meilleure intégration de l'axe 3 et des activités portant sur la nanocatalyse aux thématiques de l'équipe dans le domaine de la santé. À la lecture du document, il est difficile de juger si les recommandations en matière de réorientation/priorisation de certaines thématiques de l'axe 3 ont été suivies, mais les réalisations de l'axe Nanosciences sont restées soutenues, démontrant une bonne dynamique scientifique. Une recommandation était de fédérer le développement de recherches transversales inter-équipes tel que « Isotopes for Health ». La structuration d'un pôle de compétences « Isotopes pour la santé » est l'une des grandes priorités que se fixe l'Unité dans sa feuille de route 2024-2027 comme indiqué dans la Trajectoire de l'Unité.

EFFECTIFS DE L'ÉQUIPE : en personnes physiques au 31/12/2023

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	0
Maitres de conférences et assimilés	0
Directeurs de recherche et assimilés	9
Chargés de recherche et assimilés	10
Personnels d'appui à la recherche	7
Sous-total personnels permanents en activité	26
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	0
Personnels d'appui non permanents	17
Post-doctorants	5
Doctorants	23
Sous-total personnels non permanents en activité	45
Total personnels	71

ÉVALUATION

Appréciation générale sur l'équipe

L'équipe 1 se distingue par une recherche d'excellence dans ses domaines d'expertise à l'interface de la chimie et de la biologie comme en témoigne une production scientifique remarquable (*Nat Chem*, *Adv Mater*, *Adv Funct Mater*, *Angew Chem Int Ed*, *Nat Commun*, *J Am Chem Soc*), et d'importants succès dans l'obtention de financements, tant nationaux qu'européens, pour un montant total de 11.6 M€. Son rayonnement et son attractivité se reflètent dans les distinctions nationales et internationales attribuées à plusieurs de ses membres, ainsi que par le nombre significatif de doctorants et post-doctorants accueillis. Les travaux de l'équipe trouvent un bon équilibre entre recherche fondamentale et activités de valorisation (dépôts de brevet et collaborations industrielles). Elles s'appuient sur trois plateformes de pointe, complémentaires et innovantes, ainsi que sur une expertise technique assez unique dans le domaine du marquage isotopique.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'équipe a développé des travaux de recherche de grande qualité en chimie organique à l'interface avec la biologie autour de quatre thématiques principales qui assurent sa reconnaissance et sa singularité (méthodes de radiomarquage, chimie médicinale et bioorthogonale, nanosciences, et matériaux organiques chiraux). Avec 179 ACL (dont 17 revues), la production scientifique est soutenue et représente 2,1 ACL/ETP chercheur/an. La production est remarquable en termes de qualité avec des articles publiés dans les meilleures revues de chimie (*Nat Chem* (1), *J. Am Chem Soc.* (9), *Angew Chem Int Ed* (11), *Adv Funct Mater* (2), *Nat Chem Biol* (1), *Chem Sci* (6), *Green Chem* (2), *ACS Catal* (3), *JACS Au* (3) *J Mater chem C* (2), *Nanoscale* (10) ainsi que *Acc Chem Res* (1) et *Chem Rev* (1) pour les articles de revues) et dans des journaux généralistes de premier plan (*Nat Commun* (2), *Proc Natl Acad Sci USA* (1)). Le positionnement de leader en termes de production scientifique est également attesté par le pourcentage élevé (56%) de publications en premier ou dernier auteur. Il est à noter qu'une trentaine d'articles associent une ou les deux autres équipes de l'Unité, démontrant ainsi une progression dans le développement des collaborations inter-équipes au sein de l'unité. Parmi les découvertes marquantes de l'équipe, les méthodes (i) de radiomarquage d'acides carboxyliques et de nitriles en une seule étape par tous les isotopes du carbone et (ii) d'échange isotopique de l'hydrogène à l'aide de nanocatalyseurs à base d'iridium ou de rhodium pour la synthèse d'analogues radioactifs de principes actifs sont particulièrement remarquables. Une autre avancée significative est la démonstration de l'utilisation d'une réaction « click and release » utilisant les sydnonimines dans les cellules vivantes et chez l'animal pour libérer un principe actif sur un site tumoral. La qualité de la production scientifique est également mise en avant dans le portfolio par des résultats originaux concernant (i) le développement de micelles à cœur fluoré en radiothérapie et imagerie par résonance magnétique (IRM) du 19F, et (ii) la conception de nouveaux émetteurs chiraux combinant émission de lumière circulairement polarisée (CPL) et fluorescence retardée.

La qualité des travaux de l'équipe et son interdisciplinarité participent à son attractivité qui se mesure par le nombre de doctorants (38) et post-doctorants (66) accueillis – dont 30% en provenance de pays étrangers – et ses succès auprès des agences de financement de la recherche. L'équipe a ainsi obtenu un total de 11.6 millions d'euros sur financements compétitifs et contrats industriels pour la période considérée, ce qui est remarquable. Ces financements proviennent d'organismes internationaux (10 projets européens dont 1 ERC Consolidator, 2 ETN, 1 FET-OPEN et un projet CEFIPRA avec l'Inde) et d'institutions nationales comme l'ANR (21 projets financés avec un taux de succès de 26%). En outre, de nombreux contrats ont été obtenus auprès de fondations caritatives (FRM, AFM), du programme interministériel NRBC-E, de sources régionales (9 projets financés par les Labex Lermite et Chammmat, 3 Chaires « Jean d'Alembert » pour l'accueil de chercheurs étrangers) et d'entreprises privées (16 contrats de prestations et de collaboration). Ces fonds ont été utilisés à 50% pour financer les salaires des personnels non permanents. L'attractivité de l'équipe se manifeste également par les responsabilités éditoriales de plusieurs de ses membres au sein de six revues scientifiques (*Nanomaterials*, *Molecules*, *Int J Org Chem*, *Nat Sci Rep*, *J Label Compd Radiopharm*, *Explor Drug Sci*), des responsabilités au sein d'institutions académiques et sociétés savantes telles que l'Académie Nationale de Pharmacie ou la Société isotopique internationale et l'obtention de prix scientifiques (8) comme le Prix Pierre Fabre pour l'innovation thérapeutique, le Prix du Magazine la Recherche, le Prix Sequens de l'Académie des Sciences, deux Prix de la Société Chimique de France, l'European Isotope Society award ou encore le Thieme Chemistry Journals Award témoignant de la reconnaissance de la communauté scientifique française et internationale. Enfin, l'attractivité de l'équipe s'illustre également par le recrutement de nouveaux personnels en postes permanents (7 pour 3 départs) durant la période concernée.

Au cours de la période, l'équipe a renforcé son expertise technologique au service de la communauté en poursuivant le développement de ses plateformes. Cela inclut une plateforme de pointe en marquage isotopique, une plateforme de criblage biologique et une nouvelle plateforme d'expérimentation à haut débit. L'équipe valorise son expertise unique avec des acteurs du monde économique et entités publiques pour des activités de radiomarquage (contrats de prestation et collaboration industrielles) et des activités de traitement de déchets radioactifs (prix 2023 Innovation technologique de la Société Française d'Énergie Nucléaire).

Points faibles et risques liés au contexte

Le comité relève peu de points faibles sur les volets, production scientifique et attractivité de l'équipe. Cependant, et alors que l'équipe est en position de leadership dans plusieurs des axes scientifiques développés, l'absence d'organisation de colloques ou de congrès internationaux dénote. Cette activité pourrait également contribuer au rayonnement de l'équipe sur la scène internationale et renforcer son attractivité.

L'équipe a investi dans ses locaux et infrastructures scientifiques (pièce dédiée à la manipulation du Soufre 35, aménagement d'une pièce pour les expérimentations à haut débit). Toutefois, la mise en conformité des équipements de radioprotection, radiodétection et de ventilation aujourd'hui obsolètes nécessite des travaux conséquents à venir (budgétés par le CEA) et risque en raison de la durée des travaux d'avoir un impact sur l'activité de l'équipe au cours du prochain exercice.

Enfin, l'unité a déposé un nombre très conséquent de brevets durant la période (17), témoignant de son dynamisme et d'un souci de protéger ses travaux les plus innovants, mais les activités de transfert industriel de ces innovations (projet de maturation ou création de start-up) restent encore à développer.

Analyse de la trajectoire de l'équipe

Les effectifs statutaires en légère hausse et la pyramide des âges plutôt équilibrée au démarrage du prochain contrat illustrent la stabilité et l'attractivité de l'équipe. La principale évolution proposée à savoir la réorganisation de l'équipe en deux laboratoires (Marquage Isotopique et Chimie Bioorganique) au lieu de trois vise à accroître la visibilité de l'équipe en proposant une plus grande homogénéité thématique. La répartition des effectifs permanents au sein de ces deux laboratoires est équilibrée. Dans cette évolution, chacun des deux laboratoires sera adossé à une/plusieurs plateforme(s) en lien direct avec ses activités. Cette réorganisation devrait contribuer à renforcer les liens académiques et industriels pour des partenariats sur des projets de criblage ou de marquage de molécules d'intérêt biologique. De plus cette réorganisation est en phase avec les objectifs affichés de l'unité visant à 1- la structuration d'un pôle « isotopes pour la santé » et 2- à la conception de nouveaux outils moléculaires et nanoparticulaires pour l'innovation diagnostique et thérapeutique, pour une offre étendue dans un contexte de médecine personnalisée et un renforcement des activités de recherche interéquipe dans ce domaine.

RECOMMANDATIONS À L'ÉQUIPE

La production scientifique et les activités de l'équipe sont remarquables, de niveau international, témoignant également de son attractivité. Le comité encourage donc l'équipe à poursuivre dans cette voie en continuant à innover dans le domaine du marquage et de l'innovation thérapeutique en continuant à s'appuyer sur ses plateformes dont le développement constitue un atout dans cette direction.

L'équipe s'attachera également à préserver l'excellence européenne dans le domaine académique, un domaine où elle excelle déjà.

Enfin, l'équipe, qui démontre une forte capacité d'innovation avec un nombre conséquent de demandes de brevets déposées durant la période, devrait définir une stratégie visant à renforcer leur valorisation et leur exploitation. Elle pourrait notamment tirer parti de l'expérience acquise au sein des autres équipes de l'unité dans ce domaine.

Équipe 2 : Service d'ingénierie moléculaire pour la santé (SIMoS)

Nom du responsable : M. Denis SERVENT

THÉMATIQUES DE L'ÉQUIPE

L'équipe SIMoS s'organise autour de trois axes : (1) l'identification et la caractérisation fonctionnelle de biomolécules originales, (2) l'ingénierie chimique et biologique qui vise à permettre l'optimisation de leurs propriétés fonctionnelles et à mieux comprendre le rôle physiopathologique de leurs cibles moléculaires, et (3) la preuve de concept *in vivo*, qui permet l'évaluation de l'efficacité thérapeutique potentielle de ces molécules dans des modèles animaux, en vue d'un éventuelle développement préclinique. Dans ce cadre, le SIMoS a également en charge la gestion administrative et scientifique de l'animalerie centrale de Saclay depuis 2023.

PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Il a été recommandé d'améliorer le niveau de publications en premier/dernier auteur, or le nombre d'articles total et le nombre d'articles signés en dernier auteur sont en baisse par rapport à l'évaluation précédente (30%). 163 articles ont été publiés par l'équipe durant la période contre 203 durant la période précédente, cependant 17 demandes de brevets ont été déposées.

Il avait également été recommandé à l'unité de renforcer l'unité en pharmacologues et biologistes. Le SIMoS regroupait fin 2023 environ 60 personnes dont 38 permanents. Trois techniciens ou assimilés ont été recrutés durant la période. Trois chercheurs ont été recrutés durant la période, dont une chercheuse en pharmacologie au sein de l'équipe SIMoS en 2020. Elle est responsable de l'animalerie de l'Unité et développe son propre projet en plus d'aider les membres de l'unité, en particulier ceux de l'équipe, à concevoir et mettre en œuvre les protocoles d'expérimentation *in vivo*.

L'attractivité de l'équipe au sein de l'ancien axe 3 (Étude du Passage des Barrières physiologiques) avait besoin d'être renforcée. La participation au projet européen Graphene Flagship et le travail en collaboration avec l'équipe du SCBM pour le marquage au 14C d'anticorps a permis d'avancer sur ce point.

EFFECTIFS DE L'ÉQUIPE : en personnes physiques au 31/12/2023

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	0
Maitres de conférences et assimilés	1
Directeurs de recherche et assimilés	9
Chargés de recherche et assimilés	14
Personnels d'appui à la recherche	12
Sous-total personnels permanents en activité	36
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	2
Personnels d'appui non permanents	5
Post-doctorants	3
Doctorants	14
Sous-total personnels non permanents en activité	24
Total personnels	60

ÉVALUATION

Appréciation générale sur l'équipe

L'équipe SIMOS dispose d'atouts reconnus lui permettant d'établir des collaborations industrielles nécessaires pour renforcer son financement. Celles-ci doivent cependant être maîtrisées pour pouvoir renforcer l'activité et l'excellence académique.

L'équipe montre une fragilité RH à traiter rapidement par le recrutement de personnels permanents jeunes et l'augmentation du nombre d'étudiants en thèse.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'attractivité de l'équipe SIMOS et l'excellence de ses chercheurs sont reconnues : elle participe ainsi à plusieurs projets européens et fait partie des bénéficiaires d'un financement du NIH. Plusieurs de ses personnels sont régulièrement invités dans des congrès internationaux et l'établissement de partenariats industriels qui assurent une partie du financement de l'équipe (50 contrats industriels et de valorisation). L'accueil de plusieurs chercheurs au sein de l'équipe permet une interaction forte avec le CNRS, l'INSERM et l'Université. En outre, de nombreuses collaborations avec des établissements internationaux ont mené à des publications et des brevets conjoints.

L'accompagnement des étudiants en thèse, et de façon générale des nouveaux arrivants, semble bien pris en charge par l'équipe. En outre, la participation des chercheurs de l'équipe au comité de direction/pilotage du Labex LERMIT, de la graduate school « Santé et Médicaments » ou en tant que responsable du pôle Immunologie/Biotechnologie de l'école doctorale ITFA permet une implication intéressante dans la communauté scientifique du plateau de Saclay. Finalement, la disponibilité de nombreux équipements et la présence au sein de l'équipe de compétences techniques reconnues permettent une forte implication dans la recherche transverse et les projets collaboratifs.

Le SIMOS se positionne sur 3 des 5 axes de recherche du DMTS. Le large spectre d'expertises dans ses 5 équipes permet un travail sur toute la gamme allant de la conception d'une molécule à son étude *in vivo* : interface chimie-biologie, biologie cellulaire, ingénierie protéique, immunologie, pharmacologie moléculaire, pharmacologie *in vivo*. La possibilité pour le service d'assurer le continuum allant de l'identification d'une molécule et de sa cible pharmacologique jusqu'à l'optimisation de la molécule thérapeutique permet des interactions avec de nombreux industriels et a permis la création de 3 start-ups issues des recherches des équipes du SIMOS. Cent-soixante-trois articles, de bons ou excellents niveaux, ont été publiés. Dix-sept brevets complètent cette production. Les thématiques développées sont intéressantes pour les industriels, ce qui a permis le financement de 6 thèses CIFRE. En outre, les thématiques sont en lien direct avec des problématiques concrètes dans le domaine médical, permettant une recherche appliquée présentant un niveau d'intérêt important.

Quatre start-ups ont été accueillies durant la période, dans le cadre de contrats de collaboration, une d'entre elles, Deeptope fait de la prestation de service. L'équipe a participé à plusieurs comités d'experts de l'ANSES et a activement participé à l'effort national pour produire des protéines et anticorps d'intérêt pour le développement et la production de tests de détection de la COVID-19. L'équipe a su faire preuve d'une grande agilité pour répondre à cette crise, s'inscrivant parfaitement dans son rôle au sein de la société.

Points faibles et risques liés au contexte

L'équipe a obtenu plusieurs financements dans un environnement très compétitif. Cependant, le taux de succès aux AAP de l'ANR (15 projets financés au total durant la période, sur un total de 67 déposés), qui est dans l'ordre de grandeur de la moyenne nationale et des deux autres équipes de l'unité, pourrait être amélioré. La mise en place courant 2022 de réunions d'information et de présentation des projets, pour motiver les chercheurs et améliorer le processus de présentation des dossiers, semble commencer à porter ses fruits (augmentation du taux de succès de 14 à 35% entre 2022 et 2023).

La pyramide des âges est très déséquilibrée avec un déficit de recrutement de personnels jeunes (et un déficit plus général de recrutements). La situation pourrait s'aggraver avec les départs à la retraite qui se profilent. Plusieurs des matériels de l'équipe sont vieillissants et les difficultés pour financer leur entretien, voire leur remplacement, sont importantes. Beaucoup de contrats de prestation de service sont réalisés, notamment en production de protéines, et apportent des fonds à l'équipe, au risque de lui faire perdre de son attractivité.

Au total 163 articles ont été publiés durant la période, mais avec une baisse de la proportion de dernier auteur sûrement dû au développement des collaborations industrielles et de la prestation de service.

L'organisation de meetings de service au cours desquels les membres du SIMoS exposent leurs travaux à l'ensemble du personnel ne semble pas suffisants pour renforcer l'attractivité de l'équipe pour 15 HDR on compte 15 doctorants seulement (soit une proportion plus faible que dans les autres équipes).

En termes d'inscription de l'équipe dans la société, on note un grand nombre de contrats de prestation de service qui risquent d'influencer négativement les possibilités de communication du SIMoS, en raison des contraintes inhérentes aux collaborations industrielles.

Analyse de la trajectoire de l'équipe

L'équipe SIMoS participe à plusieurs projets de long terme, nationaux ou européens au sein de l'unité, notamment à la création de l'IHU PROMETHEUS qui a pour objectif de réduire la morbi-mortalité liée au sepsis ainsi qu'au projet ACCREDIA, un des 12 projets prioritaires du PEPR « Biothérapies et Bioproduction de Thérapies Innovantes » ayant pour objectif la développabilité de nouveaux formats d'anticorps thérapeutiques. Elle sera également active au sein d'une nouvelle unité d'enseignement ayant pour objectif d'intégrer les expertises de l'unité MTS à la formation de l'Université Paris-Saclay, au sein du Master Sciences du Médicament et des produits de santé.

La trajectoire engagée au moment de la pandémie de COVID sera visiblement poursuivie, notamment grâce à la mise en place de la plateforme TECHMAB qui regroupe l'ensemble des technologies liées aux anticorps de l'Unité et à l'investissement prévu dans la création d'un laboratoire de production d'anticorps recombinants. L'innovation portant sur les technologies d'ingénierie moléculaire des anticorps a un potentiel important d'applications pratiques, thérapeutique ou DM pour le diagnostic. Un processus rapide permettrait une réponse à une émergence épidémique.

Pas de changements prévus en termes de répartition du personnel dans l'équipe (DRH, nombre de thésards).

RECOMMANDATIONS À L'ÉQUIPE

Il sera important de veiller à ce que la part de prestation de service nécessaire au financement des matériels reste raisonnable, pour conserver une attractivité importante auprès des étudiants et améliorer le taux de réussite aux AAP. Des partenariats industriels de long terme (laboratoire commun) semblent une bonne alternative.

L'équipe doit avoir une politique active de recrutement de permanents jeunes en assurant un recouvrement avec les personnels seniors avant leur départ à la retraite. Un plus grand nombre d'étudiants en thèse pourrait en effet permettre de maintenir le niveau de recherche fondamentale et augmenter le nombre de publications en premier ou dernier auteur. La recherche de nouvelles cibles thérapeutiques originales doit se maintenir en même temps que le développement d'anticorps.

Le maintien du continuum entre chimie organique, développement biologique et preuve de concept in vivo est au cœur de l'activité de SIMoS mais le développement d'anticorps contre des cibles innovantes doit continuer à occuper les équipes. Le PEPR « Biothérapies et Bioproduction de Biothérapie Innovantes » devrait permettre cela. À souligner l'obtention d'un poste de MCF dans le laboratoire d'Immunologie cellulaire et biotechnologies.

L'équipe gagnerait à renforcer son activité au profit de la sécurité sanitaire (pandémies potentielles, risques NRBC...) et à cibler des financements européens non limités au programme Horizon comme le programme 'EU4Health', car le sujet est très porteur au niveau de la Commission européenne.

Équipe 3 : Service de pharmacologie et immunoanalyse (SPI)

Nom du responsable : Mme Stéphanie SIMON

THÉMATIQUES DE L'ÉQUIPE

En utilisant des techniques de pointe en immunologie, biologie moléculaire, protéomique et métabolomique, le SPI explore de nouveaux biomarqueurs pour détecter précocement les maladies, notamment infectieuses, les allergies et les maladies neurodégénératives. Le laboratoire travaille également sur la conception de molécules thérapeutiques innovantes, telles que des anticorps, pour traiter ces maladies. De plus, le SPI étudie l'impact de l'environnement sur la santé en analysant l'exposome et en identifiant les facteurs de risque associés à certaines pathologies, notamment allergiques. Grâce à ses recherches, le SPI contribue à améliorer la compréhension des mécanismes des maladies et à développer de nouvelles stratégies de prévention et de traitement.

PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

L'activité de publication est d'un très bon niveau avec 383 publications du SPI/696 au total pour l'unité soit 55% des publications de l'unité et 138 publications en premier, dernier ou 'corresponding author', 36% des publications impliquant des auteurs affiliés au SPI.

L'attractivité du SPI s'est caractérisée par l'accueil de 4 praticiens hospitaliers, dont 1 dans le cadre d'un poste d'accueil CEA-APHP. La cohésion du SPI a été renforcée avec l'organisation de réunions mensuelles hybrides présentiel/distanciel, d'événements sociaux 2 à 3 fois par an.

Le nombre de doctorants a été stable durant la période avec 58 thèses au SPI (50 dirigées SPI, 28 en cours pour 16 HDR, 30 soutenues), dont 25 codirigées (19 codirigées SPI dont 11 dirigées et codirigées SPI).

La recherche représente une grande part de l'activité au regard des prestations: le SPI est porteur de 2 contrats EU, 7 contrats ANR, 3 organismes, et 23 contrats ministériels (Défense).

EFFECTIFS DE L'ÉQUIPE : en personnes physiques au 31/12/2023

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	1
Maitres de conférences et assimilés	2
Directeurs de recherche et assimilés	14
Chargés de recherche et assimilés	25
Personnels d'appui à la recherche	37
Sous-total personnels permanents en activité	79
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	1
Personnels d'appui non permanents	34
Post-doctorants	14
Doctorants	22
Sous-total personnels non permanents en activité	71
Total personnels	150

ÉVALUATION

Appréciation générale sur l'équipe

Avec 149 personnels sur les 266 personnels du DMTS, et 40% des HDR, et sur deux sites, le SPI est un acteur majeur dans le développement de diagnostics innovants, avec une expertise reconnue dans la détection rapide et fiable d'agents biologiques, notamment dans le contexte de la biodéfense et des maladies infectieuses, ce qui se traduit par une production scientifique soutenue, dont un tiers issu de la recherche propre du SPI, et la coordination de plateformes technologiques de pointe, un atout majeur pour le développement de la recherche en France et à l'international.

Points forts et possibilités liées au contexte

Le Service de Pharmacologie et d'Immunoanalyse (SPI) est un établissement de recherche reconnu pour son expertise dans les sciences de la vie. Il se distingue par la qualité de ses travaux, la diversité de ses activités et son engagement dans le transfert de technologie, au sein des 5 laboratoires qui le composent.

- Une organisation solide au service de la recherche qui a su se renforcer et s'adapter,

Le SPI bénéficie d'une structure organisationnelle efficace, de ressources financières stables et d'équipements de pointe. Ces atouts lui permettent de mener des recherches de haut niveau dans des domaines variés tels que la biologie moléculaire, la protéomique et la métabolomique.

- Des recherches aux interfaces en interne et avec de multiples collaborations externes

Les travaux du SPI sont centrés sur la compréhension des mécanismes biologiques sous-jacents aux maladies et le développement de nouvelles stratégies de diagnostic et de traitement. Les chercheurs du SPI privilégient une approche multidisciplinaire, combinant différentes expertises pour aborder des problématiques complexes.

- L'innovation est un moteur et un atout clé

Le SPI est fortement impliqué dans la valorisation de ses recherches. Le laboratoire dépose régulièrement des brevets (26), à l'origine de la création de start-ups (3) et développe des partenariats avec l'industrie pour transformer ses découvertes en applications concrètes.

- Un engagement sociétal

Le SPI joue un rôle important dans la diffusion des connaissances et la formation. Les chercheurs du laboratoire sont régulièrement sollicités pour donner des conférences et former de nouveaux talents.

En résumé, le SPI est un acteur majeur dans le domaine des sciences de la vie. Ses travaux contribuent à l'avancement des connaissances et à l'amélioration de la santé humaine. Son engagement en faveur du transfert technologique et du partage des connaissances permet de transformer les découvertes scientifiques en innovations concrètes au bénéfice de la société.

Points faibles et risques liés au contexte

Le SPI fait face à plusieurs défis qui impactent son fonctionnement et sa performance. Ces défis sont principalement liés à sa structure géographique, à sa dépendance financière, à ses ressources humaines et à sa communication.

Il faut souligner un effort conséquent pour renforcer la collaboration à distance à tous les niveaux. Les moyens de communication interne en distanciel doivent renforcer la cohésion des équipes et la visibilité globale du SPI. Il faut noter l'égalité des genres et la diversité au sein du laboratoire.

La gestion des infrastructures représente une charge importante. Externaliser certaines tâches de maintenance et mettre en place un système de suivi de la performance des infrastructures semble nécessaire.

Une trop grande dépendance financière envers la R&D NRBC-E rend le SPI vulnérable aux fluctuations budgétaires, qui pourrait encore diversifier les sources de financement (partenariats avec l'industrie, brevets, des start-ups). Le recrutement et la pérennisation des ressources humaines sont essentiels et nécessitent un financement sur ressources propres. Cependant, une trop forte orientation vers la recherche appliquée pourrait limiter l'attractivité pour certains chercheurs, qui recherchent un équilibre recherche fondamentale/appliquée. Développer une plus grande diversité de projets de recherche doit en parallèle cependant ménager une part du budget à des projets exploratoires.

Le domaine de la métabolomique présente des défis liés à la complexité des données, à l'interprétation biologique et au transfert technologique. La généralisation des outils d'IA, machine learning et deep learning devrait se poursuivre pour développer des outils bioinformatiques spécifiques et investir dans des études de validation clinique. Les approches Multi-Omiques devraient être renforcées, en interne et en externe, pour exploiter pleinement le potentiel multidisciplinaire de l'unité.

Afin de mieux s'inscrire comme acteur dans la société, le SPI doit renforcer sa visibilité auprès du grand public et faciliter les transferts technologiques. Développer une stratégie de communication externe plus ambitieuse pour valoriser les résultats de recherche auprès du grand public et des décideurs politiques pourrait être un atout en intégrant les enjeux du développement durable dans les activités de recherche et les pratiques de laboratoire.

En conclusion, le SPI dispose d'un fort potentiel. En s'appuyant sur ses forces et en travaillant sur les points faibles identifiés, il pourra encore renforcer sa position dans le paysage de la recherche et accroître son impact au niveau international.

Analyse de la trajectoire de l'équipe

Le SPI est fortement impliqué dans de nombreux projets d'envergure internationale, contribuant ainsi à structurer les activités de recherche au sein du DMTS et à renforcer son rayonnement.

- **Infrastructures nationales** : Le SPI est membre fondateur de l'INBS MetaboHub et participe activement à l'Equipex MetEx+. Ces projets ont permis d'acquérir de nouveaux équipements et de renforcer les compétences en métabolomique. Le SPI est également impliqué dans d'autres infrastructures nationales telles que ProFi et l'IHU Prometheus.
- **Projets collaboratifs** : Le SPI est partenaire de nombreux projets collaboratifs, notamment des RHU, des PEPR et des projets financés dans le cadre de France 2030. Ces projets couvrent des domaines variés tels que les maladies infectieuses, les maladies métaboliques et l'oncologie.
- **Développement technologique** : Le SPI est à l'origine de développements technologiques importants, notamment dans le domaine des diagnostics in vitro. Les projets DiagRaMIE et Fabshield, financés par France 2030, ont permis de renforcer les compétences du SPI en matière de développement d'anticorps et de tests rapides.
- **Renforcement des équipes** : Grâce aux financements obtenus, le SPI a pu recruter de nouveaux collaborateurs, afin de stabiliser son activité et développer de nouvelles compétences, tout en maintenant en taux d'encadrement des doctorants constant (2/HDR).

Les bénéfices de cette implication sont multiples :

- La participation à des projets d'envergure nationale renforce la visibilité du SPI au niveau national et international.
- Les financements obtenus permettent d'acquérir des équipements de pointe, indispensables pour mener à bien les projets de recherche.
- Les collaborations avec d'autres équipes de recherche favorisent le partage de connaissances et le développement de nouvelles compétences.
- L'implication dans des infrastructures nationales permet de structurer les activités de recherche et de renforcer les collaborations au sein du DMTS.

RECOMMANDATIONS À L'ÉQUIPE

Pour garder ses compétences d'excellence, sans dépendre des fluctuations du financement étatique pour la détection de la menace NRBC-E, le comité recommande au SPI d'amplifier ses travaux dans les domaines de la santé et de l'alimentation humaine.

Afin de rester moteur de leur recherche scientifique, les chercheurs du SPI sont encouragés à encadrer plus de thésards, et à passer leur HDR pour ceux qui ne l'ont pas encore. La politique interne du SPI doit continuer à favoriser ces initiatives.

1. Maintenir la coordination entre les sites de Saclay et de Marcoule, notamment en matière de partage de ressources, de projets et de connaissances, comme cela se fait en organisant des réunions en ligne régulières hors management ou en créant des groupes de travail thématiques.
2. Développer une stratégie de communication interne pour l'émergence de nouvelles idées avec un outil de communication interne (intranet, plateforme collaborative) pour faciliter les échanges, centraliser les informations et les données dans un entrepôt pour en assurer la sauvegarde et la sécurité.
3. Accélérer le transfert technologique avec les entreprises et les investisseurs, en particulier pour les technologies à fort potentiel et rendre accessible les savoir-faire aux partenaires académiques
4. Renforcer l'interdisciplinarité à travers des collaborations entre les différentes équipes de recherche, afin de favoriser l'émergence de projets aux interfaces.
5. Évaluer régulièrement les impacts de ses activités : Mettre en place des indicateurs de performance pour mesurer l'impact des activités de recherche du SPI, tant en termes scientifiques qu'économiques et sociétaux, avec le bilan du devenir des Doctorants et chercheurs post-doctorants en termes d'employabilité.

DÉROULEMENT DES ENTRETIENS

DATES

Début : 09 janvier 2025 à 8h00

Fin : 10 janvier 2025 à 14h00

Entretiens réalisés : en hybride présentiel et distanciel

PROGRAMME DES ENTRETIENS

Journée 1 : 9 Janvier 2025

08:45-09:15 Réunion de démarrage du comité (*Huis-clos*)

09:15-09:30 Présentation du comité et du processus d'évaluation de l'unité de recherche : *Le comité*

09:30-10:00 Présentation du bilan de l'unité (présentation 20 min et 10 min discussion)

Christophe JUNOT

10:00-11:00 Service de Chimie Bioorganique et de Marquage (SCBM)

- 10:00-10:10 : Présentation/Bilan SCBM, *Frédéric TARAN*
- 10:10-10:20 : Marquage, *Davide AUDISIO*
- 10:20-10:30 : Nanoscience, *Edmond GRAVEL*
- 10:30-10:40 : Chimie Médicinale et Bioorthogonale, *Jean-Christophe CINTRAT*
- 10:40-11:00 : Discussion

11:00-11:15 Pause

11:15-12:15 Service d'Ingénierie Moléculaire pour la Santé (SIMoS)

- 11:15-11:25 : Présentation/bilan SIMoS, *Denis SERVENT*
- 11:25-11:35 : Pharmacologie des molécules bioactives, *Denis SERVENT*
- 11:35-11:45 : Outils chimiques pour la Biologie, *Laurent DEVEL*
- 11:45-11:55 : Ingénierie d'anticorps-Immunogénicité, *Bernard MAILLÈRE*
- 11:55-12:15 : Discussion

12:15-13:30 Pause

13:30-15:30 Service de Pharmacologie et Immunoanalyse (SPI)

- 13:30-13:45 : Présentation/bilan SPI, *Stéphanie SIMON*
- 13:45-14:05 : Axe technologies pour la détection et le diagnostic in vitro, *Laurent BELLANGER* et *Hervé VOLLAND*
- 14:05-14:35 : Axe découverte et validation de biomarqueurs pour la santé, *François FENAILLE*, *Jean ARMENGAUD* et *Karine ADEL-PATIENT*
- 14:35-14:50 : Axe développement et délivrance de molécules thérapeutiques, *Aloïse MABONDZO* et *Michel LEONETTI*
- 14:50-15:30 : Discussion

15:30-15:45 Pause

15:45-16:15 exemples d'activités transverses DMTS

- 15:45-15:55 : Radiomarquage et biodistribution de nanoparticules carbonées, *Antoine SALLUSTREAU* et *Mathilde KECK*
- 15:55-16:05 : Contre-mesure médicale à base d'anticorps pour le traitement d'une intoxication à la ricine, *Loïs LEQUESNE*
- 16:05-16:15 : De la recherche technologique pour le développement d'anticorps innovants à la plateforme TechMab (*Bernard MAILLÈRE* et *Laurent BELLANGER*)

16:15-16:55 Trajectoire et conclusions (20 min et 20 min de discussion)

Christophe JUNOT

16h55-18h00 Réunion du comité (*Huis-clos*)

Journée 2 : 10 Janvier 2025

Discussions et rencontres avec les membres de l'unité (*à huis clos*)

09h00-09h30 Discussion avec les enseignant-chercheurs, chercheurs, ingénieurs et ingénieurs-chercheurs CEA.

09h35-10h05 Discussion avec les doctorants/post-doctorants

10h10-10h40 Discussion avec les personnels en CDD

10h40-10h55 Pause

10h55-11h25 Discussion avec les personnels des fonctions supports

11h30-12h00 Discussion avec les techniciens de laboratoire

12h05-12h35 Discussion avec les représentants des tutelles

12h40-13h10 Discussion avec le directeur (plateau repas pour les collègues présents sur site)

OBSERVATIONS GÉNÉRALES DES TUTELLES

L'établissement responsable du dépôt, également responsable de la coordination de la réponse pour l'ensemble des tutelles de l'unité de recherche, n'a pas déposé d'observations de portée générale.



La tutelle, Université Paris-Saclay, n'émet pas de réponse institutionnelle de type « Observations de portée générale ».

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

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



19 rue Poissonnière
75002 Paris, France
+33 1 89 97 44 00

