



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :
Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles
(LCSN)
Sous tutelle des
établissements et organismes :
Université de Limoges

Janvier 2011



Unité

Nom de l'unité : Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles (LCSN)

Label demandé : EA

N° si renouvellement : 1069

Nom du directeur : M. Pierre KRAUSZ

Membres du comité d'experts

Présidente :

Mme Jeanine TORTAJADA, Université d'Evry-val-d'Essonne (CNU)

Experts :

M. Bruno ANDRIOLETTI, Université Lyon1

M. Stéphane GRELIER, Université Bordeaux1

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Régis REAU

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

M. Jacques FONTANILLE : Président de l'Université de Limoges

M. Serge VERDEYME : Vice-Président du Conseil Scientifique

M. Michel COGNÉ : Directeur du GEIST : Institut Génomique, Environnement, Immunité, Santé et Thérapeutiques



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

Date et déroulement de la visite : La visite sur site a eu lieu le 7 janvier 2011 selon l'agenda suivant :

Déroulé de la visite:

<i>8h30-9h</i>	<i>Rencontre avec la tutelle Université de Limoges</i>
<i>9h-9h45</i>	<i>Rencontre avec la Direction de l'EA à huis clos : présentation du bilan et du projet</i>
<i>10h00-12h30</i>	<i>Présentation des axes de recherche par les responsables de ces axes</i>
<i>12h30- 13h30</i>	<i>Buffet avec les membres de l'EA</i>
<i>13h30-14h00</i>	<i>Rencontre avec les membres de l'EA hors Direction</i>
<i>14h00-16h30</i>	<i>Réunion du comité à huis-clos du comité</i>

La veille de cette visite, le comité a eu une réunion de travail pour finaliser les détails de la visite et avoir des premiers échanges sur l'évaluation de cette EA. Le comité tient à souligner la qualité de l'accueil, de l'organisation de cette journée et des exposés. Les divers échanges qui ont suivis les présentations des deux axes de recherche de cette unité ont contribué à compléter les informations présentées dans les documents écrits. L'ensemble de ces données a permis au comité d'évaluer le potentiel scientifique et la qualité de la recherche, et d'apporter quelques éléments de réflexion concernant les projets futurs présentés pour cette unité.

Le Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles (LCSN) de l'Université de Limoges dirigé par Pierre KRAUSZ, a été créé en 1990 et reconnu depuis comme équipe d'accueil. Il est localisé sur deux sites, principalement à la faculté des Sciences et Techniques de Limoges et au département de Génie Biologique de l'IUT de Limoges. Ses activités de recherche, dédiées à l'origine à la chimie des glucides (nucléosides, polysaccharides) et aux macrocycles tétrapyrroliques (porphyriniques), molécules de choix pour la photothérapie dynamique anticancéreuse et antimicrobienne, se sont progressivement enrichies, suite aux différents mouvements de personnels et aux sollicitations du tissu socio-économique, pour aborder des thématiques à l'interface chimie-biologie-biochimie avec des approches fondamentales et appliquées. Les compétences des chimistes, biochimistes et biologiques qui composent aujourd'hui cette unité, lui permettent non seulement de développer des stratégies de synthèse de composés élaborés (analogues de nucléosides et photosensibilisateurs à base porphyrinique), d'extraire, caractériser et modifier des produits issus de la biomasse pour les valoriser, mais également de mettre au point des tests biologiques pour des applications thérapeutiques.

Sur ce savoir faire reconnu, le LCSN a mis en place une activité de valorisation et de transfert de technologie remarquable (eu égard à la taille de l'unité), qui s'est concrétisé par la création depuis 2006 d'entreprises en incubation au sein ou en appui du laboratoire. Cette structure R&D, repose sur 14 enseignants chercheurs, un ingénieur de recherche HDR, un responsable du transfert de technologie, 5 personnels techniques et une secrétaire. Ainsi, le LCSN est une équipe avec un éventail d'activités très large.

Sur le plan de la formation, 2 masters : un master professionnel bi-disciplinaire intitulé « Procédés de Valorisation des Ressources Agricoles et Forestières », et un master recherche intitulé « Biomolécules et Synthèse Organique ; Médicaments et Environnement » co-habilité avec Poitiers, sont adossés au LCSN. L'ensemble du corps enseignant est fortement impliqué dans des charges lourdes d'enseignement et certains dans des responsabilités pédagogiques et administratives (Directeur de département IUT, Vice-Président de l'Université de Limoges chargé de la valorisation).



De nouveaux locaux permettant un rapprochement de l'ensemble des équipements et des personnels est prévu courant 2011.

- Effectifs de l'unité : (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	14	14
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	0	0
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaire 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	7	5
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	3,5	3,6
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	4,6	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	11	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	8	7

2 • Appréciation sur l'unité

Les activités de recherche de cette unité se déclinent suivant deux axes qui regroupent des thématiques variées allant de la synthèse et l'étude de porphyrines (pour la Thérapie Photothérapie Dynamique anticancéreuse et microbienne), de nucléosides et des polysaccharides fonctionnalisés (avec des méthodologies alliant la chimie verte, et l'évaluation des propriétés biologiques) à l'élaborations de composés à activité thérapeutique, antiviraux, anticancéreux, antibactériens et à la valorisation de la biomasse (synthèse de biomatériaux, tissus photobactéricides, filtres à micropolluants, ...).

La production scientifique (2006-2010) fait état de 87 publications (ACL avec un facteur d'impact moyen de 2,3), 22 communications orales (5 dans des Congrès à l'étranger) 49 communications par voie d'affiche (14 dans des congrès à l'étranger), 5 brevets, 14 conférences invitées, 1 ouvrage pédagogique et 16 Contrats dont 2 ANR. 19 Thèses ont été soutenues durant cette période. Eu égard à la taille de cette EA, la production scientifique est soutenue. Néanmoins, compte tenu de l'expertise du laboratoire et de la pertinence des sujets développés, le LCSN doit s'attacher à publier ses travaux dans des journaux et des revues à plus fort facteur d'impact. Cette progression est nécessaire s'il veut atteindre le niveau international.

Le rayonnement de l'unité dans le domaine de la modification, la valorisation des polysaccharides est incontestable et conduit à des collaborations au niveau national et international avec en particulier des laboratoires orientés « Biologie-Santé ». L'unité accueille en moyenne 5 doctorants par an avec une forte proportion de bourses allouées par les collectivités territoriales. La participation à des programmes européens est à encourager pour diversifier les sources de financement. La valorisation des recherches est un point fort de l'unité qui a mis en place un personnel dédié à cette activité et qui a porté ces fruits par la création d'entreprises innovantes.

Le LCSN est également un membre actif du Groupement de Recherche « Photomed » et a organisé à deux reprises les journées d'étude de ce réseau.



AXE 1 : Analogues de Nucléotides et porphyrines : Synthèse et applications thérapeutiques

La chimie des porphyrines constitue une des piliers du LCSN. Dans ce domaine, le LCSN a obtenu des résultats importants, notamment sur l'amélioration des procédés de synthèse et sur la fonctionnalisation de porphyrines simples par des « vecteurs » capables d'augmenter la concentration locale des porphyrines pour des applications biomédicales. Le domaine d'application visé (thérapie photodynamique) constitue un axe de recherche très porteur, pour lequel la compétition internationale est forte. Cette approche consiste à injecter un agent photo-sensibilisant à un patient, puis à l'irradier localement pour produire des espèces radicalaires létales (oxygène singulet) capables - entre autre - d'induire par un stress oxydatif la mort cellulaire. Dans ce type de traitement de tumeurs, cette approche a déjà fait ses preuves mais souffre d'un manque d'efficacité notamment due au manque de concentration en agents photosensibilisants autour de la tumeur. En ce sens, l'approche du LCSN qui consiste à « vectoriser » ces photosensibilisateurs par des peptides spécifiques, des nanoparticules, des polyamines ou des polysaccharides pour des applications en en photothérapie dynamique (PDT) ou photothérapie dynamique antibactérienne, est tout à fait intéressante et mérite d'être développée. Les résultats préliminaires obtenus par le LCSN sont tout à fait encourageants, et démontrent que l'idée initiale était innovante et prometteuse.

L'autre aspect de la chimie des porphyrines développé au LCSN consiste en l'optimisation des synthèses à travers une conception « chimie verte ». Cette approche est également très intéressante car si la synthèse des porphyrines est bien connue pour ses difficultés, leur purification peut être délicate et très coûteuse (en temps, énergie, solvant). Le développement de synthèses plus efficaces aura certainement un impact très important sur le plan des applications des porphyrines. Dans cette perspective, les résultats acquis par le LCSN sont déjà conséquents (synthèse par activation micro-ondes, synthèse sur charbon activé....) et cet axe de recherche doit être poursuivi. De même, le savoir faire obtenu dans le domaine de la « click-chemistry » comme outil de fonctionnalisation est tout à fait remarquable.

AXE 2 : Modifications chimiques, Propriétés biologiques et valorisation des Polysaccharides

Cet axe est « dévolu au développement durable avec comme sources les polysaccharides ». Initialement guidées vers l'élaboration de matériaux à partir de la partie cellulosique, les activités se sont orientées dernièrement, avec l'arrivée de biologistes, vers l'étude de leurs propriétés biologiques. Les modifications chimiques des polysaccharides sont un des domaines de recherche reconnus du LCSN. Après avoir développé et appliqué à des ressources naturelles locales les méthodes classiques de la chimie organique, le LCSN a mis en place une approche de chimie durable. La chimie organique, culture du LCSN, est mise à profit pour développer de nouvelles méthodologies en chimie organique comme pour l'axe 1. L'extraction, la purification et la valorisation des polysaccharides est un autre point fort de l'unité. Ces compétences contribuent à lui conférer son indépendance et lui permettent d'aborder aujourd'hui le secteur de la nutrition et de la santé.

Dans le domaine des probiotiques et oligosaccharides prébiotiques, les recherches portent sur l'élaboration de structures oligosaccharidiques pouvant moduler l'activité/croissance de la flore microbienne pour des effets bénéfiques ou sur l'étude de l'action de certains polysaccharides (glucuronoxylanes) sur la prolifération de lignées de cellules cancéreuses (A431). La fonctionnalisation de la fraction glucidique des agroressources végétales a ouvert des champs d'application en génie chimique (piégeage d'éléments traces métalliques) et génétique (modification de l'expression des gènes, amélioration de la qualité du bois, étude de l'activité de piégeage intracellulaire des métaux et de leurs transport, compréhension des mécanismes d'accumulation, rôle dans la production de phytochélatines).

Ajouté au savoir-faire dans le domaine des matériaux biosourcés (plastiques, céramiques fibres, membranes conductrices, valorisation de la pâte à papier ...), toutes ces compétences contribuent à conférer à cette unité une spécificité qui doit être poursuivie et valorisée pour atteindre une reconnaissance internationale.

Le Transfert de Technologie : activité transverse aux deux axes

La politique de valorisation, en lien étroit avec l'incubateur d'entreprises du Limousin, intégrant des projets de création de start-ups issues ou adossées au laboratoire est un point remarquable à souligner. Le LCSN a incubé 6 projets de création de TPE: 3 entreprises créées, 1 projet encore en incubation, 1 projet relevant du transfert de



technologie et 2 projets primés. Ces entreprises hébergées par le LCSN bénéficient de ses infrastructures et technologies. Citons :

- MELIPHARM : créé en 2009, 1 salarié, développement de produits thérapeutiques innovants dérivés du miel, sélection des miels et potentialités thérapeutiques
- BIOCOMPACK : en incubation, fabrication de films comestibles naturels
- LES ECORCES : licenciée et transférée vers une entreprise Pe@rl, aide au transfert OSEO, 2 emplois, Valorisation de la matière ligneuse capable de piéger des pollutions métalliques (réhabilitation de sites uranifères gérés par AREVA)

Le projet

Le projet présenté pour le prochain contrat s'inscrit globalement dans la continuité avec un nouveau Directeur : Vincent SOL, unanimement plébiscité. La structure de l'unité toujours pluridisciplinaire comportera deux axes de recherche un orienté vers des approches fondamentales et un axe sur le transfert de technologie.

De nouveaux locaux (laboratoire et serres) permettront une plus grande cohérence et cohésion. Par ailleurs, il est envisagé dans le cadre du PRES Limousin Poitou Charente un rapprochement avec l'Institut Réaumur Fédération de Recherche CNRS basée à Poitiers qui regroupe 6 laboratoires (4 UMR et 2 FRE) et dont certaines activités de recherche en synthèse organique, sont en parfaite complémentarité avec le LCSN de Limoges.

Le projet scientifique comporte 6 projets de continuité, 2 projets dits à risque avec une forte volonté d'ouverture à l'international. A côté de la photothérapie dynamique anticancéreuse (PDT) et antibactérienne (PACT) (essais biologiques in vivo, expérimentation sur des mélanocytes et kératinocytes et sur des bactéries responsables d'infection de la peau), deux nouveaux projets plus « à risque » sont projetés :

- la synthèse de nouveaux photosensibilisateurs biphotoniques conçus pour l'absorption à deux photons de type diazide, dans le but d'augmenter la profondeur de la pénétration lumineuse pour traiter des tumeurs plus profondes ;
- l'utilisation de la pâte à papier : élaboration en collaboration avec l'Université de Québec (2 Thèses en co-tutelle sont prévues) de matériaux celluloseux avec des propriétés rhéologiques contrôlées et greffage de macrocycles photosensibles (films et tissus photo-bactéricides).

La nouvelle approche (PACT) qui vise à étendre l'approche «porphyrine + lumière» pour induire des substances létales et avoir un effet bactéricide est très prometteuse. Des applications dans l'industrie agro-alimentaire sont envisageables, et ce programme est très novateur.

• Avis global sur l'unité:

- * L'ensemble des personnels de cette unité apporte un caractère pluridisciplinaire avec des sensibilités scientifiques complémentaires en chimie, biochimie et biologie.
- * Les développements de concepts et de méthodologies de synthèse font appel à des approches transdisciplinaires aux interfaces avec la Chimie et les Sciences de la vie. Ces travaux sont menés avec de nombreux partenariats et sont soutenus par des projets régionaux et nationaux dans les domaines de l'environnement, de la santé, de l'agroalimentaire et des matériaux.
- * Les recrutements récents sont un gage d'attractivité et de dynamisme manifeste, avec un nombre important de doctorants.
- * Cette unité présente une forte expertise reconnue dans la synthèse des porphyrines et la chimie des polysaccharides



- * Il faut souligner la capacité importante de financements ANR et contrats industriels.
- * le LCSN sur la période écoulée est une unité homogène avec une direction forte et visionnaire qui a su construire un partenariat industriel fort et trouvé un équilibre entre recherche amont et recherche finalisée. Le regroupement de l'unité dans un lieu unique sera une opportunité de continuer ce développement harmonieux par la nouvelle direction
- * La valorisation est exceptionnelle pour une EA. Le LCSN développe en effet des activités de valorisation et de transfert de technologies importantes en partenariat avec le milieu socio-économique local. Cette démarche louable et volontariste est très soutenue par les collectivités territoriales, elle a conduit à la création de 6 start-ups (dans des domaines différents) dont l'une d'entre elles a été vendue. Ces TPE ont embauché 2 à 3 doctorants.

• Points forts et opportunités

- * Unité de petite taille (14 chercheurs permanents) mais très dynamique,
- * Bon équilibre entre les deux communautés chimistes et biologistes qui affichent une démarche commune sans scission entre les deux communautés,
- * Rayonnement et attractivité incontestable dans le paysage limougeaud, depuis sa création, cette équipe n'a cessé de se développer,
- * Attractivité de cette équipe qui se traduit par le flux de doctorants: 19 nouveaux docteurs au cours de la dernière contractualisation, 11 thèses actuellement en cours,
- * Tous les chercheurs sont « producteurs » malgré les lourdes charges pédagogiques,
- * Bon équilibre entre recherche académique et finalisée,
- * Bon adossement Formation/Recherche,
- * Activité de valorisation et de transfert de technologie remarquable,
- * Regroupement géographique prochain,
- * Très grande implication dans la structuration de la recherche en région,
- * Jeune directeur dynamique et adjoint impliqué dans la valorisation de l'Université,
- * Changement de la Direction de l'unité consensuel,
- * Soutien financier local et régional solide,
- * Pilotage par l'unité du parcours de Master « Substances naturelles et environnement ».

• Points à améliorer et risques

- * Axes de recherches très (trop) dispersés compte tenu de la taille de l'équipe. La responsabilité d'un thème de recherche par HDR n'est pas raisonnable. Le rayonnement national et surtout international en pâti,
- * L'intégration dans le PRES de Poitiers pourrait nuire au développement futur du Laboratoire, notamment en raison de redondances (avec le LACCO) et d'une masse critique insuffisante,
- * Le nombre important de travaux développés en collaboration avec d'autres équipes et qui pourraient certainement être réalisés en interne, peut nuire à la reconnaissance du savoir-faire du LCSN,
- * D'une manière générale la visibilité et le rayonnement international sont à améliorer,
- * Continuer à augmenter la qualité des publications,
- * Communications au plan international faible (trop de charges pédagogiques),
- * La nouvelle équipe de direction jeune devra concilier les aspects administratifs avec l'animation scientifique, aussi une animation par axe serait une aide précieuse pour la direction,
- * Diversifier les sources de financement et en particulier ANR ou programmes Européens,
- * Définir la place de l'unité dans le PRES (Limoges - Poitiers - La Rochelle), il serait intéressant d'explicitier les complémentarités entre les différentes unités.



- **Recommandations**

- * Eviter l'éparpillement, en recentrant les thèmes de recherche autour des deux grands axes : chimie des porphyrines et chimie des glucides en créant des groupes de taille suffisante et se concentrer sur les aspects les plus innovants (chimie verte, PACT....) pour améliorer le rayonnement international,
- * Continuer à faire évoluer la qualité des publications (viser des journaux à plus haut facteur d'impact),
- * Poursuivre la mise en place des collaborations académiques et industrielles,
- * Rechercher le soutien et la labellisation des Pôles de compétitivité (IAR, Xylofutur),
- * Collaboration à encourager au plan international, avec le soutien de l'Université à l'international,
- * Compte tenu de la charge pédagogique, il faudra faire des choix pour franchir la marche pour aller vers le niveau international,
- * L'activité de valorisation ne doit pas freiner la recherche fondamentale, porteuse des développements futurs,
- * Le projet de recherche est en continuité avec ces axes forts, et est tout à fait cohérent. En revanche, la nouvelle équipe de direction devra prendre garde à recentrer les domaines de recherches au maximum de façon à augmenter la visibilité internationale. L'association chimie-biologie-biochimie au sein du LCSN est une force, mais qui pourrait nuire au rayonnement de l'équipe si elle doit conduire à un morcellement des thématiques. Il apparaît également que l'interface avec la biologie et la biochimie semble dominer au détriment de l'approche matériau. Ce choix devrait permettre à l'Unité d'augmenter sa reconnaissance et son rayonnement dans de nouveaux domaines de recherches à hautes valeurs ajoutées que sont la cosmétique, la santé ou la nutrition,
- * Il faut une réflexion pour se positionner en fonction des choix et effectuer un rééquilibrage des moyens en chimie dans les recrutements à venir,
- * Un réel positionnement international et une reconnaissance aideraient à faire des choix d'avenir.

- **Données de production :**

(cf. http://www.aeres-evaluation.fr/IMG/pdf/Criteres_Identification_Ensgts-Chercheurs.pdf)

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	14
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	4
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	1
A4 : Nombre d'HDR soutenues (cf. Formulaire 2.10 du dossier de l'unité)	1
A5 : Nombre de thèses soutenues (cf. Formulaire 2.9 du dossier de l'unité)	19



Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles	B	A	A	A	A

- C1 Qualité scientifique et production
 C2 Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement
 C3 Gouvernance et vie du laboratoire
 C4 Stratégie et projet scientifique

Statistiques de notes globales par domaines scientifiques (État au 06/05/2011)

Sciences et Technologies

Note globale	ST1	ST2	ST3	ST4	ST5	ST6	Total
A+	6	9	12	8	12	11	58
A	11	17	7	19	11	20	85
B	5	5	4	10	17	8	49
C	2	1	2				5
Total	24	32	25	37	40	39	197
A+	25,0%	28,1%	48,0%	21,6%	30,0%	28,2%	29,4%
A	45,8%	53,1%	28,0%	51,4%	27,5%	51,3%	43,1%
B	20,8%	15,6%	16,0%	27,0%	42,5%	20,5%	24,9%
C	8,3%	3,1%	8,0%				2,5%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Intitulés des domaines scientifiques

Sciences et Technologies

- ST1 Mathématiques
- ST2 Physique
- ST3 Sciences de la terre et de l'univers
- ST4 Chimie
- ST5 Sciences pour l'ingénieur
- ST6 Sciences et technologies de l'information et de la communication