



**HAL**  
open science

## Physico-chimie, pharmacotechnie, biopharmacie

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Physico-chimie, pharmacotechnie, biopharmacie. 2009, Université Paris-Sud. hceres-02032126

**HAL Id: hceres-02032126**

**<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032126v1>**

Submitted on 20 Feb 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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

Section des Unités de recherche

# Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Physico-chimie, pharmacotechnie, biopharmacie

UMR 8612

de l'Université Paris 11



février 2009



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

Section des Unités de recherche

# Rapport d'évaluation

Unité de recherche

Physico-chimie, pharmacotechnie, biopharmacie  
de l'Université Paris 11



Le Président  
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités  
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

février 2009



# Rapport d'évaluation



## L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Physico-Chimie, Pharmacotechnie, Biopharmacie

Label demandé : UMR CNRS

N° si renouvellement :

Nom du directeur : actuel : M. Patrick COUVREUR, futur : M. Elias FATTAL

## Université ou école principale :

Université Paris 11

## Autres établissements et organismes de rattachement :

CNRS

## Date(s) de la visite :

16-17 décembre 2008



# Membres du comité d'évaluation

## Président :

M. Jacques BARBET, INSERM de Nantes

## Experts :

M. Philippe BARTHELEMY, INSERM

M. Gérard DELERIS, Université de Bordeaux 2

M. Jean-Marie DEVOISELLE, ENSCM

M. Gwendal LAZENNEC, INSERM

Mme Véronique PREAT, Université catholique de Louvain, Belgique

M. Michel VEILLARD, Sanofi-Aventis

Expert(s) représentant des comités d'évaluation des personnels (CNU, CoNRS, CSS INSERM, représentant INRA, INRIA, IRD...) :

Au titre du CNU : M. Michel MANFAIT

Au titre du CoNRS : Mme Agnès DELMAS



# Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Pascal DUMY

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Marc PALLARDY, Directeur du Département Recherche de l'UFR de Pharmacie (désigné par la Présidence)

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

M. Jean-Jacques GUILLEMINOT, Délégué Régional Adjoint Ile-de-France Sud



# Rapport d'évaluation

## 1 • Présentation succincte de l'unité

- Personnel permanent chercheur : 40, dont 29 enseignants-chercheurs, 11 chercheurs
- Personnels support : 3 ingénieurs, 2 assistants ingénieurs, 3 techniciens
- Nombre de HDR : 23
- Nombre de thèses soutenues : 36 (2005-2008), durée moyenne : 3,5 ans, nombre de thèses en cours : 44, nombre de thésards financés : 100 %
- Nombre de membres bénéficiant d'une PEDR : 11
- Nombre de publiants : 38

Cette unité se présente pour le prochain quadriennal comme une structure interdisciplinaire constituée de 9 équipes : trois équipes de physico-chimistes (Physico-chimie des Surfaces, Physico-chimie des Systèmes Polyphasés Physique Pharmaceutique), quatre équipes de galénistes (Amélioration du Passage des Barrières par les Molécules Biologiquement Actives, Systèmes Nanoparticulaires à Surface Modifiée, Vectorisation Pharmaceutique de Molécules Fragiles et Nouvelles Stratégies de Ciblage Appliquées au Cancer et aux Maladies du Cerveau), et une équipe de Biologistes (Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire des Anticancéreux) auxquelles va s'ajouter l'équipe Protéines et Nanotechnologies en Sciences Séparatives. Les équipes de l'unité bénéficient du soutien technique de 4 services communs : le service de Culture Cellulaire, le service de Radioactivité, le service des Prototypes et le service Analytique HPLC.

C'est une unité très largement reconnue au niveau international pour ses travaux dans le domaine des formes nouvelles d'administration des médicaments. Son directeur actuel a dirigé cette unité pendant 12 ans. Il passe le relais à un nouveau directeur. L'un comme l'autre sont des chercheurs reconnus au niveau international dans la thématique de l'unité.

## 2 • Déroulement de l'évaluation

L'évaluation s'est déroulée sur deux jours. Le directeur a présenté en une heure l'activité de son unité. Cette présentation a été suivie des présentations succinctes des chefs d'équipes et par la visite des laboratoires avec présentation de posters (2 à 5) par les chercheurs et doctorants de chacune des 9 équipes. Une réunion avec le Conseil de Laboratoire s'est tenue ensuite, en l'absence des directeurs actuel et futur, pendant laquelle les questions d'hygiène et sécurité, de formation, de fonctionnement du Conseil de Laboratoire, de problèmes d'encadrement techniques et d'accueil des étudiants ont été abordés. Le projet de l'unité pour le prochain quadriennal a été présenté par le futur directeur. Une discussion avec les tutelles a eu lieu ensuite qui a évoqué principalement la question de la rénovation des locaux et du regroupement des équipes dans une tour de la faculté de Pharmacie. Une réunion du comité avec les directeurs actuel et futur a permis une large discussion de l'évolution prévisible de l'unité. Le comité s'est ensuite réuni à huis-clos pour délibérer.

La visite avait été précédée par l'envoi de documents extrêmement détaillés par voie électronique et papier. Ces documents, associés aux fiches d'auto-évaluation ont permis aux membres du comité d'avoir une vision très claire de la structure de l'unité, de son fonctionnement et de sa production. Chaque membre du comité a pu ainsi étudier plus en détail deux des équipes et établir une fiche d'évaluation préliminaire.



Les exposés oraux du directeur de l'unité et des chefs d'équipes ont permis de mettre en valeur les principaux résultats acquis au cours des 4 dernières années et les présentations autour de posters ont permis d'établir un contact direct avec un grand nombre de chercheurs et doctorants. Tous ces exposés étaient très bien préparés. L'organisation de la visite a été très satisfaisante avec un bon respect des horaires malgré un ordre du jour très chargé. Le climat de la visite a toujours été extrêmement direct dans la plus grande cordialité et les échanges ont été très ouverts tant sur le plan scientifique que sur les aspects organisationnels et pratiques.

### 3 • Analyse globale de l'unité, de son évolution et de son positionnement local, régional et européen

L'unité affiche une mission claire : développer de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur la conception de nouvelles formes d'administration des médicaments. Cette mission s'inscrit dans le contexte de la pharmacie galénique et s'appuie sur une approche interdisciplinaire source de multiples innovations. La structure de l'unité est en cohérence avec cette mission car elle regroupe huit équipes dont les compétences se situent dans les domaines de la physique, de la chimie et de la pharmacie avec une équipe de biologistes. Une neuvième équipe complètera ce dispositif en apportant des techniques analytiques modernes et un thème diagnostic. En revanche, l'unité devra faire face à plusieurs départs en retraite de cadres qui s'ajouteront au récent décès d'un des chercheurs les plus créatifs de l'unité. C'est dans le domaine de la biologie que la relève n'est pas assurée. Une opération de recrutement, qui a le soutien de la tutelle universitaire devrait pallier en partie ce problème. Un renforcement de l'évaluation biologique et toxicologique des innovations de l'unité restera souhaitable. Ce renforcement devrait permettre également d'avancer dans le thème ciblage, affiché par plusieurs équipes de l'unité, qui est un sujet difficile demandant une forte convergence de moyens et de compétences.

La qualité scientifique globale est excellente dans les domaines de recherche dans l'unité. La production est à la fois forte quantitativement, avec plus de 300 publications pour la période de référence (2005-2008), et qualitativement, avec un facteur d'impact moyen des revues supérieur à 3,5 et donc supérieur à la moyenne du domaine. De nombreux articles sont publiés dans les meilleurs journaux de la spécialité (Langmuir, Small, Nucleic Acids Research, Advanced Functional Materials, Biomaterials, Clinical Chemistry, Nano Letters, Journal of the American Chemical Society). Plusieurs chercheurs ont par ailleurs vu leurs travaux cités de nombreuses fois dans la littérature et sont régulièrement invités dans des conférences internationales. Cette qualité scientifique repose sur un ensemble équilibré de chercheurs et enseignants chercheurs développant des projets d'équipes autonomes qui se complètent. Des thèmes de recherches transversaux favorisent les collaborations inter-équipes et créent des synergies. La très importante participation des étudiants, doctorants et post-doctorants aux travaux de recherche de l'unité est un autre facteur de dynamisme. La souplesse de la définition des objectifs permet une excellente réactivité des équipes qui se traduit par des innovations importantes et fréquentes.

Sur le plan organisationnel, l'unité fonctionne sur la base d'une mutualisation des ressources. Le Conseil de Laboratoire est consulté régulièrement et les décisions sont généralement acquises au consensus. Un véritable travail est effectué sur les questions d'hygiène et sécurité. Les besoins sont recensés et des plans d'action sont établis, même si dans le contexte de la vétusté des locaux et de la dispersion des équipes, toutes les demandes d'améliorations ne sont pas prise en compte par la tutelle universitaire. Le déménagement prévu depuis plusieurs années, avec les rénovations indispensables, est impératif. Un plan de formation des personnels, nouveaux entrants et formation permanente, est également établi et mis en œuvre.

Les problèmes mis en avant par le Conseil de Laboratoire ont été la nécessité et l'urgence de la rénovation des locaux qui doit se faire à l'occasion du regroupement des équipes de l'unité dans une tour de la faculté, sans attendre l'hypothétique création d'un nouveau pôle biologie-santé sur le plateau de Saclay, et la pression ressentie par les personnels BIATOS qui voient leurs charges augmenter à la suite du non-remplacement des départs en retraite. Les étudiants considèrent que leurs conditions d'accueil dans l'unité, leur encadrement et leurs conditions de travail sont très bonnes.





Tous les étudiants en thèse sont financés, comme l'université en fait l'obligation, et l'insertion professionnelle n'est pas un problème malgré le flux élevé des doctorants. Sur tous ces points, le fonctionnement de cette unité peut être considéré comme exemplaire.

La notoriété scientifique de l'unité est excellente aux niveaux national, européen et international. Ce laboratoire fait référence dans son domaine et est un des seuls à présenter une masse critique aussi importante qui lui permet d'être leader et moteur au niveau international dans les différents domaines (physique, galénique, polymères, vectorisation). Plusieurs chercheurs de l'unité ont reçu des prix et distinctions nationales et internationales ces dernières années.

Le bilan d'exécution du projet précédent est remarquable car l'unité a su continuer les recherches dans les secteurs clés de son domaine, mais aussi renforcer ses compétences en chimie et abandonner le secteur des poudres pharmaceutiques, qui n'était plus en cohérence avec la mission de l'unité, suivant les recommandations des précédentes évaluations. Le projet global de l'unité se caractérise par sa cohérence en continuité avec les points forts du laboratoire, mais y ajoute une excellente réactivité : intégration des techniques de click chemistry, mobilisation sur la squalénisation, sur les polymères auto-structurants, sur les cubosomes. L'addition d'une nouvelle équipe qui développe des technologies analytiques innovantes et la micro-fluidique est un autre exemple de cette réactivité. L'unité est invitée à continuer dans le sens de ces mutations en renforçant les techniques de caractérisation fonctionnelle, ainsi que les aspects biotechnologiques et biologiques des recherches.

L'unité est totalement intégrée dans le contexte local de recherche : collaborations avec BioCis, l'autre unité CNRS du campus, avec l'IGR, intégration et rôle moteur dans le pôle de compétitivité Medicen.

La notoriété et l'intégration de l'unité auprès des partenaires socio-économiques est un point fort. Cette unité développe une activité remarquable dans le domaine de la valorisation et de partenariats de recherche avec l'industrie. Ses travaux de recherches sont protégés par des brevets qui sont exploités sous forme de licences industrielles et l'unité est à l'origine de la création de plusieurs start-up.

Le rôle de l'unité dans la formation est très important, tant au niveau de l'enseignement universitaire, organisation de masters, que de l'encadrement de thésards, que de la formation professionnelle pour laquelle l'unité propose des formations dans le cadre de CNRS Entreprises et de l'université.

## 4 • Analyse équipe par équipe et par projet

### Equipe 1 : Physico-chimie des Surfaces

Cette équipe a acquis historiquement une grande compétence scientifique sur les études fondamentales de comportements interfaciaux de molécules dissoutes en milieu aqueux ainsi que leurs interactions. Elle possède une grande expérience et une grande maîtrise de la théorie et de la méthodologie des études aux interfaces eau-air. Cette recherche s'est logiquement intéressée aux constituants mêmes des vecteurs et des formes pharmaceutiques mis au point au sein de l'unité. C'est donc une équipe dont les compétences, de grande qualité, sont indispensables à l'unité dans son ensemble et qui développe des recherches originales. Il faut souligner que ces techniques sont difficiles à mettre en œuvre et exigent une grande maîtrise.

Les recherches ont concerné (i) l'analyse de polysaccharides amphiphiles dans un objectif de solubilisation des principes actifs, (ii) des études sur les interactions lipides-protéines et enfin (iii) des travaux sur les interactions directes entre molécules exogènes d'intérêt pharmaceutique (lipides fusogènes, porphyrines et cyclodextrines) et des membranes modèles à savoir des liposomes. Une fragilisation de l'équipe liée aux départs successifs et un nombre relativement faible de personnels statutaires, tous enseignants-chercheurs, doivent être notés. Cependant, on constate le maintien d'une activité scientifique sérieuse et la mise en place de nouvelles thématiques originales. Les travaux récents ainsi que le projet proposé montrent une très bonne cohérence avec les travaux et projets de l'équipe 2.



En effet le projet consiste à développer des plates-formes biomimétiques (monocouche et bicouche phospholipidiques) et étudier les interactions principe actif/membrane. Cette perspective permet donc de dégager une thématique propre visible. Il faut veiller à ce que la mise en œuvre des techniques soit rendue pérenne (personnel dédié).

L'activité scientifique qui est développée présente donc de nombreuses actions transversales parfois au détriment de l'assise d'une recherche propre plus forte. Le niveau de notoriété reste donc moyen malgré un impact technologique certain. L'équipe s'attache à maintenir et moderniser son équipement et réalise un travail important dans le domaine de la modélisation des interactions interfaciales. Elle a recruté récemment un jeune enseignant-chercheur qui va bénéficier d'un environnement technique performant pour développer de nouveaux projets.

Cette équipe montre donc une excellente aptitude à collaborer avec les autres équipes de l'unité et une excellente maîtrise des approches interfaciales. Elle reste malgré tout un peu en retrait par rapport aux autres équipes pour l'émergence de sujets innovants.

Nom de l'équipe : Physico-chimie des Surfaces

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
B	B	B	A	B

#### Equipe 2 : Physico-chimie des Systèmes Polyphasés

L'équipe 2 est une excellente équipe au meilleur niveau international dans son domaine de compétences à savoir la caractérisation physico-chimique des systèmes polyphasés à base de lipides et/ou molécules amphiphiles. Sur cette base de compréhension des systèmes polyphasés, l'équipe 2 a obtenu des succès remarquables dans plusieurs initiatives démarrées depuis une dizaine d'années à savoir : i- conception et réalisation d'édifices supramoléculaires nanostructurés et/ou nanodispersés particulièrement pertinents en formulation (pharmacie, cosmétologie et imagerie), ii- la biophysique membranaire avec modélisation des membranes et interfaces biologiques ainsi que les études de compréhension des interactions entre les nanosystèmes galéniques et les membranes biologiques, iii- la conception, la réalisation de prototypes et le soutien au développement industriel d'instruments originaux dont le plus attendu par la communauté scientifique internationale est le couplage de la diffraction des rayons X (aux petits angles et aux grands angles) et de la microcalorimétrie différentielle.

L'équipe 2 répond donc parfaitement à l'ensemble des critères d'évaluation, particulièrement en ce qui concerne l'originalité des recherches, leur impact technologique, la qualité des réalisations instrumentales et sa capacité à faire émerger de nouveaux sujets.

Sur la base d'une excellente maîtrise de trois approches fondamentales complémentaires (structurale, thermodynamique et cinétique), l'équipe 2 est particulièrement efficace dans la valorisation de ses travaux par la mise en place de contrats de collaborations universitaires et/ou industriels en pharmacie, en cosmétologie et en imagerie médicale (12 contrats de collaboration de recherche plus le projet ANR Agilait et le projet INRA-Arillait). La production scientifique de cette équipe 2 est très élevée, tout autant en termes qualitatifs (impact facteur élevé) qu'en termes quantitatifs (17 thèses, 78 publications internationales, 3 brevets).



Nom de l'équipe : Physico-chimie des Systèmes Polyphasés

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A+	A+	A	A+	A

### Equipe 3 : Physique Pharmaceutique

L'équipe 3 possède une excellente expertise (très bon niveau international) dans deux domaines - la cristallographie haute résolution et la rhéologie - ce qui lui permet d'adopter une approche rationnelle dans la conception de formes pharmaceutiques et/ou cosmétiques originales et innovantes tels que des hydrogels, des systèmes polymériques interpénétrés, des systèmes micellaires et/ou émulsionnés. Au sein de l'unité, elle apporte deux compétences clefs : (i) la compréhension de l'état solide du principe actif à l'échelle moléculaire et ses conséquences sur la réactivité dudit principe actif avec les cibles biologiques et les excipients et (ii) la compréhension des comportements rhéologiques complexes des systèmes colloïdaux étudiés et l'interprétation en termes d'organisation des structures supramoléculaires constitutives. L'équipe 3 est particulièrement appréciée par ses partenaires dans ses collaborations, que ce soit avec les autres équipes de l'unité ou que ce soit avec les partenaires industriels.

Il s'agit donc d'une équipe ayant acquis une excellente notoriété aux niveaux national et international avec des apports significatifs dans sa spécialité. Elle joue un rôle de référence dans plusieurs domaines qui dépassent largement le domaine académique. Il est intéressant de noter l'établissement d'une passerelle entre la pharmacie et la cristallographie haute résolution et les calculs quantiques.

Un risque à prendre en compte (qui résulte de la multiplicité des partenaires) est la relative dispersion des thèmes de recherche de l'équipe 3 qui limite le développement de synergies internes à l'équipe.

Compte-tenu de la retraite prochaine de l'actuel directeur de l'équipe, un chercheur remplaçant a été identifié et les partenaires informés ont confirmé leur soutien à ce projet d'évolution. Une interrogation demeure néanmoins sur le fonctionnement de l'équipe après le départ en retraite de son actuel directeur. Lors de la mise en place de ce projet d'évolution, nous recommandons au directeur de l'unité de revoir la stratégie de recherche et la définition des objectifs de cette équipe afin de la renforcer.

Nom de l'équipe : Physique Pharmaceutique

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A+	A	A+	B



#### Equipe 4 : Systèmes Nanoparticulaires à Surface Modifiée

L'activité de recherche de l'Equipe 4 s'articule autour de trois thèmes principaux : l'utilisation des assemblages lipidiques, celle des biomatériaux polymères et celle des vecteurs nanoparticulaires. Pour les assemblages lipidiques, les recherches se sont focalisées sur deux molécules lipidiques antiparasitaires. Ce travail a fait l'objet de nombreuses publications sur les micelles mixtes d'Amphotéricine B et de Miltéfosine et leurs interactions avec des cellules en culture. L'explication de l'absence d'avantage thérapeutique de la co-administration sera recherchée au niveau des rafts lipidiques. Pour les biomatériaux à base de polymère, c'est la préparation de solutions gélifiantes biocompatibles non dégradables pour l'embolisation thérapeutique et la synthèse de nouveaux vecteurs polymères sous forme de nanoparticules qui ont été développées. Dans le domaine des vecteurs particuliers, deux types de nanoparticules ont été étudiés : des nanoparticules "coeur couronne" composées de poly (alkylcyanoacrylate) et de polysaccharides et des nanoparticules ciblant l'endothélium vasculaire activé utilisant le saccharide Sialyl LewisX comme ligand des sélectines greffé par une méthode de "click chemistry".

Les travaux sur les biomatériaux pour l'embolisation thérapeutique ont conduit à la création de la start-up Archimmed et les travaux sur l'addition de particules dans la solution de copolymères a aboutit à un brevet et à la création de la start-up Occlugel SARL. Les relations avec le monde socio-économique et la valorisation des résultats sont donc des points forts de l'équipe.

Cette équipe a par ailleurs une production scientifique tout à fait respectable et elle est dirigée par un chercheur reconnu au niveau international.

C'est une des équipes de l'unité qui intègre le plus les aspects de galanétique et de vectorisation avec les aspects biologiques. L'aspect valorisation est largement développé dans le domaine des gels occlusifs, thématique portée par un enseignant-chercheur qui devrait cesser son activité au cours du prochain quadriennal.

Nom de l'équipe : Systèmes Nanoparticulaires à Surface Modifiée

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	A	B	A

#### Equipe 5 : Vectorisation Pharmaceutique de Molécules Fragiles

L'équipe développe des thématiques innovantes centrées autour du développement de nano et microtechnologies. Elle développe en particulier une approche absolument originale qui est celle des particules troyennes (microparticules formées de nanoparticules) notamment par une approche d'atomisation-séchage. Il s'agit d'une avancée très significative dans la libération contrôlée de molécules fragiles, qui résulte de l'application d'approches de la physique dans le domaine de la vectorisation. L'originalité des recherches est un point fort de l'équipe de même que leur impact dans le domaine de la pharmacie galénique.

Les domaines d'application sont particulièrement pertinents : traitements intraoculaires, imagerie ultrasonore ou de résonance magnétique des dérivés fluorés, décorporation du plutonium par inhalation de particules.

Le responsable de l'équipe possède une reconnaissance nationale et internationale indubitable qui justifie pleinement sa candidature à la direction de l'UMR. Son rôle dans les sociétés savantes est connu de tous. De plus, il est très impliqué dans la formation à la recherche et il existe dans l'équipe une véritable politique de soutien à de jeunes chercheurs avec en particulier aujourd'hui un jeune chercheur qui offre des perspectives de thématiques émergentes intéressantes.



L'équipe possède une activité de publication et de valorisation excellente avec de nombreux brevets, et ce malgré une taille relativement faible. Elle a su concrétiser son activité de valorisation par de nombreux contrats industriels avec de jeunes entreprises innovantes. Les projets futurs apparaissent cohérents et innovants. L'attractivité de cette équipe pourrait lui permettre de se développer dans les prochaines années et de continuer à proposer des solutions innovantes dans des domaines interdisciplinaires complexes.

Nom de l'équipe : Vectorisation Pharmaceutique de Molécules Fragiles

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A+	A+	A+	A+	A

#### Equipe 6 : Amélioration du Passage des Barrières par les Molécules Biologiquement Actives

L'activité scientifique de l'équipe est centrée sur la conception de systèmes d'administration des molécules bio-actives pour le passage des barrières biologiques, thématique en totale cohérence avec les objectifs généraux de l'unité. Trois types de systèmes nanoparticulaires sont abordés: les fullerènes, les poly(alkylcyanoacrylate) et les poly(glutamate de benzyle). L'équipe cherche à modifier la surface des nanoparticules par des saccharides de différentes natures et de différentes conformations. C'est une approche qui fait intervenir une chimie éprouvée et largement développée au sein de l'unité. L'étude des effets du paramètre forme des nano-objets sur la capacité de ces particules à interagir avec les milieux biologiques est un aspect intéressant et original sur le plan fondamental. L'équipe est une des premières à s'intéresser au comportement in vivo des fullerènes et nanotubes de carbone et à évaluer leurs propriétés toxicologiques.

Parallèlement, l'équipe assure une activité de plate-forme pour la détermination des propriétés physico-chimiques des nanoparticules avec la mise en place de la calorimétrie de titration isotherme (ITC) au sein de l'unité.

De nombreuses publications dans des journaux spécialisés témoignent de l'activité scientifique de l'équipe même si on peut regretter l'absence de brevet sur la période dans un contexte pourtant favorable. Le dynamisme de l'équipe se traduit par l'accueil de neuf doctorants (dont la moitié d'étrangers de diverses origines), la participation au réseau régional C'nano-IDF et l'accueil de nouveaux enseignants-chercheurs.

Nom de l'équipe : Amélioration du Passage des Barrières par les Molécules Biologiquement Actives

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	A	A	B



### Equipe 7 : Nouvelles Stratégies de Ciblage Appliquées au Cancer

L'objectif affiché de cette équipe concerne la conception et la réalisation de nouvelles nanotechnologies pour le ciblage des tumeurs et l'adressage de médicaments vers le système nerveux central. L'équipe apporte une approche très nouvelle dans le domaine de la galénique et de la vectorisation fondée sur des considérations de type "structure/comportement biochimique" des monomères constituant les nouvelles nanoparticules. Cette tentative de rationalisation est très originale dans le domaine de la galénique.

Les apports originaux et innovants reposent sur :

- un nouveau concept, la squalénisation, avec adressage au cerveau des nanoparticules squalénisées par l'ApoE ou par des anticorps anti transferrine;
- la formation de colloïdes sans addition de tensioactif ou de solvant organique ;
- l'adaptation de techniques à l'étude physico-chimique de petites particules inférieures à 50 nm (USPIOs).

Cette équipe est donc sans conteste au meilleur niveau en ce qui concerne l'originalité des recherches, leur impact et le démarrage de projets émergents.

Un très grand nombre de publications dans les meilleures revues du domaine (Small, NanoLett, JACS) traduit l'activité scientifique remarquable de cette équipe qui par ailleurs coordonne deux projets ANR. Son rayonnement international a été concrétisé par la remise de deux prix prestigieux, un nombre important de conférences invitées dans des congrès internationaux et l'accueil de plusieurs doctorants étrangers.

La prise de 7 brevets, la création de deux start-up et l'établissement de nombreuses collaborations industrielles témoignent du dynamisme de cette équipe vers le monde socio-économique.

Cette équipe, et le laboratoire qui l'héberge, sont des références internationales dans le domaine de la pharmacie galénique dans ce qu'elle a d'innovant. Elle contribue efficacement à la diffusion des connaissances et à l'appui des politiques publiques.

L'arrivée de deux nouveaux membres en 2005 (Pr) et 2007 (CR) prouve la vitalité excellente de cette équipe et sa vision de l'avenir. Le choix des nouvelles compétences relève d'une volonté stratégique de renforcer le caractère scientifique rationnel des approches de l'équipe, en adéquation avec les projets, ce qui ne peut être que très positif pour le futur.

Nom de l'équipe : Nouvelles Stratégies de Ciblage Appliquées au Cancer

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A+	A+	A+	A+	A+

### Equipe 8 : Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire des Anticancéreux

L'équipe développe un sujet original sur l'utilisation de systèmes vecteurs pour délivrer de manière ciblée des agents anti-cancéreux tels que les anti-oestrogènes, des siRNA contre ER-alpha, ou un vecteur d'expression pour ER-beta. Malgré sa faible taille, cette équipe a un bilan de publications tout à fait satisfaisant et bénéficie d'une certaine notoriété dans le domaine de la pharmacologie des récepteurs aux estrogènes.

Ses travaux ont apporté des avancées intéressantes d'une part dans la vectorisation d'anti-estrogènes et d'autre part dans les mécanismes liés aux rôles antagonistes des récepteurs ER-alpha et ER-beta.

De plus, l'équipe joue un rôle charnière essentiel dans l'organisation de l'UMR et le développement de nombreuses applications biologiques. Ce rôle charnière est également apprécié en dehors de l'unité.



Les perspectives d'avenir de l'équipe restent assez floues avec le départ prochain à la retraite du chef de l'équipe, et l'absence de jeune chercheur susceptible de prendre la relève. L'appui des tutelles sera certainement essentiel pour pérenniser cette expertise. Vu l'ensemble des missions que doit accomplir cette équipe à l'interface entre la chimie et la biologie dans l'unité, un renforcement de ses effectifs serait bienvenu.

Nom de l'équipe : Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire des Anticancéreux

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	B	B	A

#### Equipe 9 : Protéines et Nanotechnologies en Sciences Séparatives

Cette équipe s'intéresse à la miniaturisation, aux nanotechnologies et aux innovations technologiques des sciences séparatives principalement pour l'analyse des protéines. Elle développe des systèmes miniaturisés et la séparation sur puces, la nano-CLHP et l'électrophorèse capillaire par le couplage à des méthodes de détection sensibles par fluorescence induite par laser et elle explore de nouveaux modes de séparation (électrochromatographie capillaire). On note l'élégance et l'originalité des solutions proposées.

Ces développements technologiques sont mis au service de l'analyse miniaturisée de biomarqueurs des maladies neurodégénératives, et particulièrement de la maladie d'Alzheimer et des maladies à prions, ainsi que de la glycosylation de ces marqueurs biologiques. Ces travaux ont abouti à la mise au point de microsystèmes pour la détection de la protéine du prion pathogène et pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

Par ailleurs, l'innovation en sciences analytiques miniaturisées pour les peptides et protéines est considérée comme une thématique en soi avec le développement de phases stationnaires pour la chromatographie et de nouvelles techniques de séparation (électrochromatographie capillaire, techniques électrocinétiques, revêtements innovants pour les capillaires de silice et les canaux de puces, amélioration de la sensibilité de détection, supports d'immunoaffinité miniaturisés pour la préconcentration de protéines). Ces techniques permettent entre autres d'entreprendre des études des affinités vecteurs/protéines.

Cette équipe pourra donc continuer à s'investir dans ces aspects particulièrement innovants de la miniaturisation des techniques d'analyse dans le domaine des protéines et glycoprotéines. Elle trouvera dans l'unité qu'elle rejoint de nombreux domaines d'application dans la galénique, la physicochimie et la biologie des nano-vecteurs. C'est une équipe jeune, qui n'a peut-être pas encore acquis la notoriété que lui promet son dynamisme et son implication dans des sujets de recherche émergents.

La production en termes de publication est abondante dans des revues spécialisées d'excellente qualité. On note à ce niveau une progression évidente au cours des dernières années. L'équipe est bien intégrée dans des réseaux et collaborations efficaces avec des équipes de l'unité mais aussi à l'extérieur. C'est une jeune équipe très prometteuse qui devrait s'intégrer rapidement dans l'unité pour le plus grand bénéfice mutuel. Il serait particulièrement intéressant que ces méthodologies miniaturisées soient appliquées à la caractérisation fonctionnelle des nanovecteurs développés dans l'unité.



Nom de l'équipe : Protéines et Nanotechnologies en Sciences Séparatives

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	B	A+	A+

## 5 • Analyse de la vie de l'unité

### – En termes de management :

Le management repose d'abord sur un directeur reconnu au niveau international sur le plan scientifique comme au niveau local dans le laboratoire et dans la Faculté de Pharmacie. Ceci vaut aussi bien pour le directeur actuel que pour le futur directeur. Un Conseil de Laboratoire actif est régulièrement consulté. Il permet une véritable gestion des questions d'hygiène et sécurité, de la formation des personnels et de l'utilisation des crédits mutualisés. Les équipes sont plutôt constituées autour de domaines scientifiques ou de technologies et s'inscrivent dans le cadre de la mission du laboratoire, mission clairement définie. Une réflexion complémentaire en termes d'opérations de recherches permet d'organiser les collaborations et de créer des synergies entre équipes. L'unité est très bien intégrée dans le tissu universitaire et dans le tissu industriel de la pharmacie. Ceci permet un flux important d'étudiants sans problème d'emploi et un grand dynamisme.

### – En termes de ressources humaines :

L'effectif de l'unité en personnels statutaires est important avec seulement deux personnels non-publants, dont un affecté à une plate-forme de service. L'unité doit cependant faire face à un problème de renouvellement du personnel.

Au niveau BIATOS, ce problème est rendu assez aigu, mais malheureusement pas isolé, par la politique de non-renouvellement des personnels partants des tutelles. Il semble cependant que le prochain départ sera compensé par l'université.

Au niveau des chercheurs et enseignants-chercheurs, la question devra être gérée car plusieurs équipes vont voir des personnels importants pour leur fonctionnement partir à la retraite. Certaines pourront se retrouver en sous-effectif et avec la nécessité de trouver de nouveaux leaders. Le maintien des équipes dans la configuration actuelle ne sera peut-être pas possible et une réflexion de fond sur cette question devrait être envisagée.

L'addition d'une nouvelle équipe apportant des compétences complémentaires et montrant une réelle volonté d'intégration dans la mission du laboratoire est en revanche une excellente opportunité.

### – En termes de communication :

L'unité sait très bien gérer sa communication dans toutes les directions utiles : vers la communauté scientifique, le nombre et la qualité des publications, la participation et l'organisation de réunions assurent au laboratoire une reconnaissance internationale, vers la communauté universitaire. L'unité, avec son grand nombre d'enseignants-chercheurs, joue un très grand rôle dans l'enseignement universitaire et la formation permanente, vers la communauté industrielle. L'unité est un partenaire recherché par l'industrie pharmaceutique et agro-alimentaire en France et au-delà.

Les membres de l'unité participent de plus à des actions de communication vers le grand public.





## 6 • Conclusions

### – Points forts :

La réactivité de l'unité face à l'évolution des connaissances et sa créativité qui permettent de développer des innovations tout à fait originales.

Sa reconnaissance internationale (plus de 300 publications de recherche avec un IF moyen supérieur à 3, nombreuses conférences sur invitation, prix scientifiques, organisation de congrès internationaux, attractivité pour les thésards et post-docs étrangers, etc.).

Sa politique de valorisation (brevets dont certains licenciés, création de start-up, importants contrats avec l'industrie et dans le cadre du pôle de compétitivité MEDICEN).

### – Points à améliorer :

L'état des locaux est indigne de l'activité de l'unité. Le projet de rénovation et de regroupement des équipes doit être réalisé sans délai.

La réduction progressive du nombre des ITA à cause de départs à la retraite non remplacés doit être stoppée.

Il est à noter que ces deux points dépendent essentiellement de la volonté des tutelles de soutenir correctement leurs laboratoires d'excellence et pas d'un problème interne à l'unité.

### – Recommandations :

Le prochain départ à la retraite de deux chefs d'équipe et de deux autres enseignants-chercheurs imposera un renouvellement des cadres et peut-être une refonte de certaines équipes. Le recrutement d'un enseignant-chercheur qui semble accepté par l'université sera une première étape.

L'unité doit se renforcer dans le domaine de l'évaluation biologique et toxicologique des innovations qu'elle propose. Le thème du ciblage spécifique, affiché comme objectif par plusieurs équipes de l'unité, devrait faire l'objet d'une réflexion commune pour aboutir à un plan d'action.

Note de l'unité	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A+	A+	A+	A+	A

Le Président de l'Université Paris-Sud 11

à

Monsieur Pierre GLORIEUX  
Directeur de la section des unités de recherche  
**AERES**  
20, rue Vivienne  
75002 Paris

Orsay, le 7 avril 2009.

N/Réf. : 94/09/GCo/LM/LS

Objet : Rapport d'évaluation d'unité de recherche  
N° S2100012380

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le onze mars dernier, le rapport d'évaluation de l'unité de recherche « Physico-chimie, pharmacotechnie, biopharmacie », et je vous en remercie.

L'université se réjouit de l'appréciation portée par le Comité sur cette unité et prend bonne note de ses suggestions.

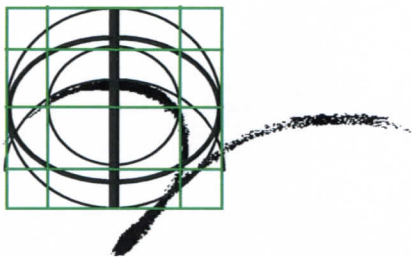
Vous trouverez en annexe les éléments de réponse de monsieur Patrick COUVREUR, Directeur de l'unité de recherche.

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

Guy COURRAZE  
Président



P.J. : Commentaires de Mr Patrick COUVREUR



UNIVERSITE PARIS-SUD  
CENTRE D'ETUDES PHARMACEUTIQUES

Physico-Chimie – Pharmacotechnie – Biopharmacie

Chatenay-Malabry, le 30 Mars 2009

REPONSE AU RAPPORT DU COMITE DE VISITE DE L'AERES POUR L'EVALUATION  
DE L'UMR CNRS 8612

Monsieur le Président,

Nous avons pris connaissance du rapport du Comité de visite de l'AERES pour l'évaluation de l'UMR CNRS 8612 et avons noté avec plaisir les conclusions de cette expertise concernant la créativité de l'Unité, sa reconnaissance internationale et sa politique de valorisation. Nous remercions les membres du Comité pour le temps passé à cette évaluation et avons apprécié les conditions dans lesquelles cette visite s'est effectuée ainsi que la grande clarté du rapport avec lequel nous sommes d'accord.

Veuillez agréer, Monsieur le Président, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Prof Patrick Couvreur  
Directeur de l'UMR CNRS 8612  
Et Prof Elias Fattal  
Futur Directeur

**Directeur : Professeur Patrick COUVREUR**

Tél. (ligne directe) 01.46.83.53.96  
Tél. (secrétariat) 01.46.83.55.82  
Fax 01.46.61.93.34  
e-mail patrick.couvreur@cep.u-psud-fr

Faculté de Pharmacie  
Tour D5, 2<sup>ème</sup> étage  
5, rue Jean-Baptiste Clément  
92296 CHATENAY-MALABRY CEDEX