



HAL
open science

LINA - Laboratoire interdisciplinaire d'étude des nanoparticules aérosolisées

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. LINA - Laboratoire interdisciplinaire d'étude des nanoparticules aérosolisées. 2010, Université Jean Monnet Saint-Étienne - UJM. hceres-02032350

HAL Id: hceres-02032350

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032350>

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 de l'AERES sur l'unité :

Laboratoire interdisciplinaire d'étude des
nanoparticules aérosolisées

sous tutelle des
établissements et organismes :

Université de St. Etienne

Mai 2010



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Laboratoire interdisciplinaire d'étude des
nanoparticules aérosolisées

Sous tutelle des établissements et
organismes

Université de St. Etienne

Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mai 2010



Unité

Nom de l'unité : Laboratoire interdisciplinaire d'étude des particules aérosolisées

Label demandé : EA

N° si renouvellement :

Nom du directeur : Mme Michèle COTTIER

Membres du comité d'experts

Président :

M. Romain GHERARDI, membre du CNU

Experts :

M. Philippe OBERT, Université d'Avignon

M. Eric BERTON, Université de la Méditerranée

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

M. Romain GHERARDI, membre du CNU

Représentants présents lors de la visite

Délégués scientifiques représentants de l'AERES :

M. François CURY

M. Bernard DASTUGUE

M. Nicolas GLAICHENHAUS

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

M. Christian ALEXANDRE, Doyen de la Faculté de Médecine, Université de Saint Etienne

M. Didier BERNACHE-ASSOLANT, Directeur du Centre Ingénierie et Santé, Ecole Nationale Supérieure des Mines



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite

Mme Michèle COTTIER et son équipe ont été auditionnés le mercredi 3 mars 2010. Cette audition a été effectuée à l'occasion de la visite de l'AERES du Site Médico-scientifique de Saint-Etienne, dans le cadre d'une demande de labellisation comme Equipe d'Accueil du Laboratoire Interdisciplinaire d'études des Nanoparticules Aérosolisées (LINA). L'audition s'est déroulée en présence du doyen de la faculté de Médecine de l'Université Jean Monnet Saint Etienne et du représentant de l'Ecole des Mines de Saint-Etienne.

- Historique et localisation géographique de l'unité et description synthétique de son domaine et de ses activités :

Le LINA est un laboratoire interdisciplinaire mise en place depuis 2 ans sous l'impulsion conjointe de la faculté de Médecine de l'Université Jean Monnet et de l'Ecole nationale supérieure des Mines de Saint-Etienne (EMSE). Il réunit autour du thème des nanoparticules, les compétences en physique/chimie des particules de l'EMSE et les compétences médicales et biologiques variées des médecins de l'UJM.

L'évaluation et la recherche en matière de toxicité/biologie des nanoparticules constitue la thématique transversale de l'équipe. Cette thématique occupe un créneau très pertinent dans le contexte de la forte orientation de la recherche et du développement de la région Rhône-Alpes dans le domaine des nanosciences (tant au plan industriel qu'académique).

En cas de labellisation le LINA jouira fin 2012 d'une surface d'environ 500m² dans le Centre Ingénierie-Santé en cours de construction à l'Hôpital Nord, ce qui donnera une unité de lieu à la recherche du LINA et l'intégrera au dispositif hospitalier et universitaire rénové de Saint-Etienne, alors que le LINA est actuellement hébergé par la Faculté de Médecine (environ 100m²).

- Equipe de Direction :

Le LINA est dirigé par Michèle COTTIER, PU-PH et Chef du Service d'Histologie du CHU, en charge de la Cytopathologie et de la Biologie de la Reproduction à St Etienne. Elle collabore étroitement avec un MCU de l'Ecole des Mines, d'une part et avec 5 PUPH de l'UJM, d'autre part. Il n'y a pas encore, à ce stade, d'équipe de direction formellement définie.



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

| | |
|---|---|
| N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité) | 8 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | 0 |
| N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité) | 2 |
| N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | 1 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | 0 |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | 3 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 7 |

2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global :

Demande de création d'une EA, soutenue conjointement par l'Université Jean Monnet Saint Etienne (tutelle principale) l'Ecole des Mines, avec un thème transversal « nanoparticules et biologie » qui s'insère favorablement dans une dynamique régionale sur les nanotechnologies.

- Points forts et opportunités :

- Thématique des nanotechnologies émergente et prioritaire dans la région Rhône-Alpes ;
- Niche spécifique dans le domaine (évaluation et recherche sur la toxicité des nanoparticules) ;
- Fort potentiel de valorisation industrielle ;
- Association au sein d'un même groupe de compétences indiscutables en physique/chimie et en sciences du vivant (anatomie/biologie/médecine) ;
- Soutien institutionnel fort de l'Université Jean Monnet et de l'Ecole des Mines.



- Points à améliorer et risques :

- Les questions scientifiques à résoudre devraient, dans l'ensemble, être formulées avec plus de rigueur et de précision ;
- La fonction de plateforme d'évaluation toxicologique des nanoparticules industrielles doit être normée, c'est-à-dire être fondée sur des normes de référence existantes, ou chercher à définir de telles normes ;
- La fonction de recherche proprement dite doit être clairement distinguée de la fonction de plateforme et être fondée sur des hypothèses de travail bien définies ;
- Les publications de l'équipe sont pour l'instant insuffisantes dans le domaine (les experts tiennent néanmoins compte de la difficulté spécifique à publier les effets toxiques des particules confiées par les industriels et du caractère récent de la thématique de recherche dans le laboratoire).

- Recommandations au directeur de l'unité :

- Mener une politique d'excellence dans le domaine des publications et de la valorisation : il faut en particulier négocier avec les partenaires industriels pour lever les blocages liés à la confidentialité, exclure du profil propre de l'équipe les personnels non-publiants, et recourir systématiquement à la structure de valorisation de l'EMSE pour les brevets ;
- Renforcer les aspects fondamentaux de la recherche en physique-chimie et en biologie (un recours aux post-docs sera possible en cas de labellisation) ;
- Définir une politique d'attribution des moyens entre l'EMSE et l'Université au sein du laboratoire ;
- Veiller à maintenir la dynamique translationnelle par une animation scientifique soutenue.

- Données de production pour le bilan :

| | |
|--|----------|
| A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 | 6 |
| A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 | 2 |
| A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$ | 75% |
| A4 : Nombre d'HDR soutenues | Trop tôt |
| A5 : Nombre de thèses soutenues | Trop tôt |



3 • Appréciations détaillées :

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'équipe explore le thème de la biologie et de la toxicité des nanoparticules en se focalisant sur les questions fondamentales de biodistribution, de biopersistance et de biotoxicité. Cette thématique est particulièrement actuelle et s'inscrit en parfaite complémentarité avec les groupes académiques et industriels de la région Rhône-Alpes impliqués dans la recherche et le développement des nanotechnologies.

L'équipe utilise ce thème transversal pour fédérer des forces de recherches en physique/chimie de l'Ecole des Mines (caractérisation physico-chimique des nanoparticules) et des expertises diverses en matière biomédicale à la Faculté de Médecine (anatomistes, pneumologues et ORL spécialisés dans la reconstitution par plastination des voies aériennes humaines permettant de définir les sites privilégiés de déposition des particules aérosolisées ; histologistes capables de traquer des particules marquées in vivo ; cytologistes ayant développé le monitoring in vitro des phénomènes toxiques élémentaires à l'échelon cellulaire: cytotoxicité, stress oxydant, effets proinflammatoires ; biologistes de la reproduction pour la reprotoxicité, gastroenterologistes, médecins nucléaires, etc)

Ce thème fédérateur a été mis en place il y a 2 ans. Malgré l'absence de label, le groupe s'est vu confier l'évaluation de la toxicité macrophagique de nanoparticules de Carbure de Silicium par un industriel, ce qui témoigne de l'intérêt porté à la mise en place d'une plateforme régionale pour l'évaluation des effets biologiques des nanoparticules. Des résultats scientifiques, préliminaires mais convaincants et propres à l'équipe ont été montrés, concernant notamment l'adsorption de cytokines (TNFalpha) à la surface des nanoparticules inertes. Même si l'impact biologique de ce phénomène reste à définir, de tels résultats augurent favorablement de la capacité du groupe à développer une recherche innovante dans un champ thématique encore très ouvert.

Le faible niveau de production scientifique de l'équipe dans le domaine « Nano » est son principal point faible. Les experts désirent souligner le caractère récent de la structure et du thème développé, ainsi que les entraves à la publication que constituent les engagements de confidentialité industrielle (4 articles sont en attente d'un feu vert des industriels pour la publication). Si l'on considère les publications hors thème, le niveau de publication est considéré comme moyen dans l'ensemble. Des négociations sont en cours pour qu'un PUPH de Besançon rejoigne à court terme le CHU de Saint-Etienne et développe une recherche sur les nanoparticules au LINA. Ce Gastroentérologue a publié au meilleur niveau dans sa spécialité (notamment récemment comme dernier auteur dans Gastroenterology).

Un total de 4 thèses d'Université et 3 M2 sont actuellement en cours dans le labo. Aucune soutenance de Thèse propre pour l'instant, le labo ayant été créé il y a seulement 2 ans.

Outre la combinaison très porteuse EMSE+CHU qui sous-tend la demande de création du LINA comme EA, le laboratoire jouit de très bonnes relations contractuelles dans un environnement industriel particulièrement riche et du soutien d'associations de malades. A noter également le soutien du Cancéropôle régional et de l'Institut Carnot MINES. Un financement contractuel total de 313 Keuros a été levé pour 2008, 2009 et 2010.



- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'unité de recherche dans son environnement :**

Il n'y a pas de chercheur de statut EPST dans le laboratoire, mais le MCU de l'EMSE est soumis à une charge d'enseignement plus légère que les MCU de faculté des Sciences. Il n'y a pas de post-doc, mais malgré l'absence de label, le LINA a déjà attiré 1 thésarde brésilienne et un étudiant de M2 italien.

La capacité à obtenir des financements externes est démontrée (cf supra). L'équipe n'est pas intégrée au pôle de compétitivité régional sur les nanotechnologies mis en place il y a 4 ans. Elle entretient une collaboration étroite avec l'unité PCML (CNRS/Université Lyon 1) très active dans le domaine.

L'équipe a noué une collaboration avec une unité de l'Université de Turin.

Pas de brevet pour l'instant mais la thématique possède un fort potentiel de valorisation en raison de son rattachement à la structure fédérative IFRESIS (associant l'UJM, l'EMSE, le CHU de Saint Etienne et l'institut de cancérologie de la Loire). En effet, le labo pourra bénéficier de la longue expérience dans ce domaine de la structure de valorisation des Ecoles des Mines.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'unité:**

La bonne répartition des compétences scientifiques est un des principaux atouts de l'équipe (cf supra). L'organisation administrative du labo n'est pas formalisée pour l'instant. En particulier, un rationnel pour la répartition des moyens entre le groupe issu de l'EMSE et les partenaires biomédicaux du CHU n'a pas été défini.

Une bonne entente semble régner au sein de l'équipe mais une véritable politique d'animation scientifique n'a pas été menée à ce jour.

Les membres publiants de l'équipe sont enseignant-chercheurs Hospitalo-Universitaires à la Faculté de Médecine ou à l'Ecole des Mines. Le créneau scientifique de l'équipe a toute sa place dans la dynamique régionale sur les nanosciences.

- **Appréciation sur le projet :**

Le domaine de recherche est abordé logiquement par les questions essentielles (distribution, persistance, toxicité des particules) et par un choix d'organes cibles pertinent (voies aériennes, tube digestif, testicule). L'approche interdisciplinaire proposée est également pertinente car le domaine nécessite de maîtriser à la fois la physicochimie des particules et différents domaines de la biologie, de la physiologie et de la médecine. Le projet pourrait faire une distinction plus claire entre la fonction de plateforme pour l'évaluation des effets toxiques potentiels des nanomatériaux industriels et une recherche propre fondée sur des hypothèses de travail (qui gagneraient à être plus précisément définies) et l'usage de particules fabriquées à façon pour les besoins de l'expérimentation. La faisabilité des différents volets du projet est bonne étant donné les compétences réunies, les savoir-faire acquis (caractérisation des particules, plastination, toxicologie in vitro, etc) et l'environnement technologique (comprenant notamment un recours facile aux moyens propres de l'Ecole des Mines et à la plateforme de bio-imagerie PRISMe installée sur le site Carnot de l'Université Jean Monnet).

L'originalité de la thématique est indiscutable et positionne favorablement l'équipe au plan régional et même national. La prise de risque est certaine dans le domaine de la toxicité des produits industriels, tant du point de vue scientifique (évaluation de situations multiparamétriques mal connues) qu'industriel et économique (enjeux souvent colossaux pouvant éventuellement nuire au bon déroulement de la recherche).



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

Monsieur Pierre Glorieux
Directeur de la section des unités de recherche
s/c de Monsieur le Président de l'Université de Saint-Etienne

Réponse au rapport sur la visite du comité de l'AERES du LINA le 3 mars 2010

Réponse du laboratoire d'étude des nanoparticules aérosolisés.

Monsieur le Directeur,

L'Université Jean Monnet de Saint-Etienne, l'École Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne et l'ensemble des membres de l'équipe LINA remercient les experts du comité d'évaluation de l'AERES pour le climat constructif dans lequel s'est déroulée la visite, pour la qualité des discussions scientifiques, et surtout pour les commentaires et suggestions présentés dans le rapport. Ce rapport est perçu comme très encourageant par la direction et les membres de l'équipe et nous conforte dans nos choix stratégiques. Notre projet de création d'une équipe d'accueil autour du thème « Nanoparticules et biologie », permettant de rendre visible le potentiel de recherche dans ce domaine, a fait l'objet d'une longue réflexion sur le site universitaire de Saint-Etienne (Université et École des mines), grâce au fonctionnement de l'IFR Inserm 143 « IFRESIS » ainsi que la plateforme de bio-imagerie (PRISMe). La dynamique mise en place a été clairement comprise par le comité d'évaluation AERES qui a pu apprécier sa faisabilité et les potentiels prometteurs de ce thème transversal qui s'insère favorablement dans le contexte régional sur les nanotechnologies.

Nous souhaiterions attirer votre attention sur l'importance d'inscrire plus lisiblement les 2 tutelles à savoir l'Université Jean Monnet - Saint-Etienne future tutelle principale de l'équipe (la Faculté de médecine n'étant qu'une composante de l'Université) et l'École Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne (voir corrections factuelles ci-jointes).

Nous souhaitons apporter au rapport d'expertise des précisions portant sur les points suivants :

Equipe de Direction (page 3)

Les statuts de l'équipe sont en cours de validation par le conseil scientifique et la commission des statuts de l'Université Jean Monnet en concertation avec la tutelle secondaire de l'École des Mines de Saint-Etienne.

Effectifs de l'unité (page 4)

Suite aux discussions constructives entre la directrice du LINA et le comité d'expertise, nous choisissons de diminuer le nombre d'enseignants chercheurs de 8 à 7 pour augmenter le pourcentage de producteurs.

Points à améliorer et risques (page 5)

- Le LINA n'est pas destiné à devenir une plateforme de prestations techniques pour les industriels. La demande d'équipe d'accueil s'inscrit dans la structuration d'un axe de recherche pluridisciplinaire dans le domaine de la toxicité des nanoparticules. Les particules industrielles sont utilisées comparativement aux nanoparticules synthétiques avec l'objectif d'améliorer la compréhension de leur comportement dans l'organisme en fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques.
- Suite à l'avis du comité d'experts, les négociations avec deux partenaires industriels viennent d'aboutir à des accords de publications internationales. Nous poursuivons avec énergie nos demandes d'exploitation de résultats avec un troisième partenaire ce qui devrait nous permettre d'améliorer grandement la quantité et la qualité de notre production scientifique.

Recommandations au directeur de l'unité (page 5)

- Il est prévu que la politique d'attribution des moyens alloués à l'équipe par l'Université Jean Monnet, par l'École des Mines de Saint-Étienne et par les appels d'offres régionaux, nationaux et internationaux fasse l'objet d'une convention de partenariat entre les deux tutelles. Cette convention prendra forme dès la création d'une équipe d'accueil.
- Il est également prévu que l'animation scientifique fasse l'objet de réunions de laboratoire hebdomadaires (étudiants-encadrants), de séances de bibliographie mensuelles et de réunions de suivi des projets engagés (réunions bimestrielles de présentation des travaux des doctorants en présence de tous les étudiants et de leurs encadrants).
Des rencontres semestrielles ou annuelles avec les partenaires industriels sont déjà organisées dans le cadre de l'IFRESIS et se poursuivront dans le cadre de la SFR au cours du prochain contrat quadriennal.

Données de production pour le bilan (page 5)

Une thèse a été soutenue en janvier 2009. Les discussions en cours avec le partenaire industriel pour lever la clause de confidentialité devraient permettre la publication des résultats.

Appréciation sur la qualité scientifique et la production (page 6)

Il est intéressant de noter qu'une des thèses en cours co-encadrée par des enseignants chercheurs du futur LINA a bénéficié en 2008 d'une allocation fléchée du ministère sur thématique prioritaire.

Appréciation sur le projet (page 6)

Le projet repose en premier lieu sur l'exploration et la compréhension de la diffusion des nanoparticules dans les différents compartiments cellulaires de l'organisme. En second lieu, notre objectif est de mesurer la toxicité potentielle sur les organes cibles, en relation directe avec les mécanismes d'interactions avec les cellules, plus particulièrement les voies d'internalisation, élément crucial susceptible d'être à l'origine d'un effet pro-inflammatoire, d'un stress oxydant, d'une cytotoxicité voire d'une génotoxicité.

En conclusion, le label d'équipe d'accueil est l'élément préalable à l'attribution de moyens par les tutelles et à l'attractivité du groupe. Nous espérons fortement que dans le cadre du contrat quadriennal 2011-2014, la progression se poursuivra en particulier dans le domaine des ressources humaines (enseignants-chercheurs et personnel IATOS). La venue à Saint-Étienne dans cette équipe d'un chercheur statutaire INSERM ou CNRS, de réputation internationale dépendra fortement de la reconnaissance de l'équipe LINA.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de notre sincère considération



Prof. Michèle COTTIER
Directrice du laboratoire
d'études des nanoparticules aérosolisées



Jean Yves COTTIN
Vice-Président du Conseil Scientifique