

# LETTRE D'INFORMATION

N°41

Novembre 2004

## SOMMAIRE

Editorial du Président.....	1
Un laboratoire en Région Centre : «Biotec Centre » .....	2
«Imagerie Confocale multispectrale à fluorescence et à effet Raman : Nouvelle méthode pour l'étude de la pharmacochimie sub-cellulaire d'anticancéreux ».....	4
« La fièvre Q : Etude de l'infection dans un troupeau et caractérisation antigénique ».....	6
Nouvelles équipes en Biologie en Région Centre.....	8
Nouvelles brèves.....	5 , 10
Thèses soutenues.....	12
Les chiffres du 17ème colloque Biotechnocentre.....	13
Appel à cotisation.....	14

---

Ont collaboré à la rédaction de cette lettre:  
Christian Breton, Norbert Bromet, Igor Chourpa, Milton  
Crosby Granados, Daniel Locker, Francis Gauthier.  
Secrétariat: Nathalie Chevalier

# Editorial du Président

*Quand vous lirez ces lignes nous serons arrivés à un des moments forts de la vie de notre association, je veux parler de son colloque annuel. le thème principal choisi cette année est celui de l'infection. Compte tenu des inquiétudes actuelles sur une transmission possible de certains virus animaux à l'homme (passage du virus de la grippe aviaire à l'homme par exemple), il est au cœur de l'actualité. Nous aurons le plaisir comme les autres années d'accueillir des conférenciers de renommée internationale. Ils ne manqueront pas de nous faire le point sur les avancées les plus récentes dans le domaine. Nous aurons également, comme les années précédentes, des interventions des collègues de la région. Ils démontreront une nouvelle fois combien la recherche en région Centre est active dans le développement des biotechnologies. Enfin ce colloque fera la part belle aux jeunes acteurs de la recherche par l'intermédiaire des affiches et des présentations orales de leurs résultats de thèse. Rappelons que ce dernier exercice est particulièrement difficile. Il s'agit de présenter en 5' à l'aide de 3 à 4 documents l'information essentielle que nous devons retirer de leurs travaux. Pour terminer je voudrais signaler que, suite à une proposition du président de l'ADOCT (association des doctorants de Tours), une conférence sera faite par le responsable de l'agence Universitaire de la francophonie (réseau mondial de plus de 520 établissements d'enseignement supérieur et de recherche) sur la politique de recherche en Europe de l'ouest et dans le Maghreb. L'association ne peut que se réjouir de la part active prise par nos jeunes chercheurs à la programmation et à la mise en place du colloque.*

*Je voudrais rappeler que le colloque de Biotechnocentre en est à sa 17ème édition et qu'il ne peut se tenir que grâce au soutien constant Conseil Régional. Il ne peut se maintenir à un très haut niveau scientifique que par la volonté des membres de l'association, c'est à dire vous tous. Puisse ce colloque continuer pendant de longues années à favoriser les échanges entre les chercheurs de la région Centre et contribuer à l'émergence de nombreuses collaborations. La réussite de ce 17ème colloque est d'autant plus importante que le lieu a changé et qu'il nous faudra rapidement savoir si nous pouvons continuer ou non cette nouvelle organisation. N'hésitez pas à nous faire part de vos remarques nous ne manquerons pas d'en tenir compte.*

*Je vous souhaite un excellent colloque 2004 au domaine de Fondjouan. A bientôt*

*Daniel Locker  
Président*

# Une équipe en Région Centre

## BIOTEC CENTRE

10 avenue Claude Guillemin, 45 071 Orléans

### **Création de l'entreprise**

Biotec Centre est une société de recherche sous contrats pour l'industrie pharmaceutique (CRO).

L'entreprise a été créée en 1982 par deux chercheurs de formation universitaire en chimie analytique et ayant une expérience de l'industrie nucléaire et de l'industrie pharmaceutique. Le choix d'Orléans comme ville d'implantation s'est fait naturellement. Elle est en effet située dans la deuxième région du médicament après la région parisienne. C'est une ville universitaire qui présente un environnement spécialisé dans les domaines de la synthèse organique, la biochimie et la chimie analytique.

Les études mises en œuvre chez l'animal de laboratoire dans le respect de l'éthique et le développement de méthodes alternatives in vitro ont été des points forts du futur développement de l'entreprise.

### **L'équipe**

La société compte 20 collaborateurs dont 2/3 de cadres, les chercheurs sont pour la plupart issus de la région. Biotec Centre contribue à la formation en entreprise de stagiaires de l'université d'Orléans. Plusieurs étudiants sont ainsi encadrés et formés chaque année.

### **Domaines d'excellence**

Les domaines d'excellence sont la bioanalyse, la pharmacocinétique (PK), le métabolisme, la toxicocinétique et la pharmacodynamie (PD). Ces domaines d'excellence sont des mots-clés de notre métier, à cet égard ils apparaissent sous l'adresse e-mail par « x x x @ b i o t e c - d m p k - adme.com » (drug metabolism and pharmacokinetics – absorption, distribution, metabolism and elimination)

### **La mission**

Biotec Centre en tant que société de service pour l'industrie pharmaceutique peut intervenir, à différentes étapes du développement d'un médicament jusqu'à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

### **Au stade du screening de molécules :**

Le choix du meilleur profil pharmacocinétique, mise en évidence de la molécule la mieux absorbée après

administration IV et PO, évaluation de sa capacité métabolique par la mesure de la disparition du produit parent et l'apparition de ses métabolites, la caractérisation de la structure des métabolites, l'évaluation des isoformes du cytochrome P 450 impliquées dans la biotransformation du produit parent, la prédiction des interférences médicamenteuses, les inhibitions du métabolisme, etc.,

### **Dans la recherche de la distribution de la molécule et de ses formes d'élimination :**

**Au développement du dosage des formes pharmacologiquement actives :** la mise au point et la validation de la méthode de dosage du produit parent et de ses métabolites dans toutes les espèces animales et l'homme. L'objectif majeur est la recherche des métabolites qui seraient porteurs d'activité pharmacologique et la détection d'une éventuelle accumulation non souhaitée, du produit parent et de ses métabolites.

### **Dans l'interprétation statistique des résultats pharmacocinétiques et toxicocinétiques :** **Dans le rapport de synthèse générale :**

### **La bioanalyse**

Biotec Centre dispose de toutes les méthodes de chromatographies liquide haute performance (LC) couplées aux différents détecteurs tels que UV, fluorescence, électrochimie etc. L'émergence de la source à pression atmosphérique en spectrométrie de masse a donné une place importante au couplage de la LC à la spectrométrie de masse dans le quotidien du bioanalyste. De fait, cette technologie permet d'associer le pouvoir séparateur de la LC à la spécificité de la spectrométrie de masse. En pratique cette technologie ouvre la voie du dosage spécifique du produit parent et de ses métabolites au cours du même « run » (même échantillon injecté dans l'HPLC) . De plus l'accès à un spectromètre de masse triple quadrupole (masses en tandem) apporte en plus un gain de sensibilité par suite du rapport signal / bruit de fond qui augmente car le bruit de fond chute considérablement.

Biotec Centre dispose de trois appa-

reils triple quadrupoles et a accès à un spectromètre de masse de type trappe d'ions permettant contrairement à la technologie quadrupoles de « casser » de façon plus ciblée les molécules. Cela permet l'accès à l'étude de la structure des métabolites par la fragmentation poussée des structures.

Enfin parmi les autres techniques Biotec Centre dispose d'une LC couplée à un détecteur de radioactivité permettant de suivre la molécule parent et ses métabolites à condition que les molécules soient porteuses du radioisotope. Elle dispose également des méthodes procédant par dosage direct de la radioactivité dans les milieux biologiques par comptage en scintillation liquide.

### ***ADME : distribution tissulaire et balance d'élimination***

Grâce à l'utilisation des molécules radiomarquées, les études de distribution quantitative dans les organes et tissus permettent d'appréhender :

Les organes « cibles » et le tropisme tissulaire de la molécule parent et de ses métabolites radiomarqués

Le passage de la barrière hémato-méningée

Le passage transplacentaire et l'exposition du fœtus

Le passage dans le lait maternel

La fixation éventuelle sur les tissus mélaniques chez des animaux pigmentés

Et enfin, le passage transcutané.

Ces études conduisent également à l'évaluation du facteur d'accumulation du médicament qui peut apparaître, en raison de son profil pharmacocinétique, en administration répétée (comparaison de la pharmacocinétique dose unique / dose répétée).

La balance d'élimination, par détermination de la radioactivité présente dans les urines, les feces, le CO<sub>2</sub> expiré, vient compléter la distribution tissulaire afin d'appréhender le bilan complet de la distribution/élimination.

### ***Le Culex***

Il s'agit d'un automate de prélèvements biologiques chez le rat. L'animal préalablement cathétérisé, est

placé dans une cage où les prélèvements sanguins (et biologiques) sont programmés sur un ordinateur dans le respect d'un volume maximal égal au maximum à 10% du volume total du sang corporel ( dans le mois de la mise en expérimentation). Ceci permet le prélèvement de 8 à 10 échantillons pour réaliser une cinétique complète par animal. L'animal garde donc un taux d'hématocrite, une volumie et une pression artérielle constant d'autant que le volume prélevé est directement compensé par du sérum physiologique. Les hormones du stress comme la corticostérone et la prolactine restent à des valeurs normales par rapport aux animaux mis en expérimentation traditionnelle. L'administration du médicament peut se faire par voie intraveineuse à l'aide d'une pompe EMPIS, totalement asservie, soit sous forme d'un bolus soit sous forme d'une perfusion avec dose de charge et dose d'appoint. L'administration orale peut également être réalisée par l'intermédiaire d'un cathéter implanté dans l'estomac. Ces administrations en dose unique ou répétées (même dose ou doses croissantes) ainsi que les prélèvements de sang, se font donc sans intervention humaine. D'autres approches sont également possibles à savoir la microdialyse cérébrale en parallèle à la cinétique sanguine pour étudier le passage de la barrière hémato-encéphalique (BBB). Les cathéters ne risquent pas de s'enrouler car les mouvements de l'animal sont compensés par un mouvement lent de la cage en sens inverse. De ce fait l'activité motrice de l'animal peut être suivie en enregistrant les rotations de la cage dite « return ». Ce système permet donc de réaliser des études PK/PD.

Cet animal non stressé et non anesthésié autorise des études pharmacocinétiques sur un nombre d'animaux limité à 3 - 4 au lieu des 30 à 40 rats nécessaires à une expérimentation traditionnelle. Comme le développement des méthodes in vitro d'étude du métabolisme, cette approche contribue à la limitation de l'utilisation des animaux de laboratoire

BTC joue son rôle d'expert Culex par son conseil, la formation qu'il peut dispenser et la représentation de l'appareil en Europe.

#### **Immunochimie et biomarqueurs**

Biotec Centre a produit des anticorps polyclonaux, mis au point des méthodes de dosage par RIA et EIA . Avec

l'INRA de Nouzilly, elle a développé un dosage EIA très sensible de la prolactine, isolé des hormones hypophysaires du chien (en particulier la LH). Aujourd'hui, la demande s'est orientée vers tout un panel de dosages hormonaux et biomarqueurs pour l'animal et pour l'homme, comme par exemple :

les dosages d'angiotensinogène, de la rénine active, d'angiotensine I et II, dosés lors du développement de nouveaux principes actifs permettant de lutter contre l'hypertension, le dosage de la leptine, suivie lors de l'évaluation de nouvelles molécules permettant de freiner l'obésité,

le dosage du C-peptide et de l'insuline, analysés lors de la mise au point de formulations-retard de l'insuline.

Ces dosages permettent l'approche pharmacodynamique du médicament à tous les stades de son développement. Avec le Culex, en dosant dans le sang et dans le liquide extracellulaire de certaines structures ciblées du cerveau, pour l'étude du passage de la barrière hémato-méningée et le développement des médicaments du système nerveux central, en toxicologie dans le développement des anti-diabétiques et de la mise au point des formes sous-cutanées, enfin chez l'homme au cours des études de phase II.

#### **Le système d'assurance de qualité**

Dans un environnement où les exigences réglementaires vont croissantes et où la satisfaction client est synonyme de pérennité pour les entreprises, l'assurance qualité est à ce jour à n'en pas douter le moyen le plus efficace d'y répondre.

C'est dans cette optique que BIOTEC CENTRE a développé depuis près de 15 ans son système assurance qualité. Ce dernier est fondé d'une part sur la mise en place d'un système documentaire complet intégrant la transcription des exigences requises par les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et autres guidelines internationales ( Guidances For Industry,...). D'autre part sur un personnel qualifié, expérimenté et formé tout au long de son évolution au sein du laboratoire.

C'est dans ce cadre que BIOTEC CENTRE conduit ses études et où de la réception des éléments d'essais au retour des archives, toutes les procédures établies sont mises en

œuvre afin de garantir la qualité et l'intégrité des résultats annoncés. Bien entendu afin de s'assurer de la bonne application de ces dernières et le cas échéant de détecter toute anomalie s'y référant, des audits sont assurés par le service qualité indépendant des personnels conduisant les études. Toute anomalie constatée est alors documentée et fait l'objet de la mise en place d'actions correctives et /ou curatives dont le suivi est assuré conjointement par le service qualité et la direction. Notre degré de conformité aux BPL est classé A par l'agence française de sécurité sanitaires des produits de la santé.

Outre, l'assurance de qualité, deux autres secteurs contribuent à l'administration et la qualité de l'activité de l'entreprise : la personne compétente en radioprotection et le suivi et le conseil d'une société spécialisée en informatique. Cette dernière mission est importante, elle concerne la saisie et l'archivage des données brutes informatiques et la protection vis à vis du piratage informatique.

#### **Exemples de collaborations régionales et extérieures :**

L'ICOA, Orléans / Le CNRS, Orléans / L'INRA, Nouzilly/ Key-Obs SA, Orléans/Facultés de Pharmacie, Paris V, Montpellier et Bordeaux/ Unités INSERM, U289 Uxxx Paris

#### **Carnet financier**

La société a été créée en tant que SARL avec un capital de 8 000 euros. Elle a été transformée en S.A. quelques années plus tard avec un apport de capital de 30 000 euros. Une valorisation de la société à 300 000 euros par intégration des résultats et apport de capital a été réalisé 10 ans plus tard. La société présente des résultats avec un excédent brut d'exploitation qui conduit à une capacité d'autofinancement, lui permettant d'acquérir ou de renouveler le matériel scientifique dont elle a besoin pour se développer. Pour information, une LC/MSMS vaut 300 000 €, un culex 90 000 € et un compteur à scintillation 25 000 €. Le budget consacré au matériel est équivalent à celui consacré au petit matériel consommable soit 30 % au total. Les salaires représentent 30%, les charges salariales 15%.

#### **PUBLICATIONS**

[www.biotec-dmpk-adme.com](http://www.biotec-dmpk-adme.com)

Norbert Bromet

Directeur Biotec Centre

[N.bromet@biotec-dmpk-adme.com](mailto:N.bromet@biotec-dmpk-adme.com)

# Fiche technique



## **Imagerie confocale multispectrale à fluorescence et à effet Raman : nouvelle méthode pour l'étude de la pharmacochimie sub-cellulaire d'anticancéreux**

*Igor Chourpa*

*Laboratoire de Chimie Analytique, UFR de Pharmacie 'Philippe Maupas', Université de Tours 'François Rabelais'. 31, avenue Monge, 37200 Tours. Tél. : 02-47-36-71-62. E-mail : chourpa@univ-tours.fr*

L'imagerie confocale multispectrale (ICMS) est née de l'union des principes de la microscopie confocale et des spectrométries optiques (de l'émission de fluorescence, de la diffusion Raman et de l'absorption dans l'infrarouge).

Nous avons développé les approches par l'ICMS à fluorescence et à effet Raman/Raman exalté de surface (RES) pour étudier la pharmacochimie sub-cellulaire des agents anticancéreux, inhibiteurs de topoisomérases. Grâce à leurs structures aromatiques, nombreux de ces agents sont actifs en Raman et possèdent une fluorescence intrinsèque qui se prête à leur détection dans des milieux aussi complexes que les compartiments d'une cellule vivante.

La conjugaison optique entre un microscope confocal et un spectromètre permet l'acquisition de spectres à partir de micro-volumes au sein de la cellule. En balayant une cellule isolée en x, y, z avec un pas d'environ 0,5  $\mu\text{m}$ , on enregistre une carte multispectrale, pouvant contenir des milliers de spectres (par exemple 3600 pour une carte de 60 x 60 points). Cette carte peut devenir une carte des formes moléculaires au sein de la cellule grâce à l'attribution des spectres.

Dans un premier temps, les propriétés physico-chimiques du principe actif (PA) et ses interactions avec les cibles sont étudiées *in vitro* (en solution). La modélisation spectrale consiste à établir les spectres du PA en fonction de l'environnement (pH, polarité,...) ou suite à l'interaction avec une ou plusieurs molécules biologiques - cibles (ADN, ARN, enzymes...).

Par la suite, ces connaissances servent à interpréter les spectres enregistrés par balayage des cellules isolées, traitées avec le principe actif. Ainsi, à partir d'une carte multispectrale de chaque cellule, on génère plusieurs cartes superposables des différentes formes moléculaires du médicament : libre, liée à une des cibles, métabolisé ou se trouvant dans des environnements de pH/polarité différents. De plus, à partir des spectres de fluorescence, il est possible de déterminer la concentration de chaque forme dans des compartiments sub-cellulaires. Combinée avec RES, cette imagerie s'enrichit des informations structurales plus spécifiques concernant les groupements du principe actif impliqués dans les interactions. Ces informations contribuent à approfondir la compréhension des mécanismes d'action intracellulaires des agents anticancéreux ainsi que d'autres molécules thérapeutiques.

La puissance analytique de l'ICMS par fluorescence et RES consiste en une grande sélectivité et sensibilité, permettant l'analyse rapide des concentrations sub-micromolaires de PA, tout en préservant la viabilité des cellules. Ces propriétés font de l'ICMS un outil à grand potentiel pour la recherche fondamentale sur les molécules et les stratégies thérapeutiques.

### **Doctorants : Valoriser vos compétences**

L'association Bernard Grégory propose un programme "Valorisation des compétences - un nouveau chapitre de la thèse" pour aider les doctorants en fin de thèse à faire le bilan de leurs compétences et à les valoriser. L'appel à propositions 2005 s'adresse à toutes les écoles doctorales et à tous les doctorants qui soutiendront leur thèse en 2005 ou avant la fin du premier trimestre 2006, quelle que soit leur spécialité.

*Date limite d'envoi des dossiers :*

14 Janvier 2005

### **ARC - Prix Léopold Griffuel**

Appel à candidatures pour ce prix prestigieux d'une valeur totale de 100.000 euros, attribué soit à un chercheur, soit à une équipe, soit à des chercheurs d'équipes différentes dont les travaux ont abouti à une avancée majeure dans le domaine du cancer. Toutes les informations sur le site de l'Association pour la Recherche sur le Cancer.

*Date limite de remise du dossier :*

lundi 13 décembre

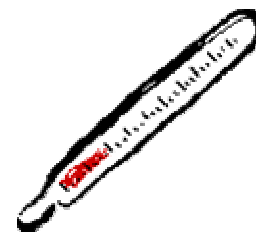
[www.arc.asso.fr](http://www.arc.asso.fr)

# La fièvre Q

## Etude de l'infection dans un troupeau et caractérisation antigénique

Milton J. CROSBY GRANADOS

Equipe de recherche Chlamydiae et Fièvre Q.  
Unité de Pathologie Infectieuse et Immunologie .  
INRA de Tours-Nouzilly, 37380. Nouzilly



La fièvre Q animale ou « *coxiellose* », est une infection due à *Coxiella burnetii*, bactérie à Gram négatif et à développement intracellulaire strict qui possède une haute résistance physico-chimique. Cette espèce bactérienne, répandue dans le monde entier, peut infecter toutes les espèces animales (mammifères et oiseaux) et témoigne ainsi d'un pouvoir pathogène remarquablement ubiquitaire.

Le diagnostic de la fièvre Q animale est moins souvent évoqué du fait de l'absence de signes cliniques qui se réduisent souvent à des avortements sporadiques. Le diagnostic et le dépistage sont uniquement réalisés au laboratoire. Aucune méthode classique d'identification

de la bactérie ne donne un résultat satisfaisant. Seule la mise en évidence de *C. burnetii* par PCR est spécifique et permet de dépister les animaux excréteurs, mais elle est coûteuse et tardive.

Le groupe de moutons de la station expérimentale PII à l'INRA suivi sérologiquement par FC n'a pas montré de signe d'infection. Le début de la « *coxiellose* » a été brusque. L'infection s'est caractérisée par des avortements chez deux brebis, trois semaines avant la mise-bas, associé à des cas de *coxiellose* humaine. Le diagnostic a été ainsi confirmé par l'analyse bactériologique des placentas et l'analyse sérologique des sérums par FC. Un traitement à l'oxytétracycline fut institué en urgence par voie intra-

musculaire. Trois autres avortements se sont produits dans d'autres groupes de brebis à la PII. Au début de cette épidémie, l'enquête microbiologique a été centrée sur l'excrétion de *C. burnetii* dans le tractus vaginal, le lait et les fèces en utilisant des techniques moléculaires telles que la PCR et le suivi sérologique a été fait par ELISA. L'incidence de la fièvre Q au sein du troupeau de moutons de la PII a été importante (54%). La technique ELISA qui a été choisie a une bonne spécificité et il a été montré qu'elle est plus sensible que la FC, mais le pourcentage de faux négatifs est important. L'enquête sérologique n'a pas permis d'identifier tous les animaux infectés en particulier ceux qui excrètent.

Par contre, la technique de PCR nous a permis de déceler aussi bien les animaux positifs que négatifs par ELISA. Par ailleurs, la PCR est assez sensible pour détecter les animaux qui extraient sans signes cliniques afin de contrôler ces animaux.

Cinq brebis à haute réponse anticorps à *C. burnetii* au début de cette épidémie restent fortement séropositives au cours des deux gestations suivantes. Aucune de ces brebis n'excrète *C. burnetii* aux gestations suivantes. L'infection des brebis par *C. burnetii* peut être asymptomatique dans la plupart des cas. Ainsi, aucune des brebis séropositives observées ne présentait de signes pathologiques, que ce soit avant ou pendant l'enquête. Toutefois, dans notre station, la surveillance de la fièvre Q basée sur la sérologie a permis d'accumuler un ensemble d'informations complètes et variées en ce qui concerne l'épidémiolo-

gie de cette infection chez le mouton. L'infection verticale qui touche les nouveau-nés des mères excrétrices ou séropositives n'est pas uniforme et il n'y pas une bonne corrélation entre leur infection et l'excrétion de leur mère. Il est possible que le nombre d'infections materno-fœtales puisse être réduit par le traitement.

Dans le but d'améliorer le diagnostic de la fièvre Q, nous avons évalué la réponse immune humorale par IFI et le profil antigénique des sérums de ces brebis sur trois souches de *C. burnetii* par Western-blot en utilisant le sérum de 21 brebis infectées naturellement. Un antigène de 61 kDa et plusieurs dans la région de 30 à 15 kDa ont été révélés chez les 3 souches (CbO1 ; Cb NM ; Cb184) par le sérum des animaux infectés qui excrètent fortement la bactérie. En plus, on trouve des sérums de brebis ayant des antécédents de fièvre Q qui ne réagissent pas contre le

LPS, mais qui reconnaissent des protéines de 46 et 28 kDa. Une brebis ayant uniquement un titre anticorps contre l'antigène de *C. burnetii* en phase II, signe d'une infection récente et négative par Western-blot sur les souches Nine Mile et Cb-184 révèle ces antigènes sur la souche parentale CbO1. Les sérums des brebis ayant des signes d'infection et ne reconnaissant pas d'antigènes sur les souches Nine Mile et CB-184, réagissaient sur la souche homologue CbO1. Bien que la technique de Western-blot ne révèle pas les mêmes antigènes de *C. burnetii* sur les trois souches employées, elle donne des résultats strictement corrélés entre les trois souches. Ainsi, les antigènes de 61, 46 et 28 kDa pourraient être intéressants pour le dépistage de la fièvre Q chez le mouton.

Mots clés : *Coxiella burnetii*, fièvre Q, mouton, diagnostic, antigènes, Western-blot

# Les nouvelles équipes en Biologie

## TOURS

Parmi les 51 équipes labellisées dans le contrat 2004-2007, 26 relèvent du secteur biologie, soit en mixité avec les grands organismes (CNRS, INSERM, INRA), soit comme équipe d'accueil ou jeune équipe du Ministère.

Le secteur biologie dénombre également 6 structures transversales constituant des instituts fédératifs de recherche (IFR), des plans pluriformation (PPF) et le Centre de Ressources Biologiques.

Titre de l'équipe de l'Université de TOURS	Porteur du projet	N° équipe
Institut de Recherche sur la Biologie de l'Insecte	J. CASAS	UMR CNRS 6035
Physiologie des Cellules Cardiaques et Vasculaires	P. COSNAY	UMR CNRS 6542
Physiologie de la Reproduction et des Comportements	D. MONNIAUX	UMR CNRS INRA Haras Nationaux 6175
Immunologie Parasitaire et Vaccinologie	D. BOUT	UMR INRA 483
Laboratoire Ultrasons, Signaux et Instrumentation	F. PATAT	FRE CNRS 2448
Protéases et Vectorisation Pulmonaires	F. GAUTHIER	U INSERM 618
Dynamique et Pathologie du Développement Cérébral	D. GUILLOTEAU	U INSERM 619
Microenvironnement de l'Hématopoïèse et Cellules Souches	P. CHABORD	ESPRI INSERM EA 3855
Nutrition, Croissance et Cancer	P. BOUGNOUX	EMI U INSERM 211
Biomolécules et Biotechnologies Végétales	B. SAINT-PIERRE	EA 2106
Vieillesse et Développement Adulte	M. ISINGRINI	EA 2114
Psychobiologie des Emotions	C. BELZUNG	EA 3248
Laboratoire de Physiopathologie de la Paroi Artérielle	P. BONNET	EA 3852
Immuno-Pharmaco-Génétique des Anticorps Thérapeutiques	H. WATIER	EA 3853
Bactéries et Risque Materno-Fœtal	R. QUENTIN	EA 3854
Virus, Pseudo-Virus : Morphogénèse et antigénicité	F. BARIN	EA 3856
Synthèse et Physicochimie Organique et Thérapeutique	A. DUCHENE	EA 3857
Laboratoire d'Etude des Parasites Génétiques	Y. BIGOT	EA 3868
Cellules Dentritiques et Greffes	Y. LEBRANCHU	JE 2448
Imagerie Fonctionnelle	P. DIOT	IFR 135
Agents Transmissibles et Infectiologie	F. LANTIER	IFR 136
Analyse des Systèmes Biologiques	B. ARBEILLE	PPF
Animaleries	JL. FRESLON	PPF
Guidage Thérapeutique : Biomarqueurs et Imagerie	PH. GOUPILLE	PPF
Centre de Ressources Biologiques de Touraine	I. DESBOIS	CRB

# ORLEANS



Titre des équipes reconnues du Campus d'ORLEANS	Porteur du projet	N° équipe
Métabolisme cérébral et neuropathologies	T. HEVOR	UPRES-EA 2633 LN
Génétique et Epilepsies	B. MARTIN	UPRES-EA 2633 LN
Laboratoire de Biologie des Ligneux et des Grandes Cultures	F. DELMOTTE	UPRES-EA 1207 LBLGC
Ecophysiologie et biologie moléculaire des ligneux	F. BRIGNOLAS	UPRES-EA 1207 LBLGC
Entomologie Forestière	F. LIEUTIER	UPRES-EA 1207 LBLGC
Plantes de Grandes Cultures	D. HAGEGE	UPRES-EA 1207 LBLGC
Immunologie des infections : la tuberculose	V. QUESNIAUX	FRE 2815 IEM
Morphogénèse et embryologie moléculaire – La trisomie 21	Y. HERAULT	FRE 2815 IEM
Potentialités des cellules souches	J-P. LOUIS	FRE 2815 IEM
Un programme fédérateur de mutagenèse chimique	V. BLANQUET	FRE 2815 IEM
Modélisation moléculaire	L. MORIN-ALLORY	UMR 6005 ICOA
Chimie hétérocyclique et thérapeutique	G. GUILLAUMET	UMR 6005 ICOA
Chimie des sucres et des nucléosides	G. GUILLAUMET	UMR 6005 ICOA
Mécanismes d'interactions à diverses interfaces (solide, liquide, fluides supercritiques) – Nouvelles méthodologies d'analyses – Couplages des méthodes séparatives avec la spectrométrie de masse	M. LAFOSSE	UMR 6005 ICOA
Chiralité	M. LAFOSSE	UMR 6005 ICOA
Substances et extraits naturels à activité biologiques : extraction, purification	M. LAFOSSE	UMR 6005 ICOA
Etude de la microarchitecture osseuse	L. BENHAMOU	UNITEM INSERM
Centre de Biophysique Moléculaire	J-C. BELOEIL	UPR 4301 CBM
Dynamique des macromolécules biologiques	D. GENEST	UPR 4301 CBM
Structure, ingénierie et interaction des protéines	F. SCHOENTGEN	UPR 4301 CBM
Acides nucléiques : interaction avec les protéines, fonctions biologiques et altérations	M. SPOTHEIM-MAURIZOT	UPR 4301 CBM
Assemblages nucléo-protéiques à intérêt thérapeutique ; Expression, structure et fonction	J. PAOLETTI	UPR 4301 CBM
Complexes multifonctionnels et reconnaissance cellulaire : thérapie génique et vaccinologie	P. MIDOUX	UPR 4301 CBM
Vectorologie et trafic intracellulaire	A-C. ROCHE	UPR 4301 CBM
Composante bio-organique du pôle Orléanais Atmosphère et cosmos exobiologie	F. WESTALL	UPR 4301 CBM
Imagerie et spectroscopie biologiques	J-C. MAURIZOT	UPR 4301 CBM

# Nouvelles brèves...

## Les armes biologiques du bioterrorisme

Bien que le vaccin contre la variole ait été mis au point il y a 208 ans par Edward Jenner, le virus de la variole reste en tête des agents les plus redoutés du bioterrorisme, à tel point que les Etats-Unis ont développé en 2000 un programme permettant le stockage d'une dose de vaccin pour chacun de ses ressortissants. Parmi les autres agents les plus redoutés du bioterrorisme figure l'anthrax dont les voies d'infection multiples, cutanée, gastro intestinale et inhalée, augmentent le danger. Malheureusement, le vaccin actuel contre *B. anthracis* nécessite une longue période d'incubation et n'est pas dépourvu d'effets secondaires. Mais, comme indiqué ci-après, bien d'autres agents infectieux figurent également au tableau des armes biologiques du bioterrorisme.

Les retombées économiques de cette menace n'ont pas échappé aux grandes firmes pharmaceutiques qui s'emploient à développer de nouveaux vaccins contre ces agents infectieux.

## Les agents des maladies du bioterrorisme

### Catégorie A

- Variole
- Anthrax
- Toxine botulinique
- Peste

### Tularémie

- Fièvres hémorragiques (Ebola, Marburg)
- Arenavirus (Lassa, Junin)

### Catégorie B

- Brucellose
- Fièvre Q
- Alphavirus
- Toxine de *Clostridium perfringens*
- Ricine
- Enterotoxine B du staphylocoque
- Salmonelle
- Choléra
- E. coli 0157 :H7
- Cryptosporidiose

### Shigellose

### Catégorie C

- Virus nipah
- Hantavirus
- Fièvre jaune
- Tuberculose souche multi résistante

## Un nouveau commissaire européen pour la recherche

Pour succéder au commissaire Philippe Busquin, le slovène Janez Potocnik a été nommé commissaire européen pour la recherche dans la nouvelle Commission européenne. Agé de 46 ans, il est docteur en économie et était, depuis 2002, ministre des Affaires européennes dans son pays d'origine.

## Tours : l'Inserm et les jeunes

Une nouvelle Antenne Inserm jeunes est en train de se mettre en place à Tours, au Lycée Notre Dame La Riche, avec François Tranquart, Inserm U 619, pour conseiller scientifique.



## ACTIONS MARIE CURIE.

La Commission européenne vient de publier huit appels d'offres au titre des actions Marie Curie en faveur de la mobilité des chercheurs du 6ème PCRD.

En voici le détail:

- Bourses Marie Curie intra-européennes: Budget: 65 millions d'euros; date de clôture: 16 février 2005;
- Bourses internationales Marie Curie sortantes: Budget: 20 millions d'euros; date de clôture: 19 janvier 2005;
- Bourses internationales Marie Curie entrantes: Budget: 20 millions d'euros; date de clôture: 19 janvier 2005;
- Primes d'excellence Marie Curie: Budget: 40 millions d'euros; date de clôture: 16 février 2005;
- Prix d'excellence Marie Curie: Budget: 250 000 euros; date de clôture: 16 février 2005;
- Chaires Marie Curie: Budget: huit millions d'euros; date de clôture: 16 février 2005;
- Primes européennes de réintégration Marie Curie: Budget: dix millions d'euros en 2005, 13 millions d'euros en 2006; dates de clôture: 19 janvier 2005; 19 avril 2005; 19 juillet 2005; 19 octobre 2005; 19 janvier 2006; 19 avril 2006; 19 juillet 2006.
- Primes internationales de réintégration Marie Curie: Budget: dix millions d'euros pour 2005, 13 millions d'euros pour 2006; dates de clôture: 19 janvier 2005; 19 avril 2005; 19 juillet 2005; 19 octobre 2005; 19 janvier 2006; 19 avril 2006; 19 juillet 2006.

*Pour lire les appels dans leur intégralité:*

<http://fp6.cordis.lu/>

## HOT LUTTE BIOLOGIQUE

Les agriculteurs néerlandais envisagent d'épandre du Tabasco pour protéger des lapins et autres rongeurs nuisibles leurs champs de laitues, de blé et de carottes. La fameuse sauce piquante est insupportable aux rongeurs et les incite à détalier, a expliqué un porte-parole d'une coopérative agricole locale.

La société protectrice des animaux néerlandaise est satisfaite de cette solution et ne s'inquiète pas du fait que les lapins auront peut-être la langue en feu.

"Les mesures préventives correspondent exactement à ce que nous souhaitons. C'est mieux que d'aller dans un champ avec un fusil", a assuré le porte-parole de l'association.

Les agriculteurs vont maintenant essayer de faire reconnaître le Tabasco comme pesticide officiel pour pouvoir l'utiliser à grande échelle. Au moins cinq bouteilles petit format de Tabasco sont nécessaires pour traiter un hectare.

Le Tabasco ne résiste pas à une bonne averse, mais il n'est vaporisé que dans les premières phases de croissance des cultures pour ne laisser aucun goût sur les légumes !



# Thèses soutenues

Dans le domaine des « Sciences de la vie et de la santé »

## Université d'Orléans

23 juin 2004

**Carine BASSENE**

«Conception, Synthèse et Evaluation Pharmacologique de Nouveaux Ligands des PPARs (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors)»

Directeur de thèse: G. GUILLAUMET

\*\*\*

25 juin 2004

**Eric ARNOULT**

«Modélisation et simulation numérique d'oligomères du MM 2.1.2 : contribution à l'analyse de ses propriétés d'agrégation»

Directeur de thèse: L. Morin-Allory

\*\*\*

le 28 juin 2004

**David BURET**

«Etude pharmaceutique et analytique d'un principe actif anti-convulsivant: l'Avizafone»

Directeurs de thèse: M. LA-FOSSE et P. CLAIR

\*\*\*

7 septembre 2004

**Walter PINOTEAU**

«La STEROÏDE SULFATASE: Localisation cérébrale lors du développement post-natal. Détermination cellulaire de son expression. Implications comportementales liées à son inhibition par le COUMATE»

Directeurs de thèse: B. RYFFEL et S. MORTAUD

\*\*\*

2 septembre 2004

**Saïd EL KAZZOULI**

«Synthèse de divers hétérocycles sur support polymère à partir d'un

synthon commun. Elaboration et évaluation pharmacologique de ligands mélatoninergiques à structure imidazo[1,2-a]pyridinique.»

Directeurs de thèse: G. GUILLAUMET, A. Mouaddib et S. Berteina-Raboin

\*\*\*

30 septembre 2004

**Erwann VIEU**

«Dissection du mécanisme de terminaison/antiterminaison au niveau du terminateur tR1 du phage lambda : application à l'étude des complexes ARN-protéine *in vivo*.»

Directeurs de thèse: R. RAHMOUNI

\*\*\*

## Université de Tours

17 juin 2004

**Bruno JALOUX**

« La discrimination interspécifique par *Eupelmus vuilleti* (*hymenoptera eupemidae*) des hôtes parasités par *Dinarmus basalis* (*hymenoptera pteromalidae*). »

Directeur de thèse : J-P Monge

\*\*\*

18 juin 2004

**Christelle BREQUE**

« Stockage prolongé des spermatozoïdes chez la poule : rôle des glandes utéro-vaginales dans le maintien de la viabilité et du pouvoir fécondant. »

Directeur de thèse : Jean-Pierre Brillard

\*\*\*

29 juin 2004

**Yan THOMAS**

« Spéciation sympatrique et éco

logique dans les populations de la pyrale du maïs, *Ostrinia ubilalis* Hübner. »

Directeur de thèse : Georges Périquet

\*\*\*

30 juin 2004

**Stéphanie POTHION**

« Déficiences comportementales liées au stress chronique léger imprévisible chez différentes lignées de souris adultes et âgées. »

Directeur de thèse : Catherine Belzung

\*\*\*

2 juillet 2004

**Christine BRIANT**

« Stimulation ovarienne chez la ponette welsh en vue de la production d'embryons - Limites physiologiques et techniques. »

Directeur de thèse : Michel Blanc

\*\*\*

2 juillet 2004

**Emmanuella DI SCALA**

« Implication du récepteur 5HT4 cardiaque humain dans la fibrillation auriculaire : rôle d'auto-anticorps dirigés contre ce récepteur ? »

Directeur de thèse : Pierre Cosnay

\*\*\*

22 juillet 2004

**Mathieu DUBERNET**

« Synthèse d'hétérocycles azotes et oxygènes comme inhibiteurs de chymase humaine et, à visée anti-diabétique. »

Directeur de thèse : Marie-Claude Viaud-Massuard

\*\*\*

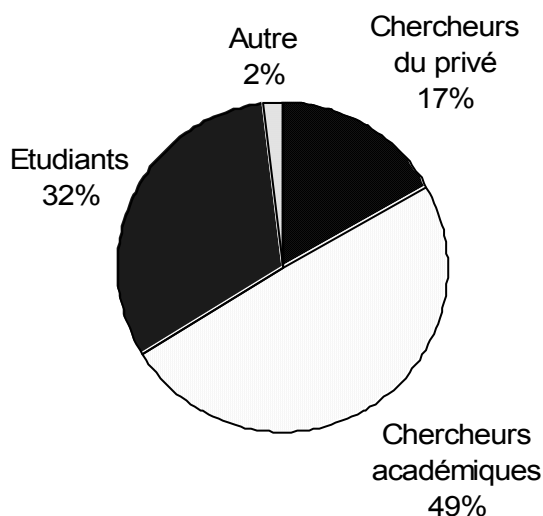
<p>13 septembre 2004  <b>Marina TCHOPOVA IZ-VOLSKAIA</b>  « Rôle potentiel des cachétolamines dans la différenciation et la migration des neurones à GnRH chez les fœtus de rats et de moutons. »  Directeur de thèse : Yves Tillet</p> <p style="text-align: center;">***</p> <p>1<sup>er</sup> octobre 2004  <b>Sébastien DALL'OZZO</b>  « Rôle des cellules tueuses naturelles dans le mécanisme d'action du rituximab : influence du polymorphisme de FCGR3A sur la réponse cytotoxique et étude de la réponse cytokinique. »  Directeur de thèse : Gilles Thibault</p> <p style="text-align: center;">***</p> <p>7 octobre 2004  <b>Charlotte LECUREUIL</b>  « Rôle de la transferrine dans la fonction testiculaire et son contrôle par les gonadotropines. »  Directeur de thèse : Iorian Guillou</p> <p style="text-align: center;">***</p>	<p>7 octobre 2004  <b>Virginie MAILLARD</b>  « Acides gras polyinsaturés, caroténoïdes, vitamine E et cancer du sein. »  Approches épidémiologique et expérimentale. »  Directeur de thèse : Philippe Bougnoux</p> <p style="text-align: center;">***</p> <p>8 octobre 2004  <b>Benoît DOUBLET</b>  « Caractérisation des éléments génétiques mobiles du gène de résistance au florfenicol floR chez <i>Salmonella enterica</i> et <i>Escherichia coli</i>. »  Directeur de thèse : Axel Cloeckert</p> <p style="text-align: center;">***</p> <p>18 octobre 2004  <b>Laurent GALINEAU</b>  « Etude de l'effet de l'administration chronique de substances psychoactives durant la gestation sur la maturation des systèmes monoaminergiques centraux chez le rat. »</p>	<p>Directeur de thèse : Sylvie Chalon</p> <p style="text-align: center;">***</p> <p>19 octobre 2004  <b>Stéphanie COUBARD</b>  « Contribution à l'étude du mode d'action de composés sérotoninergiques dans l'anxiolyse par microperfusion intracérébrale chez la souris : rôle des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> pré et postsynaptiques. »  Directeur de thèse : Catherine Belzung</p> <p style="text-align: center;">***</p> <p>21 octobre 2004  <b>Sylvie BAUCHERON</b>  « Le système d'efflux AcrAB-TolC chez <i>Salmonella enterica</i> : rôle dans la résistance multiple aux agents antimicrobiens et dans la colonisation <i>in vivo</i>. »  Directeur de thèse : Axel Cloeckert</p> <p style="text-align: center;">***</p>
---	---	--



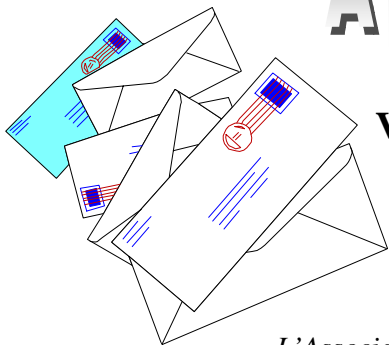
## 17<sup>ème</sup> Colloque Biotechnocentre Novembre 2004 au Domaine de Fondjouan

### Quelques Chiffres

- 100 participants
- 52 posters
- 208 auteurs
- 13 intervenants



# Appel à Cotisation



**Vous voulez continuer d'être informé...ENGAGEZ-VOUS !**

*L'Association Biotechnocentre est l'Association de tous les chercheurs des Sciences de la Vie et de la Santé de la Région Centre, du secteur public comme du secteur privé.*

## **L'Association a pour objectifs de :**

- favoriser les échanges, notamment dans le domaine des biotechnologies, entre les différents secteurs : Universités, INRA, Centres de recherche industriels.
- aider à la formation, notamment des jeunes chercheurs, en organisant les Colloques de Seillac.
- informer spécialistes et public de ce qui se fait dans ce domaine en Région Centre.
- promouvoir la recherche dans le domaine des Sciences de la Vie en favorisant les travaux interdisciplinaires et les collaborations et en finançant des programmes de recherche.

*Merci de bien vouloir soutenir **Biotechnocentre** dans son action en réglant dès maintenant votre cotisation 2004*

*Dupliquez ce document et faites-le remplir autour de vous, au sein de vos équipes*

Nom du demandeur : (M., Mme, Mlle):

Prénoms :

Titres universitaires et scientifiques ou profession :

Adresse professionnelle:

Tél :

Fax :

mél :

Veillez trouver ci-joint ma cotisation pour l'année 2004 :

- 30 € membres actifs (chercheurs, enseignants, industriels)
- 20 € étudiants (hors HDR)

Par chèque bancaire ou CCP à l'ordre de Biotechnocentre

(Un reçu, donnant droit à une réduction fiscale, vous sera adressé)

Signature du demandeur:

**À renvoyer avec votre chèque à Christian Breton**  
UAGPF-INRA Orléans, BP 20619 Ardon - 45 166 Olivet  
Tél : 02.38.41.78.71 - Fax : 02.38.41.78.79  
Christian.breton@orléans.inra.fr