



- **Éditorial de Catherine Beaumont, présidente du centre INRA régional**
- **Programme du 31<sup>e</sup> colloque**
- **Spécificités régionales**
  - Journée thématique du 22 juin 2018  
« BIG-DATA en Sciences de la Vie et de la Santé : Evolution ou Révolution ? »
  - Résultats de l'appel à projets de recherche d'intérêt régional 2018
- **Laboratoires en Région Centre-Val de Loire**
  - INSERM U1246 - SPHERE « MethodS in Patient-centered outcomes and HHealth ResEarch »
  - INRA UR0633 - URZF « Unité de Recherches de Zoologie Forestière »
- **Biotechnologies en Région**
  - Agro-Bio, l'expertise Anticorps en région Centre-Val de Loire
  - Locaux pour les Biotechnologies à vendre ou à louer sur Orléans
- **Brèves biotechnologiques**
  - Un partenariat stratégique entre Servier et ImmunoQure AG
  - Comment le système immunitaire du nouveau-né apprend-il à tolérer les bactéries de son intestin
  - 21<sup>e</sup> congrès du Groupe Français des Peptides et Protéines (GFPP)
  - Bio-impression 4D de tissus hépatiques : partenariat Servier-Poietis
  - Production à l'échelle industrielle de cellules souches humaines à usage thérapeutique

## SOMMAIRE

### Ont collaboré à la rédaction de cette lettre :

Christian Andres ; Marie-Anne Auger-Rozenberg ; Sylvie Augustin ; Catherine Beaumont ; Hélène Bénédicti ; Marc Bertrand ; Franck Brignolas ; Norbert Bromet ; Bertrand Castaing ; Jean-Claude Chénieux ; Jean-Louis Dacheux ; Catherine Dagorn-Scaviner ; Francis Gauthier ; Bruno Giraudeau ; Nathalie Guivarc'h ; Stéphanie Harvel ; Clémence Laurans ; Fabienne Margot ; Michel Monsigny ; Jérôme Rousselet ; Henri Salmon ; Véronique Sébille ; Catherine Taragnat ; Marie-Claude Viaud-Massuard.

Président : Christian Andres - Responsable éditorial : Bertrand Castaing

Secrétariat : Nathalie Riche



## Éditorial de Catherine Beaumont, présidente du centre INRA régional

Chers collègues et amis,

Le terme d'écosystème de la recherche s'impose actuellement car nous savons que les travaux de recherche ne peuvent aboutir sans collaborations entre équipes de disciplines et d'organismes différents.

Dans ce contexte, Biotechnocentre favorise précisément le développement d'échanges, formels ou non, de chercheurs autour de présentations de haut niveau et lors de moments conviviaux.

Au colloque annuel, les organisateurs de Biotechnocentre ont ajouté plus récemment des journées thématiques, plus ciblées sur un sujet d'actualité. Celles-ci facilitent l'appropriation des nouvelles thématiques et leurs développements en région Centre-Val de Loire, apportant une animation complémentaire.

Nous sommes tous attachés aux liens forts qui existent entre recherche et enseignement supérieur. Permettre à des doctorants de présenter leurs travaux, de suivre des conférences passionnantes et de partager leurs impressions et questionnements avec d'autres chercheurs est aussi une des avancées permises par Biotechnocentre et les écoles doctorales. Elle est à saluer car elle renforce cet écosystème régional en intégrant cette dimension supplémentaire de l'enseignement.

L'innovation fait aussi partie, selon les expressions à la mode, de l'ADN de Biotechnocentre. Inviter des chercheurs d'entreprises privées apporte une ouverture supplémentaire. Cela permet également de sensibiliser les doctorants à des sujets et des voies qu'ils n'auraient peut-être pas envisagés spontanément. Cette démarche s'appuie aussi sur les grands projets Ambition Recherche Développement 2020 (ARD2020) financé par le Conseil régional ; plusieurs présentations de ce colloque ont bénéficié ainsi du programme ARD2020 Biomédicament et/ou de l'appui du Conseil régional et des acteurs locaux en faveur de la création et de l'accueil de start-ups.

Biotechnocentre rassemble ainsi des chercheurs d'établissements d'enseignement supérieur, d'organismes de recherche ou d'établissements privés. La majorité des exposés présentent des résultats obtenus grâce à de larges réseaux de collaborations. Cette diversité est source de créativité. Elle montre tout l'intérêt et la force de l'ouverture vers d'autres équipes, d'autres établissements, d'autres régions, pays et continents.

Mais au-delà d'un écosystème, la recherche est aussi un travail d'équipe et le fruit d'une réflexion collective. Voir tous ceux qui se mobilisent pour la réussite de Biotechnocentre est un très bel exemple à saluer et à suivre.

**Catherine BEAUMONT**

INRA

Présidente de Centre

Déléguée régionale pour la Région Centre-Val de Loire

Centre de Recherche Val de Loire

[presidence.valde Loire@inra.fr](mailto:presidence.valde Loire@inra.fr)



Les Biosciences en région Centre-Val de Loire  
**Programme du 31<sup>e</sup> Colloque de Biotechnocentre**  
 Domaine de Seillac (Loir & Cher)

**JEUDI 11 Octobre 2018**

8h30  
 9h00 - 9h30

Accueil des participants

**OUVERTURE DU COLLOQUE - Session académique**

Christian ANDRES, Président de Biotechnocentre  
 Présidents ou Vice-présidents des Universités d'Orléans et de Tours  
Anne BESNIER, Vice-Présidente déléguée à l'enseignement supérieur et à la recherche du Conseil Régional Centre-Val de Loire

Modérateurs : Agnès DELMAS et Marie-Claude VIAUD  
Jean Alain FEHRENTZ, IBMM, CNRS, Université de Montpellier

**SESSION 1**

9h30 - 10h10

**Les ligands du récepteur de la ghréline : de la pailleasse au médicament**

10h10 - 10h40

Massimiliano BELTRAMO, UMR PRC INRA CVDL

10h40 - 11h10

**Projet Région : Développement d'analogues de la kisspeptine pour la maîtrise de la reproduction en élevage**  
Benoit-Jules YOUBICIER-SIMO, Atlanpôle Biothérapies  
**Offre de services du pôle de compétitivité Atlanpôle Biotherapies aux entreprises pour l'ingénierie de projets collaboratifs d'innovation : principaux outils de financement de la R&D**

11h10 - 11h30

**PAUSE CAFE**  
 Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549 - Modérateurs : Sophie TESSEREAU et Franck SUZENET

**SESSION 2**

11h 30 - 11h45

Kevin BILLET (Filière A), EA 2106 Université de Tours  
**Field-metabolomics of Vitis vinifera L. stems provides new insights for genotype discrimination and polyphenol metabolism structuring**

11h45 - 12h00

Auréli DROUIN (Filière B), Inserm U1259 Morphogénèse et antigénicité du VIH et des virus des Hépatites  
**Etude de la capacité d'échappement de la glycoprotéine d'enveloppe du VIH-1 à la restriction médiée par les protéines IFITM**  
Florence ABDALLAH (Filière C), CBM - CNRS Orléans  
**Rôle du miR-21-3p dans l'hyperprolifération kératinocytaire induite par l'IL-22 dans le cadre du psoriasis**

12h00 - 12h15

**PHOTO DU GROUPE & REPAS**

12h15 - 14h00

Modérateur : Henri SALMON

**SESSION 3**

14h00 - 14h40

Axel DECOURTYE, ITSAP, institut de l'abeille  
**Approche écotoxicologique pour résoudre l'énigme de la disparition des butineuses chez l'abeille domestique**

**SESSION 4**

14h40 - 14h55

Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549 - Modérateurs : Sébastien ROGER et Isabelle VIRLOGEUX-PAYANT

14h55 - 15h10

Francesco DE PASCALI (Filière D), UMR85-PRC/BIOS-ER5, INRA CVDL  
**Modulation of FSH receptor- and GPR54 signalling with conjugated nanobodies**

15h10 - 15h25

Sanaa BEN DJEEMA (Filière E), EA6295 Nanomédicaments et Nanosondes  
**Trafic et devenir intracellulaire de siRNA nanovectorisés sur un modèle de cancer du sein triple négatif**  
Marlène LEFEBVRE (Filière C), INRA UMR 0588 INRA-ONF BioForA/Equipe COR INRA CVDL  
**Réponses adaptatives des semis de peuplier noir face au changement climatique**

15h25 - 15h55

**ASSEMBLEE GENERALE**  
**PAUSE CAFE**

15h55 - 16h15

Modérateur : Bertrand CASTAING

**SESSION 5**

16h15 - 16h55

Patrizia PATERLINI-BRECHOT, Université Paris Descartes  
**ISET : Nouvelle approche pour le suivi et le diagnostic précoce des cancers invasifs**

17h00 - 17h30

Christian BRETON, UMR BioForA, INRA-ONF, INRA VDL Orléans  
**Projet région : Valorisation cosmétique d'extraits de bois de Robinier**

17h30 - 18h00

Jérôme BECKER, UMR PRC INRA CVDL  
**Nouvelles approches pharmacologiques pour soulager les troubles autistiques dans des modèles précliniques de la pathologie**

18h00 - 19h30

**Session POSTER**

19h30 - 20h00

**Apéritif**

20h00

**Repas et Soirée Biotechnocentre**



Les Biosciences en région Centre-Val de Loire  
**Programme du 31<sup>e</sup> Colloque de Biotechnocentre**  
 Domaine de Seillac (Loir & Cher)

**VENDREDI 12 Octobre 2018**

**SESSION 6**

9h00 - 09h40

Modérateur : **Nathalie GUIVARC'H**

**Bruno BUJOLI**, Chimie et Interdisciplinarité : Synthèse Analyse Modélisation UMR 6230 CNRS-Université de Nantes

Nouveaux ciments à base de phosphates de calcium, pour la chirurgie de reconstruction osseuse

**SESSION 7**

9h40 - 9h55

Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549 - Modérateurs : **Emilie ALLARD-VANNIER et Thierry MOREAU**

**Delphine FONTAINE** (Filière A), UMR INSERM 1069 « Nutrition, Croissance et Cancer »

Régulation du canal SK3 par les éther-lipides endogènes dans des cellules de cancer du sein

9h55 - 10h10

**Julien MAMBU** (Filière B), ISP, INRA, Université François Rabelais de Tours, UMR 1282

L'invasine Rck de Salmonella Typhimurium module le cycle cellulaire de l'hôte pour faciliter l'infection

10h10 - 10h25

**Colin BOURNEZ** (Filière C), ICOA UMR7311, équipe SB&C

D'un réseau de fragments 3D à la conception de nouveaux inhibiteurs de kinases

**10h25-10h55**

**PAUSE CAFE**

Modérateur : **Catherine TARAGNAT**

**SESSION 8**

10h55 - 11h25

**Astrid MUSNIER**, MabSilico

MABSilico: in silico methods for antibody development

**SESSION 9**

11h25 - 11h40

Présentations de l'Ecole Doctorale SSBCV 549 - Modérateurs : **Florian GUILLOU et Christelle SUPPO**

**Anthony MATHIRON** (Filière D), IRBI/Equipe ESORE

Je ne suis pas d'humeur ! Effet de l'hormone juvénile sur le statut reproducteur et l'agressivité chez les femelles d'une guêpe parasitoïde

11h40 - 11h55

**Justyna JASZCZYK** (Filière C), ICOA

Tunable approach to the synthesis of iminosugar-C-glycosides through the application of the Stille cross-coupling

11h55- 12h10

**Marion ROCHET** (Filière D), U1253 iBrain, Equipe 1 Psychiatrie neurofonctionnelle

Perception émotionnelle et sensorielle et symptômes dépressifs, quels liens ?

**12h10 - 14h00**

**REPAS**

Modérateur : **Jean-Louis DACHEUX**

**SESSION 10**

14h00 - 14h30

**Yann LOCATELLI**, MNHN, réserve de la Haute Touche

Projet Région : Influences de l'hybridation entre le cerf sika et élaphe (C.n.nippon x C.e.scoticus) sur l'endocrinologie de la gestation et la mise en place de la relation mère-jeune

15h00 - 15h30

**Bruno TILLIER**, Synthelabo

Systèmes d'expression « cell-free » : de nouvelles possibilités pour la production de protéines

15h30 - 16h10

**Hélène ROGNIAUX**, INRA Nantes

Imagerie par spectrométrie de masse en science des plantes et des aliments. Une perspective en 3D

16h15

**REMISE DES PRIX et CLOTURE**

## « BIG-DATA en Sciences de la Vie et de la Santé : Évolution ou Révolution ? »

*BioTechnoCentre, labellisé « Réseau Thématique de Recherche » par la région Centre-Val de Loire, rassemblant les acteurs académiques et industriels dans les domaines de la biologie, de la santé et de la chimie du vivant, pérennise une nouvelle formule de rencontre inaugurée en 2015 en animant la quatrième journée thématique.*

La 4<sup>e</sup> journée thématique intitulée « **BIG-DATA en Sciences de la Vie et de la Santé : Evolution ou Révolution** » s'est déroulée sur les rives du Loiret au restaurant Le Madagascar, à Olivet (45) le 22 juin de cette année. Christian Andres, Président de Biotechnocentre, a accueilli à 8h50 les 80 participants, enseignants chercheurs, techniciens, universitaires ou industriels, doctorants et étudiants.

La protection juridique des bases de données et plus spécifiquement des biobanques et des données associées a été soulevée et discutée en introduction par **François-Xavier Testu** (agrégé des Facultés de droit, avocat au barreau de Paris et Professeur de droit à l'Université de Tours). Les différentes questions de formation des « Data scientists » au monde du numérique et en particulier les initiatives orléanaises mises en place au travers du projet ICON (Institut Convergence Orléans Numérique) et de l'Ecole Universitaire de Recherche Orléans Numérique (GSON) ont été présentées par **Stéphane Cordier** (Professeur en Mathématique à l'Université d'Orléans). Les techniques d'intelligence artificielle au service de la biologie systémique ont été présentées par **Anne Poupon** (Directeur de recherche CNRS, Inra CVDL) sur les Récepteurs couplés aux protéines G et leur régulation par les bêta arrestines. Le virage du numérique pour le traitement des données massives dans le secteur de la santé a été illustré par plusieurs conférenciers : **Marie de Teyrac** (MCU-PH, Université de Rennes) a présenté un exemple d'intégration de données génomiques et cliniques massives en santé pour tenter d'élucider la génétique complexe des anomalies du développement du système nerveux central, illustré par l'holoprosencéphalie. **Pierre Antoine Gourraud** (PU-PH, Université de Nantes) a présenté l'outil MS Bioscreen qui vise à contribuer à une meilleure gestion d'une maladie chronique complexe telle que la sclérose en plaques et pour une médecine personnalisée. L'exploitation de données *in silico* pour étudier l'évolution des espèces à travers celle de leur génome est un des aspects des Big-Data qui a été exposé par **Philippe Monget** (Directeur de recherche, INRA CVDL). Les procédures d'acquisition et de traitement de larges données génomiques pour des applications biologiques présentées par

**Journée thématique Biotechnocentre**  
**BIO TECHNO CENTRE** **Vendredi 22 Juin 2018**  
 9h-17h (accueil à partir de 8h30)  
 Restaurant « Le Madagascar »  
 315 Rue Reine Blanche, 45160 Olivet

**BIG-DATA en Sciences de la Vie et de la Santé**  
**Evolution ou Révolution ?**

Ce que nous croyons comprendre...  
 Data  
 ...et le reste...

Inscription gratuite  
 par Email à l'adresse : [christian.andres@univ-tours.fr](mailto:christian.andres@univ-tours.fr)  
 (dans la limite des 75 places disponibles)  
 Programme sur <http://www.biotechnocentre.fr/>

Centre-Val de Loire  
[www.regioncentre-valdeloire.fr](http://www.regioncentre-valdeloire.fr)

**Thomas Dugé de Bernonville** (MCU, Université de Tours) ont complété ce panorama. D'autres aspects des Big-Data concernant la protection des données et les perspectives en agronomie ont été présentés par nos collègues du secteur privé : **Olivier Breil-lacq** et **Yohann Nedelec** (Methodomics, Nantes) mettent en place la création d'avatars pour la protection des données individuelles des patients permettant de les mettre à la portée de tous et en toute sécurité ; **Théophile Lohier** (CybeleTech) a présenté les perspectives des Big-Data en agronomie (utilisation des données satellites ou acquises avec des drones, prédictions de rendements en temps réel). Les nombreuses questions et échanges au cours de cette journée ont montré l'intérêt du public présent pour cette thématique. Biotechnocentre remercie l'ensemble des personnes ayant permis l'organisation de cette journée et, tout particulièrement, les conférencières et conférenciers qui ont accepté de l'animer. Cette journée **accessible gratuitement** a été rendue possible par un financement de la Région Centre-Val de Loire que nous remercions vivement.



Instantanés de la journée

## Point sur la campagne d'appel à projets de recherche d'intérêt régional 2018 (APR IR 2018)

L'Appel à Projets de Recherche d'Intérêt Régional 2018 (APR IR 2018) a été lancé en octobre 2017 et clôturé le 11 décembre 2017.

Cette campagne d'appel à projets au titre de l'année 2018 concernait uniquement des sujets de recherche « d'intérêt régional », soit en articulation avec les politiques régionales. La liste de ces sujets figurait en annexe du cahier des charges de cet APR IR 2018.

L'appel à projets a été lancé selon une procédure en deux temps :

- sur la base d'un premier dossier simplifié, détaillant particulièrement l'impact socio-économique et environnemental, un certain nombre de projets a été présélectionné par les directions concernées au sein de la Région au vu de leur intérêt régional,
- les projets présélectionnés ont été complétés par leur porteur et ces dossiers complets ont été adressés à des experts scientifiques extérieurs à la Région pour la seconde étape de sélection.

Ce sont les projets ayant fait l'objet d'une expertise scientifique favorable qui ont été retenus de façon définitive pour bénéficier d'un financement de la Région.



À l'issue de cet Appel à Projets de Recherche d'Intérêt Régional (APR IR 2018) la Région avait reçu **80 projets** (formulaires simplifiés). Après la première phase d'instruction, 29 projets ont été présélectionnés et 28 ont fait l'objet d'expertises scientifiques car un des porteurs de projets n'a pas donné suite. 21 projets ont été retenus pour le vote des subventions en Commission Permanente de juillet pour un montant total de subvention de 4 249 000 €.

**En juillet, 10 projets sur la thématique « Sciences du vivant » ont été retenus pour un montant total de 1 997 000 €, 2 autres projets sont toujours en cours d'expertise.**

**Catherine Dagorn-Scaviner**

Acronyme	Titre du projet	Nom du Porteur de Projet	Unité de recherche	Etablissement bénéficiaire	Partenaires non-académiques	Durée en mois	Coût complet du projet en K€ HT	Subvention attribuée en K€
<b>CANOPEE</b>	Biodiversité des insectes des canopées de chênes dépeissants	Aurélien SALLE	Laboratoire de Biologie des Ligneux et des Grandes Cultures (LBGC)	UORLEANS	*Museum d'Orléans pour la Biodiversité et l'Environnement (MOBE) (45) *Coordination Entomologique de la Région Centre pour l'Organisation de Projets d'Etudes (CERCOPE) (45) *Entomologie Tourangelle et Ligérienne (ETL) (37) Indre Nature (36) *Centre Sciences (45) *Office National des Forêts (ONF) (45)	36	626	200
<b>FLU-MET</b>	Thérapie métabolique de l'infection grippale	Mustapha SI-TAHAR	Centre d'étude des Pathologies Respiratoires (CEPR) (UMR Univ Tours-Inserm)	UTOURS	* Laboratoires Chemineau (37)	36	424	197
<b>Hapoferti</b>	Obésité et infertilité : Liens avec deux familles de perturbateurs endocriniens	Joëlle DUPONT	Physiologie de la reproduction et des Comportements (PRC) (UMR INRA-CNRS Univ Tours)	INRA	* AGROBIO (45) * Laboratoire d'Anatomie Pathologique Vétérinaire (LAPV) (41) * Pôle Santé Léonard de Vinci (Clinique) (37) * Lig'Air (45) * Institut Sélection Animale (ISA) (45)	36	528	200
<b>LIPICabs</b>	Développement de protéoliposomes pour l'étude de canaux ioniques et le criblage d'anticorps	Marie POTIER-CARTEREAU	"Nutrition, Croissance et Cancer (NCC) (UMR Univ Tours-Inserm)"	UTOURS	* SYNTHELIS (38 et 37)	36	365	200
<b>METACAN</b>	Molécules ciblant les canaux ioniques pour un développement d'antimétabolites	Sylvain ROUTIER	Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) (UMR Univ Orléans-CNRS)	UORLEANS	* Centre Recherches Biologiques (CERB) (18)	36	419	200
<b>MIMOSA</b>	Mécanismes d'interactions Insectes Microorganismes: une Opportunité pour la Sécurité Alimentaire	David GIRON	"Institut de recherche sur la Biologie de l'Insecte (IBBI) (UMR Univ Tours-CNRS)"	CNRS	* AXEREA (45) * Biomimetic (884) * VINOPOLE et Institut de la Vigne et du Vin (37) * Arbocentre (45) * Pâtisserie KREMER (36)	36	491	200
<b>NeuroMabster</b>	Identification de nanobodies modulateurs du récepteur 5HT7 pour le traitement de maladies du SNC	Séverine MORISSET-LOPEZ	Centre de Biophysique Moléculaire (CBM)	CNRS	* MABILICO (37)	36	659	200
<b>NOVATOR</b>	Synthèse et étude de l'activité biologique d'analogues trifluorométhoxylés du tamoxifène	Jérôme THIBONNET	Synthèse et isolement de Molécules BioActives (SIMBA)	UTOURS	* Origapham (45)	24	273	200
<b>Stop-addict</b>	Conception de nouveaux antagonistes des récepteurs alpha1b et 5-HT2A contre l'addiction	Marie-Aude HIEBEL	"Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) (UMR Univ Orléans-CNRS)"	UORLEANS	* Kinnov Thérapeutics (KT) (45)	24	323	200
<b>Volailles</b>	Valorisation de l'Origine, Liens entre Acteurs, identités Locales, Evolutions du Secteur avicole	Michel DUCLOS	Biologie des Oiseaux et Aviculture (BOA)	INRA	* Institut Européen d'Histoire et des Cultures de l'Alimentation (IEHCA) (37) * Union pour les Ressources Génétiques du Centre (URGC) (36) * Syndicat des Sélectionneurs Avicoles et Aquacoles Français (SYSAAF) (37) * Institut Technique AVICOLE (ITAVI) (37) * Comité Régional Interprofessionnel de l'AVICULTURE (CRIAIV) (41) * Syndicat des volailles fermières de l'Orléanais (SVO) (41)	36	443	200

## UMR Inserm 1246 – SPHERE

### « methodS in Patients-centered outcomes and HEalth ResEarch »



L'UMR INSERM 1246 *methodS in Patient-centered outcomes and HEalth ResEarch* (SPHERE) a été créée au 1er janvier 2017. Cette unité mono-équipe a une triple tutelle : les universités de Nantes et de Tours, ainsi que l'INSERM. La direction en est assurée par le Pr Véronique Sébille (PU-PH de Biostatistique – UFR de Pharmacie – Université de Nantes) et une co-direction tourangelle est assurée par le Pr Bruno Giraudeau (PU-PH de Biostatistique – UFR de Pharmacie – Université de Tours). Cette unité est donc bi-site, basée dans les locaux de l'IRS2 pour sa partie nantaise et dans ceux du CHRU de Tours pour sa partie tourangelle. Elle compte à ce jour 18 enseignants chercheurs, 5 praticiens hospitaliers, 8 ingénieurs de recherche ou postdoctorants, 5 ingénieurs d'études, 16 doctorants et 3 personnels administratifs à temps partiel. Cette unité se veut résolument multi-disciplinaire, associant ainsi des chercheurs issus de la biostatistique, de l'économie de la santé, de l'épidémiologie, de la psychologie, de la pharmacologie, ainsi que des cliniciens ayant une appétence et des compétences en méthodologie de la recherche clinique et en épidémiologie. Le mot clé qui résume le projet scientifique de SPHERE est en effet le mot « méthodes ». Les membres de SPHERE aspirent à développer, évaluer, puis implémenter des méthodes dans le domaine de la recherche clinique et de l'épidémiologie. Les liens avec les deux CHUs de Nantes et de Tours sont par essence étroits, tant du fait de la thématique de recherche que du fait que nombre des membres de SPHERE ont une activité hospitalière.



Les facteurs psychologiques, culturels, comportementaux, environnementaux et économiques sont reconnus comme pouvant influencer la santé et le devenir des patients. Cependant, en recherche clinique comme en épidémiologie, la prise en compte de ces « circonstances individuelles uniques » demeure un défi. Les chercheurs, les médecins et les décideurs sont en effet souvent confrontés à des problèmes pour la mesure et l'interprétation du vécu des patients, de leur adaptation à la maladie, de leurs relations à leur environnement, de leurs préférences et ressenti, et de l'impact qu'a la perception de leur maladie sur leur pronostic. SPHERE vise à promouvoir la recherche méthodologique centrée sur le patient et à renforcer l'apport des données rapportées par les patients eux-mêmes dans l'aide à la décision médicale et l'évaluation des prises en charge. Le projet s'inscrit dans 3 axes en forte interaction.

#### 1. Mesurer et interpréter la perception et le vécu du patient

Mieux appréhender le vécu des patients atteints de maladies aiguës ou chroniques grâce à l'évaluation de la qualité de vie (QdV), de la fatigue ou de l'anxiété est de plus en plus jugé indispensable pour évaluer les conséquences des traitements et des prises en charge et prévenir la survenue de certains troubles (anxieux, dépressifs...). Des mesures de santé perçues (Patient-Reported Outcome, PRO) sont ainsi souvent collectées au fil du temps grâce à des questionnaires pour mesurer l'évolution, par exemple, de la QdV. L'intérêt de ces mesures de type PRO réside notamment dans la place centrale accordée au patient en termes d'évaluation de son propre état de santé. Toutefois, les données longitudinales de ce type sont souvent difficiles à analyser et interpréter. On peut se demander par exemple si un changement de 5 points sur une échelle allant

de 0 à 100 est significatif pour le patient ? La notion de différence minimale cliniquement pertinente (MCID) peut alors être un « outil » très utile pour l'interprétation des données. Elle correspond à la plus petite différence qui représente un changement cliniquement perceptible pour le patient. Ainsi, un changement au fil du temps doit atteindre ou dépasser la MCID pour être interprété comme une amélioration ou une détérioration clinique pertinente du concept étudié pour le patient. Malheureusement, très peu d'études portent sur la détermination de la MCID d'un PRO et il n'y a pas de consensus à ce jour sur la meilleure méthode pour la détermination de la MCID. Un projet ANR a été obtenu par un chercheur de l'unité SPHERE afin de comparer les méthodes de détermination de la MCID en termes de biais, de sensibilité et de spécificité pour détecter

les individus avec un changement réel, et de robuste face à la présence de données manquantes. Le projet est court et comporte plusieurs étapes :

i/ une revue systématique de la littérature pour recenser les méthodes de détermination de la MCID, ii/ l'élaboration d'un modèle conceptuel permettant de relier le niveau initial du concept d'intérêt (ex : QdV), le changement réel et celui observé, la vraie valeur de la MCID dans la population d'intérêt et celle estimée... (Figure 1),

iii/ des études de simulation Monte-Carlo réalisées à partir du modèle conceptuel pour comparer les performances des méthodes issues de la revue systématique de la littérature.

Par ailleurs, on fait souvent l'hypothèse que la perception qu'a le patient du concept étudié (QdV, fatigue...) est stable dans le temps. Or, les répercussions de la maladie ou des traitements peuvent avoir un impact non négligeable sur la vie du patient l'amenant souvent à devoir s'adapter et parfois, à modifier sa perception du concept mesuré au cours du temps, phénomène que l'on appelle le Response Shift (RS). Le RS est généralement interprété comme l'effet

d'un processus psychologique pouvant résulter par exemple d'un effet d'adaptation à la maladie et ses conséquences. Le RS n'est pas seulement considéré comme un biais de mesure mais également

comme un processus intéressant à étudier permettant d'identifier les patients étant en mesure ou non de s'adapter à leur état de santé. Plusieurs méthodes ont été proposées pour l'analyse du RS mais elles comportent toutes des limites ; la plupart des méthodes : i) supposent que la majorité des patients se sont adaptés de la même manière à leur pathologie, ii) incorporent rarement l'analyse de l'effet de covariables sur la survenue du RS permettant de mieux comprendre l'adaptation des patients à leur maladie selon certaines caractéristiques socio-démographiques, cliniques ou psychologiques, iii) supposent que les données manquantes sont aléatoires (ne dépendent pas de l'état de santé non observé du patient) ce qui est très peu probable pour des PRO (ex : les patients peuvent être trop fatigués pour répondre au questionnaire). L'unité a développé dans

le cadre d'un projet financé par l'INCA un algorithme appelé ROSALI (RespOnse Shift ALgorithm at Item level) permettant de détecter, de quantifier et de prendre en compte le RS au sein d'une population donnée. Cette première version de ROSALI a été évaluée via des études de simulation Monte-Carlo mettant en évidence ses bonnes performances.

Des travaux actuels en cours portent sur l'extension et le développement de ROSALI permettant des analyses plus individuelles du RS intégrant les caractéristiques cliniques et psychologiques du patient.

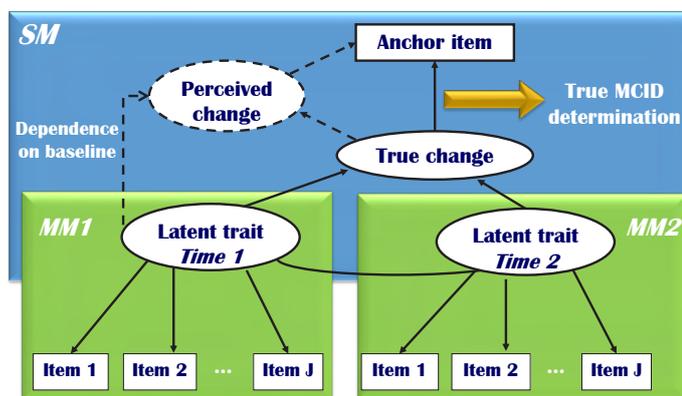


Figure 1 : Modèle conceptuel associé au projet MIDIPIPRESS

Il vise à étudier les différentes approches de détermination de la Minimal Clinically Important Différence (MCID) d'une variable de type Patient Reported Outcome (PRO).

SM : structural model ; MM : measurement model.

## 2. Évaluer en vie réelle

Pour l'évaluation d'une intervention, qu'elle soit thérapeutique ou non, médicamenteuse ou non, la méthode de choix est l'essai randomisé. Dans un essai randomisé, on alloue aléatoirement une intervention expérimentale ou celle à laquelle on veut la comparer aux patients qui sont inclus. L'intérêt de l'essai randomisé, repose sur un haut niveau de preuve du fait qu'il s'agisse d'une étude expérimentale. Cependant, le reproche bien souvent fait à cette méthode d'évaluation, c'est que les résultats sont peu applicables, au motif que les patients inclus sont trop sélectionnés, ou bien qu'on est dans des conditions qui font davantage penser à un laboratoire qu'à la réalité quotidienne. L'évaluation « en vie réelle » (« real-world evaluation ») vise donc à évaluer des interventions dans des contextes qui soient le plus proches possible de ce qui peut se passer en réalité. Parmi les méthodes qui contribuent

à ce type d'évaluation on peut citer les études de cohortes, les travaux réalisés à partir de bases de données médico-administratives, ou encore les essais randomisés en cluster (cf infra). Les membres de SPHERE s'intéressent à ces différentes approches. En pharmaco-épidémiologie, l'utilisation des bases de données de l'assurance maladie, ainsi que celles de de l'ANSM sont autant de sources d'information qui sont directement le reflet de ce qui se passe « en vie réelle ». Ces bases ne sont pas sans poser des challenges méthodologiques : comment définir la population d'intérêt ? Comment mesurer l'effet de l'intervention à laquelle on s'intéresse ?... De la même façon, la Française des jeux dispose de données relatives aux joueurs qui s'adonnent à leur hobby via les jeux en ligne. A partir de ces données, comment identifier les joueurs pour qui en réalité le jeu en ligne est devenu une addiction, et qui doivent donc

être identifiés comme joueurs pathologiques en vue d'une prise en charge médicale. C'est là un exemple de problématique abordée dans l'unité, via un doctorat co-encadré par une psychiatre addictologue et un biostatisticien. Les cohortes sont également des sources d'informations précieuses qui soulèvent aussi leur lot de questions. Etudes observationnelles par essence, la problématique fondamentale des cohortes c'est que les interventions dont bénéficient les patients ne sont pas allouées au hasard. En conséquence, la comparaison de deux interventions est inévitablement perturbée par le risque que les groupes de patients recevant chacune des deux interventions étudiées ne soient pas comparables. S'ils diffèrent sur des variables qui sont associées au pronostic, il s'agit là de facteurs de confusion qui vont impacter l'estimation de l'effet intervention. Recouvrer une comparabilité des groupes de patients passe par des méthodes qui peuvent s'avérer d'autant plus complexes à mettre en œuvre que la structure des données est complexe, ou que l'analyse du critère de jugement fait appel à des méthodes sophistiquées. Dès lors, la comparaison de plusieurs approches via des études de simulation Monte-Carlo est l'approche classique, largement utilisée dans SPHERE. Enfin, parmi les méthodes d'évaluation « en vie réelle » existe également l'essai randomisé en cluster. À la différence de l'essai randomisé précédemment évoqué, ce ne sont pas des patients qui sont randomisés, mais des groupes de patients ou d'individus. Ainsi, on peut randomiser des hôpitaux, services ou médecins, et tous les patients pris en charge dans une même structure sont alors pris en charge de la même façon, bénéficiant ainsi de la même intervention. Outre ces entités médicales, on randomise aussi des écoles, des familles, zones géographiques, etc... Ce schéma d'étude soulève de nombreux problèmes, qu'ils soient méthodologiques, statistiques ou éthiques. Il est connu pour être à risque de biais, ce qui a conduit les membres de l'unité à développer un outil graphique pour que

soient parfaitement rapportées les étapes chronologiques de l'essai et que tout lecteur puisse apprécier le risque de biais (Figure 2). Une autre caractéristique de ce schéma d'étude, c'est qu'il intègre le fait que le patient interagisse avec son environnement, tout au moins les autres membres du cluster auquel il appartient. Ainsi en randomisant des services médicaux, les patients d'un même service seront considérés comme corrélés, ce qui signifie que leurs

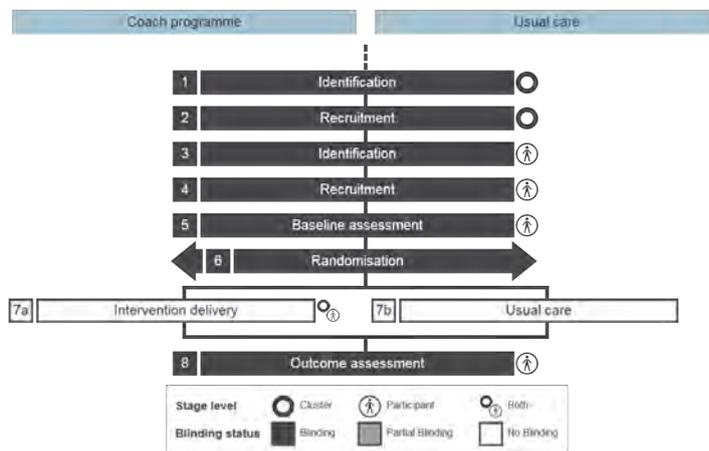


Figure 2 : Exemple d'un Timeline Cluster : le PEACH Trial (Blackberry et al. *Bmj* 2013 Sep 18;347:f5272)

Chaque étape est représentée chronologiquement, qu'elle ait lieu au niveau du cluster (rond noir) ou du participant (bonhomme bâton). On considère ainsi l'identification et le recrutement tant des clusters que des participants, l'application de l'intervention, la randomisation, et les différents temps de recueil d'information, que ce soit à l'inclusion ou lors de la mesure du critère jugement. Pour chacune des étapes, le code couleur précise si les acteurs sont en aveugle ou non. A cette figure est associée une table qui reprend chacune des étapes (1 à 8 ici) en explicitant les choses de façon littérale.

réponses à l'intervention seront plus semblables que s'ils avaient été admis dans des services distincts. Cette corrélation qu'on peut aussi appeler « clustering effect » fait présentement l'objet d'un doctorat co-financé par la région Centre Val de Loire et l'INSERM, car lorsque le critère mesuré est binaire, son interprétation est délicate.

**LabCom RISCA** : le laboratoire commun (LabCom) Research in Informatics and Statistics for Cohort-based Analyses (RISCA) associe SPHERE et la société Informatique et Données Biomédicales à la Carte (IDBC). Financé par l'ANR et par IDBC, et porté par Yann Foucher (Figure 3), ce LabCom vise à développer un outil informatique et statistique : PlugStatR. Cet outil est destiné à analyser les données de cohortes, en cohérence avec l'évaluation en vie réelle. Outre des méthodes statistiques de base, ce sont des approches complexes, développées au sein de SPHERE (axe 2) qui sont ensuite implémentées dans le logiciel. L'outil est ainsi adapté aux spécificités de la pathologie et à la nature des données recueillies. Il permet une utilisation simple et aisée d'approches statistiques pointues.



Figure 3 : Le LabCom RISCA mis à l'honneur dans le numéro de juillet/août du magazine de l'INSERM Science & Santé n°40 (crédit photo Inserm/François Guénet)

### 3. Pronostiquer, dans une perspective de médecine stratifiée

Pronostiquer, c'est prédire le devenir d'un patient. Mais pronostiquer n'a de sens, dans la pratique clinique que si on peut le faire à l'échelon individuel, ou tout au moins, pour des groupes de patients qui partagent des caractéristiques communes. C'est le principe de la médecine stratifiée, où les strates cor-

de l'économie. Mais la prise en compte de la qualité de vie à des fins pronostiques passe aussi par un changement de paradigme, en considérant les critères de type qualité de vie non plus comme des critères de jugement, mais comme des facteurs qui vont être associés au devenir clinique des patients. Ainsi,

ces « patients reported outcomes » qui permettent d'évaluer ce que le patient perçoit de son état de santé pourraient être pris en compte au même niveau que des paramètres biologiques ou d'imagerie. Cette approche, novatrice, soulève de nombreuses questions, notamment dans la gestion des données manquantes, et par le fait qu'on peut en répéter l'évaluation, ce qui complexifie un peu plus encore la structure des données.

L'ensemble de ces travaux de recherche méthodologiques se nourrit de la multidisciplinarité au sein de SPHERE (Figure 4), et des interactions qui existent tant entre les membres de l'unité qu'entre les trois axes scientifiques. Ajoutons enfin que l'interaction forte avec les deux CHUs est une opportunité sans pareil pour le développement de ces travaux de recherche, puisqu'en permanence ce sont des aller-retour entre recherche clinique et/ou épidémiologique et ou recherche méthodologique. C'est

en soi une forme de recherche translationnelle : la recherche clinique nourrit la recherche méthodologique, les bonnes questions naissant de problématiques rencontrées sur le terrain, et les méthodes développées s'appliquent aux futures recherches cliniques et épidémiologiques.

**Contact : Bruno Giraudeau , PU-PH Biostatistique, Directeur adjoint de l'Unité SPHERE,**  
[bruno.giraudeau@univ-tours.fr](mailto:bruno.giraudeau@univ-tours.fr)

**et Véronique Sébille, directrice de l'unité SPHERE,**  
[veronique.sebille@univ-nantes.fr](mailto:veronique.sebille@univ-nantes.fr)



Figure 4 : L'équipe SPHERE

respondent à des groupes de patients semblables. Dans SPHERE, l'idée est d'intégrer la perception du patient quant à son état de santé dans les modèles pronostiques susceptibles d'être développés. Cette perception du patient peut être prise en compte à différents niveaux. Tout d'abord, ce peut être en soit un critère d'évaluation. Ainsi, un projet précédent avait permis d'évaluer chez des insuffisants rénaux le risque individuel de décès selon que la prise en charge thérapeutique était la transplantation ou la dialyse. La limite de cette modélisation, c'est qu'elle ne prend pas en compte la qualité de vie du patient, laquelle peut très clairement être influencée selon la thérapeutique mise en œuvre. La perspective est maintenant de construire et valider un modèle qui permette de prédire à titre individuel la survie ajustée sur la qualité de vie, selon que le patient est pris en charge en dialyse ou qu'il est transplanté. Ces développements reposent sur la notion d'années de vie ajustées sur la qualité de vie ou Quality-Adjusted Life-Years (QALYs), un concept emprunté au monde

## INRA UR0633 - URZF

### « Unité de Recherches de Zoologie Forestière »



L'Unité de Recherche de Zoologie Forestière (URZF) d'Orléans est une unité de recherches de l'INRA (UR633), créée en 1975, et comprenant un total de 18 personnels permanents, dont 8 chercheurs INRA, 1 Maître de Conférences associée, 4 ingénieurs et assistants-ingénieurs, une gestionnaire d'unité et 4 techniciens. Si

l'on prend en compte le personnel non-titulaire, chercheurs contractuels, doctorants, post-doctorants et stagiaires temporaires, son effectif avoisine le plus souvent les 25 à 30 personnes. Elle fait partie du centre INRA Val de Loire et est implantée à Ardon dans une zone forestière propice au développement d'expérimentations de plein champ. Elle entretient des liens forts avec le réseau des entomologistes forestiers (Montpellier, Avignon, Bordeaux) du département INRA EFPA « Ecologie des Forêts, Prairies et milieux Aquatiques » auquel elle est rattachée. Sur la période 2011-2016, elle a accueilli 3 chercheurs Le Studium, encadré ou co-encadré 10 thèses, publié 114 articles, dont 63% en commun avec des équipes étrangères (Italie, UK, Espagne, Suisse, USA, Chine, Russie, ...), et dispensé, hors MCU, près de 450 heures ETD à l'université.

L'URZF a pour objectif de comprendre les processus qui régissent la réponse des insectes forestiers aux changements d'ordre anthropogénique. Centrée à l'origine sur la dynamique des populations et les pullulations de ravageurs forestiers, elle s'est positionnée sur cette thématique au cours des années 2000 en passant d'une approche « ravageur-centrée » à une prise en compte plus globale de l'environnement, tandis que dans le même temps l'INRA se dotait d'un département dédié à l'écologie des milieux faiblement anthropisés. Les recherches sont organisées en deux volets thématiques principaux, la réponse au changement climatique et les invasions biologiques, auxquels s'est récemment ajouté un volet transversal sur les interactions entre milieu forestier et non forestier. Pour développer ces recherches, l'URZF associe des entomologistes, des écologistes, des généticiens et des modélisateurs. *In fine*, ces recherches visent à élaborer des outils permettant la gestion des impacts écologiques, économiques ou sanitaires des organismes considérés.



#### 1. Le volet « invasions biologiques »

##### Un problème vieux comme la mondialisation mais qui s'intensifie avec elle

L'intensification des échanges commerciaux au niveau mondial s'est traduite par une croissance exponentielle des transports et des introductions, intentionnelles ou non, d'espèces exotiques par-delà des barrières géographiques naturelles qu'elles ne pouvaient pas franchir seules. Pour les insectes, le processus semble avoir commencé dès les débuts de la révolution industrielle pour s'accélérer depuis l'après-guerre (**figure 1**). En Europe, tous organismes confondus, 12 000 espèces ont été introduites dans des territoires où elles étaient auparavant absentes, transportées soit depuis une

autre région soit depuis un autre continent. Après introduction et établissement dans leur nouvel environnement, une fraction de ces espèces se propage avec des impacts écologiques, sanitaires ou économiques, et sont désignées sous le terme d'« espèce invasive » ou « espèce exotique envahissante (EEE) ». Avec les changements d'usage des sols, la modification des habitats et le changement climatique, les invasions biologiques sont considérées comme une des principales causes d'érosion de la biodiversité. La « biologie des invasions » est devenue une discipline à part entière dans laquelle on cherche à comprendre les traits des espèces facilitant leur « invasivité » et les

caractéristiques des écosystèmes leur conférant une plus ou moins grande « invasibilité ». On cherche également à déterminer les routes majeures d'invasions, dans le but de mieux comprendre les processus mobilisés et de prévenir de nouvelles invasions.

### Les atouts de l'unité dans ce domaine

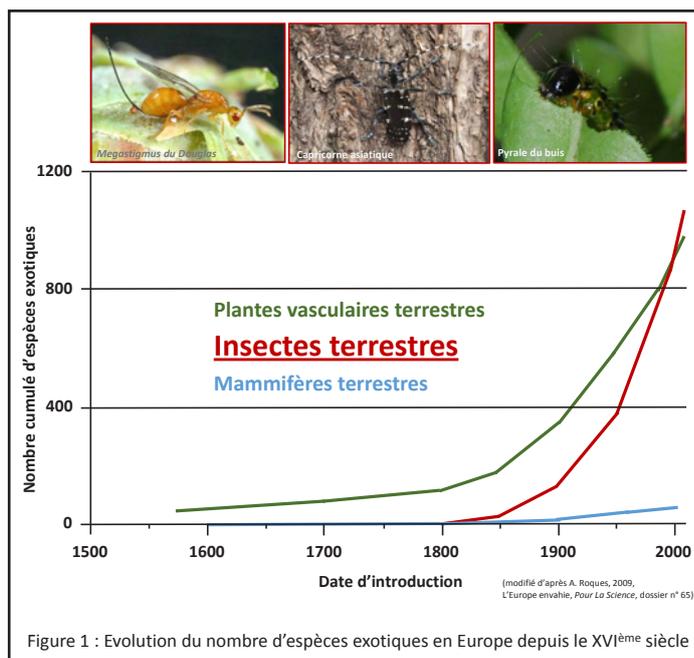
L'unité dispose de compétences en écologie, écophysiologie, modélisation, génétique des populations et systématique moléculaire, ainsi que d'un laboratoire de quarantaine permettant des expérimentations en milieu contrôlé, d'une pépinière avec des essences d'arbres originaires d'autres continents, d'un laboratoire de biologie moléculaire, de techniciens et de véhicules de terrain pour les expérimentations de terrain. Ces atouts lui ont permis de participer à la plupart des projets européens sur ces thématiques depuis le début des années 2000, ainsi qu'à de nombreux articles et ouvrages de synthèse. Hors Europe, elle bénéficie en effet également de relations fortes avec l'*U.S. Department of Agriculture* (USDA) aux Etats-Unis, l'Académie des Sciences de Russie et l'Académie des Sciences de Chine, ce dernier pays étant désormais considéré comme la principale source d'espèces invasives.

### Les espèces invasives étudiées dont certaines bien connues en région

Dans le cadre de projets européens, ministériels ou régionaux, nous avons plus particulièrement travaillé sur la mineuse du marronnier (*Cameraria ohridella*), les insectes des graines (hyménoptères du genre *Megastigmus* et la punaise américaine *Leptoglossus occidentalis*), le nématode du pin (*Bursaphelenchus xylophilus*) et son vecteur (coléoptères du genre *Monochamus*), le capricorne asiatique (*Anoplophora glabripennis*), le termite de Saintonge (*Reticulitermes flavipes*), le frelon asiatique (*Vespa velutina*) et plus récemment la pyrale du buis (*Cydalima perspectalis*). Une partie de ces études a été réalisée dans le cadre de projets d'intérêt régional coordonnés soit par l'URZF soit par l'IRBI (Institut de Recherche sur la Biologie de l'Insecte, CNRS-Université de Tours).

### De la forêt à l'arbre d'ornement et à son commerce

En ce qui concerne l'ensemble des insectes phytophages et en particulier les insectes forestiers phyllophages, séminiphages ou xylophages qui intéressent l'unité, il a été montré que le commerce de plantes d'ornement est devenu le premier pourvoyeur d'espèces invasives. Le traçage



génétique des voies d'invasion nous a permis de montrer dans plusieurs cas l'existence d'effets « tête de pont » (*bridgehead effect*) où un des premiers foyers d'invasion sert de source aux suivants pour d'autres régions du monde. Ce phénomène traduit le rôle fondamental de la mondialisation économique et de l'intensification des échanges commerciaux dans ces processus. L'URZF s'intéressant à l'origine uniquement au milieu forestier, prend en compte désormais de plus en plus les milieux urbains intégrant les arbres d'ornement. De ce fait, nous avons développé ces dernières années des partenariats avec des gestionnaires de milieux urbains (Plante&Cité, Fredon, collectivités territoriales...) même si nous collaborons toujours avec notre partenaire d'aval historique, le département de la santé des forêts (DSF) du ministère de l'agriculture.

### Une question émergente : les invasions fulgurantes

Actuellement, l'unité s'intéresse au phénomène des invasions fulgurantes : depuis les années 1990, on observe une absence de saturation des écosystèmes en insectes exotiques dont le nombre continue d'augmenter. De plus, une fois introduits en Europe, ces insectes se propagent de plus en plus rapidement et leur vitesse d'expansion initiale a été en moyenne multipliée respectivement par 3 et 4 entre la période 1990-2009 et les périodes 1950-1969 et 1970-1989. A l'instar des échanges et des transports accidentels intercontinentaux, l'hypothèse est qu'il s'agit d'une conséquence de l'augmentation des échanges intra-continentaux liée à des changements d'ordre géopolitique

comme la chute du mur de Berlin et l'extension du marché unique. Ces événements ont alors favorisé les introductions en de multiples points du territoire via des phénomènes « tête de pont » et permettent aux espèces de se propager plus vite que par leurs seuls moyens. L'Europe est l'une des régions du monde où le volume par habitant de plantes vivantes importées est le plus élevé et a le plus augmenté depuis 1995. Comme dans le reste du monde on assiste à une intensification de la production horticole, une concentration des entreprises dans le domaine de la production et de la distribution (avec de grands hubs commerciaux), et à une augmentation du nombre d'espèces végétales commercialisées. Par exemple, avec 2 millions de pieds de buis achetés chaque année par les français, la pyrale du buis est un modèle par excellence pour s'intéresser à cette question et fait actuellement l'objet d'un projet d'intérêt régional (INCA 2015-2018) du fait de ses impacts sur le patrimoine naturel (buxaies natives) et culturel (jardins à la française).

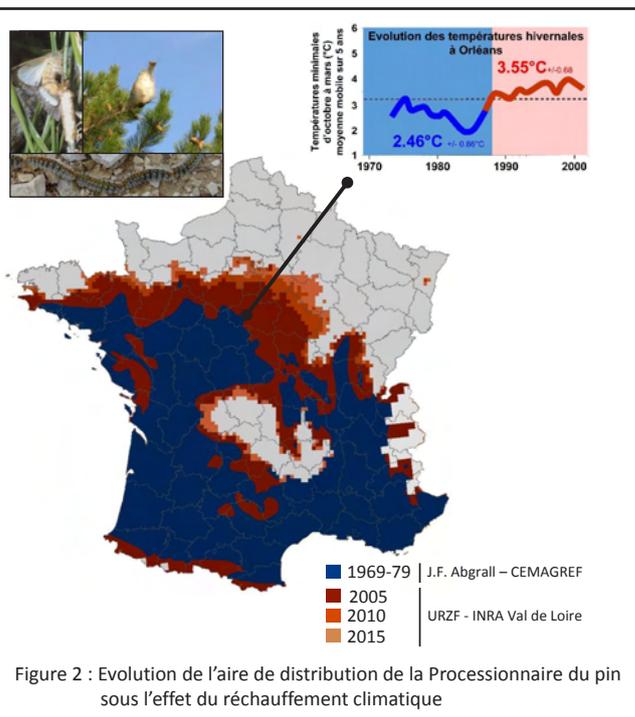
### Prévenir plutôt que guérir

Jusqu'à récemment l'activité de l'URZF était essentiellement tournée vers la compréhension des patrons d'invasions. Depuis quelques années, nous nous sommes également positionnés sur la recherche de méthodes de détection précoce, comme le piégeage multispécifique dans les lieux d'arrivée que sont les ports et les aéroports, mais aussi sur des approches novatrices et originales permettant d'anticiper l'arrivée de nouvelles espèces. Etant donné l'origine majoritairement chinoise des insectes exotiques établis en Europe, l'URZF a initié l'installation de plantations d'arbres sentinelles en Chine pour identifier précocement des espèces d'insectes susceptibles de coloniser des arbres européens s'ils étaient transférés. Cette approche est au cœur de la création en 2018 d'un laboratoire international de coopération entre l'URZF d'un côté et le « Beijing Key Laboratory of Forest Control » de l'université forestière de Pékin et l'Institut de Zoologie de l'académie chinoise des sciences de l'autre.

## 2. Le volet « réponse des organismes au changement climatique »

### Un besoin de réponses biologiques clairement attribuables au réchauffement climatique

L'émission anthropogénique de gaz à effet de serre s'est traduite par une élévation des températures de 0,85°C de la fin du XIXème siècle au début du XXIème. Fin des années 1990 et surtout courant des années 2000, s'est posée la question de l'existence de réponses avérées des organismes au changement climatique. De nombreuses observations montraient, en particulier chez les plantes et les animaux ectothermes, des signes de réponses correspondant à une phénologie plus précoce (apparition d'une phase du cycle biologique plus tôt dans l'année), une modification de l'abondance et de la dynamique des populations ou encore de l'aire de distribution. Par exemple, la montée vers le nord ou en altitude de nombreuses espèces de lépidoptères, parallèlement à celle des isothermes, est cohérente avec un effet d'un réchauffement du climat. Toutefois, dans le même temps, les organismes vivants faisaient face également à plusieurs changements globaux, dont des modifications des habitats elles aussi liées aux activités humaines. Corrélation entre évolution d'aires de distribution et des températures ne prouvait pas à elle seule l'existence



d'une relation directe de cause à effet.

### La processionnaire du pin : un modèle de choix

Au début des années 2000, nous avons principalement utilisé la processionnaire du pin, insecte d'origine méditerranéenne, pour répondre à ces questions avec une approche pluridisciplinaire. La processionnaire du pin est une espèce qui pré-

sente plusieurs avantages : (i) des données historiques sont disponibles car ses larves défoliatrices et urticantes impactent non seulement les arbres, mais aussi la santé humaine et animale, et font l'objet de surveillance et de recherches depuis des décennies ; (ii) cet insecte fait son développement larvaire en hiver et est donc très sensible aux variations de température ; (iii) les larves sont grégaires et tissent des nids en forme de grosses boules blanches facilement détectables dans les arbres, rendant cette espèce facilement cartographiable à large échelle. Nous avons ainsi pu suivre l'évolution spatiale de son aire de répartition à l'échelle nationale tous les 5 ans selon une méthode standardisée (**figure 2**). Le front de colonisation a même été enregistré en 2011 à l'échelle du continent, de l'Atlantique à la Mer Noire grâce au réseau euro-méditerranéen PCLIM coordonné par l'unité.

À l'aide d'approches mêlant expériences de terrain et de laboratoire en France, en Autriche et en Italie, nous avons pu montrer l'existence d'une relation directe entre l'augmentation des températures minimales d'octobre à mars et l'expansion de son aire de répartition en région Centre Val de Loire et dans les Alpes, via la physiologie de l'insecte et les températures requises pour son alimentation et sa survie. Le recours aux outils et aux concepts de la génétique des populations a également permis de valider le modèle de dispersion des adultes ailés utilisé, en plus des paramètres de survie, pour la modélisation mathématique de l'expansion. L'évolution de l'aire de distribution de cette espèce est pour cette raison devenue un des premiers indicateurs de l'Observatoire National des Effets du Réchauffement Climatique (ONERC) et a été citée dans le rapport du GIEC de 2007 sur l'évaluation des changements et des réponses dans les systèmes naturels et gérés. Nous avons également pu démêler les rôles respectifs de l'évolution du climat et des paysages (projet d'intérêt régional ADRIEN 2012-2015). Alors que le climat était le facteur limitant l'expansion jusqu'au début des années 1990, la ressource en plante-hôte, variant dans l'espace, s'est avérée être capable de moduler la vitesse d'expansion selon les territoires et de fournir des pistes de gestion paysagère. Un ouvrage de synthèse sur la processionnaire associant 101 auteurs de 22 pays a été publié en 2015.

### Réchauffement climatique... mais aussi dérèglement

Ce modèle est également au centre d'une approche sur l'impact du changement climatique sur les dérèglements de la phénologie de l'insecte,

notamment au travers d'une thèse (2018-2021) financée par la région Centre Val de Loire (co-direction INRA URZF Orléans, IRBI CNRS-Université de Tours). L'augmentation moyenne des températures s'accompagne aussi d'une fréquence accrue d'aléas climatiques et d'événements extrêmes de plus en plus fréquents, comme des vagues de chaleur estivales ou automnales, mais aussi des vagues de froid hivernales qui sont susceptibles de perdurer tout au long du XXIème siècle. Les observations disponibles indiquent que la processionnaire du pin répond à ce type de changement, pas seulement par une modification de sa répartition spatiale, mais aussi par une évolution temporelle de sa phénologie au cours de l'année. Connue pour varier géographiquement en fonction des contraintes climatiques, la phénologie semble évoluer localement mais apparaît aussi de plus en plus variable entre années. Ce phénomène se traduit par une imprévisibilité et un allongement des périodes à risques sanitaires, et une difficulté croissante à mettre en œuvre les méthodes de lutte qui ciblent un stade de développement précis. Pour cette raison, gestionnaires, collectivités territoriales, agences régionales de santé, organismes de défense contre les espèces nuisibles s'intéressent de plus en plus à cette espèce, d'autant qu'elle est aujourd'hui autant urbaine que forestière.

### La réponse d'une espèce est un compromis entre plusieurs contraintes

Nous nous sommes d'abord focalisés sur la sensibilité des larves âgées aux froids hivernaux, laissant de côté notamment la probable sensibilité des jeunes larves aux premiers gels automnaux mais aussi aux chaleurs estivales. Or, la canicule de 2003 a entraîné un effondrement et un recul des populations en région Centre Val de Loire. Ceci pose la question de comment la processionnaire répondra à la fois (1), à l'augmentation des moyennes hivernales, qui lui sont bénéfiques, et (2) à la fréquence accrue d'épisodes caniculaires, qui lui sont néfastes. La plupart des études se focalise sur l'effet de contraintes climatiques à un stade donné sans s'intéresser à des effets en cascade sur les autres stades et à des effets non-additifs. Changer de phénologie peut permettre à un stade donné d'éviter une contrainte, mais, sur l'ensemble du cycle, il existe vraisemblablement des compromis limitant le champ des réponses possibles. La distribution spatiale est probablement elle-même contrainte par la réponse phénologique. C'est une question complexe que nous ambitionnons d'adresser à travers l'étude de la phénologie de la processionnaire du pin, qui constitue là aussi un modèle de choix malgré les problèmes d'hygiène et sécurité qui y sont associés.

### 3. Un volet transversal

#### Le paysage, théâtre des changements globaux

Les changements globaux interagissent entre eux. En particulier, les invasions biologiques et les expansions sous l'effet du changement climatique relèvent en partie de processus similaires. Ces événements prennent place dans des paysages hétérogènes, avec des compartiments cultivés et sauvages, et des trames de milieux forestiers, humides, aquatiques, ... Les invasions / expansions sont donc également conditionnées par les changements d'usage des sols et les pratiques culturelles. La Beauce qui n'est pas réputée pour son caractère forestier aurait a priori dû être une barrière à l'expansion de la processionnaire du pin vers le nord. Nous avons montré qu'elle a en fait été un corridor grâce aux villes, villages et hameaux qui « irriguent » ce territoire en pins et cèdres ornementaux. Ces arbres qu'on ne perçoit pas, et les flux d'insectes associés encore plus invisibles, font partie de ce que Bernard Chevassus-au-Louis a qualifié lors du lancement de l'Observatoire Régional de la Biodiversité de « matière noire » de la biodiversité et constitue un enjeu en matière de gestion de l'environnement. Dans le domaine des invasions, on observe que de nombreux invasifs forestiers s'installent en premier lieu dans des milieux artificialisés de leur zone d'introduction, en particulier dans les villes qui constituent des terres d'accueil, avant d'éventuellement partir vers les milieux forestiers. Nous avons ainsi pu constater que la pyrale du buis est passée en Chine des milieux forestiers aux zones de production horticoles et aux milieux urbains. C'est à partir de ces zones artificialisées qu'elle a été introduite accidentellement vers les zones commerciales et urbaines européennes avant de coloniser les milieux fores-

tiers. La forêt ne doit donc plus être perçue comme un milieu cloisonné sans interaction avec les autres, et notamment avec le compartiment ornemental. Cela pourra nous amener dans les années à venir à développer des collaborations avec les sciences humaines, économiques et sociales pour comprendre comment la connectivité du paysage se construit au travers de nos choix de plantations et de nos achats, afin d'identifier des leviers de gestion. D'un point de vue plus général, l'URZF poursuivra l'étude des insectes forestiers par des approches pluridisciplinaires à plusieurs échelles spatio-temporelles dans le contexte actuel et original de la perméabilité des compartiments.

Site web : <https://www6.val-de-loire.inra.fr/urzf>



**Contact : Jérôme Rousselet**  
[jerome.rousselet@inra.fr](mailto:jerome.rousselet@inra.fr)

INRA- Zoologie Forestière  
Centre de recherche d'Orléans

2163 Avenue de la Pomme  
de Pin - CS 40001 ARDON  
45075 ORLEANS Cedex 2  
France

Directrice :

**Marie-Anne  
Auger-Rozenberg**



Directrice adjointe :

**Sylvie Augustin**



## Agro-Bio, l'expertise Anticorps en Région Centre-Val de Loire



*Partenaire du Biotechnocentre depuis de nombreuses années, Agro-Bio travaille de concert auprès de différentes équipes de recherche de la région Centre-Val de Loire : CNRS, INRA, INSERM. Nos équipes du développement et de la production accompagnent les chercheurs en leur apportant des conseils et une expertise technique sur leurs problématiques anticorps. De l'ingénierie de l'anticorps à celle de l'antigène, Agro-Bio propose un large panel de services répondant au plus près des besoins (technique, budgétaire, contraintes réglementaires etc.) de ses clients.*



### **Pourriez-vous présenter Agro-Bio en quelques mots ?**

**Clémence :** Agro-Bio est une entité du groupe Stago (leader dans le domaine de l'hémostase, diagnostic *in vitro*). Depuis sa création en 1975, Agro-Bio est fournisseur de matières premières biologiques critiques aux unités de production de Stago. Nous avons par la suite étendu notre domaine d'activité dans le développement et la production des anticorps monoclonaux et polyclonaux. Nous collaborons aussi bien avec les industriels pharmaceutiques et ceux du diagnostic qu'avec les institutions publiques. Nous fournissons également des anticorps dits « cata-

logue » et des consommables de laboratoires (G-Biosciences).

### **Que vous apporte votre positionnement en région Centre Val de Loire ?**

**C :** Nous bénéficions d'un environnement favorable, à proximité des centres de recherche de grande valeur et de sociétés pharma en plein essor (comme par exemple à Tours, Nantes ou Paris). Localement, nous souhaitons renforcer notre position de manière à construire un réseau puissant autour de l'anticorps et à figurer parmi les territoires les plus innovants en biotechnologie.

### Quel type de services proposez-vous aux acteurs publics de la région ?

**C :** Forts de nos 40 ans d'expérience, nous proposons un service de qualité pour la production d'anticorps à façon. En complément de cette production, nous offrons également des services comme la synthèse de peptides, le couplage sur protéine carrieur, la génération d'outils de détection (anticorps), la purification et la fragmentation d'anticorps. Nous sommes ouverts à la discussion avec nos clients pour évaluer leurs besoins et y répondre au mieux.

### Avez-vous déjà participé à des projets « Région Centre » ?

**C :** La Région Centre soutient sa recherche fondamentale. A ce titre, nous sommes régulièrement sollicités pour collaborer sur ce type de projets. C'est toujours un réel plaisir de travailler avec les équipes de recherche locales. Nous partageons une volonté commune : celle de promouvoir les sciences en Région Centre-Val de Loire. C'est également très enrichissant pour nous de travailler sur des projets dont les problématiques peuvent être complètement différentes.

### Quel expertise pouvez-vous apporter pour ces projets ?

**C :** Les projets impliquant plusieurs partenaires ne sont pas toujours simples à coordonner. C'est



**Clémence LAURANS** a rejoint les effectifs d'Agro-Bio en 2014 au poste d'Ingénieure Technico-Commerciale. Aujourd'hui elle est Coordinatrice Projet Client. Elle est le contact privilégié des institutions publiques de la région pour la constitution de leurs projets avec Agro-Bio.  
Pour la contacter : par e-mail à [clemence.laurans@agro-bio.com](mailto:clemence.laurans@agro-bio.com) ou au 06 19 40 68 52

pourquoi nous garantissons le respect des délais de réalisation qui sont définis dès le commencement du projet.

D'autre part, nous bénéficions d'experts en immunologie qui savent accompagner nos clients dans la mise en place de leurs projets. Nous proposons des protocoles dits standards qui peuvent, en fonction des spécifications et contraintes de chaque projet, être modulés. Nous conseillons ainsi nos clients sur la faisabilité de leurs demandes. Notre objectif est de trouver un terrain consensuel entre nos processus internes, la faisabilité technique et les exigences de nos clients pour la réussite de leurs projets.

### Pouvez-vous nous présenter un projet auquel vous avez participé ?

**C :** En 2017, nous avons participé au projet PRE-VADI porté par Mme DUPONT – INRA Nouzilly, équipe « Unité de Physiologie de la Reproduction et des Comportements » (PRC). Son objectif a été de développer des anticorps ciblant des molécules produites par le tissu adipeux. À partir de ces antigènes, nous avons étudié les séquences les plus immunogènes pour synthétiser des peptides qui engendreront les meilleures réponses chez l'hôte lapin. Des immunisations ont été réalisées sur 4 lapins avec des prélèvements de sérum à intervalle défini. Des purifications d'affinité sur peptide ont ensuite permis de récupérer les anticorps spécifiques. Pour ce projet, Agro-Bio a également dû générer des anticorps monoclonaux de souris à partir de protéines recombinantes synthétisées par Agro-Bio.

### Quelles sont les perspectives d'avenir pour Agro-Bio ?

**C :** Agro-Bio et le groupe Stago sont en train d'investir massivement sur le site de La Ferté Saint Aubin. De nouveaux bâtiments avec une unité de production seront livrés pour la fin de cette année. En 2018, nous avons mis également en fonction une plateforme BIACORE qui permettra d'apporter un outil supplémentaire en région Centre pour la caractérisation d'anticorps et de molécules thérapeutiques. Tous ces investissements nous permettront dans l'avenir de rester à la pointe de l'innovation et d'accompagner toujours mieux vos projets « anticorps ».

Propos recueillis par **Stéphanie HARVEL**,  
le 13/09/2019 :

[stephanie.harvel@agro-bio.com](mailto:stephanie.harvel@agro-bio.com)

## Locaux pour les Biotechnologies à vendre ou à louer sur Orléans

### Adresse :

10 av Claude Guillemin  
Orléans La Source.  
Siège social :  
127 rue de la verronnerie - 45370 Dry  
Tél : 06 11 92 07 53

**Contact :** [bromet.n@gmail.com](mailto:bromet.n@gmail.com)

### Description (voir plan page suivante) :

La société SCI Le Polygone est située à Orléans la Source, 10 avenue Claude Guillemin (en face du BRGM).



Les bâtiments sont construits sur un terrain de 2949 m<sup>2</sup> (parcelles 99, 98, 130, 127,) ayant les dimensions : 50 m de façade et 59 m de profondeur, ce qui donne un accès facile doté d'un parking privé de 20 voitures, avec accès aux camions transporteurs. Le terrain est totalement clos par un grillage avec porte coulissante ayant permis de le protéger d'une alarme électrique.

- Bâtiment principal de 320 m<sup>2</sup>

Comprenant entrée, bureaux, salle de réunion, assurance qualité. Deux grands laboratoires totalement équipés de paillasse revêtues de surface vitrifiée (sans carreaux ni joints), sorbonnes, aération, climatisation, Équipement électrique par détendeurs contrôlés, azote pour spectrométrie de masse. Sols et murs sur 1,5m de hauteur de ce bâtiment sont équipés de revêtement « taralay » étanche et décontaminable.

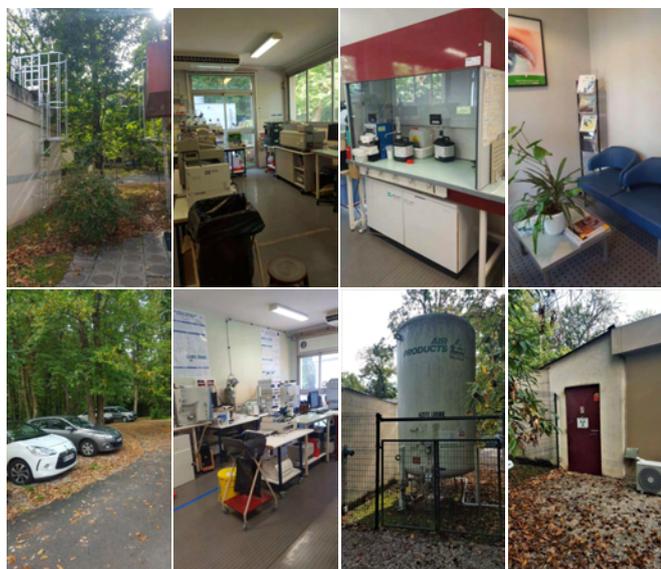
Ils comprennent également une chambre froide double +4°C et -20°C de 10 m<sup>2</sup>, d'une salle d'archives de plus 13m<sup>2</sup>.

- À l'extérieur se trouve le bâtiment 2 de 95 m<sup>2</sup>, composé de 5 bureaux et salle de restauration. Le bâtiment 3 dans lequel se trouve la salle anti-déflagrante de dépôt et stockage des solvants, et enfin le bâtiment 4 composé de 2 salles séparées de stockage des déchets 9 m<sup>2</sup> et 6 m<sup>2</sup>.

- À l'extérieur se trouve aussi une cuve d'azote de 5 m<sup>3</sup> permettant d'alimenter en azote des appareils de type spectromètres de masse.

- Par ailleurs les toits sont équipés de protection de sécurité pour y accéder sans risque.

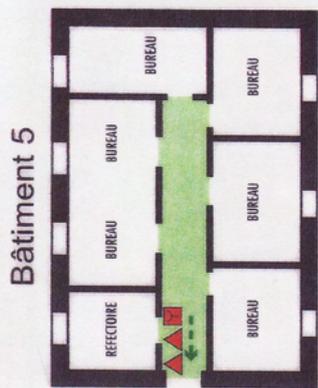
L'accès aux bâtiments ne peut se faire que par la seule entrée principale.



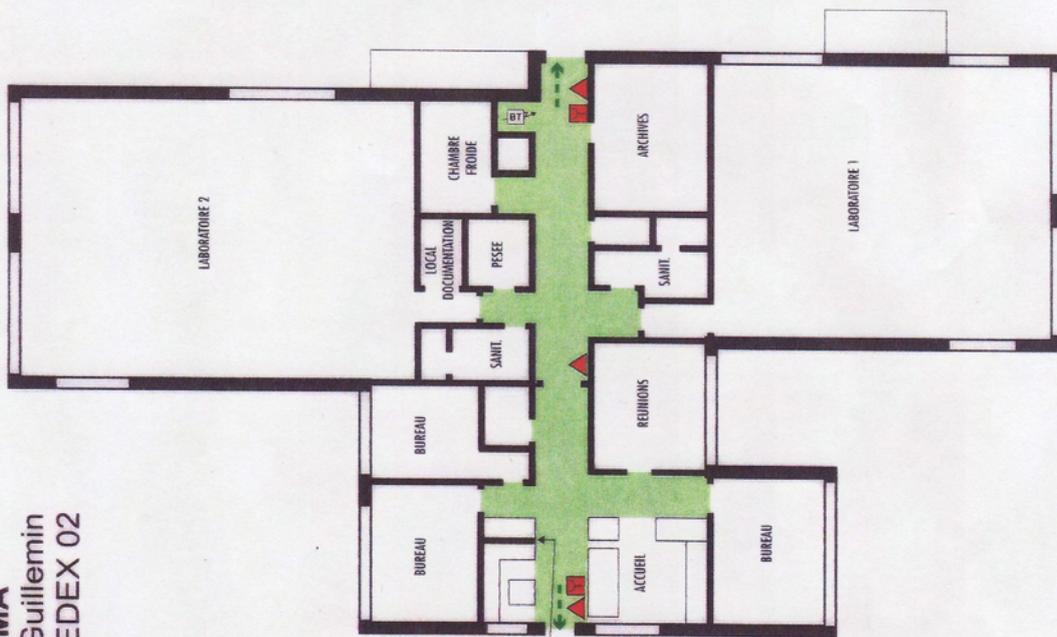
## PLAN D'INTERVENTION

**BERTIN PHARMA**  
10, avenue Claude Guillemin  
45071 ORLEANS CEDEX 02

**Bâtiment 1**  
Rez-de-Chaussée



**Bâtiment 2**  
Animalerie



**LEGENDE**

- Sortie finale
- Extincteur
- Coupure électrique busse tension
- Alarme manuelle

Dossier LRS-SEN-12003  
Février 2012  
**Le Réseau Sécurité**  
La Motte - 28250 Le Mans Thomas  
Tél : 0820 90 15 15

## Un partenariat stratégique entre Servier et ImmunoQure AG

Les sociétés Servier et ImmunoQure ont annoncé en Février de cette année une collaboration pour le développement d'un auto-anticorps thérapeutique neutralisant l'interféron-alpha.

Cela concerne les pathologies provoquées par des taux élevés de cet interféron avec une focalisation particulière sur le lupus érythémateux disséminé et le syndrome de Sjögren.

Servier financera ImmunoQure à hauteur de 164 millions d'euros.

Rappelons que Servier, bien implanté en région Centre-Val de Loire, emploie 21 600 personnes dans 148 pays. Totalement indépendant, il réinvestit 25% de son chiffre d'affaires (hors activité générique) en Recherche et Développement. Le groupe est recentré sur cinq domaines d'excellence : les maladies cardiovasculaires, immuno-inflammatoires et neuropsychiatriques, les cancers et le diabète.



*ImmunoQure AG est une société de biotechnologie allemande basée à Düsseldorf fondée en 2011 par un consortium de chercheurs et spécialisée dans les maladies rares.*

<http://www.servier.com>

J.-C.C.

## Comment le système immunitaire du nouveau-né apprend-il à tolérer les bactéries de son intestin

Notre rapport avec le monde microbien commence tôt dans la vie, peut-être même avant la naissance (dans l'utérus), mais c'est à sa naissance que le nouveau-né est exposé à une multitude de bactéries, levure, champignons et virus plus ou moins protégé par les anticorps maternels dans le colostrum et le lait contre les pathogènes. Par la suite, l'organisme du nouveau-né apprend à coexister pacifiquement avec la myriade de microbes qui ne font pas partie intégrante de son soi.

Notre intestin est en symbiose avec 10 fois plus de bactéries que de cellules du corps, et leur fournit de quoi se nourrir et se loger, tout en utilisant leur capacité à digérer les aliments, synthétiser des métabolites essentiels, inactiver des toxines et prévenir la colonisation par les agents pathogènes. L'intestin colonisé par des bactéries à la naissance voit sa flore augmenter lentement en nombre et en diversité, plus spécialement au moment du sevrage quand l'alimentation se diversifie et accélère brusquement la richesse bactérienne.

Tout compte-fait, nous passons la majorité de notre existence à combattre les germes infectieux et si le système immunitaire du nouveau-né réagissait de la même manière que celui de l'adulte, l'individu ne serait plus qu'une « torche auto-inflamma-

toire ». Ainsi se pose la question des mécanismes de régulation du système immunitaire en termes d'immaturité (càd que les cellules immunitaires du nouveau-né ont un moindre niveau de réactivité que les cellules adultes) ou de répression de son (hyper) activité pour permettre aux bonnes bactéries de s'installer avec cependant le risque concomitant d'une sensibilité accrue aux pathogènes.

En partant de cette 2ème hypothèse, on a constaté la présence chez le nouveau-né de cellules érythroïdes CD71+ (récepteur à la transferrine) supprimant la réponse immunitaire des bactéries intestinales (commensales). Le transfert des splénocytes CD71 contribue à supprimer la réponse immunitaire chez la souris. En fait les cellules CD71+ réduisent l'hyperréactivité du Système Immunitaire contre l'arrivée des bactéries commensales dans

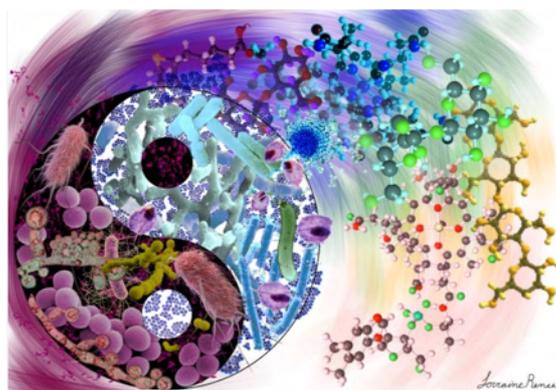


l'intestin; et comme elles se raréfient avec l'âge, elles permettent l'initiation de la réponse immunitaire de l'adulte contre les germes pathogènes, tels que *E. Coli* et *L. Monocytogenes*. Cette étude est appuyée par celle montrant que dans le colon de la souris adulte, les produits de fermentation de certaines espèces bactériennes (tel le butyrate) peuvent accélérer la différenciation en cellules T régulatrices qui peuvent aider à induire la tolérance dans le système immunitaire des adultes.

Cependant, le fait que ces bactéries étaient présentes surtout chez l'adulte amena à suspecter d'autres bactéries; et l'idée que ce serait les premières bactéries que nous rencontrons qui sont cruciales pour notre développement immunitaire est appuyée par l'« hypothèse de l'hygiène ». Selon cette dernière, l'exposition précoce aux microbes détermine notre aptitude à échapper à d'éventuels troubles immunitaires ultérieurs. Par exemple, des analyses épidémiologiques chez les nourrissons humains ont révélé que l'utilisation d'antibiotiques au cours de la première année de vie augmente la probabilité de développer une maladie inflammatoire de l'intestin et que les enfants élevés à la campagne ont tendance à être plus résistants aux allergies. Des études chez la souris ont montré des effets similaires et les chercheurs ont rapporté que le traitement avec des antibiotiques de rongeurs nouveau-nés augmente leur sensibilité à l'asthme allergique, tandis que l'exposition aux microbes de la flore intestinale en début de vie les protège contre le développement ultérieur de troubles à médiation immunitaire.

Par ailleurs, on pensait communément que notre système immunitaire est engagé dans un processus actif permanent de tolérance vis-à-vis des commensaux. Lors d'une infection de l'intestin, le système immunitaire répond contre les commensaux aussi bien que contre le pathogène à telle enseigne que des lymphocytes T mémoires recirculent et se transforment en T inflammatoires dirigés contre les commensaux. Il n'y a pas comme on pouvait s'y attendre de lymphocyte T régulateur supprimant définitivement la réponse contre les commensaux. Ces observations conduisirent à considérer les événements avant le sevrage lorsque la microflore intestinale et le système immunitaire de l'intestin se développent conjointement, chacun façonnant l'autre dans une relation spatio-temporelle.

Les premières interactions entre le système immunitaire et certaines bactéries intestinales inoffensives, comme *Lachnospiraceae*, chez les souriceaux nouveau-nés ont été analysées au cours de



3 périodes, néonatale de J0 à J10, post-néonatale de J10 à J21 et au sevrage à J21. Fait remarquable, les cellules T régulatrices de ces 2 bactéries ne se développent dans le colon qu'entre J10 et J20; de surcroît, il semble que cette phase est initiée par une baisse dans le lait du facteur de croissance épithélial (EGF) entraînant une baisse concomitante dans la lumière intestinale et l'ouverture du passage au travers des cellules caliciformes (goblet-cell associated antigen passages, GAPs) des antigènes (ou produits bactériens) de la flore commensale pour aller stimuler les cellules T régulatrices résidentes de la lamina propria. Ainsi le système immunitaire apprend durant cette période à ne pas déclencher de réponse inflammatoire, d'abord dans le colon puis dans l'intestin grêle. Ce qui est étonnant c'est que les voies plus classiques de passage des antigènes ne sont pas ouvertes telles que les cellules M, les dendrites inter-épithéliales des cellules dendritiques et la perméabilité intestinale après J20. La présence plus abondante de microbes bloquerait de nouveau les passages GAPs via les TLR et signe ainsi la fin de la période au cours de laquelle le système immunitaire a pu développer une tolérance aux bactéries spécifiques. Si on bloque les passages GAP pendant la période critique, ou si on décale la période pendant laquelle le blocage a lieu, on empêche le système immunitaire de l'intestin de développer des cellules T régulatrices spécifiques aux antigènes commensaux, ce qui rend les souris plus vulnérables à l'inflammation du colon induite par le sulfate de dextran (DSS).

Ces résultats indiquent que cette tolérance est particulière puisque restreinte aux microbes qui colonisent le colon tôt dans la vie et donc ne s'applique pas à tout le microbiote.

Il est difficile en l'état actuel des connaissances d'extrapoler aux autres mammifères dont l'homme bien que le lait de toute espèce animale est riche en EGF mais la concomitance entre baisse de l'EGF et établissement de la tolérance reste à démontrer

non seulement chez l'homme mais aussi chez nos espèces domestiques.

D'autres expérimentations avaient montré le rôle prépondérant de certaines bactéries pour mettre en route une réponse protectrice des muqueuses et l'interaction des anticorps du lait avec l'installation des bactéries.

**Pour en savoir plus**, une synthèse reprenant différents aspects de la tolérance chez le nouveau-né :

- How Do Infant Immune Systems Learn to Tolerate Gut Bacteria ? D. Kwon, *The Scientist*, January 11, 2018.

**Et encore :**

- Microbial antigen encounter during a preweaning interval is critical for tolerance to gut bacteria. Knoop KA, Gustafsson JK, McDonald KG, et al. *Sci Immunol.* 2017;2(18):eaao1314.

Peu à peu, la maxime de Saint Augustin, 'Nascimur inter urinam et feces' (nous naissons entre l'urine et les feces) prend toute son importance dans ses conséquences sur les capacités de notre système immunitaire.

**H.S.**

<http://immunology.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126>

- Nabhani, Z A, et al (2017) GAPs in early life facilitate immune tolerance, *science Immunology* 2, eaao1314 (2017) Dec 15, 2017, doi: 10.1126/sciimmunol.aar2465
- <http://immunology.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126>
- Mind the GAP, for Tolerance to Gut Bacteria, *ML Alegre* 20 February 2018 <https://doi.org/10.1111/ajt.14682>

## 21<sup>e</sup> congrès du Groupe Français des Peptides et Protéines (GFPP)

Le Groupe Français des Peptides et Protéines (GFPP) est une société savante dont les objectifs sont de promouvoir la transdisciplinarité et de susciter des échanges entre différentes communautés. Tous les deux ans, le GFPP rassemble entre 150 et 200 chimistes et biologistes, académiques ou industriels, autour des sciences des peptides et des protéines. L'organisation du 21<sup>ème</sup> congrès a été confiée à Vincent Aucagne du Centre de Biophysique Moléculaire à Orléans. Il se tiendra à Amboise du 12 au 17 mai 2019 et la langue officielle sera l'anglais.

Douze conférenciers français et internationaux sont invités et une large place est réservée aux communications de doctorants et chercheurs post-doctoraux. De nombreuses thématiques émergentes à l'interface de la chimie et la biologie seront abordées : développements méthodologiques pour l'ingénierie des peptides et protéines, biologie structurale, drug discovery, pharmacologie, chemical biology, produits naturels ou encore biologie synthétique.

## 21<sup>st</sup> GFPP meeting Amboise – 12<sup>th</sup>-16<sup>th</sup> May 2019

### Invited speakers:

Pau BERNADO  
Jonathan CLAYDEN  
Peter FALLER  
Jean-Alain FEHRENTZ  
Arnaud GAUTIER  
Beate KOKSCH  
Sandrine ONGERI  
Sandrine SAGAN  
Denis SERVENT  
David SPRING  
Daniel WILSON  
Dek WOOLFSON

### Key dates:

**1<sup>st</sup> October 2018**  
opening of registration and abstract submission

**11<sup>th</sup> January 2019**  
deadline for oral communication and young researcher bursary applications

**Local organizing committee co-chairs:**  
Vincent Aucagne & Agnès Delmas

[www.gfpp.fr](http://www.gfpp.fr)



Plus de renseignements : [www.gfpp.fr](http://www.gfpp.fr), contact : [gfpp21@cnrs-orleans.fr](mailto:gfpp21@cnrs-orleans.fr)

## Bio-impression 4D de tissus hépatiques : partenariat Servier-Poietis



Ce projet, annoncé le 19 septembre 2018, vise à améliorer la détection, dès la phase d'essais pré-cliniques, de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse.

Il repose sur la reproduction d'un nouveau tissu hépatique humain bio-imprimé, complexe, avec des lignées hépatiques humaines et des cellules immunocompétentes dans une architecture définie afin d'imiter in vitro le tissu hépatique humain. Servier, laboratoire pharmaceutique totalement indépendant emploie 21 700 personnes dans le monde et réinvestit 25% de son chiffre d'affaires en Recherche et Développement.

Poietis est une société de biotechnologie créée en

2014 qui emploie 33 personnes. Elle est spécialisée dans la production de tissus vivants bio-imprimés, fruit d'une recherche menée pendant dix ans par l'Inserm et à l'Université de Bordeaux.

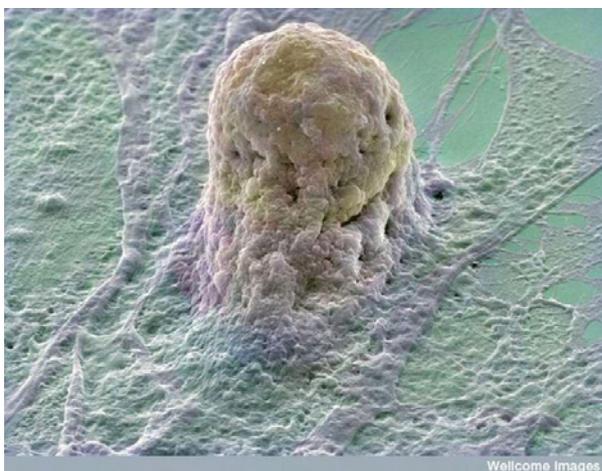


J.-C.C.

## Production à l'échelle industrielle de cellules souches humaines à usage thérapeutique

L'augmentation spectaculaire des résultats obtenus dans l'utilisation des cellules souches en thérapie humaine permet de penser qu'il est maintenant possible d'utiliser ces cellules pour traiter un nombre de patients atteints de maladies imparfaitement curables à ce jour.

Il s'agit en priorité de régénérer les tissus lésés de l'infarctus du myocarde, la dégénérescence maculaire, les arthroses et les ulcères cutanés.



© Annie Cavanagh, Wellcome Images, Flickr, cc by nc nd 2.0

La production de cellules souches pour le traitement des maladies humaines est en voie d'être reprise par l'industrie pharmaceutique. Les développements en cours concernent essentiellement les cellules mésenchymateuses et les cellules pluripotentes induites (iPS) à titre allogénique. Ceci implique un changement considérable des procédés de production.

Dans un rapport commun, en ce début 2018, l'Académie nationale de médecine et l'Académie des technologies viennent de dresser l'état de l'art et formulent des recommandations.

Ainsi, afin d'aider la création de start-ups pour la production industrielle de cellules souches, les académies recommandent de favoriser le développement de plates-formes pour apporter l'aide nécessaire en matière d'industrialisation aux petites structures de production et de renforcer la formation aux technologies correspondantes.

**Retrouver la version intégrale du rapport :**

<http://www.academie-medecine.fr/le-passage-a-lechelle-industrielle-de-la-production-de-cellules-souches-a-usage-therapeutique/>

J.-C.C.



*Le 31<sup>e</sup> colloque de Biotechnocentre a bénéficié de soutiens financiers d'origines variées. Nous sommes extrêmement reconnaissants à tous ceux qui ont rendu possible cette manifestation.*



ECOLE DOCTORALE SSBCV



### Secteur public

- ☐ Conseil Régional de la Région Centre-Val de Loire
- ☐ INRA Centre Val de Loire
- ☐ CNRS Délégation Centre Limousin Poitou-Charentes
- ☐ Collegium Sciences et Technologies (CoST)
- ☐ École Doctorale 549 SSBCV Universités Orléans-Tours
- ☐ Inserm Grand-Ouest



### Secteur privé

- ☐ Agro-Bio, La Ferté St Aubin (45)
- ☐ Cerb, Baugy (18)
- ☐ Eurogentec
- ☐ GLYcoDiag, Chevilly (45)
- ☐ GreenPharma, Orléans (45)
- ☐ LVMH-Dior, Saint-Jean-de-Braye (45)
- ☐ Servier (45)



Pour toute information, contacter

**Christian ANDRES**, Président de Biotechnocentre ou **Nathalie RICHE**, Secrétaire

Adresse : Faculté de Pharmacie, Université François Rabelais, 31 avenue Monge, 37200 Tours

Email : [christian.andres@univ-tours.fr](mailto:christian.andres@univ-tours.fr) ou [biotechnocentre@sfr.fr](mailto:biotechnocentre@sfr.fr)