



- **Éditorial de Daniel ALQUIER, VP recherche de l'Université de Tours**
- **Biotechnocentre actualités**
  - Le nouveau conseil d'administration de l'association depuis Janvier 2019
  - Les doctorants de l'ED549 à l'honneur au 31<sup>e</sup> colloque
- **Entretien avec un chercheur « Le Studium »**
- **Laboratoires en Région Centre-Val de Loire**
  - UMR INRA-Université de Tours 1282 - « Infectiologie et Santé Publique » (ISP)
  - UMR Inserm U1253-Université de Tours « Imagerie et Cerveau » (iBrain)
- **Spécificités régionales**
  - Les nouveaux Réseaux Thématiques de Recherche en région Centre-Val de Loire
  - Projet Interreg Europe ELISE
  - Glycodiag
  - Startups et PME (R&D Sciences de la Vie) de la Région Centre-Val de Loire
- **Brèves Biotechnologiques**

## SOMMAIRE

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

Luigi Agrofroglio ; Christian Andres ; Catherine Belzung ; Hélène Bénédicti ; Marc Bertrand ; Kévin Billet ; Franck Brignolas ; Norbert Bromet ; Bertrand Castaing ; Sylvie Chalon ; Jean-Claude Chénieux ; Jean-Louis Dacheux ; Catherine Dagorn-Scaviner ; Yuri Dancik ; Agnès Delmas ; Francis Gauthier ; Nathalie Guivarc'h ; Chahrazed Habes ; Jean-Noël Houchat ; Justyna A. Jaszczyk ; Ludovic Landermarre ; Michel Monsigny ; Aurélien Montagu ; Thierry Moreau ; Bruno Oyallon ; Florentin Pastor ; Maud Peyny ; Gilles Pilate ; Henri Salmon ; Mateja Senicar ; Catherine Schouler ; Catherine Taragnat ; Marie-Claude Viaud-Massuard ; Nathalie Winter.

Président : Christian Andres - Responsable éditorial : Bertrand Castaing Secrétaire : Nathalie Riche

« *In varietate concordia* »

Chères et Chers collègues et ami(e)s,

Certaines années dans l'histoire, qu'elle soit personnelle, avec un petit h ou bien un grand H, sont des moments « charnières ». Nous n'arrivons pas forcément à savoir ou comprendre pourquoi mais c'est ainsi ! Cela nécessite alors l'implication de tous dans un même objectif.

A notre échelle, ce fut, est et sera encore un temps important de la vie académique : renouvellement des LabEx à l'échelle nationale, avec nos réussites locales, programmes du PIA comme C-Valo, qui a réussi le tour de force de réunir tous les acteurs de l'ESR du territoire avec une ambition commune, création de Start-up issues de nos recherches, renouvellement des Réseaux Thématiques de Recherche (RTR), lancement des travaux sur les grands programmes régionaux « Ambition Recherche Développement » ou encore début des discussions pour le prochain

Comme vous allez pouvoir le lire et vous en rendre compte au travers de ce numéro, BioTechnoCentre aura, encore une fois, été très actif ! Actifs à tous les niveaux : doctorants, chercheurs, enseignants-chercheurs, laboratoires et structures et sur tous les sujets, en particulier ce triptyque que vous portez haut : Formation/Recherche/Innovation ! Je tiens également à féliciter les porteurs et les équipes qui ont obtenu le RTR BioTechnoCentre 2. Les actions de diffusion de la culture scientifique sont elles aussi bien présentes.

Voilà bien une action essentielle ! Averroès, mathématicien, médecin et philosophe, disait déjà très justement au XII<sup>e</sup> Siècle « *L'ignorance mène à la peur, la peur mène à la haine et la haine conduit à la violence* ». Dans une année ou à l'échelle de notre nation comme de notre continent, nous avons entendu parler plus souvent de gilets jaunes, de Brexit ou de repli sur soi que d'avancées scientifiques qu'elles soient en santé, avec son lot de nouveaux vaccins et traitements, qui redonnent l'espoir, ou bien encore, envisagées comme plus futiles, en science de l'univers, avec cette première image d'un trou noir massif que l'on pensait impossible. L'Europe va investir dans les cinq prochaines années plus de 100 Milliards d'Euros dans la science avec le programme « Horizon Europe » (2021-2026), nous ne pouvons ni ne devons rater ce rendez-vous !

En cette année des cinq cent ans de Leonard, il me semble qu'il n'aurait pu que faire sienne la devise de l'Union Européenne « *Unie dans la diversité* ». J'aimerais que nous fassions la nôtre dans cette belle région Centre Val de Loire.

**Daniel ALQUIER**

*Vice-Président de la commission recherche,  
chargé de recherche et de la valorisation  
de l'Université de Tours*

## Le nouveau conseil d'administration de l'association depuis janvier 2019

### Président

- *Christian Andres*, PU-PH, INSERM U930, CHRU de Tours

### Vice-Présidents

- *Marie-Claude Viaud-Massuard*, Professeur, EA 6306, Faculté de Pharmacie, Université de Tours
- *Bertrand Castaing*, Directeur de Recherche CNRS, CBM Orléans  
Responsable éditorial de la lettre d'information

### Trésorier

- *Marc Bertrand*, Chef de Département « Recherche Biopharmaceutique », Technologies Servier, Orléans

### Secrétaires

- *Catherine Taragnat*, Directeur de recherche INRA, UMR PRC
- *Henri Salmon*, Directeur de Recherche Honoraire INRA, Tours-Nousilly  
Responsable du site web et secrétaire adjoint

### Autres membres

- *Luigi Agrofolgio*, Professeur, ICOA UMR7311, Université d'Orléans-CNRS
- *Catherine Beaumont*, Directrice de l'INRA Centre-Val de Loire, Correspondant INRA
- *Hélène Bénédicti*, Directeur de Recherche CNRS, CBM Orléans
- *Franck Brignolas*, Professeur, EA 1207, Université d'Orléans.
- *Norbert Bromet*, Directeur Honoraire Biotec Centre, Orléans  
Correspondant PME
- *Jean-Louis Dacheux*, Directeur de Recherche Honoraire CNRS  
Responsable logistique colloque
- *Francis Gauthier*, Professeur Emérite, Université de Tours
- *Nathalie Guivarc'h*, Professeur, EA 2106, UFR des Sciences et Techniques, Université de Tours

- *Denis Marchand*, Chef de projets « Innovation-Biomédicaments », Polepharma, Faculté de médecine, Tours

- *Aurélien Montagu*, Scientific Relations Manager, Le Studium, Orléans

- *Gilles Pilate*, Directeur de recherche INRA, UR0588 AGPF, INRA Orléans-Ardon

### Commission École Doctorale 549 « Santé, Sciences Biologiques et Chimie du vivant » (SSBCV), Universités Orléans-Tours

- *Agnès Delmas*, Directeur de recherche CNRS, CBM Orléans, Directrice adjointe de l'ED 549 à l'Université d'Orléans
- *Thierry Moreau*, Professeur, Équipe DOVE, UMR BOA, INRA Centre-Val de Loire, Directeur de l'ED 549 à l'Université de Tours

### Membres invités permanents

- *Anne Besnier*, vice-Présidente du conseil régional Déléguée à l'enseignement supérieur et à la recherche
- *Marc Guérin*, Délégué Régional à la Recherche et à la Technologie (DRRT) Centre-Val de Loire
- *Catherine Dagorn-Scaviner*, Chargée de mission recherche au Conseil régional du Centre-Val de Loire (représentant *Nicolas Dubouloz* - Directeur de la Recherche et de la Technologie du Conseil Régional du Centre-Val de Loire)
- *Ioan Todinca*, vice-Président de la Commission de la Recherche, Professeur Université d'Orléans
- *Daniel Alquier*, Vice-Président de la commission recherche, chargé de recherche et de la valorisation de l'Université de Tours

### Membres d'Honneur

- *Jean-Claude Chénieux*, Professeur Honoraire à l'Université de Tours
- *Michel Monsigny*, Professeur Honoraire à Université d'Orléans

# Le 31<sup>e</sup> colloque de Biotechnocentre

Crédit Photos - Nathalie Guivarc'h & Jean-Louis Dacheux



Moments choisis du 31<sup>e</sup> colloque...  
Seillac octobre 2018

## Les doctorants de l'ED 549 à l'honneur au 31<sup>e</sup> colloque

Sous l'impulsion du Professeur Franck Brignolas (Président de l'Association 2012-2013) et des professeurs Luigi Agrofoglio et Philippe Roingard, Biotechnocentre a établi en 2012 un partenariat de confiance avec l'Ecole Doctorale 549 'Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant' commune aux Universités d'Orléans et de Tours. Biotechnocentre participe ainsi à l'animation de l'ED549. Dans ce cadre, un nouvel appel à résumé a été lancé par l'ED au printemps 2018. Les membres du Bureau ont retenu douze doctorants pour des présentations orales (trois doctorants par filière) et 61 doctorants pour des présentations par affiche. Deux prix de 750 € ont été attribués aux deux meilleures présentations orales (toutes filières confondues) et six prix de 250 € ont récompensés les huit meilleures affiches de chaque filière. Les membres du bureau de l'ED549 et du Conseil d'Administration de Biotechnocentre, tiennent à vivement remercier tous les doctorants qui ont participé au 31<sup>e</sup> Colloque. Nous avons tous apprécié la qualité scientifique de vos présentations, le soin apporté aux supports de vos travaux et la clarté de vos propos. Nous comptons sur vous pour être de bons ambassadeurs de ces journées et espérons vous compter parmi nous au 32<sup>e</sup> colloque qui se tiendra à Seillac les 10 et 11 octobre 2019.



### • Prix « Communication orale »

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

Les iminosucres sont des molécules polyhydroxylées naturelles dont l'oxygène endocyclique des sucres a été remplacé par un atome d'azote. Ce sont d'importants glycomimétiques présentant des activités inhibitrices remarquables vis-à-vis d'une grande diversité d'enzymes agissant sur les sucres et leurs glycoconjugués. Quatre iminosucres ont déjà été commercialisés. Beaucoup d'autres font l'objet d'essais cliniques en tant qu'agents antiviraux, notamment lorsque les molécules sont substituées en position 1 par une liaison C-C. Cependant, contrôler la stéréochimie du substituent en C-1 s'avère être un énorme challenge. Nous avons réussi à la moduler une première fois en utilisant les glycosylamines N-tert-butanesulfinyles. Fort de ce résultat probant,

nous avons décidé d'examiner plus en détail la réactivité de ces glycoconjugués N-substitués. Nous avons réussi à développer une nouvelle méthodologie de préparation innovante impliquant des iminosucres-1-C-stannylés réagissant par couplages de Stille asymétrique avec des chlorures d'acyle.



Les iminosucres-C-glycosides synthétisés, sont obtenus avec une chiralité modulable en C-1. Les iminosucres stannylés quant à eux, sont les premiers iminosucres métallés en C-1 de la littérature à être stables chimiquement et configurationnellement.

**Justyna A. JASZCZYK** (ICOA, CNRS, Univ. Orléans)

« *Le colloque Biotechnocentre, qui réunit à la fois étudiants et chercheurs confirmés, permet de se rencontrer dans un contexte pluridisciplinaire, propice aux échanges. C'est une excellente opportunité pour présenter ses travaux et s'affirmer en tant qu'acteur de la recherche scientifique, mais aussi de découvrir d'autres thématiques de recherche, le tout dans un contexte convivial. C'est une expérience que je recommande à tous les doctorants !* »

• **Prix « Communication orale »**

« *La métabolomique au vignoble : discrimination de génotypes par l'analyse des polyphénols* »

La vigne accumule de nombreux polyphénols qui participent aux propriétés organoleptiques du vin, possèdent des effets bénéfiques sur la santé et sont des composants essentiels du système de défense de la plante. Alors que les bois de tailles sont très riches en polyphénols, ils restent peu valorisés par la filière viticole.

Dans un premier temps, la standardisation du procédé de stockage des sarments a permis de contrôler la teneur en certains stilbènes notamment le resvératrol et le picéatannol. Par la suite, grâce à des analyses par Chromatographie Liquide Haute Performance couplée à la Spectrométrie de Masse et des outils de chimométrie, il a été possible de discriminer les principaux cépages du vignoble du Val de Loire plantés sur le domaine du Lycée viti-vinicole d'Amboise, montrant ainsi le déterminisme génétique de la signature en polyphénols.

Cette approche de métabotypage, ou phénotypage métabolomique, pourra être utile pour 1) assister des



programmes de sélection variétale en sélectionnant les cépages riches en composés bénéfiques pour la santé humaine, 2) améliorer les caractères de résistance de la vigne face aux maladies du vignoble et 3) étudier la plasticité du métabolisme des polyphénols en réponse au sols viticoles impliqués dans la notion de « terroir ».

**Kévin BILLET** (EA 2106, Biomolécules et Biotechnologies Végétales, Université de Tours)

« *Le Biotechnocentre est un endroit d'échange privilégié et convivial entre acteurs de divers horizons thématiques. La qualité des interventions permet de s'ouvrir aux nombreuses disciplines de l'école doctorale tout en présentant ses travaux de thèse.* »

• **Prix « Affiche » Filière A**

« *Activation de la migration des cellules cancéreuses mammaires par le peptide LL-37 : Interaction membranaire et implication de la glycosylation* »

LL-37, peptide antimicrobien, est associé au déve-

loppement tumoral. Sur des lignées tumorales mammaires, il augmente le calcium intracellulaire et la migration. Ses activités dépendent de sa fixation orientée sur des micro-domaines membranaires (cavéoles et pseudopodes). Cette fixation à la membrane entraîne le recrutement membranaire de canaux mécanosensibles (TRPV2), un influx calcique et la migration. L'utilisation de l'énantiomère (D) LL-37 induit les mêmes effets, ce qui exclut une interaction classique de type ligand-récepteur et de nouveaux mécanismes d'action restent à définir. Avec sa structure en hélice  $\alpha$  amphipathique et sa charge nette +6, l'hypothèse est que le peptide utilise les charges négatives de glycanes sulfatés ou sialylés pour sa fixation membranaire avant de s'enchaîner dans la membrane. Afin de démontrer l'implication de ces glycanes chargés, des lectines bloquant l'accès par encombrement aux acides sialiques, ou des enzymes permettant de retirer certains sucres (sialidases et héparinases) ont été utilisées, puis l'efficacité du peptide LL-37 sur l'induction de la migration cellulaire ou l'induction du signal calcique a été évaluée.



**Chahrazed HABES** (INSERM UMR 1069 « Nutrition, Croissance et Cancer », Tours)

« *La participation au colloque Biotechnocentre permet de promouvoir les rencontres interdisciplinaires dans un cadre convivial donnant ainsi l'occasion aux participants de présenter leurs travaux. J'ai beaucoup apprécié la qualité des présentations ainsi que l'échange avec les différents acteurs de la recherche.* »

• **Prix « Affiche » Filière B**

« *Rôles complémentaires des protéines S et L d'enveloppe dans le recrutement de la capsid et le bourgeonnement du Virus de l'Hépatite B (VHB)* »

Deux types de particules virales sont produites au cours de l'infection par le Virus de l'Hépatite B (VHB) : les particules virales infectieuses et les particules sous virales non infectieuses, résultant d'un auto-assemblage des protéines d'enveloppe. Même si l'implication des protéines S et L dans la morphogénèse virale est bien connue, leurs rôles dans le recrutement de la capsid sont toujours mal compris. Pour investiguer cette notion, nous avons mis en place une série de mutants des protéines S et L que nous avons co-exprimé avec la protéine de capsid dans des contextes répliatif ou non répliatif. Grâce à un ensemble de techniques d'imagerie, nos résultats montrent que les protéines S et L présentent des profils différents dans le recrutement de la capsid. La protéine L est

capable de recruter la capsid indépendamment du cycle répliatif alors que la protéine S est uniquement capable de le faire dans un contexte répliatif. Ces résultats suggèrent d'une part que



la protéine L permet le recrutement des capsides immatures proche des membranes impliquées dans le bourgeonnement et d'autre part que la protéine S motrice du bourgeonnement joue un rôle de senseur menant à la sélection des capsides matures pour l'enveloppement.

**Florentin PASTOR** (INSERM U1259 Morphogenèse et Antigénicité du VIH et des Virus des Hépatites, Tours)

*« Ma première participation à la 31ème édition du colloque Biotechnocentre a été une expérience très enrichissante pour moi, aussi bien au niveau professionnel (me donnant la possibilité d'assister à des communications orales de qualité de chercheurs et étudiants dont les champs de travail m'étaient plus ou moins étrangers) qu'au niveau personnel (me permettant de partager mes expériences avec d'autres doctorants dans un cadre non formel donc plus chaleureux). Je regrette de ne pas y être allé plus tôt car c'est une super expérience que je conseille à tous de vivre. »*

#### • Prix « Affiche » Filière C

*« Mise au point de néolectines spécifiques des furanosides: bioingénierie, imagerie et diagnostic »*

Le ciblage spécifique des infections virales et bactériennes revêt une importance majeure pour le diagnostic précoce de nombreuses maladies. Le galactofuranose (Galf) est absent chez l'homme mais est présent en tant que glycoconjugué dans un grand nombre d'agents pathogènes humains (*Leishmania*, *Mycobacterium*), offrant ainsi la possibilité d'utiliser ce glucide pour cibler ces agents. En appliquant une technologie d'ingénierie enzymatique, la galactofuranosidase (Galf-ase) peut être modifiée en néolectine (recepteurs protéines liant les aux sucres). Dans cette recherche, la Galf-ase et ses mutants néolectines ont été surexprimés, purifiés et caractérisés cinétiquement (KM, kcat). Des complexes de lanthanides luminescents ont été synthétisés, encapsulés dans des nanoparticules, décorés avec des groupes fonctionnels appropriés et utilisés pour lier les néolectines de Galf-ase. Les conjugués luminescents résultants seront testés en tant que sondes dans l'imagerie optique proche infrarouge de Galf situé à la surface de microorganismes.



**Mateja SENICAR** (ICOA UMR 7311/CBM UPR 4301, CNRS, Université d'Orléans)

*« C'est une excellente occasion de rencontrer d'autres jeunes chercheurs et d'échanger des idées et des expériences. Le colloque Biotechnocentre est un événement qui permet*

*d'élargir vos horizons grâce à la diversité des présentations dans une atmosphère chaleureuse. »*

#### • Prix « Affiche » Filière C

*« Modulation des effets de la nicotine et de la clothianidine par les voies de régulation PKC via des récepteurs nicotinniques neuronaux d'insectes »*

Les neurones du système nerveux central des insectes expriment des récepteurs cholinergiques de type nicotinnique (nAChR) qui sont la cible des néonicotinoïdes. Ces insecticides font l'objet de polémiques à cause du manque de connaissances sur leur mode d'action et des mécanismes intracellulaires régulant les nAChR. Nous avons précédemment identifié deux récepteurs chez la blatte, nAChR1 et nAChR21. Sans préexposition de l'insecte, nAChR1 s'est avéré sensible à l'imidaclopride, molécule active du Gaucho, et nAChR2, insensible1. Il a également été démontré que les deux récepteurs étaient modulés par des voies de régulation intracellulaire calcium-dépendantes différentes1,2. L'objectif de cette étude était d'approfondir nos connaissances sur l'implication de ces voies dans la sensibilité de nAChR1 et nAChR2 aux néonicotinoïdes.



Dans ce contexte, les effets d'un analogue du diacylglycérol, le 1,2 dioctanoyl-sn-glycérol (DiC8), ont été étudiés sur les courants ioniques induits par la nicotine et la clothianidine, un néonicotinoïde de seconde génération agissant sur les deux récepteurs contrairement à l'imidaclopride.

**Jean-Noël HOUCHAT** (Laboratoire de Biologie des Ligneux et des Grandes Cultures (LBLGC), Université d'Orléans, Orléans)

*« Le colloque BioTechnoCentre a surtout été un moyen de rencontrer d'autres doctorants, de stimuler ma curiosité et d'élargir mon champ de vision en conversant autour de thématiques de recherche variées, qu'elles soient proches ou complètement différentes de la mienne. J'ai, de plus, gardé contact avec certaines personnes et ainsi étendu mon réseau. »*

### • Prix « Affiche » Filière D

« Rôle du gène BCAR4 dans la fertilité femelle : expression et approche fonctionnelle in vivo chez le lapin. »

Le gène BCAR4 (Breast Cancer Anti-estrogen Resistance 4) est exprimé préférentiellement dans l'ovocyte et l'embryon précoce chez l'homme et les mammifères non rongeurs. C'est également un marqueur de certains cancers, notamment du sein, d'où son nom. Le profil d'expression temporel, la présence chez les espèces à activation embryonnaire tardive et les propriétés oncogéniques chez l'homme suggéraient que BCAR4 est impliqué dans les premières divisions cellulaires de l'embryon, ce qui a été confirmé sur des embryons bovins produits in vitro.

Afin d'appréhender le rôle du gène BCAR4 in vivo, une lignée de lapins porteurs d'une altération du gène BCAR4 a été créée. Des animaux de génotype normal, ou porteurs de la modification à l'état homozygote ou hétérozygote sont nés selon le ratio attendu. Ils sont viables et atteignent l'âge adulte en bonne santé. L'expression de BCAR4 est quasiment abolie dans les follicules ovariens des animaux homozygotes comparés aux animaux hétérozygotes ou



de génotype normal, montrant l'efficacité de l'altération du gène. Ces femelles sont évaluées sur plusieurs paramètres liés à la reproduction (activité ovarienne, mise-bas ou non après insémination et éventuellement taille de portée) pour appréhender le rôle de BCAR4 dans la fertilité in vivo.

**Maud PEYNY** (UMR Physiologie de la Reproduction et des Comportements (PRC), INRA, CNRS, IFCE, Université de Tours, Nouzilly)

*« Le colloque Biotechnocentre offre l'opportunité de présenter ses travaux de recherche, d'échanger idées, travaux et techniques avec une communauté scientifique très variée. La qualité des présentations scientifiques et la diversité des thématiques abordées rendent ce colloque très intéressant et enrichissant. »*

### • Prix « Affiche » Filière E

Synthèse et analyse des relations structure-activité de nouvelles quinoxalines comme inhibiteurs de la kinase HsPim-1

Nous avons identifié une nouvelle série de composés issus de l'acide quinoxaline-2-carboxylique 1 ciblant la kinase HsPim-1 (human proviral integration site for Moloney murine leukemia virus-1). Quinze nouveaux analogues ont été synthétisés, nous permettant de mieux appréhender les relations structure-activité de ces composés. Des études de docking faites au sein du site catalytique de HsPim-1 suggèrent que le composé 1 pourrait agir comme un inhibiteur compétitif de l'ATP, avec un mode de fixation non mimétique de l'ATP. Le composé 1 est capable d'inhiber l'activité enzymatique de HsPim-1 à des concentrations de l'ordre du nanomolaire (CI50 = 74 nM), avec une bonne sélectivité vis-à-vis des autres kinases de mammifères testées. Des études réalisées sur une lignée cellulaire de leucémie myéloïde chronique (KU812) ont permis de



mesurer des activités anti-tumorales avec des concentrations inhibitrices de l'ordre du micro-molaire (CE50 = 39-178 µM). En conclusion, le composé 1 représente un chef de file prometteur pour le développement de nouvelles thérapies ciblées anticancéreuses.

**Bruno OYALLON** (EA 7501 GICC « Groupe Innovation et Ciblage Cellulaire » CNRS Université de Tours)

*« Le congrès Biotechnocentre est l'endroit parfaitement indiqué pour pouvoir rencontrer et discuter avec les personnes qui travaillent quotidiennement à l'enrichissement de la recherche de la région Centre. C'est également un excellent évènement pour discuter de sujets qui sortent de notre domaine de recherche et de s'intéresser à d'autres aspects de la recherche. »*

## Trois questions à Yuri DANCİK, chercheur « Le Studium »

### • Qui êtes-vous ? Quel est votre parcours ?

Je m'appelle Yuri Dancik. Citoyen américain né à Châtenay-Malabry (92), j'ai grandi en région parisienne jusqu'au baccalauréat. Suite à cela, j'ai effectué mes études supérieures aux Etats-Unis, premièrement à l'université de Princeton (New Jersey), d'où j'ai obtenu un « bachelor in engineering » en génie des procédés (chemical engineering) en 2000, puis à la State University of New York at Buffalo, d'où j'ai obtenu un doctorat, dans la même discipline, en 2007. Ma thèse doctorale a pour sujet le développement de modèles mathématiques de diffusion de produits chimiques à travers les annexes de la peau humaine. Suite à cela, j'ai été chercheur à l'université du Queensland (Brisbane, Australie), en in-

dustrie chez Procter & Gamble (Bruxelles) et à la Agency for Science, Technology and Research (A\*STAR), l'équivalent du CNRS à Singapour. Durant ces années (2008 à 2018), j'ai effectué et dirigé des travaux de recherche théorique et expérimentale portant sur les mécanismes de la pénétration transcutanée, le développement de méthodes alternatives et la caractérisation de nouveaux modèles de peau au sein de projets pharmaceutiques, toxicologiques et cosmétiques.

# LE STUDIUM

Loire Valley  
Institute for Advanced Studies

### • Quel est l'objet de votre venue en région Centre-Val de Loire ?

Je me suis installé à Tours, avec ma famille, au mois d'octobre 2018. Ayant obtenu un poste de chercheur LE STUDIUM, ma conjointe et moi étions d'accord sur le fait que c'était une excellente opportunité autant au niveau professionnel que familial. Mon équipe d'accueil est l'EA 6295 Nano-

composée de chercheurs en chimie analytique, en particulier de spectroscopistes, et de spécialistes en pharmacie galénique. Je collabore principalement avec le Dr Franck Bonnier. Notre projet s'intitule « Etude des effets de conditions de stockage sur la fonction barrière de peaux reconstruite par spectroscopie Raman ». Son objectif est l'étude du comportement de la fonction



EA 6295  
NMNS

Nanomédicaments  
et Nanosondes

médicaments et Nanosondes, à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Tours (voir Lettre d'information n°61, <http://www.biotechnocentre.fr/>). Dirigée par le Professeur Igor Chourpa, l'équipe est



barrière d'un modèle de peau reconstruite en fonction de températures de stockage. Nous couplons la spectroscopie Raman, une méthode analytique émergente en sciences pharmaceutiques et cosmétiques, et la chromatographie, pour comparer les cinétiques de pénétration cutanée d'actifs cosmétiques et les corrélés avec des modifications du stratum corneum. En perspective, ce projet permet de démontrer le potentiel

de la spectroscopie Raman dans l'étude des peaux reconstruites et participe à une meilleure standardisation des protocoles d'utilisation de ces modèles.

Outre cela, je collabore au sein de l'EA 6295 avec un post-doctorant sur un projet industriel portant sur la caractérisation de nouvelles formulations cosmétiques et je co-encadre, avec le Dr Bonnier, un étudiant effectuant son projet de recherche Master 2.

### • Quels liens à long terme envisagez-vous avec la région ?

Ma famille et moi nous plaisons beaucoup en région Centre-Val de Loire et je souhaite effectivement que nous nous y implantions de manière pérenne.

D'un point de vue professionnel, j'y ai trouvé, à travers LE STUDIUM et Cosmétosciences, un environnement très propice à la recherche fondamentale et translationnelle dans nombre de domaines de la R&D pharmaceutique et cosmétique. Ayant rencontré à plusieurs reprises des chercheurs basés à Tours, Orléans et Chartres, je suis particulièrement impressionné par les diverses expertises en région CVL combinant connaissances en physique et chimie du vivant et des (bio)matériaux, et leurs applications dans l'élaboration de méthodes et de produits pouvant apporter des avancées en sciences de la santé et du bien-être. C'est aussi pour cette raison que j'ai voulu intégrer le groupe EA 6295 à l'Université de Tours. Notre collaboration constitue, à mon avis, un bel exemple de coopération pluridisciplinaire, où chaque acteur enrichit l'expérience scientifique de l'autre. Je vois donc nos liens professionnels perdurer au-delà de mon présent contrat avec LE STUDIUM afin que nous puissions continuer à développer et utiliser des méthodes analytiques non invasives pour l'étude de procédés physico-chimiques dans des systèmes biologiques.



**Yuri DANCIK**

*LE STUDIUM Loire Valley Institute  
for Advanced Studies*

*EA 6295 Nanomédicaments  
et Nanosondes*

*UFR des Sciences Pharmaceutiques  
Philippe Maupas*

*31 avenue Monge  
37200 TOURS*

**Propos recueillis par AM**

## UMR INRA-Université de Tours 1282 - « Infectiologie et Santé Publique » (ISP)

L'UMR 1282 Infectiologie et Santé Publique (ISP), créée au 1er janvier 2012, est une très grande unité sous la double tutelle de l'INRA et de l'Université de Tours



(<https://www6.val-de-loire.inra.fr/infectiologie-santepublique>). La direction est assurée par la Dr Nathalie Winter (DR INRA) assistée de 3 directrices adjointes : Dr Catherine Schouler (DR INRA), Pr Isabelle Dimier Poisson (PU – UFR de Pharmacie – Université de Tours) et Laurette Grall (Ingénieure INRA). L'unité est constituée de 135 personnes statutaires

regroupées en onze équipes de recherche, un plateau d'imagerie, un Centre International de Ressources Microbiennes dédié à l'identification et à la conservation des bactéries pathogènes et une équipe d'appui à la recherche. Les onze équipes de recherche de ISP sont organisées en trois pôles scientifiques dédiés à l'étude des pathogènes bactériens (5 équipes), parasitaires (3 équipes) ou viraux (3 équipes). Les équipes sont réparties sur ISP sur trois sites géographiques : à l'INRA Centre Val de Loire de (campus INRA de Nouzilly), à la faculté de Pharmacie (campus Grandmont) et de Médecine (site Bretonneau) de Tours.

ISP est adossée sur le campus de l'INRA à la Plateforme d'Infectiologie Expérimentale (<https://www6.val-de-loire.inra.fr/pfie>) membre de l'infrastructure nationale Emergin<sup>1</sup> où les infections expérimentales sur animal de laboratoire ou de rente sont conduites dans le strict respect des règles d'éthique et de biosécurité.



Les projections en 2050 concernant la santé humaine soulignent plus que jamais l'importance d'intensifier **la lutte contre les maladies infectieuses**. L'OMS estime à 13 millions le nombre de personnes dans le monde qui succomberont des suites d'infections en 2050. Dans les 10 dernières années, 60% de ces maladies ont eu pour origine l'animal. En 2050, l'humanité devra aussi faire face à l'immense défi d'**assurer la sécurité alimentaire de 9 milliards de personnes**. L'augmentation de la production animale augmentera inévitablement le risque zoonotique. L'homme et l'animal partagent une même pharmacopée : l'utilisation mal raisonnée d'antibiotiques -y compris en élevage- contribue à l'émergence de pathogènes multi résistants que l'OMS identifie comme l'une des plus importantes menaces pour la santé. Le secteur de l'élevage devra s'adapter à plusieurs contraintes, telles que l'augmentation de la productivité avec un impact minimal sur l'environnement (réduction de l'utilisation des antimicrobiens, amélioration des pratiques pour améliorer l'acceptabilité des consommateurs, changement climatique, etc.), tout en restant économiquement compétitif. Ceci doit être effectué en

tenant compte de la qualité et de la sécurité des aliments. De nombreux consommateurs attendent des produits *a minima* exempts d'antibiotiques et le secteur de la production alimentaire devra s'adapter à cette forte demande.

Un enjeu majeur est donc de prévenir et guérir les maladies infectieuses incluant les émergences en lien avec les changements globaux que connaît notre planète tout en utilisant les intrants médicamenteux de façon raisonnée et respectueuse de notre environnement. Pour faire face à cet immense défi posé par les maladies infectieuses à l'échelle de notre planète, les agences mondiales Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE) et Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) ont pris position pour que ces enjeux mondiaux soient pris en compte sous une approche « **One Health/ Une seule santé** » à l'interface de la **santé de l'homme de l'animal et de l'environnement**. Cette position a été



<sup>1</sup> [www.reseau-francais-sante-animale.net/.../EMERGIN-2018-Centre-Unité-07-04-2018...](http://www.reseau-francais-sante-animale.net/.../EMERGIN-2018-Centre-Unité-07-04-2018...)

officiellement adoptée par le gouvernement français en 2011 et les grands organismes tels que l'INRA et l'INSERM. La recherche doit donc être multidisciplinaire et intersectorielle pour faire face aux risques potentiels ou existants qui se développent à l'interface entre l'animal, l'homme et les écosystèmes. Les développements économiques potentiels dans ce domaine sont nombreux. Ils couvrent le développement de nouvelles solutions thérapeutiques préventives ou curatives et de nouveaux outils et pistes de diagnostic des maladies infectieuses.

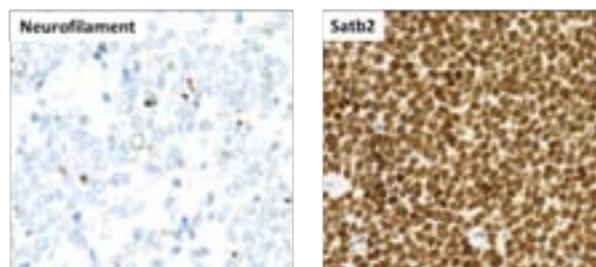
C'est dans ce contexte que se positionnent les recherches des équipes de ISP sur des **maladies infectieuses** majeures affectant l'animal de rente et / ou

l'homme. Les agents pathogènes étudiés regroupent les **bactéries** *Escherichia coli*, *Salmonella spp*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus agalactiae*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium avium ssp paratuberculosis*, *Brucella spp*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, les **parasites** *Eimeria spp*, *Cryptosporidium parvum*, *Neospora caninum*, *Toxoplasma gondii* et plusieurs nématodes et les virus (*influenza*, virus de la maladie de Marek, virus de la Peste Porcine Africaine, polyomavirus de Merkel). Pour répondre au défi d'une meilleure maîtrise des infections causées par ces agents, le projet de ISP se décline en 3 axes de recherche complémentaires.

## 1. La réponse de l'hôte protectrice versus pathologique

**La réponse immunitaire de l'hôte : un fragile équilibre entre le contrôle de l'agent pathogène et le risque de détruire les tissus**

L'infection initiée par un agent pathogène -bactérie, parasite virus- va déclencher chez l'hôte une **réponse immunitaire** dont le but sera d'éliminer l'intrus. Cette réponse s'appuie sur de multiples acteurs cellulaires et moléculaires qui reconnaissent les « signaux de danger » que représentent les pathogènes et qui coopèrent pour aboutir à leur clairance. La réponse inflammatoire déclenchée par le pathogène chez un hôte immunocompétent - en parfaite condition - peut suffire à éliminer le pathogène. La vaccination qui permet à l'hôte immunisé de répondre rapidement et spécifiquement à l'agent pathogène est également un outil de choix dans le contrôle des maladies infectieuses. Cependant la réponse immunitaire si elle est mal contrôlée - par exemple chez le sujet immunodéprimé, ou dans des périodes de « fragilité immunitaire » (nouveau-né, sujet âgé, périodes de post-partum, sevrage etc...) - contribue à la physiopathologie de l'infection. Le décryptage de ce fragile équilibre entre une réponse inflammatoire protectrice versus pathologique est donc indispensable à la mise au point de thérapies préventives ou curatives adaptées. Ces connaissances peuvent également appuyer en élevage, les programmes de sélection génétique d'animaux robustes. Au sein de l'unité ISP, les études menées dans cet axe visent à comprendre les facteurs régulant l'immunité innée et adaptative et le rôle clé des épithélia dans



**Figure 1.** Identification du neurofilament et de Satb2 comme marqueurs de diagnostic dans le carcinome à cellule de Merkel

les réponses immunes. Les hôtes étudiés englobent l'homme, les oiseaux, les petits et gros ruminants ainsi que des organismes modèles tels que la souris ou le ver *Caenorhabditis elegans*.

Le but finalisé de ces recherches est de i) définir des corrélations entre certains biomarqueurs de l'immunité et la protection ii) décrire de nouvelles signatures de pathologies en aide au diagnostic et iii) proposer des stratégies permettant à l'hôte de contrôler l'infection, via la vaccination ou l'immunostimulation. Comme exemples nous citerons la découverte récente d'une stratégie vaccinale innovante contre la toxoplasmose, à base de nanoparticules de maltodextrine (Le et coll., International Journal of Pharmacology, 2018) ou encore la définition d'un panel de marqueurs moléculaires et histochimiques pour le diagnostic du carcinome de Merkel (Kervarrec et coll, Modern Pathology, 2019).

## 2. Le pathogène sous pression.

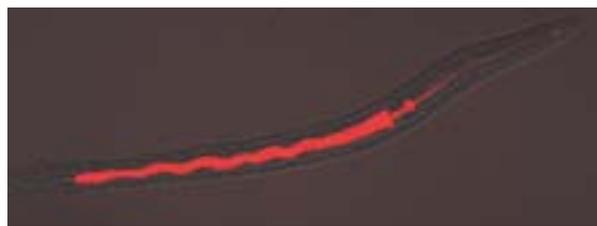
**Le pathogène développe de nombreux mécanismes pour échapper à la « pression » endogène (réponse immunitaire de l'hôte) ou exogène (intrants médicamenteux).**

Les agents pathogènes développent de nombreuses stratégies pour échapper à la réponse immunitaire de l'hôte et aussi aux molécules administrées pour les détruire. Ils s'adaptent ainsi à la « pression » et il est crucial de comprendre par quels mécanismes ils y

parviennent afin de proposer de nouvelles stratégies pour les éliminer. Les études menées à ISP dans cet axe ont donc pour objectif de comprendre ces mécanismes moléculaires. Les équipes ont notamment développé une forte expertise sur les mécanismes

de transfert de gènes utilisés par les entérobactéries pour résister aux antibiotiques ou sur les modifications des récepteurs. Les déterminants moléculaires de la sensibilité des nématodes aux anthelminthiques cholinergiques ont été également identifiés et ont permis de mettre à jour le mécanisme d'action du lévamisole, largement utilisé en élevage (Blanchard et coll, PLoS Pathogens 2018). Ces travaux ouvrent aussi la voie à de nouvelles méthodes de gestion de la résistance aux anthelminthiques, un problème majeur en élevage actuellement.

Les études conduites au sein de cet axe permettent d'identifier i) de nouveaux antigènes prometteurs pour des stratégies vaccinales ii) des nouvelles cibles microbiennes pour des xénobiotiques iii) des nouvelles pistes de diagnostic des agents pathogènes.



**Figure 2.** Larve du nématode parasite *Haemonchus contortus* après ingestion d'ARN interférant (en rouge) pour la validation fonctionnelle des cibles moléculaires des anthelminthiques

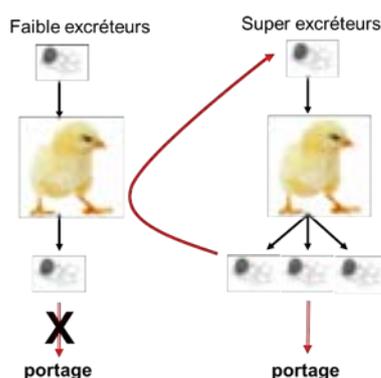
Elles ont également comme objectif finalisé de définir des alternatives à l'utilisation des xénobiotiques comme les phages ou des probiotiques et de construire des souches atténuées à des fins vaccinales.

(<https://www6.inra.fr/ciag/content/download/6433/47661/file/Vol66-2-Schouler%20et%20al.pdf>)

### 3. Le pathogène sous pression.

**Le processus infectieux dépasse le cadre du simple dialogue entre un agent pathogène et son hôte, il résulte des interactions entre des communautés.**

Si l'essentiel d'une infection réside dans l'interaction entre l'agent pathogène et son hôte, il est maintenant établi que ce simple dialogue ne peut à lui seul rendre compte du processus infectieux. En effet, les agents pathogènes existent au sein de communautés composées de multiples microorganismes, flores commensales, écosystèmes... qui tous influent sur le processus infectieux. De même les hôtes sont multiples et eux-mêmes au cœur d'interactions complexes qui peuvent influencer la circulation, la dissémination voire l'émergence des pathogènes. Il est donc important de prendre en compte ces communautés, en relation avec leurs écosystèmes, si l'on veut comprendre la dynamique du processus infectieux pour pouvoir le contrôler. Les études menées au sein de cet axe portent sur i) la diversité des pathogènes dans différents réservoirs



**Figure 3.** Le portage asymptomatique de *Salmonella* chez le poulet est lié à la présence d'un faible pourcentage d'animaux très sensibles à la primo-colonisation. Ces animaux « super-excréteurs » excrètent très rapidement de grandes quantités de *Salmonella* qui contaminent constamment les poussins les plus résistants secrétant peu de bactéries (« faible-excréteurs »). Ceux-ci deviennent à leur tour en moins de 7 jours des « super-excréteurs ». La composition du microbiote intestinal avant l'infection détermine le statut faible et super-excréteur de *Salmonella*.

et écosystèmes ii) la dynamique de l'évolution génétique des pathogènes et de la transmission des gènes de résistance aux xénobiotiques au sein des populations et iii) l'impact du microbiote sur la virulence des agents pathogènes. Les équipes ont ainsi récemment compris, par exemple, que *Mycobacterium avium subsp paratuberculosis* l'agent responsable de la paratuberculose bovine, était capable de se maintenir dans des amibes de l'environnement (Samba-louka et coll, Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2018) ce qui pourrait constituer un vecteur de transmission via les eaux stagnantes, ou encore que le microbiote intestinal chez la poule est impliqué dans le phénotype « super-excréteur » de *Salmonella*,

crucial dans la transmission et le portage asymptomatique de l'infection chez les poussins (Menanteau et coll, Environmental Microbiology, 2018).

#### • ISP et ses relations partenariales

Combinant recherche fondamentale et appliquée, les équipes de ISP entretiennent des liens avec de nombreuses entreprises privées. ISP accueille au sein de la **plateforme partenariale Zénoé**, un espace de 100m<sup>2</sup> de laboratoires rénovés, **l'entreprise INVENesis** qui propose des services R&D d'identification de nouvelles substances actives contre des

parasites posant problème en agriculture et/ou médecine humaine. Par ailleurs, l'unité est insérée dans l'Institut Carnot « France Futur Elevage ». Elle est partenaire du LabEX MabImprove d'étude des



anticorps thérapeutiques. Depuis janvier 2019, ISP coordonne le **laboratoire commun AlgaHealth** (programme « LabCom » de l'ANR) entre l'INRA et l'entreprise **Amadeite**. L'objectif de ce programme sera d'évaluer le potentiel d'ingrédients naturels à base d'algues sur la protection d'espèces de rente (poule,

porc) contre les maladies infectieuses d'origine bactérienne, virale et parasitaire. Il permettra également de formuler et commercialiser de nouveaux produits respectueux de l'environnement dans le secteur de la nutrition-santé des animaux de rente.

#### • *ISP, un acteur majeur en infectiologie en Région Centre Val de Loire*

ISP co-coordonne avec l'université de Tours le Réseau Thématique Régional « Fédération de Recherche en Infectiologie/ FéRI » (<https://www.infectiologie-regioncentre.fr/>). Ce réseau qui regroupe 16 unités et équipes de recherche majoritairement en -Région Centre est un élément fort de structuration de la communauté scientifique centrée sur l'étude des maladies infectieuses. L'originalité de la FéRI

est le continuum de recherche entre infectiologie humaine et animale dans le concept « One Health » qui la place en excellente position pour une visibilité européenne et pour favoriser les partenariats public-privé sur notre territoire.



#### • *ISP, une unité résolument tournée vers l'international*

ISP a récemment recruté plusieurs chercheurs étrangers (nationalités allemande, espagnole et brésilienne). Plusieurs équipes -sont impliquées dans des échanges bilatéraux scientifiques et techniques internationaux avec le Brésil,



l'Egypte, la Serbie (programme Campus France – Hubert Curien). En sus du réseau collaboratif établi par les scientifiques de ISP illustré par une implication dans 21 projets européens, l'unité assure la coordination du réseau européen Vetbionet (<http://www.vetbionet.eu/>) regroupant les infrastructures d'infectiologie sur animal de grande taille (10 M€ sur 5 ans) et du Master International Joint Master

Degree Erasmus Mundus « Infectious Diseases and One Health (IDOH) » (<http://infectious-diseases-one-health.eu/>), premier en 2016 des 89 projets déposés auprès de la Commission européenne. Doté de 2,76 M€ sur 4 ans, IDOH est coordonné par l'université de Tours en partenariat avec l'Université autonome de Barcelone et l'Université d'Edinburgh. Il accueille trois promotions de 24 étudiants scientifiques, pharmaciens, vétérinaires et médecins du monde entier venus se former à la gestion des maladies infectieuses dans le concept One Health. La première promotion de ce master sortira à l'été 2019.



**Nathalie Winter**  
Directrice de l'unité  
INRA

Centre Val de Loire  
UMR ISP - 213  
37 380 Nouzilly, France  
33(0)2 47 42 73 14

[nathalie.winter@inra.fr](mailto:nathalie.winter@inra.fr)



**Catherine Schouler**  
Directrice adjointe de  
l'unité INRA

Centre Val de Loire  
UMR ISP – 213  
37 380 Nouzilly, France  
33(0)2 47 42 72 96

[catherine.schouler@inra.fr](mailto:catherine.schouler@inra.fr)

## UMR Inserm U1253-Université de Tours « Imagerie et Cerveau » (iBrain)

L'UMR Inserm U1253 Imagerie et Cerveau (Imaging and Brain : iBrain), créée en janvier 2018, est issue de la première unité Inserm créée à Tours en 1988. Cette structure de recherche s'intéresse au développement d'outils permettant d'aider au diagnostic de pathologies psychiatriques et de mettre au point de nouveaux traitements de ces pathologies. Elle associe des chercheurs, des enseignants-chercheurs, des cliniciens, des ingénieurs et techniciens possédant des expertises complémentaires dans différentes disciplines: psychiatrie, neurosciences, linguistique, philosophie, génétique, imagerie médicale, physique acoustique, chimie, radiochimie et mathématiques.

Les principaux objectifs de l'U1253 sont :

- L'amélioration de la compréhension des pathologies psychiatriques et neurologiques en affinant leur diagnostic et leur traitement ;
- Le développement technologique et méthodologique d'outils d'imagerie pour l'exploration de pathologies cérébrales ;
- Le développement de nouvelles thérapies pour traiter les pathologies cérébrales.



L'unité iBrain, dirigée par le Pr Catherine Belzung (Directrice) et par le Dr Ayache Bouakaz (Directeur adjoint), est constituée de 3 équipes.

### 1. Psychiatrie Neurofonctionnelle

(Pr Frédérique Bonnet-Brilhault & Pr Wissam El Hage)

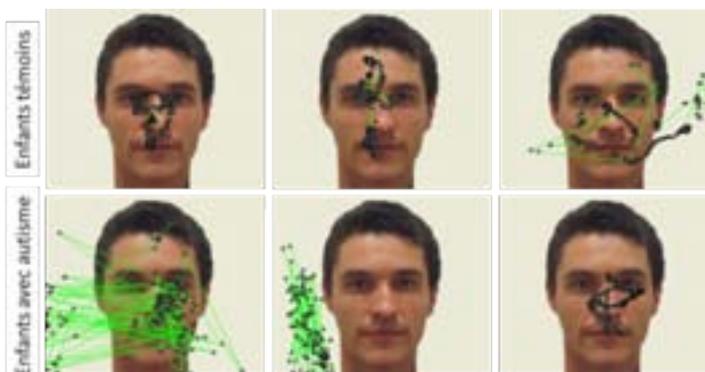
*L'équipe étudie les mécanismes neurophysiologiques impliqués dans deux maladies psychiatriques : l'autisme et la dépression.*

• Le groupe de recherche « **Autisme** » de l'équipe 'Psychiatrie Neurofonctionnelle', dirigée par le Pr Frédérique Bonnet-Brilhault, s'intéresse aux troubles du développement cérébral et en particulier aux Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA). Son hypothèse est que les comportements des personnes avec autisme résultent d'un développement atypique des réseaux cérébraux impliqués dans l'analyse sensorielle de l'environnement. Ce fonctionnement inhabituel du cerveau pourrait se manifester de diverses manières, selon la trajectoire de développement de chaque enfant, et aboutir à des profils très variés. L'objectif principal des recherches réalisées est donc d'identifier des indicateurs cérébraux permettant d'établir des profils bio cliniques spécifiques,

afin d'adapter la prise en charge thérapeutique pour chaque patient.

Les protocoles de recherche développés dans l'équipe visent à comprendre comment les différentes informations sensorielles de l'environnement sont perçues et utilisées et ce dans les différentes modalités sensorielles (vision, audition et toucher) et peuvent varier selon trois axes : 1) la complexité de la stimulation ; 2) la dimension sociale de la stimulation ;

3) la complexité des mécanismes cérébraux mis en jeu. Si l'on prend l'exemple de l'audition, il s'agit d'identifier la réponse cérébrale à un simple son par rapport à celle évoquée par une stimulation plus complexe, sociale comme la voix, ou non sociale comme un instrument de musique. Il s'agit



*Les stratégies d'exploration des visages des personnes avec autisme sont souvent différentes des stratégies typiques (les traits verts correspondent au déplacement des yeux et les points noirs aux zones des images fixées).*

également de distinguer l'écoute passive de sons du jugement de la qualité de ces sons, agréable ou non par exemple.

Parallèlement au développement et à l'utilisation d'outils d'évaluation comportementaux permettant une caractérisation fine des profils cliniques des patients, plusieurs méthodes sont utilisées afin d'étudier les mécanismes cérébraux de traitement de l'information au cours du développement. Ainsi l'électroencéphalographie (EEG), qui permet de caractériser la réponse électrique du cerveau grâce à un ensemble

d'électrodes disposé sur le crâne du sujet, a notamment permis de montrer que le cerveau des personnes avec autisme répondait différemment de celui des personnes au développement typique lors de la perception d'un changement dans une séquence sonore. Les appareils de suivi du regard permettent quant à eux d'étudier les stratégies d'exploration de l'environnement. Cette technique a permis de mettre en évidence l'exploration particulière des visages chez les enfants et adultes avec autisme.



- Le groupe de recherche « **Dépression** » de l'équipe 'Psychiatrie Neurofonctionnelle', dirigé par le Pr El-Hage, s'intéresse à la compréhension des bases neurofonctionnelles de la dépression caractérisée notamment résistante aux antidépresseurs (AD). Le groupe 'Dépression' poursuit 3 objectifs principaux: i) identification des bases neurofonctionnelles de la dépression, ii) caractériser des marqueurs spécifiques (stratification) de sujets résistants aux AD, et iii) proposer des stratégies thérapeutiques innovantes, personnalisées et efficaces. Ce groupe adopte une approche pluridisciplinaire et translationnelle de la recherche vers la thérapie, avec une recherche préclinique sur modèle animal et une recherche clinique sur sujets humains sains et malades.

L'identification des circuits cérébraux sous-tendant la dépression et la caractérisation des marqueurs prédictifs de la résistance aux AD sont des axes principaux du projet de recherche du groupe. Des travaux précliniques ont montré que la dépression peut être causée par un stress répété, et que l'élévation chronique des glucocorticoïdes a pour effet d'altérer le fonctionnement normal de la plasticité de l'hippocampe en raison de la vulnérabilité particulière de cette structure cérébrale. Dans ce cas, les AD sont capables de contrecarrer cette anomalie en augmentant la formation de nouveaux neurones dans cette structure (neurogenèse hippocampique), prévenant ainsi le déficit de plasticité hippocampique provoqué par le stress. L'hypothèse générale est donc que la réponse aux AD est liée à une forte contribution du stress dans l'étiologie de la dépression et à l'implication de la neuroplasticité de l'hippocampe.

La dépression résistante n'est pas une entité unitaire. Elle peut avoir différentes étiologies et se traduire par diverses altérations psycho- et physiopathologiques,

impliquant d'autres mécanismes que la plasticité hippocampique, tels que des comorbidités avec des pathologies neurodégénératives, la dépendance aux drogues, ou encore le vieillissement, la neuroinflammation ou le déficit du traitement sensoriel. Par conséquent, l'efficacité d'un AD pourrait être prédictible pour une sous-population de sujets présentant un profil neuro-psycho-physiologique particulier. Notre hypothèse est que lorsque la dépression est liée à des causes n'ayant pas d'impact sur la plasticité hippocampique, l'amélioration de la fonction hippocampique ne permettra pas une amélioration thérapeutique. Ces investigations requièrent l'utilisation de techniques maîtrisées par les différents équipes de l'UMR-1253 : imagerie TEP, imagerie IRM ou ultrasonique, métabolomique.

L'approche préclinique permet d'aborder des questions inaccessibles à l'investigation clinique. Cette approche consiste à identifier les mécanismes permettant la stratification des sujets résistants aux AD à l'aide de modèles animaux afin de préciser les circuits neurobiologiques sous-tendant la résistance. Cette approche permet de déterminer si les états dépressifs sont liés à un défaut de plasticité hippocampique ou à d'autres causes atypiques susceptibles d'être à l'origine de la résistance aux AD.

Enfin, l'élaboration de stratégies thérapeutiques innovantes requiert l'identification de marqueurs spécifiques de phénotypes corrélés à la résistance aux AD, et de développer des stratégies alternatives non exclusivement basées sur des AD mais sur les caractéristiques cliniques ou neurofonctionnelles des patients. Ceci passe par exemple par le recours à des techniques de neurostimulation ou de nouvelles cibles thérapeutiques (GABA, neuroinflammation, stimulation olfactive).

## 2. Neurophysiologie & Physiopathologie neuronale

(Dr Frédéric Laumonnier)

*L'équipe cherche à identifier et étudier des marqueurs cliniques, génétiques, moléculaires et physiopathologiques dans les déficiences intellectuelles (DI) et dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA), en ciblant particulièrement les neurones glutamatergiques et leurs connexions neuronales.*

Le développement synaptique et l'activité neuronale représentent des processus fondamentaux pour l'établissement des fonctions cognitives et de communication, ainsi que pour l'apprentissage et la

mémoire. L'organisation structurale et la dynamique fonctionnelle des cellules neuronales, impliquant notamment l'activité synaptique, sont particulièrement ciblées dans les troubles du développement

chez l'homme tels que les TSA et la DI. Le poids de l'implication de mutations génétiques y est significatif puisqu'au moins 700 gènes candidats sont répertoriés à ce jour. Notre stratégie de recherche combine la génétique clinique, moléculaire et la neurogénomique fonctionnelle (modèles cellulaires neuronaux corticaux et hippocampiques, modèles animaux) afin de décrire les mécanismes génétiques et physiopathologiques pour ces deux troubles neuro-développementaux présentant une comorbidité significative. Ces approches intégrées, en lien avec l'équipe 1 et avec des programmes de recherche nationaux (Réseau Déficience, Fondation Maladies Rares Fondation de France) et européens (Gencodys), permettent de caractériser l'impact des défauts génétiques sur le neuro-développement, en particulier la formation et l'homéostasie des synapses excitatrices glutamatergiques.

L'équipe cherche également à identifier les facteurs génétiques de la SLA par une approche multidisciplinaire combinant études pangénomiques comme la CGH array et le séquençage haut débit. Ensuite nous cherchons à comprendre le rôle de ces facteurs génétiques dans la physiopathologie de la SLA par des approches intégratives de génomique fonctionnelle, de métabolomique et d'imagerie cellulaire

sur des cultures de motoneurones, des modèles pré-cliniques, et des fluides biologiques humains. Nous nous intéressons tout particulièrement aux rôles de ces facteurs génétiques sur l'homéostasie protéique (agrégation) et le fonctionnement de la synapse. L'ensemble de nos travaux a pour objectif de pouvoir transférer rapidement en pré-clinique et en clinique de nouveaux biomarqueurs génétiques, métaboliques, cliniques et d'imagerie en lien avec l'équipe 3, mais aussi de tester de nouvelles thérapies à base d'anticorps (Labex MablImprove) ou de petites molécules chimiques.

Enfin, nous nous intéressons au rôle de la protéine SETMAR dans la biogenèse des glioblastomes (GBMs), en particulier dans l'apparition des résistances aux traitements communes dans cette maladie. Les modes d'action de SETMAR sont de deux types : directs, par l'interaction avec de nombreux partenaires comme LigIV, Topo2a, PCDNA, CHECK impliqués dans la régulation du cycle cellulaire et la réparation de l'ADN ; mais aussi indirect, via un réseau épigénétique qui pourrait contrôler l'organisation de la chromatine en de nombreux loci. Au-delà des GBMs, les propriétés pléiotropiques de SETMAR suggèrent un rôle dans le contrôle épigénétique du développement neural normal et pathologique.

### 3. Imagerie, Biomarqueurs & Thérapies

(Pr Patrick Emond & Dr Ayache Bouakaz)

*L'équipe développe et valide des technologies et méthodologies d'imageries (ultrasons, TEP, IRM) dédiées à l'exploration cérébrale, de l'échelle macroscopique à l'échelle moléculaire. Elle associe à ces technologies d'imagerie des développements dans les domaines de la métabolomique et du traitement d'images et de données afin de renforcer la compréhension des mécanismes neurophysiologiques de maladies psychiatriques, ainsi que faciliter la découverte de biomarqueurs. L'équipe développe également de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur l'utilisation d'ultrasons (neurostimulation ultrasonore, délivrance de médicaments). Ses activités s'intègrent dans une recherche translationnelle dédiée à la médecine de précision.*

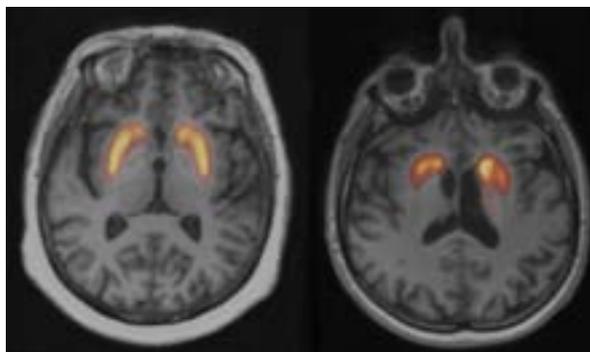
• Le thème « **Imagerie Moléculaire et Métabolomique** » s'appuie sur l'imagerie par émission de positrons (TEP). Des décennies après sa découverte, l'imagerie TEP reste un outil de premier plan pour l'imagerie neurochimique du vivant. Cependant, les chercheurs ont réussi à imager une quarantaine de protéines humaines sur les milliers présentes dans le système nerveux central.

Le développement de nouveaux médicaments radiopharmaceutiques ciblant ces protéines apportent de nouveaux espoirs pour le diagnostic, la thérapie et l'étude de la physiopathologie de ces maladies. Le succès de notre équipe dans le domaine du développement des radiopharmaceutiques s'affiche par sa forte implication dans des projets de recherche nationaux (LABEX, ANR) et internatio-

naux (INMiND). Ces programmes portent sur l'étude de la neurotransmission monoaminergique, de la neuroinflammation et de dépôts de protéines anormales ; autant de processus largement impliqués dans de nombreux troubles neuropsychiatriques.

Notre premier objectif est de développer de nouveaux médicaments radiopharmaceutiques, de la conception chimique aux études expérimentales et aux applications cliniques. A ce titre, notre laboratoire est reconnu pour avoir développé plusieurs médicaments dont certains font l'objet d'étude de phase 3 chez l'homme. En outre, nous développons et validons l'approche métabolomique in-vitro et in-vivo, comme approche moléculaire complémentaire de l'imagerie TEP.

Le deuxième objectif



*Imagerie TEP/IRM avec le [18F]LBT-999 chez un sujet témoin (à gauche) et atteint de maladie de Parkinson (à droite). Le traceur s'accumule fortement dans le noyau caudé et le putamen ; cette accumulation est réduite de manière asymétrique chez le patient Parkinsonien.*



## Les nouveaux Réseaux Thématiques de Recherche en région Centre-Val de Loire

En 2014, la Région avait mis en place le dispositif de 7 Réseaux Thématiques de Recherche (RTR) et soutenu des programmes d'animation mis en œuvre par ces réseaux sur différentes thématiques. Au regard des résultats significatifs observés dans ces RTR, la Région a souhaité reconduire le dispositif.

Cette action s'inscrit dans l'objectif 5 « investissement dans la recherche au service de la création de savoirs » du SRESRI voté le 22 février 2018 et en particulier dans l'action 11 intitulée : Renforcement du soutien régional à la recherche d'initiative académique.

En mai 2018, un appel d'offre a été ouvert pour la soumission de Lettres d'Intention (LI), avec la demande précise de « définir une trajectoire ambitieuse en termes de visibilité, d'attractivité et de positionnement compétitif, avec des objectifs précis en termes de dépôt et de succès aux appels à projets nationaux et européens ».



### 1. Objectifs et champs de l'appel d'offre :

- Soutenir la création de réseaux qui mettront en place une dynamique d'animation pour faire émerger des projets collaboratifs au niveau national et européen.
- Encourager les collaborations interdisciplinaires pour favoriser les échanges entre chercheurs, entreprises, clusters, au niveau national et/ou européens.
- Faciliter l'accès aux programmes de financements européens (Horizon 2020 notamment), aux appels à projets type ANR – MRSEI, ... par l'établissement de liens durables avec des partenaires scientifiques internationaux, des clusters français et/ou européens, des réseaux comme CLORA (CLub des ORganismes de recherche Associés dont les Alliances\*), ERA-NET (European Research Area Network), ....
- Renforcer les actions visant à améliorer la visibilité et l'attractivité de la recherche régionale.
- Impliquer les écoles doctorales dans l'animation et les actions du réseau.

Les RTR sont ouverts à toutes les thématiques y compris transversales et interdisciplinaires.

### 2. Les critères de sélection :

- Niveau d'ambition du projet de RTR, impact pour la recherche et l'enseignement supérieur en Centre-Val de Loire,
- Qualité et cohérence du projet de RTR proposé (méthodologie et démarche proposées, efficacité de la gouvernance),
- Adossement / implication de partenaires socio-économiques en région CVL et/ou hors région (autres réseaux, clusters d'entreprises et pôles de compétitivité, associations, acteurs de la société civile...etc.).
- Structuration du réseau, composition partenariale (nombre de chercheurs et de partenaires impliqués, leurs typologies), capacité d'animation, ouverture du réseau vers l'extérieur dont l'international.
- Articulation avec d'autres actions, structures ou dispositifs au niveau régional (ARD 2020, APR IR, APR IA, Ecoles doctorales...),
- Cohérence des financements demandés au regard des actions proposées.

### 3. Procédure de sélection :

La sélection des RTR s'est réalisée en deux étapes :

- **Dépôt d'un dossier simplifié type Lettre d'intention** selon le formulaire proposé, visé par l'établissement de tutelle,

**Puis Pré-sélection** sur la base d'une analyse des dossiers par les services de la Région et par la « Commission Recherche » (regroupant des représentants des établissements d'enseignement supérieur et de recherche situés en région CVL), dont les membres ont expertisé au regard du respect du cahier des charges et des critères d'éligibilité.

- **Dépôt d'un dossier complet** pour les RTR présélectionnés selon un formulaire qui permettra une description détaillée du projet proposé, accompagné des lettres de soutien des partenaires pressentis.

**Analyse des dossiers reçus et sélection finale en lien avec les avis de la Commission Recherche.**

- **Soumission au vote de la Commission Permanente Régionale de janvier 2019.**

#### 4. RTR retenus

**En septembre 2018**, treize Lettres d'Intention ont été reçues et sept dossiers : **Biotechnocentre-2, DIAMS, EntomoCentre, FéRI-2, IEHCA, MiDi-2, MOTIVHEALTH**, ont été pré-sélectionnés pour le dépôt d'un dossier complet, sur la base des critères suivants :

- le niveau d'ambition en particulier en termes d'ouverture à l'international,
- la qualité et la cohérence du projet proposé,
- l'implication des partenaires académiques et socio-économiques,
- la structuration du réseau,
- l'articulation avec les autres dispositifs de soutien de la Région.

**En novembre 2018**, ces 7 dossiers complets décrivant les RTR présélectionnés ont été déposés et à l'issue d'une analyse approfondie, ils ont été sélectionnés pour un soutien par la Région.

À l'issue de ce processus, ce sont donc 7 Réseaux Thématiques de Recherche qui ont été retenus pour un soutien par la Région pour une durée de 4 ans à compter du 1er janvier 2019.

Ces RTR rassemblent de nombreuses équipes de recherche régionales autour d'un porteur coordinateur, de partenaires socio-économiques, et des partenaires académiques hors région, autour d'une thématique scientifique bien définie.

Ils ont pour ambition de mettre en place une dynamique d'animation pour faire émerger des projets collaboratifs au niveau national et européen à travers un plan d'action opérationnel. Les actions proposées visent également à améliorer la visibilité et l'attractivité de la recherche régionale, à encourager les collaborations interdisciplinaires pour favoriser les échanges entre chercheurs, entreprises et clusters nationaux et internationaux.

Les typologies d'actions proposées sont analogues pour les 7 RTR et portent sur :

- Des colloques nationaux ou internationaux, workshops, des journées et des rencontres scientifiques thématiques, des conférences,
- Des échanges à l'échelle européenne de chercheurs, doctorants, étudiants en masters, pour favoriser l'émergence de projets,
- Des stages interdisciplinaires de niveau master,
- Des réunions, workshops, ateliers méthodologiques, création de consortiums internationaux, pour préparer le montage de projets collaboratifs et répondre aux différents appels d'offres nationaux et européens, avec la contribution et l'aide de « Le Studium »,
- Le développement de la dynamique partenariale à l'échelle nationale et européenne qui s'appuiera, selon les RTR, sur des postes dédiés au montage et à l'ingénierie de projets et/ou sur le recours à des cabinets spécialisés,
- Le développement de nouvelles formations à l'échelle nationale et internationale sur la thématique comme un Master Erasmus Mondus, des Ecoles Doctorales, des Masters spécialisés, ...
- Et plus particulièrement pour l'IEHCA : éditions de revues sur Food&history, développement d'une bibliothèque de recherche en Europe sur les Food Studies.

## 5. Description du RTR BioTechnoCentre-2

L'association Biotechnocentre, créée en 1987, rassemble les acteurs du secteur public : les deux universités Orléans et Tours, le CNRS, le centre Inra Val de Loire et l'Inserm et du secteur privé comme des groupes (Nestlé, Sanofi, Servier, LVMH, Eugentec) et aussi des TPE et les Start up dans les domaines des sciences du vivant élargies aux biosciences, et à la chimie du vivant (Agro-Bio, Cerb, Glycodiag, Greenpharma, etc).

### Les actions du RTR visent à :

- Créer des synergies entre chercheurs du public et du privé pour l'élaboration de projets innovants, et contribuer au rayonnement de la recherche en favorisant une animation rapprochant chercheurs confirmés, professionnels de l'industrie, doctorants et post-doctorants ; en particulier, par l'organisation annuelles de journées thématiques ;
- Établir, maintenir à jour et diffuser une liste des équipes de recherche du secteur privé (PME, start-up, grandes groupes,...) et du secteur public dans le domaine des sciences de la vie en région Centre-Val de Loire, par le site internet et la Lettre biannuelle ;
- Être l'outil et la tribune de présentation des projets de recherche régionaux dont les APR IR en particulier via l'édition biannuelle d'une Lettre, et le colloque annuel ;
- Participer à l'animation scientifique de l'Ecole Doctorale « Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant» (ED SSBCV) commune aux Universités d'Orléans et de Tours, permettant notamment aux jeunes doctorants de présenter leurs travaux de recherche à un public de chercheurs confirmés lors du colloque annuel ;
- Permettre une présentation au grand public des connaissances issues des activités de recherche en région en lien avec Centre Sciences et Le Studium.

Les actions proposées s'inscrivent dans la continuité de l'activité de BioTechnoCentre-1 avec un renforcement vers l'international qui va se traduire notamment par la mise en place de bourses de mobilité Europe, l'accueil de chercheurs internationaux à l'occasion du colloque annuel et des journées thématiques, et par une animation ciblée susceptible de faire émerger des projets collaboratifs à l'échelle nationale et internationale.



**Contact : Catherine Dagorn-Scaviner**

[catherine.dagorn-scaviner@regioncentre.fr](mailto:catherine.dagorn-scaviner@regioncentre.fr)

## La Région Centre-Val de Loire partenaire du projet Interreg Europe : European Life Sciences Ecosystems (ELISE)

En 2016, La Région Centre-Val de Loire a été sélectionnée comme partenaire du projet ELISE (European Life Sciences Ecosystems). Porté et coordonné par Kaunas University of Technology (Lituanie), ce projet est retenu dans le cadre du programme INTERREG Europe. Il compte huit partenaires originaires de six Etats Membres pour une durée de 5 ans, de 2017 à 2021.

ELISE s'attache à un défi sociétal commun aux régions européennes pour offrir une meilleure santé et vie à tous. Cela nécessite d'améliorer les résultats en matière de santé et de bien-être, de favoriser un vieillissement sain et actif, mais aussi de promouvoir la croissance du marché, la création d'emplois, et la compétitivité de l'UE.

Face à la complexité des relations entre les différents acteurs et l'importance des expertises intersectorielles, le projet Elise a pour objectif de comprendre et d'échan-





ger sur les écosystèmes régionaux existants sur le territoire de chaque partenaire dans le domaine des Sciences du Vivant. Il concerne, non seulement les chercheurs, mais aussi les entreprises, les cliniciens, les patients et les organismes publics. Ce projet vise à partager les bonnes pratiques, à identifier les pistes d'améliorations et de collaborations, et à mettre en place des partenariats interrégionaux dont pourront émerger des projets pour le programme cadre européen de recherche Horizon 2020.

La Région Centre-Val de Loire s'inscrit dans ce projet à travers son programme « Ambition Recherche Développement 2020 » sur les Biomédicaments. Il cherche à développer et tester une nouvelle génération de biomédicaments, molécules complexes produites à partir d'une source biologique (cellule ou organisme vivant) comme matière première du principe actif. On les distingue des médicaments dont le principe actif est issu de la synthèse chimique qui restent les médicaments les plus représentés dans la pharmacopée actuelle.

#### **Composition du consortium ELISE :**

- \*Kaunas University of Technology (Kaunas, Lituanie, coordinateur)
- \*ASTER Joint Stock Consortium (Bologne, Italie)
- \*Cassovia Life Sciences (Slovaquie)
- \*Košice Self-governing region (Slovaquie)
- \*Lubelskie Voivodeship (Lublin, Pologne)
- \*Région Centre-Val de Loire (France)
- \*BioCon Valley Mecklenburg-Vorpommern e.V. (Rostock, Allemagne)
- \*Life Science Nord (Hambourg, Allemagne)

**Les partenaires régionaux :** acteurs régionaux impliqués dans l'ARD 2020 Biomédicaments dont l'Université de Tours et ses partenaires académiques (CNRS, INRA, INSERM, CHRU, Université d'Orléans), le cluster Pole-pharma, Le Studium, l'agence de développement Dev'Up.

#### **Les étapes du projet :**

##### **Phase 1 :**

- 2017 : Compréhension des écosystèmes avec un état des lieux inter-partenaires et un partage des savoir-faire,
- 2018 : Création, renforcement des écosystèmes régionaux avec l'identification de pistes d'actions, identification des forces/faiblesses des écosystèmes, partage des bonnes pratiques,
- 2019 : Définition des plans d'action régionaux et calendrier de déploiement.

##### **Phase 2 :**

- 2020 – 2021 : Mise en place du plan d'action et création d'un écosystème interrégional.

#### **BUDGET :**

**Coût total :** 1 355 500 € dont 247 400 € pour la Région Centre-Val de Loire

**Financement européen :** 1 126 775,00 € (83,13%) dont 210 290 € pour la Région Centre-Val de Loire – Interreg Europe

Liens utiles :

<http://www.europeocentre-valdeloire.eu/projet-elise-region-centre-val-de-loire-partenaire-dun-projet-inter-reg-europe/>

<https://www.lesbiomedicaments.fr/acteurs/projet-elise/>

<https://www.interregeurope.eu/elise/>

**Contact :** Catherine Dagorn-Scaviner  
[catherine.dagorn-scaviner@regioncentre.fr](mailto:catherine.dagorn-scaviner@regioncentre.fr)

## GLYcoDiag, déjà 14 ans...

*GLYcoDiag est une entreprise de recherche et développement spécialisée en glycosciences qui propose des services et des produits pour les domaines de la santé (biomarqueurs, glycoprotéines recombinantes thérapeutiques, vaccins), de la cosmétique (nouveaux actifs, actions d'actifs glycosylés) et de l'environnement (polysaccharides et biofilms). Depuis quatorze ans GLYcoDiag développe une expertise de recherche qui se traduit maintenant par sa marque technologique GLYcoPROFILE® dédiée à l'étude des interactions glycobiochimiques et leurs implications dans la modulation de mécanismes biologiques d'intérêt. Véritable cabinet d'expertise, GLYcoDiag propose des projets de recherche, des prestations de services spécialisées et des réactifs (lectines et kits de criblages spécifiques), dans le cadre d'un modèle économique basé sur l'autofinancement depuis sa création et consacre 50 % de ses ressources à la recherche.*



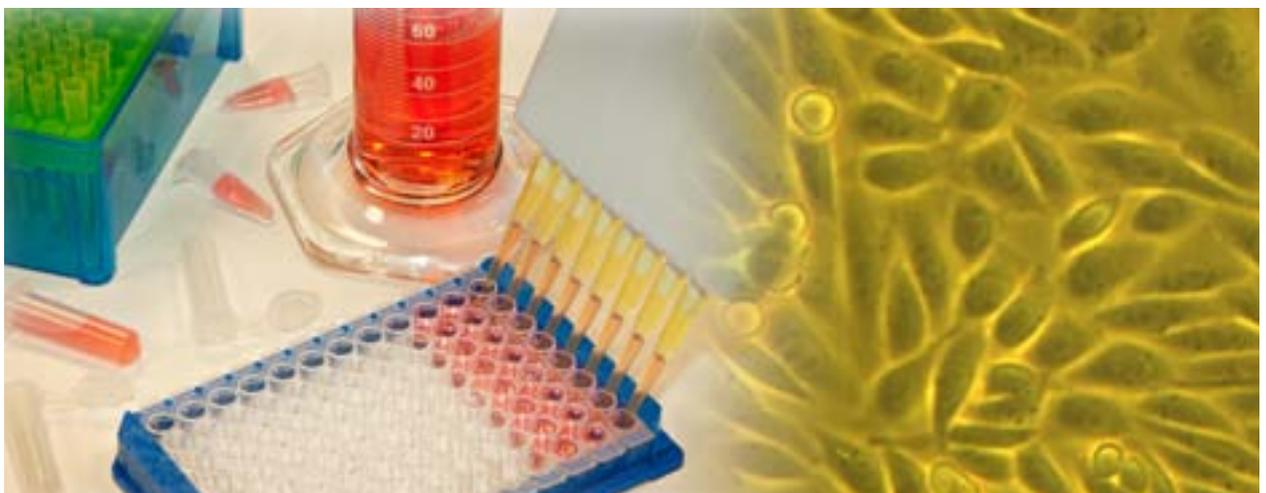
Siège social : 520, rue de Chanteloup, 45520 Chevilly - France  
Sarl au capital de 10 000 € - RCS Orléans 483 381 638 00012  
APE 7211Z - TVA FR-67 483 381 638

Cet investissement important dans les activités de recherche trouve son origine sur les trois piliers qui ont contribué à renforcer l'originalité du modèle de développement de l'entreprise sur un marché de niche et à pérenniser les activités de GLYcoDiag dans le temps :

### ◆ La passion de son équipe pour la science en général et le domaine des glycosciences en particulier

En effet, le domaine des glycosciences qui peut être résumé à l'étude du rôle des « glyco-molécules » (oligo-, polysaccharides et glycoconjugués) dans les phénomènes biologiques, arrive désormais à un stade de connaissances et de maturité (en termes d'applications) suffisantes

pour quantifier l'impact socio-économique potentiel de cette discipline dans les futures années. Participer à cette phase qui voit naître des vagues d'applications issues de nos connaissances est extrêmement motivant d'autant que le développement des glycosciences trouve des applications dans des domaines très variés allant de la santé à la bioénergie en passant par les matériaux, l'agriculture ou encore l'agro-alimentaire. Pour le seul segment de la santé, les développements cliniques de molécules issues de ce domaine de recherche (glycoengineering, glycomimetics) sont en pleine croissance, avec des résultats très prometteurs. C'est le cas également pour les axes de thérapie cellulaire, de biomarqueurs et des applications de diagnostic correspondantes.



## ◆ Le transfert rapide du stade exploratoire à celui du développement de services ou de produits

GLYcoDiag développe ses propres programmes R&D seul et en collaboration, dans le but de proposer régulièrement de nouveaux services adaptés aux tendances ou aux exigences réglementaires du moment en fonction du domaine d'application visé. Nous avons ainsi accompagné le développement de plusieurs actifs cosmétiques de nature exopolysaccharidique ces deux dernières années. Pour le domaine des glycoprotéines recombinantes thérapeutiques, le GLYcoPROFILE continue de contribuer au développement et à la validation de lot cliniques (sur la partie glyco-analyse), vis à vis des instances réglementaires. Enfin, des collaborations relatives à l'identification ou la validation de « glyco-biomarqueurs » sont en cours de réalisation. Au niveau des produits et réactifs, GLYcoDiag continue d'étendre sa gamme (détails ci-dessous) en proposant régulièrement de nouvelles références

## ◆ La formation par la recherche

Avec une activité de recherche très prononcée et une spécialisation unique sur le plan national, GLYcoDiag devient également un centre de formation tant pour ses collaborateurs qui trouvent dans l'entreprise un tremplin de première expérience, qu'au travers de sa recherche et la participation à des programmes de formation de futurs docteurs à dimension Européenne. Ainsi GLYcoDiag a été bénéficiaire d'un Innovative Training Network (ITN) H2020 nommé Immunoshape ([www.immunoshape.eu](http://www.immunoshape.eu)) en 2014, dont l'objectif visait à développer des glyco-molécules immunomodulatrices ciblant les lectines de type-C exprimées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. Les travaux qui ont été menés au cours des quatre années du projet ont conduit à de nombreuses publications et communications scientifiques mais surtout à la formation de 15 jeunes docteurs qui ont tous suivi une formation en sus de leurs formations doctorales respectives. En 2018, nous avons obtenu un nouvel ITN H2020 nommé Synbiocarb (« Synthetic biology of carbohydrate-binding proteins, engineering protein-carbohydrate interactions for diagnostics

and cell targeting », <https://synbiocarb.science/>) dans lequel GLYcoDiag interviendra en sa qualité de bénéficiaire, pour former une nouvelle jeune chercheuse.

Ces investissements dans la recherche réalisés par GLYcoDiag sont cruciaux pour progresser constamment, maintenir un fort niveau d'expertise, tisser des liens forts avec des équipes académiques très spécialisées dans nos domaines d'intérêt et communiquer régulièrement les résultats de nos collaborations. Du point de vue du développement de l'entreprise, cette démarche présente un retour très positif par la mise en application rapide de nouvelles expertises au travers de services et la dissémination de jeunes collaborateurs qui ont reçu une formation spécifique chez GLYcoDiag. Plus récemment, ce sont plusieurs gammes de réactifs qui sont maintenant proposées au catalogue sous la marque LECTPROFILE® ([www.glycodiag.com/products/](http://www.glycodiag.com/products/)) : LectPROFILE gels pour les lectines couplées à des supports chromatographiques, LectPROFILE plates pour les plaques ou puces de lectines et enfin les produits LectPROFILE kits pour tester, cribler ou encore comparer la capacité d'interaction de molécules dans le cadre d'applications particulières. Ces gammes vont progressivement s'étoffer en fonction du besoin et de l'intérêt suscité par chaque produit et nous resterons toujours à l'écoute de nos clients pour nous adapter et répondre à leur besoins spécifiques qui n'existeraient pas à notre catalogue.

Direct : + 33 (0) 2 38 41 72 85  
e-mail : [contact@glycodiag.com](mailto:contact@glycodiag.com)  
Web : [www.glycodiag.com](http://www.glycodiag.com)



**Contact : Ludovic LANDEMARRE,**  
directeur et fondateur de GLYcoDiag,  
[landemarre@glycodiag.com](mailto:landemarre@glycodiag.com)

## Liste des startups et PME (R&D Sciences de la Vie) de la Région Centre-Val de Loire

- **ACM Pharma** (créée en 1990)  
Dirigée par Eric Petat - Groupe Teranga  
30-36 av du 21 août 1944, 45270 Bellegarde  
Tel : 02 38 90 41 01  
« Laboratoire de microbiologie des industries de santé »  
[www.acmpharma.com](http://www.acmpharma.com)
- **AdEchoTech** (créée en 2008)  
Dirigée par Eric Lefebvre  
Siège : Le Vivier, 41310 Huisseau en Beauce  
Tel : 0820 20 50 66  
« Télé-échographie robotisée »  
[www.adechotech.fr](http://www.adechotech.fr)
- **Aerodrug - DTF** (créée en 2008)  
Département « aérosol » de la société DTF  
Dirigée par Laurent Vecellio  
Université de Tours, Faculté de Médecine, Bât. M,  
10 boulevard Tonnellé, 37032 TOURS Cedex  
« Recherche et développement en aérosolthérapie »  
[www.aerodrug.com](http://www.aerodrug.com)
- **Agro-Bio** (créée en 1975)  
Dirigée par Michel Canton - Groupe Stago  
2 allée de la Chavannerie, 45240 La Ferté St-Aubin  
Tel : 02 38 64 83 50  
« Immunotechnologie et anticorps ».  
[www.agro-bio.fr](http://www.agro-bio.fr)
- **Artimmune** (créée en 2009)  
Dirigée par Fabrice Trovero  
Siège : 13 avenue Buffon, 45100 Orléans  
Tel : 02 38 69 48 63  
« CRO : Expertise et services de recherche pour des projets pré-cliniques en immunologique. Domaines : pathologie respiratoire, allergie et inflammation »  
[www.artimmune.com](http://www.artimmune.com)
- **Axyntis Orgapharm**  
Dirigée par David Simmonet  
Filiale d'un groupe situé en France  
25 rue du moulin de la canne 45300 Pithiviers  
Chimie fine en France 460 salariés  
Tel 02 38 06 20 00  
<https://www.axyntis.com/fr>
- **Biocreation Cosmetic** (créée en 2008)  
Dirigée par Carole Geraci  
Siège : Chemin départemental 5, 28480 St Denis d'Hauthou  
Tel : 02 37 53 32 01  
« Mises au point de formulations cosmétiques »  
[www.biocreation-cosmetic.fr](http://www.biocreation-cosmetic.fr)
- **Biozocal** (créée en 2007)  
Dirigée par Caroline Trinel-Marionnet  
Siège : 25 rue de Blois, 41230 Soings en Sologne.  
Tel : 02 54 74 35 61  
« Fabrication de parfums et cosmétiques »  
<http://www.tamalys.com/>
- **Cebiphar** (créée en 2008)  
Dirigée par Eric Petat - Groupe Teranga  
1, rue de la Bodinière, 37230 Fondettes  
Tel : 02 47 42 48 48  
« CRO : Développement et contrôle de produits pharmaceutiques humains et vétérinaires »  
[www.cebiphar.com](http://www.cebiphar.com)
- **CERB** (créée en 1973)  
Dirigée par Serge Richard  
Siège : Chemin de Montifault, 18800 Baugy  
Tel : 02 48 23 00 23  
« CRO : études précliniques en pharmacologie et toxicologie »  
[www.cerb.fr](http://www.cerb.fr)
- **Chimex** (créée en 1996)  
Dirigée par Didier Choisi - sous-traitant interne de L'Oréal  
101 avenue Gustave Eiffel, Notre Dame d'Oé, 37097 Tours  
Tél. : 02 47 62 83 83  
« Conçoit des procédés industriels innovants à forte valeur sociale et environnementale en chimie fine, biotechnologies et intensification des procédés »  
[www.madeinchimex.com](http://www.madeinchimex.com)
- **Cynbiose Respiratory**  
Dirigée par Samuel Salot  
"CRO : specialized in respiratory diseases and aerosol therapy services".  
Tél : 0662743566  
49 Bld de Preuilly 37000 Tours  
[www.cynbiose-respiratory.com](http://www.cynbiose-respiratory.com)
- **Dianael**  
Dirigée par Philippe Bernard  
31 bld Foch La Ferté Saint Aubin  
Tel 08 92 97 61 73
- **Euraxi Pharma** (créée en 1986)  
Dirigée par Olivier Unger  
10 Rue Gutenberg, 37300 Joué-lès-Tours  
Tel : 02 47 74 30 30  
« CRO : recherche clinique »  
[www.euraxi.fr](http://www.euraxi.fr)
- **Eydo Pharma** (créée en 2005)  
Dirigée par Elisabeth Rossines  
41 rue Noël Ballay, 28000 Chartres  
Tel : 02 37 22 19 40  
« Produits antibactériens et des antifongiques, à base d'huiles essentielles et de molécules naturelles végétales »  
[www.eydo.eu/fr](http://www.eydo.eu/fr)
- **Glycodiag** (créée en 2005)  
Dirigée par Ludovic Landemarre  
Université d'Orléans, Rue de Chartres,  
Bât. Physique Chimie, Porte 102, 1<sup>er</sup> étage,  
45067 Orléans Cedex 2  
Tel : 02 38 41 72 85  
« Spécialiste de l'analyse des sucres complexes »  
[www.glycodiag.com](http://www.glycodiag.com)
- **GreenPharma** (créée en 2000)  
Dirigée par Philippe Bernard  
Siège : 3, allée du titane, 45100 Orléans. Tel : 02 38 25 99 80  
« Molécules actives et ingrédients issus de substances naturelles pour les domaines cosmétiques, pharmaceutiques, agrochimiques, environnementaux, et nutritionnels »  
[www.greenpharma.com](http://www.greenpharma.com)
- **Igyxos** (créée en 2017 à partir de Repropharm)  
Dirigée par Pierre-Henry Longera  
Centre INRA Val de Loire, 37380 Nouzilly  
Tel : 02 47 42 79 35  
« Produits pharmaceutiques innovants pour la reproduction Humaine »  
[www.igyxos.com](http://www.igyxos.com)

- **Key-Obs** (créée en 2000)

Dirigée par Jean-Charles Bizot et Fabrice Trovero

Siège : 3 allée du Titane, 45100 Orléans

Tel : 02 38 64 60 68

« Études précliniques dans le système nerveux central. Modèles in vivo, souris transgéniques »

[www.key-obs.com](http://www.key-obs.com)

- **Kinnov Therapeutics**

Dirigée et créée en 2015 par Philippe Bernard

3, allée du titane, 45100 Orléans

[www.kinnov-therapeutics.com](http://www.kinnov-therapeutics.com)

- **Kymeris Santé** (créée en 2017)

Dirigée par Richard Mc Crae

8 rue Honoré de Balzac, 37000 Tours

« Recherche et développement dans les vaccins oncologiques »

<http://mabimprove.univ-tours.fr/fr/partenaire/kymeris-sante/>

- **Laboratoires NAO** (créée en 2010)

dirigé par Celie Troussard, présidente

16 rue Blaise Pascal, 45800 St Jean de Braye

Tel : 02 38 86 37 85

« Laboratoire cosmétique et capillaire »

[www.laboratoires-nao.fr/](http://www.laboratoires-nao.fr/)

- **Laboratoires TEANE** (créée en 2008)

dirigé par Agnès Ducrocq

111 Bld Duhamel du Monceau, 45160 Olivet

Tel : 02 38 25 33 75

« Soins cosmétiques dédiés à la grossesse et la maternité »

[www.teane.com](http://www.teane.com)

- **MabSilico** (créée en 2017)

Dirigée par Vincent Puard

Centre INRA Val de Loire, 37380 Nouzilly

Recherche par mobilisation d'anticorps thérapeutiques

[Vincent.puard@mabsilico.com](mailto:Vincent.puard@mabsilico.com)

[www.mabsilico.com](http://www.mabsilico.com)

- **Melkin Pharmaceuticals**

Dirigée par Fabrice Trovero

13 av Buffon 45100Orléans, SAS créée en 2015

Tel 08 92 97 63 61

<http://www.melkin-pharma.com/>

- **Mc SAF** (créée en 2015)

Dirigée par Didier Massuart

Siège : 1 rue Claude Thion, 37000 Tours

Tel : 02 47 25 01 54

« Chimie bio-organique et chimie des bio-conjugués - synthèse à façon, optimisation chimique, ciblage de biomolécules d'intérêt »

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

- **Novaxia** (créée en 1996)

Dirigée par Brigitte Legrain

Siège : 6, rue des Champs Godin,, 41220 St Laurent Nouan

Tel : 02 54 87 24 07

« Histologie et immunologie au service de la R&D de l'industrie pharmaceutique et cosmétique »

[www.labo-novaxia.com](http://www.labo-novaxia.com)

- **NucleoSyn** (créée en 2006)

Dirigée par Jean-Christophe Truffert - rachetée par Biosolve

Siège : 16 rue Léonard de Vinci, 45100 Orléans.

Tel : 02 38 25 33 70

« Analyse de gènes, ingrédients entrant dans la composition de médicaments et de Kits diagnostic »

[shop.biosolve-chemicals.eu](http://shop.biosolve-chemicals.eu)

- **PSASS** (créée en 2016)

Dirigée par Frédéric ROS

1<sup>ère</sup> société de service innovant dans le domaine des pathologies des troubles du sommeil.

Tél : 0649233866

<https://psass.fr/>

- **RepropharmVet** (créée en 2017) à partir de Repropharm

Dirigée par Marie-Christine Maurel

Siège : Centre INRA Val de Loire, 37380 Nouzilly

Tel : 02 47 42 79 35

« Biotechnologies de la reproduction des animaux d'élevages »

[www.repropharmvet.com](http://www.repropharmvet.com)

- **Ragt 2N** (créée en 2000)

22 B, Le Bourg, 28200 Villampuy et route d'Epincy, 28150 Louville La Chenard.

« Stations de recherche en semences »

[www.ragt-semences.com](http://www.ragt-semences.com)

- **Synerlab Développement** (repris en 2012)

Dirigée par Pierre Blazet Patrick Thirion et Emmanuelle Brun

Siège : 1 rue Charles de Coulomb, 45100 Orléans

Tel : 02 38 25 02 25

« Développement pharmaceutique des formes orales solides, des premières étapes de formulation jusqu'à la fabrication à l'échelle pilote incluant la production de lots pour essais cliniques, allée du Titane Orléans »

[www.synerlab.com/synerdev/accueil](http://www.synerlab.com/synerdev/accueil)

- **Synthelis** (créée en 2015)

Dirigée par Bruno Tillier

Centre INRA Val de Loire, 37380 Nouzilly

« Production, purification et caractérisation de protéines membranaires et de protéines difficiles à produire »

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

- **Transderma systems** (créée en 2004)

Dirigée par Alain Boucaud

23 rue Jacques Monod 37200 Tours

Tel : 02 47 36 62 55 et 08 92 97 63 20

« Évaluation et validation de produits cosmétiques »

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

- **UCIB**

Dirigée par Geoffroy Madelin - Groupe SOLABIA

Route d'Oulins, 28260 Anet

Tel : 02 37 62 82 00

« chimie fine, synthèse chimique et enzymatique, hydrolyse enzymatique, bioconversion »

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

- **ViroCoVax** (créée en 2016)

Dirigée par Edouard Sèche

8 rue Honoré de Balzac, 37000 Tours

Tel 08 92 97 62 21 - [e.seche@virocovax.com](mailto:e.seche@virocovax.com)

« Recherche et développement dans les vaccins »

Tél : 08 92 97 64 44

- **Y.rina**

Production d'ARN messager en levure

30 rue André Theuriet

37000 Tours

Phone : +33(0)954 11 2805

Cell : +33(0)6 69 08 4898

[dominique.blancherd@yrynabio.com](mailto:dominique.blancherd@yrynabio.com)

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

## Philippe Roingeard, Grand Prix de l'Académie Nationale de Pharmacie



Philippe Roingeard est professeur à l'Université de Tours et praticien hospitalier au CHU de Tours. Il dirige l'unité mixte Inserm-Université U1259 Morphogénèse et Antigénicité du VIH et des virus des hépatites (MAVIVH), localisée à la faculté de médecine et au CHU.

Le Grand Prix de l'Académie nationale de pharmacie vise à récompenser un pharmacien, sans distinction de nationalité, pour la qualité de ses travaux honorant la profession ou dont la vie professionnelle peut être citée en exemple.

JCC

## Sauver des vies grâce aux vers de mer

À Chambray-lès-Tours, Delpharm va extraire l'hémoglobine des vers marins pour améliorer la préservation des greffons.

C'est à partir des travaux d'Hemarina, une start-up basée dans le Finistère, que Delpharm va extraire et purifier industriellement HEMO2live un additif dérivant de l'hémoglobine des vers marins qui vont lui parvenir broyés et congelés.

Cette hémoglobine permet de transporter l'oxygène de façon beaucoup plus efficace que ne le ferait du sang humain, ce qui ouvre de grandes possibilités en matière de préservation des greffons dans la mesure où la chaîne de secours, mobilisée lorsque l'on pratique une greffe, serait un peu moins tributaire du facteur temps.

Avec ses 500 millions d'euros de chiffre d'affaires et ses 3200 collaborateurs sur douze sites européens de la fabrication de médicaments pour tiers. Ce façonnier exporte beaucoup au Japon, au Brésil et en Europe. Le groupe embauche, notamment à Chambray-lès-Tours (290 salariés actuellement) où cinquante postes sont à pourvoir dont quarante en production.



JCC

## Investissement dans les biotechnologies

**Le groupe pharmaceutique français Servier** a lancé les travaux d'une unité de biotechnologies à Gidy (Loiret). Un investissement de 50 M€ pour reconvertir une unité de production de médicaments chimiques et accélérer sur ce segment de marché.

JCC

## Allergie à l'arachide, cible de Fareva

**Le groupe français Fareva** a racheté en 2014 l'énorme site industriel (40 ha) de l'américain Pfizer à Pocé-sur-Cisse, là où était fabriqué le Viagra pour le monde entier.



Le nouveau directeur général du site, Vincent Gatineau, a pris ses fonctions au printemps 2018 et recherche des relais de croissance.

Le fabricant amboisien de médicaments (490 salariés) se prépare à produire pour le marché nord-américain des patchs pédiatriques contre l'allergie à l'arachide. Si l'équivalent américain de l'Autorisation de mise sur le marché est obtenu, l'usine d'Amboise pourrait lancer à la fin du premier semestre 2019, la production de ces patchs.

Outre la fabrication de produits injectables, le site amboisien a une importante activité de conditionnement de formes orales (comprimés ou gélules). Pour mettre à profit les compétences présentes, Vincent Gatineau souhaite développer également un axe nouveau, la vente de prestations de service en matière de « mise en stabilité de molécules ».

JCC

## Agroparistech à Orléans

La grande école s'installera en 2020 sur le campus de La Source, rejoignant les élèves d'AgreenTech. Spécialisée dans les sciences du vivant, AgroParisTech compte 24 unités mixtes de recherche et accueille plus de 2 000 élèves. Elle gère également un musée, une ferme expérimentale (sur le domaine de Grignon), un lieu dédié à l'innovation alimentaire et une fondation.



JCC

## Skin'up inaugure son nouveau laboratoire

Skin'up a inauguré en février dernier son laboratoire intégré de R et D à Azay-le-Rideau. Celui-ci travaille entre autres sur la création d'une micro-capsule organique, cultivée de manière biologique et relevant de l'économie solidaire. Précurseur dans l'univers des cosmétotextiles, Skin'up conçoit, produit et distribue des textiles intelligents depuis 2005.

JCC

## 7,5 M€ levés par la biopharm Igyxos

La start-up tourangelle fondée par Marie-Christine Maurel est implantée sur le site de l'INRA de Nouzilly. Elle a annoncé le 2 mars dernier une levée de 7,5 millions d'euros menée par Bpifrance grâce au fonds d'accélération biotechnologie santé au côté de Go Capital et de Sofimac Innovation. Ceci va lui permettre de financer le développement d'un médicament fondé sur des anticorps monoclonaux et capable de résoudre les insuffisances hormonales à l'origine d'infertilité chez la femme comme chez l'homme.

Le traitement de référence actuel non seulement est exigeant : plusieurs injections par semaine et ce pendant une période pouvant aller jusqu'à deux ans chez l'homme, mais seulement 50 % des couples traités ont un enfant après quatre cycles d'injections explique Pierre-Henry Longerey, tout juste nommé Directeur Général de la jeune pousse, ancien DG de Merck Biopharma France.

Igyxos espère révolutionner le traitement actuel de l'infertilité en stimulant les gonadotrophines naturelles grâce aux anticorps monoclonaux identifiés, permettant tant la maturation des ovocytes et le déclenchement de l'ovulation chez la femme, que la spermatogenèse chez l'homme. Auparavant, la validation de tests cliniques longs et coûteux, sur une durée estimée à quatre ou cinq ans, est nécessaire au candidat-médicament avant une éventuelle commercialisation et un marché de plus de 4 milliards d'euros dans le monde...

La recherche a débuté au sein de ReproPharm, créé en 2009 comme spin-off de l'Inra de Tours. En 2017, l'entreprise s'est scindée en deux pour séparer la division animale (ReproPharm Vet) et la division adressée à l'humain (Igyxos). La jeune pousse compte aujourd'hui six chercheurs.



JCC

## La bioproduction de demain

Sous la présidence de Roland Béliard, directeur BD Bioproduction LFB-Biomanufacturing, Polepharma, le cluster de la production pharmaceutique, a organisé la troisième édition de son colloque sur la bioproduction à Tours, pour relancer la France dans la course européenne.

JCC

## Filières d'excellence en Région Centre-Val de Loire

En ce qui nous concerne, notons :

**Parfumerie-Cosmétique** – 1<sup>ère</sup> région française ; un pôle de compétitivité mondial : Cosmetic Valley ; des grands noms : Guerlain, Christian Dior, Shiseido, ...

**Pharmacie** – 1<sup>er</sup> cluster européen ; 3<sup>ème</sup> région productrice de médicaments ; 10 000 collaborateurs au sein de 25 usines.

**Agroalimentaire** – Une région dynamique, 12 200 salariés, des grands noms : Mars, Barilla Harry's, Saint Michel, ...

La filière du végétal

**Pôle d'excellence** – 1<sup>ère</sup> région en terme de diversité de productions ; plus de 400 membres au sein du pôle Végépolys dont 60 en Région Centre-Val de Loire.

JCC

## Intelligence artificielle, apprentissage automatique et cancer

On connaît bien maintenant l'aptitude des ordinateurs à rivaliser avec les meilleurs joueurs d'échecs. Alors que dans le passé le meilleur logiciel de jeu d'échecs reposait sur une analyse arborescente descendante de tous les coups possibles, le programme d'Intelligence artificielle (IA) fait appel à l'apprentissage automatique (deep learning, ou apprentissage profond lorsque plus de 3 couches de neurones sont mobilisées) dont l'algorithme repose sur un réseau de neurones (comme dans le cerveau), déjà proposé en 1940. L'information (pixel d'une image) est traitée par chaque neurone artificiel (perceptron) en un nœud réuni en un circuit neuronal d'où émane un signal traité par un autre réseau; chaque réseau détaille un aspect de l'image (convolution) et le résultat final est comparé avec un modèle; le circuit neuronal se renforce lorsque l'algorithme aboutit à un succès.

Ainsi dans un premier temps l'ordinateur apprend les règles du jeu puis il joue des millions de parties contre lui-même en ne retenant que les meilleurs coups. Ce qui a été surprenant et imprévisible c'est que AlphaZero a non seulement vaincu les plus brillants joueurs d'échec mais il a même inventé de nouvelles ouvertures. La tentation était grande d'appliquer l'apprentissage profond à la lecture de coupes histologiques pour y discerner les signes prémonitoires de cancer, et anticiper sur les chances de survie. Les différents types de cancer sont fondés sur une méthode d'analyse grossière et imparfaite de données résultant des observations microscopiques; bien souvent, les anatomopathologistes ne sont d'accord au mieux que dans 60% des cas et donc on s'est alors interrogé si l'IA ne pouvait pas améliorer les prédictions.

En soumettant de très nombreuses images histologiques déjà référencées par les pathologistes, l'IA commençait à faire son apprentissage en distinguant entre tissu sain et tissu cancéreux et entre 2 types de cancer du poumon. Puis on a ajouté les données de survie en demandant au logiciel de les corréliser avec les images. A la fin de son apprentissage, lorsqu'on lui a présenté de nouvelles coupes histologiques, l'IA a pu donner sa prévision de survie plus précisément

qu'une moyenne.

Si on combine les données visuelles avec celles provenant des transcriptomes tumoraux, les prédictions de survie sont meilleures que celles déterminées par les coupes histologiques seules ou celles fondées sur les transcriptomes seuls, avec une précision supérieure à 80%.

Par ailleurs, on peut recourir à la seule analyse d'images dans les cas du cancer du col de l'utérus. L'apprentissage automatique (par réseau de neurones à convolution) pouvait se faire en partant d'images obtenues par colposcopie; l'algorithme pouvait alors différencier entre tissus sains, précancéreux et cancéreux, avec une précision de 91%. Le but est d'aboutir à un dépistage peu coûteux du cancer du col utérin, en couplant une caméra de type téléphone portable à l'analyse d'image par le logiciel. De la même façon, on pourrait différencier les lésions cutanées, cancéreuses ou bénignes, par une simple photo de son smartphone. Jusqu'à présent l'IA a permis de distinguer les « tumeurs » bénignes de trois différents types de tumeurs malignes à 91%.

Il va de soi que dans les processus complexes l'idéal serait de combiner toutes les données disponibles visuelles aussi bien thérapeutiques que biochimiques voire génomiques.

Ainsi, si en plus de l'algorithme d'analyse d'images sur des coupes d'un cancer du poumon, on ajoute les données des transcriptomes et des protéomes de ces mêmes patients, l'IA par arbre de décision (random forest) peut sélectionner les niveaux d'expression de 15 gènes prédictifs à 80% du degré de cancer. Ces gènes étaient connus pour jouer un rôle dans la biologie du cancer; mais 15 autres protéines ont été identifiées - non codées par les 15 gènes - impliquées dans le développement cellulaire et la signalisation du cancer et prédictifs du degré à 81%. En fait, si dans le cas d'adénocarcinome

la précision était proche de celle des pathologistes l'IA avait mis en évidence des facteurs spécifiques de progression des tumeurs.

Si on cumule les données génomiques, âge et gravité du cancer, le modèle est prédictif entre survie à court et long terme à 80% mieux que les pathologistes, les analyses seules de transcrip-



tome ou d'histologie.

Enfin, les données d'omique sont également utiles, même sans image pour prévoir une évolution tumorale. En effet, une tumeur est généralement composée de plusieurs lignées cellulaires variant dans leur sensibilité à la thérapie. En échantillonnant plusieurs parties d'une tumeur individuelle, les chercheurs peuvent déduire les voies évolutives du cancer ; ce qui s'apparente à un échantillonnage

**En conclusion**, l'IA avec l'apprentissage profond est un outil puissant d'analyse tenant autant à l'algorithme qu'à la qualité des données qui sont à l'origine de son apprentissage. Cet apprentissage repose sur de très nombreuses données préétablies dont les quantités et qualités sont très souvent plus rigoureuses que bien des expérimentations ne le requièrent.

Les applications actuelles de l'IA pour la recherche sur le cancer ne sont qu'un début et des recherches supplémentaires sont nécessaires avant de passer au stade clinique ; on peut se poser la question de ce qui peut advenir s'il y a litige entre humain et ordinateur.

L'IA occupe maintenant de nombreux champs de la biologie, gènes de résistance aux antibiotiques, découverte de nouveaux médicaments et jusqu'à pouvoir réduire le nombre d'animaux dans les analyses toxicologiques.

#### Pour en savoir plus

D. Silver et al., *Science* 362, 1140–1144 (2018) ; S. Webb, *Nature*, 2018, 554-555 ; A. Dance, *The Scientist* May 1, 2019; B. Nogrady, *The Scientist*, May 1, 2019; T. Hartung, *The Scientist*, May 1, 2019

HS

## Les araignées sauteuses produisent du lait pour nourrir leurs petits

Nul n'ignore que la lactation est une caractéristique des mammifères ; or, quelle ne fut pas la surprise de constater que l'araignée sauteuse *Toxus magnus* (ressemblant à une fourmi) nourrissait ses petits au lait maternel.



*Lait d'araignée et son site de sécrétion chez T. magnus* (A) Vue ventrale de la mère. (B) Gouttes de lait sécrétées après une pression légère du doigt sur l'abdomen.

Aon avait observé que les nids de reproduction de ces araignées se composaient soit de plusieurs adultes, soit d'une seule femelle adulte et de ses jeunes ; dans ce cas: les bébés araignées grossissaient sans quitter leur nid et sans que leur mère ne leur apportent de la nourriture ; de plus même certains bébés araignées étaient attachées au corps de leur mère, mimant tout à fait

des génomes humains modernes pour retracer diverses populations dérivant des groupes ancestraux. L'IA examine simultanément tous les arbres du génome des patients et en partageant des informations entre eux trouve une solution compatible avec l'ensemble du groupe. Ainsi le modèle a dessiné des arbres phylogénétiques correspondant à la transition adénome-carcinome dans le cas connu de transition vers la malignité dans le cancer colorectal.

l'attitude du jeune mammifère. L'étude microscopique a révélé la présence dans leurs sillons épigastriques, une ouverture abdominale à partir de laquelle elles pondaient d'une substance laiteuse. Ce lait était composé de sucre, de graisse et de quatre fois plus de protéines que le lait de vache. La prise de ce lait était cruciale pour la survie de la progéniture car si on obstrue le sillon épigastrique des mères, on provoque la mort des araignées en moins de 10 jours après leur éclosion. En fait, les nouveau-nés se nourrissent exclusivement au lait de leur mère dans les 20 premiers jours suivant leur éclosion. Par la suite, les araignées ont commencé à quitter le nid pour se nourrir, mais ont continué à consommer le lait pendant encore quelques semaines et ne se sont arrêtées que peu de temps avant d'atteindre la maturité sexuelle.

Reste à documenter l'origine anatomique de ce lait ; l'hypothèse d'une ovo-origine à partir d'œufs non fécondés est battue en brèche par la longueur de la lactation.

**Pour en savoir plus** : Z. Chen et al., *Science*, 362, 1052–1055 (2018)

HS

**32<sup>e</sup> COLLOQUE DE  
BIOTECHNOCENTRE,  
10-11 OCTOBRE 2019,  
SEILLAC, LOIR-ET-CHER**



## ***Votre Région et Vous... ...c'est Biotechnocentre***

Biotechnocentre (alias, Les rencontres de la recherche dans les domaines des Sciences de la Vie, de la Santé et du Bien-Être en Région Centre-Val de Loire) est une association qui rassemble les acteurs – tant du secteur public que du secteur privé – travaillant en Région Centre-Val de Loire dans les domaines des Sciences de la Vie et de la Santé.

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

- constituer une vitrine des Biosciences de la Région Centre-Val de Loire,
- favoriser les contacts entre les scientifiques des laboratoires universitaires, des organismes de recherche (CNRS, INRA, Inserm, Hôpitaux) et des entreprises industrielles
- contribuer à la formation des jeunes scientifiques et à la diffusion de l'information scientifique et technique en organisant un colloque annuel de deux jours et en diffusant une lettre bimestrielle,
- créer des synergies en tirant partie des potentiels intellectuels et matériels des Biosciences en Région Centre-Val de Loire,
- participer à l'animation de l'école doctorale « Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant » commune aux Universités d'Orléans et de Tours en proposant une tribune d'expression aux doctorants.

***Dupliquez ce document pour vos équipes et faites-le remplir autour de vous***

### **Inscription au 32<sup>e</sup> colloque de Biotechnocentre**

(10-11 Octobre 2019, Seillac, Loir-et-Cher)

- soit directement en ligne sur le site [www.biotechnocentre.fr](http://www.biotechnocentre.fr)

(paiement sécurisé via PayPal, CB ou virement)

- soit par courrier ou email au Secrétariat de l'association avec le bulletin ci-dessous



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

Prénoms :

Titres universitaires et scientifiques ou profession :

Adresse professionnelle :

Tél : courriel :

Veillez trouver ci-joints mes frais d'inscription au 32<sup>e</sup> colloque de Biotechnocentre :

■ **200 € membres actifs** (chercheurs, enseignants, industriels)

■ **75 € étudiants et postdocs**

Par chèque bancaire ou CCP à l'ordre de Biotechnocentre (Ce prix inclut l'adhésion à l'Association)

Signature du demandeur :

**Nathalie RICHE**, Secrétariat de l'association Biotechnocentre

Adresse : UFR des Sciences Pharmaceutiques, Université François Rabelais - 31 avenue Monge, 37200 Tours

Email : [nathalie.riche@univ-tours.fr](mailto:nathalie.riche@univ-tours.fr)



# 32<sup>e</sup> COLLOQUE BIOTECHNOCENTRE

*Rencontres dans les domaines des Sciences de la Vie,  
de la Santé et du Bien-Etre en Région Centre Val de Loire*



## 10-11 Octobre 2019

*Seillac (Loir et Cher)*

*Avec la participation de l'Ecole Doctorale 549  
Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (SSBCV)*



[www.regioncentre-valdeloire.fr](http://www.regioncentre-valdeloire.fr)