N° 72

LETTRE D'INFORMATION / Juin 2020

Les Biosciences En Région Centre-Val de Loire

BIO TECHNO CENTRE

- **Éditorial de Ludovic HAMON, Délégué régional du CNRS en région Centre Limousin Poitou-Charentes**
- **Biotechnocentre actualités**
  - Le nouveau conseil d'administration de l'association depuis Janvier 2020
  - Les doctorants de l'ED 549 à l'honneur au 32e colloque
- **COVID-19**
  - Autour d'une émergence virale : le SARS-CoV-2
  - Apport de l'art vétérinaire à l'étude et la prévention des coronaviroses
- **Entretien avec un chercheur « Le Studium »**
- **Laboratoires en Région Centre-Val de Loire**
  - UMR Inserm-Université, U 1100, Centre d'Etudes des Pathologies Respiratoires (CEPR)
  - Unité de Recherche - Complexité, Innovation, Activités Motrices et Sportives (CIAMS Orléans)
- **Spécificités régionales**
  - Les différentes instances régionales impliquées dans le développement économique et industriel, un relais essentiel à la recherche académique
  - ViroCoVax
  - Startups et PME (R&D Sciences de la Vie) de la Région Centre-Val de Loire
- **Liste des thèses**
- **Brèves**

SOMMAIRE

Ont collaboré à la rédaction de cette lettre :

Luigi Agrofoglio ; Christian Andres ; Alix Barbe ; Francis Barin ; Hélène Bénédetti ; Marc Bertrand ; Franck Brignolas ; Norbert Bromet ; Bertrand Castaing ; Sylvie Chalon ; Lucie Chamaret ; Bastien Cheneau ; Jean-Claude Chénieux ; Aurélien Chuard ; Clément Cuello ; Jean-Louis Dacheux ; Catherine Dagorn-Scaviner ; Agnès Delmas ; Quentin Deveuve ; Adélaïde Doray ; Aurélie Drouin ; Florent Figon ; Sophie Gabillet ; Catherine Gaudy-Graffin ; Francis Gauthier ; Nathalie Guivarc'h ; Ludovic Hamon ; Laura Helou ; Maxwell Hincke, Mazarine Laurent ; Julien Marlet ; François Meurens ; Michel Monsigny ; Aurélien Montagu ; Thierry Moreau ; Gilles Pilate ; Fabrice Prieur ; Djamila Rachidi, Philippe Roingeard ; Henri Salmon ; Edouard Sèche ; Isabelle Simon ; Mustapha Si-Tahar ; Kossi Efouako Soklou ; Karl Stefic ; Catherine Taragnat ; Marie-Claude Viaud-Massuard

Président : Bertrand Castaing - Responsable éditorial : Bertrand Castaing Secrétariat : Nathalie Riche

Région Centre-Val de Loire

Éditorial de Ludovic HAMON

Chers membres du réseau Biotechocentre,

Depuis le début de la crise sanitaire liée à l'épidémie de COVID-19, la communauté scientifique s'est particulièrement mobilisée pour répondre aux multiples enjeux de cette pandémie. Les laboratoires, les organismes de recherche, les universités et les entreprises ont répondu aux appels des centres hospitaliers ou des personnels de santé. Les dons, publics ou privés, ont permis d'optimiser la prise en charge des malades. Les chercheurs ont été beaucoup sollicités pour aider nos concitoyens à appréhender et à comprendre ce que sont les virus qui de tous temps ont frappé les populations. La (bonne) santé est, s'il fallait le rappeler, essentielle.

Les défis sont plus faciles à relever collectivement dès lors que nous sommes conscients des forces présentes sur le territoire et de leur complémentarité. C'est justement là que la synergie mise en place par Biotechnocentre depuis plus de trente ans dans les domaines des Sciences du Vivant, de la Santé et du Bien-être trouve toute sa place. Son rôle majeur d'animateur entre tous les chercheurs en sciences de la vie et de la santé, des biotechnologies aux biosciences jusqu'à la chimie du vivant est reconnu et s'est concrétisé par une structuration en Réseau Thématique de Recherche soutenu par la Région Centre-Val de Loire.

La situation sanitaire actuelle, avec tout ce qu'elle a d'exceptionnelle, vous encouragera certainement à développer de nouvelles interactions entre laboratoires publics, grands groupes industriels et PME-ETI implantées en région Centre-Val de Loire. Vous répondrez au défi de votre association, jamais démenti, de participer à la dynamique régionale par la mise en place de projets collaboratifs. L'écosystème de recherche en Région Centre-Val de Loire est riche et diversifié. Il bénéficie également d'un réseau d'acteurs pouvant l'accompagner pour transformer les synergies en partenariats avec les entreprises ou faire émerger de nouvelles entreprises.

Comme pour tous les acteurs de la recherche, l'agenda de Biotechnocentre se trouve bouleversé. Il vous faudra patienter encore plusieurs mois pour vous retrouver en présentiel à Seillac pour votre colloque annuel non seulement pour y partager vos derniers résultats mais aussi pour mettre en place de nouvelles collaborations fructueuses. Vos échanges n'en seront que plus enrichissants au bénéfice du Vivant, de la Santé et du Bien-être.

Ludovic Hamon
Délégué régional du CNRS
en région Centre Limousin Poitou-Charentes

Le nouveau conseil d'administration de l'association depuis janvier 2020

Président

• ***Bertrand Castaing,*** Directeur de Recherche CNRS, CBM Orléans
Responsable éditorial de la lettre d'information

Vice-Présidentes

• ***Catherine Taragnat,*** Directeur de recherche INRA, UMR PRC
• ***Hélène Bénédetti,*** Directeur de Recherche CNRS, CBM Orléans

Trésorier

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

Secrétaires

• ***Catherine Taragnat,*** Directeur de recherche INRA, UMR PRC
• ***Hélène Bénédetti,*** Directeur de Recherche CNRS, CBM Orléans - *Secrétaire adjointe*

Autres membres

• ***Luigi Agrofoglio,*** Professeur, ICOA UMR7311, Université d'Orléans-CNRS
• ***Christian Andrès,*** Professeur, INSERM U930, CHU, Tours - *Chargé de mission « Journée Thématique »*
• ***Catherine Beaumont,*** Directrice de l'INRA Centre-Val de Loire, Correspondant INRA
• ***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*
• ***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)
• ***Francis Gauthier,*** Professeur Emérite, Université de Tours
• ***Nathalie Guivarc'h,*** Professeur, EA 2106, UFR des Sciences et Techniques, Université de Tours
Chargée de mission « colloque »
• ***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
Chargé de mission « colloque »
• ***Henri Salmon,*** Directeur de Recherche Honoraire INRA, Tours-Nousilly
Responsable du site web
• ***Marie-Claude Viaud-Massuard,*** Professeur, EA 6306, Faculté de Pharmacie, Université de Tours
Chargée de mission « Journée thématique »

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 - *Chargée de mission « Journée thématique »*
• ***Thierry Moreau,*** Professeur, Equipe FRPO, URA Centre, INRA Val de Loire, Responsable 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
• ***Ioan Todinca,*** Vice-Président du Conseil Académique en charge 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, Université d'Orléans

Passage de témoin entre Christian Andres et Bertrand Castaing

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

Moments choisis du 32e colloque…
Seillac octobre 2019

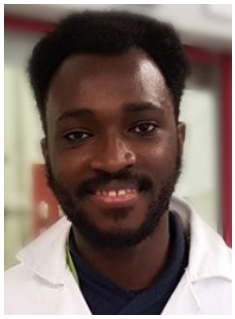
Les doctorants de l'ED 549 à l'honneur au 32e colloque

Sous l'impulsion du Professeur Franck Brignolas (Président de l'Association 2012-2013) et des professeurs Luigi Agrofoglio et Philippe Roingeard, Biotechnocentre a établi en 2012 un partenariat fort 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. Comme chaque année et depuis 2012, un appel à résumé a été lancé par l'ED au printemps 2018. Les membres du Bureau ont retenu neuf doctorants pour des présentations orales réparties équitablement dans les cinq filières de l'ED, quarante six doctorants pour des présentations par affiche et inaugurées à cette occasion, dix neuf présentations courtes d'affiches (communications « pitch »). Deux prix de 750 € ont été attribués aux deux meilleures présentations orales (toutes filières confondues), six prix de 250 € ont récompensés les huit meilleures affiches de chaque filière et quatre prix de 100 € ont été attribués aux meilleures présentations « pitch ». Les membres du bureau de l'ED 549 et du Conseil d'Administration de Biotechnocentre, tiennent à vivement remercier tous les doctorants qui ont participé au 32e 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 33e colloque qui se tiendra les 7 et 8 octobre 2021 au domaine de Chalès à Nouan-Le-Fuselier (41).

• Prix « Communication orale »

« Méthodologie de synthèse d'hétérospirocycles pour la diversité moléculaire et la chimie »

En chimie médicinale, l'incorporation de petits fragments 3D dans les molécules est en forte croissance car ils sont plus avantageux que les fragments 2D. En plus d'explorer de nouveaux espaces chimiques, les hétérospirocycles sont des fragments 3D plus prometteurs du fait de leur rigidité moléculaire. Le manque manifeste de méthodes générales de synthèse d'hétérospirocycles où le carbone spiranique est directement lié à l'hétéroatome, constitue un défi important à relever. Les catalyseurs à l'or permettent, grâce à une affinité pour les alcynes, de relever ce défi en facilitant la création de cette liaison carbone spiranique-hétéroatome par hydroalkoxylation ou hydroamination. La réduction de la double liaison résultant de cette cyclisation permet enfin aux hétérospirocycles ainsi obtenus d'être apprêtés en vue de servir de plateformes adéquates de chimie médicinale pour la recherche de nouveaux inhibiteurs de kinases en cours dans l'équipe.



Kossi Efouako SOKLOU (ICOA, CNRS, Univ. Orléans)

« Le Colloque Biotechnocentre est une manifestation scientifique régionale de premier choix pour les doctorants. L'édition de 2019 aussi bien que les précédentes m'ont permis d'élargir mon réseau et de participer à un enrichissant échange interdisciplinaire »

• Prix « Communication orale »

« Identification de la xanthommatine non cyclisée, un intermédiaire clé de la biosynthèse pigmentaire des ommochromes chez les invertébrés »

Les ommochromes sont des pigments qui participent à la coloration des céphalopodes et à la vision des insectes. Malgré leur importance, les étapes les plus tardives de leur biosynthèse restent non élucidées in vivo. Il a été avancé dans les années 50 qu'ils proviendraient de la cyclisation d'un intermédiaire de biosynthèse, la xanthommatine non cyclisée, issu de la 3-hydroxykynurénine (3-OHK). Dans cette étude, nous avons synthétisé des ommochromes en oxydant la 3-OHK in vitro. Nous avons obtenu des indices analytiques forts sur la structure de nouveaux ommochromes, dont des artefacts dus au solvant d'extraction. Cela nous a permis de proposer que la xanthommatine non cyclisée était produite pendant la synthèse in vitro. Enfin, nous avons identifié la 3-OHK, la xanthommatine non cyclisée et ses produits de cyclisation dans les organites subcellulaires (les ommochromasomes) des yeux de la mouche domestique. Nos résultats confirment donc que la biosynthèse des ommochromes nécessite la formation de la xanthommatine non cyclisée par la dimérisation de la 3-OHK dans les ommochromasomes. L'identification de la xanthommatine non cyclisée est une étape clé pour comprendre les processus de formation des ommochromes et leur rôle dans le changement de couleur des céphalopodes.

Florent FIGON (IRBI, UMR 7261 CNRS, Université de Tours)

« Participer au colloque Biotechnocentre c'est non seulement avoir l'opportunité de présenter et de discuter ses recherches, mais c'est aussi l'occasion parfaite pour rencontrer des spécialistes et les autres doctorants. J'apprécie vraiment que l'ambiance y soit à la fois sereine, conviviale et professionnelle, ce qui favorise une saine émulation scientifique. »

• Prix « Affiche » Filière A

« The role of the auxiliary NaVß4 subunit in maintaining epithelial phenotype »

SCN4B gene, and its expression product, NaVß4 auxiliary subunit of voltage-gated sodium channels (NaV), is implicated in the invasive progression of breast cancer, independently of NaVα subunits. SCN4B is highly expressed in epithelial cells of normal breast, but is reduced in breast cancer tissues and cells. Recently, we have generated several clones of MCF10A non-cancer mammary cells knocked-down the expression of SCN4B and have identified important morphological changes, with the loss of their epithelial phenotype. Our objectives are to understand the mechanisms leading to these phenotypical changes in epithelial cells, and to study consequences on the epithelial function and carcinogenesis. Our preliminary results showed that the loss of NaVß4 in normal breast cells decreased expression of the cell adhesion protein ß-catenin as observed in western blotting experiments, but not at transcriptional level (RT-qPCR). The use of MG132 (10 µM) partially restored ß-catenin levels in SCN4B-knocked-out MCF10A cells, suggesting that NaVß4 could prevent ß-catenin degradation by the proteasome. A similar effect was observed in MCF10A cells transiently knocked-down for the expression of NaVß4. The functional link between NaVß4 and ß-catenin remains unclear and is currently studied.

Adélaïde DORAY (EA4245, UFR médecine, Université de Tours)

« Participer au colloque Biotechnocentre est une expérience enrichissante. De nombreuses thématiques y sont abordées, ce qui permet de découvrir d'autres aspects de la recherche scientifique. Cet évènement est aussi un lieu d'échange dans une ambiance conviviale et chaleureuse. »

• Prix « Affiche » Filière B

« Identification de la base moléculaire impliquée dans la transmission horizontale du virus de la maladie de Marek »

Le virus de la maladie de Marek (MDV) est alphaherpesvirus mortel et contagieux infectant la poule.
La maladie engendre le développement de lymphomes T. Les vaccins actuels empêchent la mort des animaux en prévenant l'apparition des tumeurs. Toutefois, ces vaccins n'empêchent pas les animaux vaccinés d'être infectés par des virus sauvages et n'empêchent pas la dissémination du virus entre animaux. Nos recherches portent sur la compréhension du processus de transmission horizontale du virus.
Nous avons récemment établi que pUL47, une protéine virale majeure, est essentielle à ce processus.
Ainsi, les virus recombinants dépourvus du gène UL47 peuvent se répliquer dans les poulets inoculés, mais ne peuvent pas infecter des poulets sains hébergés dans le même incubateur.
Cette observation amène à étudier la base moléculaire du rôle de pUL47 lors de la transmission horizontale. Notre étude démontre qu'en absence de pUL47, on impacte in vitro et in vivo les transcrits et l'expression de la glycoprotéine C, elle-même impliquée dans la transmission horizontale. De plus, nous avons identifié une interaction spécifique entre pUL47 et la protéine cellulaire p32, un composant du mécanisme d'épissage qui aurait un rôle potentiel dans l'épissage des transcrits de gC.
Définir le rôle de pUL47 dans la transmission horizontale du MDV devrait aider à concevoir une nouvelle génération de vaccins contre le MDV qui ne sont pas disséminés dans l'environnement.

Aurélien CHUARD (ISP, UMR1282 INRAE-Université de Tours, Nousilly)

« Le colloque Biotechnocentre est une véritable chance pour les doctorants de Tours et d'Orléans. Cet évènement permet de favoriser et de faciliter les échanges scientifiques et relationnels dans un environnement agréable. Le colloque permet également une très bonne interaction avec les chercheurs-conférenciers ce qui rend ce colloque encore plus attractif ! »

• **Prix « Affiche » Filière C**

« Ce peuplier, quelle bonne pâte (à papier) »

Le peuplier est une essence d'importance économique pour la filière forestière française. Le bois est composé de trois types cellulaires majeurs : fibres, vaisseaux et rayons. La valorisation du bois est inféodée aux propriétés physico-chimiques des parois cellulaires des fibres. La production de pâte à papier et de bioéthanol est limitée par la présence de lignines, essentielles à la rigidité et au port de l'arbre. Les lignines de peuplier sont composées principalement de sous-unités G et S. Par transgénèse, une lignée exceptionnelle a été produite, sous-exprimant la cinnamyl alcohol dehydrogenase et la cinnamoyl-CoA reductase et sur-exprimant la Ferulate 5-hydroxylase, gènes majeurs dans la synthèse des lignines. Une analyse en imagerie infrarouge nous a permis d'étudier in situ les parois de fibres. Nous avons alors mis en évidence (i) que la transformation impacte majoritairement les parois des fibres de bois et (ii) qu'elle modifie principalement la teneur en lignines et le ratio S/G. Malgré ces modifications, cette lignée semble avoir une croissance similaire au témoin. Ces résultats suggèrent que ce peuplier, avec de telles caractéristiques, pourait présenter une meilleure valorisation en pâte à papier et bioéthanol

Clément CUELLO (UMR0588 BioForA, INRAE-ONF, Ardon, 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 C**

« Exploiting helicase activity for purpose of synthetic regulation »

Un des enjeux majeurs de la biologie synthétique est de contrôler finement l'expression des gènes. Pour ce faire, des séquences ARN commutables ou riboswitches, dépendantes d'un ligand et capables de contrôler la transcription ou la traduction ont été conçues, mais leur dynamique de réponse est faible. Notre but est de concevoir des systèmes combinant des riboswitches différents qui contrôlent l'expression d'un même gène pour améliorer cette réponse. D'abord, nous développons un nouveau riboswitch synthétique qui module l'activité biologique de l'hélicase Rho. Chez la bactérie, ce moteur moléculaire met fin à la transcription. Cette activité biologique n'a jamais été exploitée à des fins de régulation synthétique. Nous avons créé ce riboswitch en mixant la structure d'un aptamère liant la théophylline avec celle d'un terminateur naturel Rho-dépendant. Bien que des tests biochimiques sur l'activité hélicase de Rho ont montré que ces chimères contrôlent Rho de manière théophylline-dépendante, ce nouveau riboswitch synthétique doit être optimisé et testé dans des contextes plus complexes. Combiner ce riboswitch avec d'autres outils de régulation synthétiques sera la prochaine étape afin d'évaluer si un tel système peut donner de meilleures dynamiques de réponse.

Isabelle SIMON (CBM, UPR4301 CNRS Orléans)

« Le colloque BioTechnoCentre permet de présenter ses travaux de recherche devant une communauté scientifique très variée, mais surtout d'échanger des idées et des expériences avec d'autres jeunes chercheurs dans un cadre convivial. C'est l'occasion de rencontrer des chercheurs et doctorants d'autres disciplines, d'agrandir son réseau et de présenter ses travaux de thèse. C'est un évènement que je recommande à tous les doctorants ! »

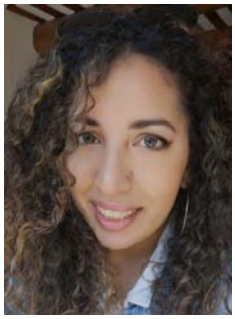
• **Prix « Affiche » & prix « Pitch » Filière D**

« Caractérisation des sites de liaison de PGBD5, Approche in silico »

PiggyBac (ou IFP2) est un élément transposable (ET) autonome. Il présente à ses extrémités des répétitions terminales inversées (TIR) encadrant un ORF codant une transposase piggyBac (PB) qui possède un site cible d'insertion spécifique, TTAA. PB est capable de mobiliser en trans (excision et intégration à un autre locus) des IFP2 non autonomes.

Les ET sont à l'origine de nouveaux gènes dérivés des ORF qu'ils contiennent permettant l'acquisition de nouvelles fonctions par le génome-hôte.

6 gènes codant des transposases piggyBac domestiquées (PGBD) chez les vertébrés ont été répertoriés, PGBD1-5 et Kobuta. PGBD1-2 sont limités aux mammifères, PGBD3-4 aux primates, Kobuta aux anoures et PGBD5 à tous les vertébrés. PGBD5 est une transposase fonctionnelle exprimée dans le système nerveux central. Mon hypothèse est que PGBD5 médie des réarrangements d'ADN dans les neurones. Sa conservation élevée chez les vertébrés suggère que son mécanisme d'action et ses cibles de liaison le sont également. Mais la spécificité de



liaison à l'ADN de PGBD5 interpelle car elle est capable de mobiliser l'ET distant IFP2. PGBD5 peut donc mobiliser des ET distants en se liant à leurs TIR. Mon but est de localiser les espèces de pble les plus proches de chaque pgbd pour étudier la conservation de leurs TIR.

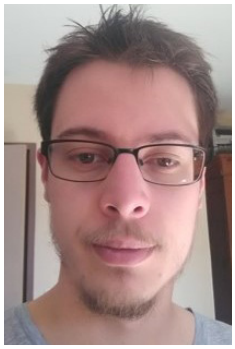
Laura HELOU (PRC, UMR0088 INRAE-Université de Tours, Nouzilly)

« Le congrès Biotechnocentre m'a donné une ouverture pluridisciplinaire des sujets de recherche menés en région Centre-Val de Loire. C'est l'occasion de rencontrer des personnes de différents mi-lieux (laboratoire ou entreprise) mais aussi d'échanger avec les autres doctorants de la région. C'est une bonne opportunité pour présenter ses travaux de recherche. J'encourage vivement les doctorants à y participer ! »

• Prix « Affiche » Filière E

« Le clivage de la région charnière des anticorps thérapeutiques inhibe les fonctions effectrices médiées par la portion Fc »

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques (AcMo) ont une place essentielle dans la prise en charge des patients atteints de cancers, même si une part importante de ces derniers ne répond pas aux traitements disponibles. Il a récemment été proposé que la région charnière des immunoglobulines G (IgG), structure de base des AcMo, peut être clivée par des protéases du microenvironnement tumoral. Ce clivage se produit dans le site d'interaction avec les acteurs de la réponse immunitaire anti-tumorale (cellules NK, C1q). A travers une meilleure compréhension de la cinétique de clivage des AcMo, nous avons pu déterminer qu'une simple coupure inhibe la fixation de l'AcMo aux FcγRIIIa (récepteur présent à la surface des cellules NK). Ce phénomène est associé à une incapacité des cellules NK à activer leurs fonctions cytotoxiques de degranulation et de sécrétion de cytokines. Enfin le C1q, première molécule de la voie classique du complément ne se fixe plus à l'AcMo après un clivage, empêchant l'activité cytolytique découlant de cette voie. Ainsi le clivage de la charnière des AcMo par les protéases pourrait être un mécanisme d'échappement à ces traitements.



Quentin DEVEUVE (EA 7501 GICC « Groupe FRAME », Université de Tours)

« Biotechnocentre est avant tout un moment de découverte des recherches réalisées dans la région. La qualité des présentations orales de tous les chercheurs (français ou étrangers, CR/MCU ou doctorants) contribue à la découverte de ces recherches. Biotechnocentre, c'est également l'entretien d'un réseau qui se crée chaque année dans un cadre convivial et chaleureux. »

• Prix « Pitch »

« Effets d'extraits de pépins de raisins sur les paramètres métaboliques chez les poules reproductrices de souche chair »

Les poules reproductrices de chair, sélectionnées pour une croissance rapide présentent un engraissement excessif entrainant des troubles cardiaques et musculaires. Les Extraits de Pépins de Raisins (EPR), riches en polyphénols, ont été envisagés comme complément alimentaire pour réduire l'engraissement. Ainsi, 4 groupes ont été constitués : témoin (A), supplémenté avec 0,5% (B) ou 1% (C) d'EPR dès 4 semaines et supplémenté avec 1% dès la naissance (D). Le poids corporel a été évalué ainsi que l'engraissement par échographie, toutes les 3 semaines, de 4 à 40 semaines. Le stress oxydatif, différents métabolites et hormones plasmatiques (adipocytokines, des marqueurs de l'état corporel) ont été dosés. Enfin, l'effet sur la descendance a été étudié.

Nous observons notamment une diminution du stress oxydatif pour tous les lots supplémentés sur l'ensemble de la période. La chémérine plasmatique diminue avec des concentrations croissantes d'EPR, tandis que l'adiponectine et la visfatine augmentent. Ces hormones sont corrélées avec l'engraissement. En conclusion, une supplémentation d'EPR réduit le stress oxydatif, augmente significativement le poids des descendants à l'éclosion et à 10 jours (groupes B, C et D) et diminue la mortalité des poussins entre 0 et 10 jours.

Alix BARBE (PRC, UMR0088 INRAE-Université de Tours, Nouzilly)

« Le colloque Biotechnocentre est l'occasion d'une part de rencontrer les autres doctorants de la région et, d'autre part, d'assister à des conférences touchant des domaines variés, permettant d'élargir notre vision de la recherche. De plus, l'ambiance chaleureuse est propice aux échanges et au développement de notre réseau. »

• **Prix « Pitch »**

« Impact de la protéine virale IFITM3 sur les glycoprotéines d'enveloppes du VIH-1 »

La protéine IFITM3 fait partie de la réponse immunitaire innée, dans le cas du VIH-1, il a été montré qu'elle agissait dans les cellules infectées en s'incorporant dans les virus néoformés diminuant ainsi leur capacité à infecter de nouvelles cellules. Dans ce contexte, le but de ma thèse était d'étudier le rôle de la glycoprotéine d'enveloppe (Env) du VIH-1, exprimée à la surface du virus, dans le mécanisme de cette restriction. Des virus pseudotypés qui ne différaient que par l'Env exprimée à leur surface ont été produits en présence ou non de la protéine IFITM3. Nous avons ainsi observé que selon l'Env portée, les virus présentaient des sensibilités variables à l'incorporation d'IFITM3, les plus sensibles présentaient leur infectiosité inhibée à plus de 60% alors que, d'autres ont été trouvées résistantes, sans aucune inhibition. Par des expériences d'immunoprécipitation et d'immunofluorescence, nous avons montré que la protéine IFITM3 interagit avec les Env sensibles depuis leur synthèse sous forme de précurseur gp160 au niveau du réticulum endoplasmique et jusqu'à leur acheminement à la membrane plasmique sous forme de gp120 mature. En revanche, pour les Env résistantes, l'interaction semble être perdue après maturation dans le Golgi avant leur acheminement à la membrane plasmique

Aurélie DROUIN (MAVIVH, UMR INSERM U1259 Université de Tours)

« Ce colloque est chaque année, une opportunité de présenter ses travaux tout en échangeant avec des doctorants et chercheurs provenant d'horizons différents. Les présentations interdisciplinaires permettent également de s'intéresser et de découvrir d'autres thématiques scientifiques étudiées en région Centre. »

• **Prix « Pitch »**

« Synthèse et fonctionnalisation de nouveaux hétérocycles fusionnés contenant un motif quinuclidine »

Les dérivés contenant un motif quinuclidine sont des molécules de choix en chimie médicinale. En effet, les molécules naturelles ou de synthèse possédant ce motif présentent de nombreuses propriétés biologiques variées et certaines sont capables de passer la barrière hémato-encéphalique.

Malgré son potentiel, peu de structures polycycliques fusionnés contenant le motif quinuclidine sont décrites dans la littérature. Il y a donc un grand intérêt à développer de nouvelles structures originales et les méthodologies de synthèse associées.

Pour lever ce verrou, nous avons développé la synthèse de plateforme contenant la quinuclidine fusionnée avec un hétérocycle polyazoté de type pyridine ou pyrimidine. Diverses méthodologies de fonctionnalisation de création de liaison C-C, C-O, C-S ou C-N ont été étudiées et nous avons initié la transposition de ces méthodes de fonctionnalisation en chimie en flux continu.

Mazarine LEURENT (ICOA, UMR 7311 Université d'Orléans-CNRS, Orléans)

« Le colloque Biotechnocentre est une occasion rare et appréciable de rencontrer les autres doctorants de l'école doctorale dans un autre contexte mais également des chercheurs confirmés. J'ai beaucoup apprécié les nombreuses présentations pluridisciplinaires qui permettent d'élargir ses connaissances scientifiques notamment »

Autour d'une émergence virale : le SARS-CoV-2

1. Aux origines d'un Betacoronavirus émergent

Le 31 décembre 2019, plusieurs patients atteints d'infection respiratoire inexpliquée ont été identifiées dans la province de Hubei, en Chine. Ces patients avaient en commun d'avoir fréquenté le marché aux produits de la mer de Wuhan. Un nouveau Betacoronavirus de 29,8 kb, nommé SARS-CoV-2, a été observé par microscopie électronique (***Figure 1***) et identifié par séquençage à haut débit réalisé dans les prélèvements respiratoires de ces patients (1,2). Ce dernier est génétiquement distinct d'autres Betacoronavirus responsables d'infections saisonnières (HKU1, OC43) et des précédents Betacoronavirus émergents (SARS-CoV de 2002 et MERS-CoV de 2012) (***Figure 1***). Le SARS-CoV-2 présente 90% d'homologie avec l'ensemble du génome d'un Coronavirus de pangolin et 96% d'homologie avec celui d'un Coronavirus de chauve-souris (3,4). Toutefois, l'homologie au sein du RBD est maximale (>99%) avec le coronavirus de pangolin, ce qui suggère une origine mixte au SARS-CoV-2. Confortant cette hypothèse, des travaux récents d'analyse génomique comparative suggèrent que le SARS-CoV-2 pourrait avoir émergé suite à un évènement de recombinaison entre un coronavirus de pangolin et de chauve-souris (5).

Un des éléments structuraux notables des Coronavirus est leur couronne de protéines dites « Spike » ou S (6) qui porte le Receptor Binding Domain (RBD) à son extrémité C-terminale. Après activation par la protéase (priming), le RBD du SARS-CoV-2 s'attache à des récepteurs présents à la surface de nos cellules. Le RBD du SARS-CoV-2 présente plus de 99% d'homologie avec le RBD du SARS-CoV pandémique de 2003, et partage l'utilisation du même récepteur cellulaire, l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) (6–8). Ce récepteur est impliqué dans la régulation de la tension artérielle. Il est situé au cœur d'un mécanisme de régulation de la pression artérielle, le système rénine/angiotensine /aldostérone (SRAA). L'ACE2 clive l'angiotensine II en angiotensine 1-7 vasodilatatrice, s'opposant ainsi à l'action de l'ACE. Cette dernière est responsable du clivage de l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictrice (9). Les sites d'expression principaux de ACE2 (nasopharynx, cellules épithéliales respiratoires, cellules endothéliales et entérocytes) sont intimement liés à la physiopathologie du SARS-CoV-2. Une surexpression importante de ce récepteur dans le nez, pourrait expliquer la haute contagiosité du virus (10). Ce récepteur est aussi retrouvé dans le nez, les yeux, le cœur et dans une moindre mesure dans les reins et le foie.

Certaines études réalisées chez l'animal ont retrouvé une corrélation positive entre le niveau d'expression d'ACE2 et le risque de déclarer une infection à COVID-19 (7). Le virus se fixant sur l'ACE2, le virus entrainerait une diminution de l'activité de cette dernière, ce qui aggraverait les lésions inflammatoires d'organes en particulier pulmonaires (11) et déséquilibrerait le système SRAA, favorisant les effets négatifs de l'angiotensine II. Ce déséquilibre déjà présent chez les individus souffrant d'hypertension, de diabète et d'obésité pourrait contribuer à expliquer la gravité de l'infection dans ces sous-populations (12).

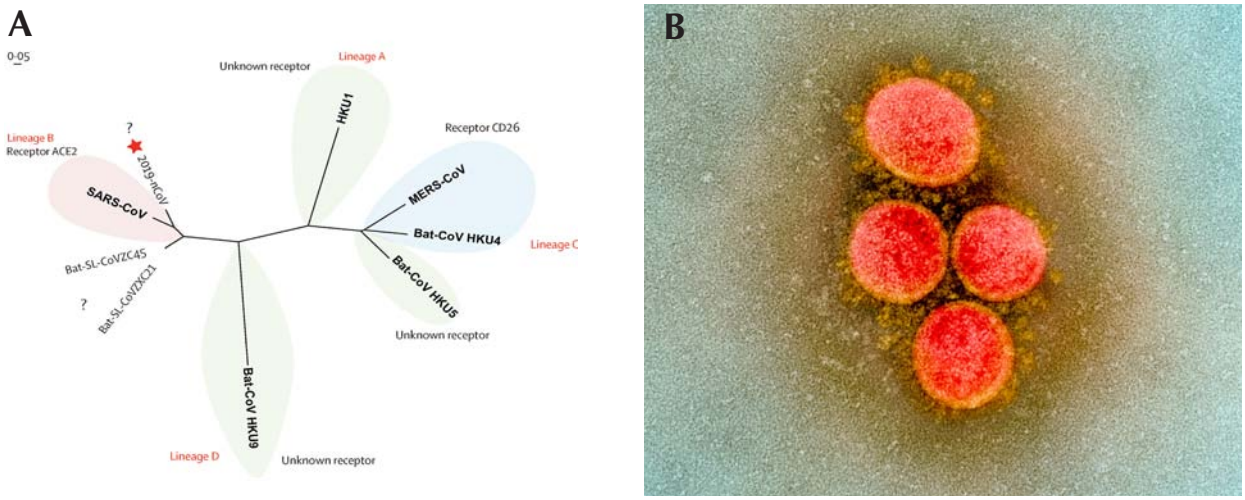


Figure 1. ***Le SARS-CoV-2 ou 2019-nCoV*** *- A) Analyse phylogénétique (3) et B) Observation en microscopie électronique à transmission (Source : NIAID-RML)*

2. Diagnostic virologique du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est un virus à durée d'incubation courte (moyenne de 5 jours) (13). Le diagnostic de cette infection repose sur le diagnostic direct par RT-PCR en temps réel à partir d'un prélèvement respi-

ratoire. Le virus est retrouvé dans les prélèvements naso-pharyngés 48 h avant le début des symptômes et pendant 14-21 j (***Figure 2***). Aux stades tardifs de l'infection (> 14-21 j), la charge virale diminue dans les voies aériennes supérieures mais le virus reste habituellement détectable dans les prélèvements respiratoires profonds (lavage broncho-alvéolaire, (***Figure 2***) (13,14). Une excrétion virale prolongée est aussi observée dans les selles jusqu'à 4 semaines après le début des symptômes. Toutefois, le faible niveau d'infectiosité du virus isolé à partir des selles suggère une faible contagiosité par voie oro-fécale (13,15,16).

Les tests sérologiques SARS-CoV-2 (ELISA et tests rapides immunochromatographiques) reposent sur la recherche des IgG, IgM ou Ac totaux anti-SARS-CoV-2. La prévalence de ces Ac est de 50% entre 7 et 14j après le début des symptômes, puis est supérieure à 99% après J 14. La sérologie est utile au diagnostic d'une infection à SARS-CoV-2 au stade tardif (> J 14) et au diagnostic de rattrapage chez certains patients lorsque la PCR n'avait pas été contributive. La présence d'Ac neutralisants a été décrit chez certains patients, mais il n'existe pas encore de corrélat de protection, excluant tout « passeport immunitaire » avec les tests actuels.

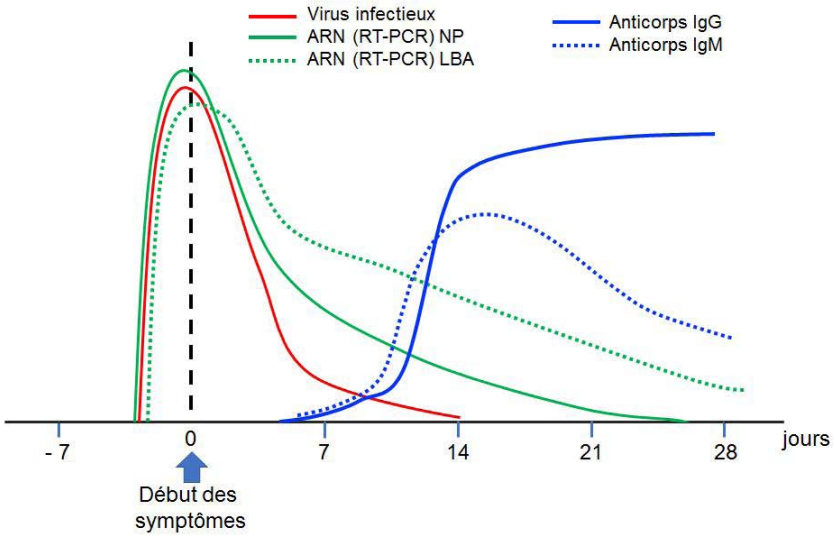


Figure 2. Représentation schématique de la cinétique des marqueurs viraux au cours de l'infection à SARS-CoV-2 *(adapté de Sethuraman et al., JAMA on line 6 mai 2020, et Wölfel et al., Nature on line 1er avril 2020). NP : prélèvement naso-pharyngé ; LBA : lavage broncho-alvéolaire.*

3. Réponse immunitaire

L'étude de la réponse immunitaire face à l'infection par le SARS-CoV-2 est indispensable pour comprendre certains aspects de la maladie, envisager des traitements, concevoir un vaccin prophylactique ainsi que les techniques permettant d'en évaluer l'efficacité.

Le virus SARS-CoV-2 semble échapper en partie à la première défense du système immunitaire, l'immunité innée. Des faibles niveaux d'interféron de type I et III ont été mesurés au niveau des cellules cibles de l'épithélium respiratoire, indiquant une faible réponse antivirale (17). La réponse immunitaire innée est même déséquilibrée puisque des taux élevées de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires sont produits (IL-6, IL-1ß, IL1RA, CCL2, CCL8 CXCL2, CXCL8, CXCL9, CXCL16), un phénomène associé au risque de développer une infection sévère déclenché par cet « orage cytokinique ». Des biothérapies visant à bloquer l'activité de l'IL-6 et de l'IL1 sont ainsi en cours d'évaluation clinique pour traiter ces complications.

Le second pan de la réponse immunitaire, l'immunité adaptative, spécifique du SARS-CoV-2, est également mis en jeu. Comme pour la plupart des infections virales aiguës, on peut s'attendre à une immunité protectrice conférée par les lymphocytes T CD4+, CD8+ et par les anticorps neutralisants, permettant l'élimination du virus et prévenant une nouvelle infection. Une réponse T CD4+ et T CD8+ contre le SARS-CoV-2 a bien été mise en évidence chez les sujets infectés, ciblant la plupart des constituants du virus (18). La réponse T CD4+ cible majoritairement les protéines S, M et N. Cette donnée est intéressante car la majorité des stratégies vaccinales actuelles est basée sur l'administration de protéine S. La réponse T CD8+ anti-SARS-CoV-2 semble moins focalisée sur la protéine S, ciblant davantage les autres protéines, qui pourraient donc avoir également un intérêt vaccinal. De manière intéressante, une réponse T CD4+ et CD8+ a pu être détectée chez des sujets non exposés au SARS-CoV-2, ce qui pourrait suggérer l'existence d'une immunité « pan-coronavirus » (18). L'immunité protectrice conférée par l'exposition antérieure à d'autres coronavirus humains reste néanmoins à être démontrée.

La détection des IgG par des tests sérologiques

de type ELISA est concomitante à la détection des anticorps neutralisants dirigés contre le SARS-CoV-2. Ils ciblent principalement la protéine S du virus, protéine exposée à sa surface, bloquant ainsi son interaction avec le récepteur ACE2 et l'entrée dans la cellule cible (19,20). Ces anticorps « protecteurs » sont détectés par des tests plus sophistiqués mettant en évidence *in vitro* leur capacité à empêcher l'infection de cellules cibles par le virus. Cependant, le titre des anticorps mis en évidence par technique ELISA ne semble pas toujours corrélé au titre d'anticorps neutralisants (13). Il sera donc difficile d'évaluer l'immunité protectrice contre le virus par les tests ELISA. Ce ne sera pas non plus chose aisée par les tests de neutralisation pour plusieurs raisons. Comme pour d'autres infections virales telle la grippe (21), la mesure du titre neutralisant est peu reproductible entre les différentes techniques (protocole d'infection, méthode de détection, etc.) et nécessiterait une standardisation internationale. Il existe également une variabilité de la réponse neutralisante mesurée selon les souches de virus testées (22). Enfin, le titre protecteur est encore inconnu à ce jour est nécessitera des études de cohortes prospectives dans des populations où le virus continue de circuler. Les titres d'anticorps neutralisants observés après les infections à coronavirus humains sont généralement peu élevés (23). L'une des rares études décrivant de manière détaillée l'évolution des marqueurs virologiques chez des individus infectés indique que l'apparition des anticorps neutralisants n'était pas associée à une chute abruptes de la charge virale (13). Ces éléments poussent à penser que les stratégies vaccinales basées sur l'induction d'anticorps neutralisants devront être capables de stimuler la production de titres élevés d'anticorps. Il sera également nécessaire d'évaluer la durée de cette réponse neutralisante dans le temps, afin d'en mesurer le bénéfice protecteur en cas de réinfection.

4. En quête du vaccin contre le COVID-19

La publication de la séquence nucléotidique du SARS-CoV-2 dès le 11 janvier 2020 a conduit à une activité intense de recherche et développement (R&D) dans les domaines du diagnostic biologique, de la thérapeutique et en vaccinologie. Ainsi, environ une centaine de candidats vaccins sont actuellement en développement, aussi bien dans des laboratoires de biotechnologie spécialisés que chez les leaders mondiaux de l'industrie pharmaceutique. Certains de ces vaccins sont entrés en phase I d'essais cliniques.

Que peut-on prédire ? Souvenons-nous des déclarations péremptoires du milieu des années 80 au sujet du VIH/SIDA : un vaccin allait être très probablement disponible dans les années à venir… ! Nous sommes plus de trois décennies plus tard sans vaccin disponible malgré une recherche intense aussi bien académique qu'industrielle. Espérons qu'il n'en sera pas de même pour le COVID-19.

Le problème du développement des vaccins est double : conceptuel et technologique.

Sur le plan conceptuel, en tant que virologues, nous aurions tendance à penser que l'infection naturelle à SARS-CoV-2 se manifestant par une phase aiguë suivie d'une phase de guérison avec élimination du virus grâce à la réponse immunitaire innée et adaptative. Cette infection transitoire conduit à une immunité protectrice. La durée de la potentielle protection resterait cependant à définir. Cette situation est celle de la quasi-totalité des infections virales pour lesquelles il existe des vaccins et pour lesquels ont été identifiés des corrélats de protection. Dans la quasi-totalité des cas en Virologie, le corrélat de protection est la présence d'anticorps neutralisants. Ces anticorps sont définis biologiquement comme étant capables d'inhiber l'infection de cellules cibles *in vitro*. Les premières données de la littérature semblent montrer que l'infection à SARS-CoV-2, au sein de la diversité des spécificités anticorps produites, induit des anticorps neutralisants. Resterait donc à identifier le ou les vaccins susceptibles d'induire ces « bons » anticorps.

Sur le plan technique, les progrès des biotechnologies font qu'il y a peu de limites à développer un produit vaccinal rapidement, comme cela a été démontré récemment avec le virus Ebola à l'occasion des deux dernières épidémies en Afrique de l'Ouest et en République Démocratique du Congo. Les vaccins anti-viraux traditionnels, « historiques », sont des vaccins à virus complet inactivé ou à virus vivant atténué. Les vaccins inactivés sont relativement simples à produire dès lors que le virus en cause est aisément cultivable. C'est le cas pour le SARS-CoV-2 dont un certain nombre de souches ont déjà été isolées et amplifiées *in vitro*.

Le risque majeur de ce type de vaccin serait un défaut d'inactivation lors du process industriel, ce qui demeure un risque extrêmement faible en respectant les bonnes pratiques de fabrication. Les vaccins atténués sont plus difficiles à développer car il est nécessaire de disposer d'un suivi suffisamment long permettant d'affirmer l'absence de virulence *in vivo*. Restent toutes les approches vaccinales issues des biotechnologies : vaccins sous-unités (protéines recombinantes solubles ou assemblées sous forme de pseudo-particules), vecteurs viraux recombinants (poxvirus et adénovirus, pour citer les plus fréquents), vaccins ADN ou ARNm (vecteurs d'expression permettant l'expression d'un antigène d'intérêt directement par injection intra-musculaire). Ces approches « modernes » consistent en général à tenter d'induire une réponse immunitaire restreinte aux antigènes viraux d'intérêt, qui seraient a priori les spicules d'enveloppe pour le SARS-CoV-2. Les in-

dustriels possèdent toutes ces technologies et ont la capacité de produire des vaccins « prototypes » très rapidement mais, en dehors des vaccins sous-unités protéiques, peu de ces nouvelles approches ont été utilisées à large échelle permettant de s'assurer de leur efficacité et de leur innocuité.

Quelle que soit l'approche, il sera nécessaire de montrer l'efficacité dans un premier temps dans des modèles animaux. Ceci vient d'être obtenu par la firme Sinovac Biotech (Chine) dans une petite étude réalisée chez le singe avec un vaccin « à l'ancienne » constitué de SARS-CoV-2 inactivé : les animaux vaccinés ont été protégés par comparaison au groupe placebo (24). Ces résultats sont encourageants mais, étant donné le faible effectif, devront être confirmés. L'innocuité devra également être assurée en vérifiant que la réponse immunitaire induite ne soit pas associée à des effets délétères. En effet, comme pour certains Flavivirus dont notamment le virus de la Dengue, il semblerait que certains anticorps contre certains coronavirus, lorsque pré-existants avant l'infection et dits anticorps « facilitants », pourraient être associés à des atteintes sévères *via* des mécanismes immunopathologiques et inflammatoires. Rien ne dit que de tels anticorps existent dans les infections à coronavirus humains, mais le phénomène ayant été décrit chez le chat lors d'essais vaccinaux contre le coronavirus de la péritonite infectieuse féline (FIPV) doit inciter à la prudence.

Tel qu'indiqué en début de ce texte, environ 4 mois après l'identification du virus la technologie a permis de générer près d'une centaine de candidats vaccins dont certains sont déjà en essais chez l'homme. Restera à savoir si l'intelligence technologique sera suffisante pour disposer d'un vaccin sûr et efficace pour contrer l'épidémie… le plus rapidement possible.

En savoir plus sur l'épidémiologie du SARS-CoV-2 :

- Données françaises : https://dashboard.covid19.data.gouv.fr/vue-d-ensemble?location=FRA

- Données régionales Centre-Val-de-Loire :
https:/www.centre-val-de-loire.ars.sante.fr/covid-19-situation-et-informations-en-centre-val-de-loire

Bibliographie

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 20 févr 2020;382(8):727-33.
2. Tan W, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, Xu W, et al. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases — Wuhan, China 2019–2020. China CDC Wkly. 1 janv 2020;2(4):61-2.
3. Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. Nature. 26 févr 2020;579(7797):18-9.
4. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. mars 2020;579(7798):270-3.
5. Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou J-J, et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. Nature. 7 mai 2020;1-7.
6. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):221-36.
7. Hofmann H, Geier M, Marzi A, Krumbiegel M, Peipp M, Fey GH, et al. Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. Biochem Biophys Res Commun. 9 juill 2004;319(4):1216-21.
8. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The Lancet. févr 2020;395(10224):565-74.
9. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol. mai 2020;17(5):259-60.
10. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat Med. 2020;26(5):681-7.
11. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. Curr Opin Pharmacol. juin 2006;6(3):271-6.
12. Alifano M, Alifano P, Forgez P, Iannelli A. Renin-angiotensin system at the heart of COVID-19 pandemic. Biochimie. 1 juill 2020;174:30-3.
13. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 1 avr 2020; 10.1038/s41586-020-2196-x
14. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. 6 mai 2020;
15. Xiao F, Sun J, Xu Y, Li F, Huang X, Li H, et al. Early Release - Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19. Emerging Infect Dis. 2020; 26(8).
16. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. Lancet Gastroenterol Hepatol. mai 2020;5(5):434-5.
17. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. Cell. mai 2020;S009286742030489X.
18. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. Cell. 14 mai 2020;10.1016/j.cell.2020.05.015.
19. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. Trends Immunol. 1 mai 2020;41(5):355-9.
20. Pinto D, Park Y-J, Beltramello M, Walls AC, Tortorici MA, Bianchi S, et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. Nature. 18 mai 2020;1-10.
21. Sicca F, Martinuzzi D, Montomoli E, Huckriede A. Comparison of influenza-specific neutralizing antibody titers determined using different assay readouts and hemagglutination inhibition titers: good correlation but poor agreement. Vaccine. 4 mars 2020;38(11):2527-41.
22. Ward BJ, Pillet S, Charland N, Trepanier S, Couillard J, Landry N. The establishment of surrogates and correlates of protection: Useful tools for the licensure of effective influenza vaccines? Hum Vaccines Immunother. 04 2018;14(3):647-56.
23. Drosten C, Meyer B, Müller MA, Corman VM, Al-Masri M, Hossain R, et al. Transmission of MERS-Coronavirus in Household Contacts. N Engl J Med. 28 août 2014;371(9):828-35.
24. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. Science. 6 mai 2020;10.1126/science.abc1932.

Catherine Gaudy-Graffin
catherine.gaudy-graffin@univ-tours.fr
UMR Inserm U1259

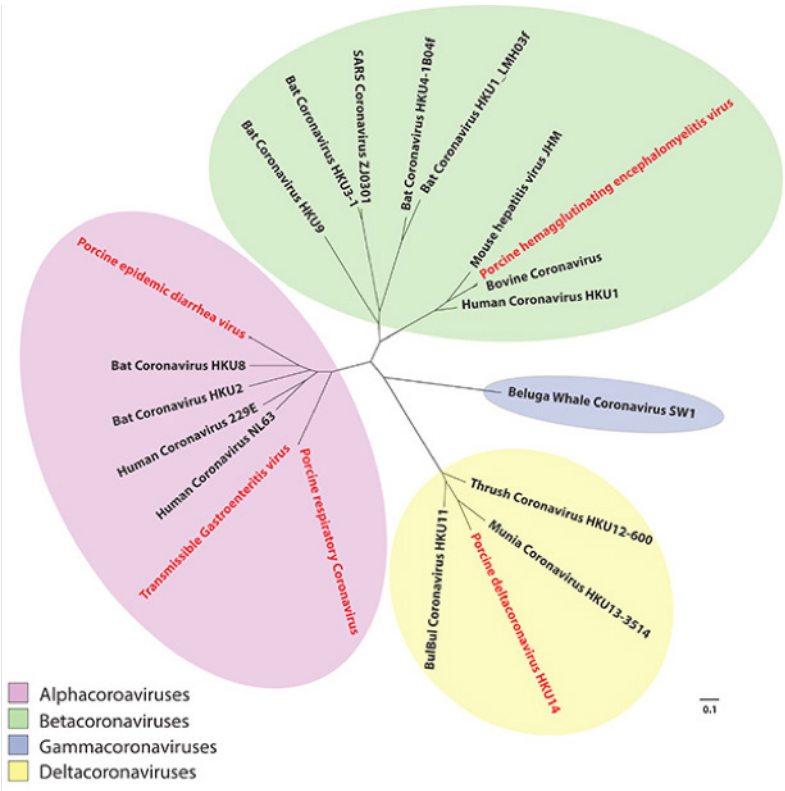
Francis Barin
francis.barin@univ-tours.fr
UMR Inserm U1259

Julien Marlet
jul.marlet@gmail.com
UMR Inserm U1259

Karl Stefic
karl.stefic@univ-tours.fr
UMR Inserm U1259

Apport de l'art vétérinaire à l'étude et la prévention des coronaviroses

Depuis plus d'un mois, la France vit confinée, comme une grande majorité de pays. Cette configuration mondiale inédite est la conséquence directe de l'épidémie de Covid-19, provoquée par un virus de la famille des Coronaviridae (genre Betacoronavirus et sous-genre Sarbecovirus), le SARS-CoV-2. Cet agent pathogène jamais observé auparavant (on le qualifiera d'« émergent ») trouve son origine chez des chauves-souris asiatiques du genre Rhinolophus, avec potentiellement un ou plusieurs hôtes intermédiaires ; et après, probablement, quelques évènements de recombinaison – déterminante dans l'évolution des virus – avec d'autres coronavirus.

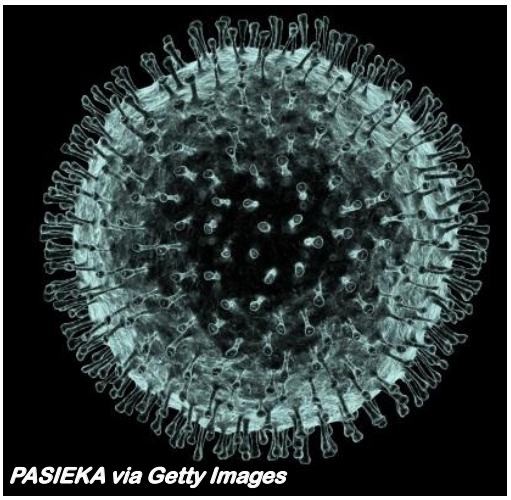


Arbre phylogénétique descriptif des Coronavirus

Représentation arborescente phylogénétique des distances évolutives entre les différents genres de la famille des Coronaviridae. Les quatre genres (*Alphacoronaviridae, Betacoronaviridae, Gammacoronaviridae* et *Deltacoronaviridae*) sont indiqués par des ellipses de couleurs différentes. Les cinq virus porcins sont surlignés en rouge.

Gastro-entérite transmissible (coronavirus alpha) et immunité lactogène

En fait ce coronavirus humain rappelle le coronavirus porcin, qui sévissait dans les élevages porcins du monde entier il y a quelques 50 ans et les décimait ; les éleveurs étaient prêts à mettre la clé sous la porte. Ce coronavirus (Transmissible Gastro-Enteritis Virus) était responsable de la gastro-entérite infectieuse du porc, entérite mortelle chez le porcelet nouveau-né. Chez les adultes et notamment les truies primipares la multiplication du virus dans l'intestin n'induisait qu'une entérite non-létale. C'est grâce à l'observation d'un vétérinaire de terrain que la communauté scientifique a pu avancer ; ce vétérinaire avait remarqué que dans les élevages où un épisode de gastro-entérite avait sévi sur les truies en gestation, les truies donnaient naissance à des porcelets qui étaient protégés dans les jours suivant leur naissance contre la pathologie. Par la suite Bohl a montré que la protection était conférée passivement par l'ingestion du lait de ces truies et non par leur colostrum ni même leur sérum. Cette observation a présidé au concept d'immunité lactogène, engendrée par la prise de lait maternel, reposant exclusivement sur les IgA immunes du lait de truie; enfin, plus récemment, on a montré que les plasmocytes à IgA étaient localisés dans l'intestin et migraient dans la mamelle juste en fin de gestation ; dans la mamelle, ces plasmocytes libéraient leurs IgA dans le lait. Ce circuit de l'intestin à la mamelle a reçu depuis le nom de « lien immun entéro-mammaire », lien immun qui existe aussi chez la femme.


PASIEKA via Getty Images

Vu l'importance des pertes économiques, l'INRA avait été sollicitée pour mettre au point un vaccin (vivant atténué). Mais de façon surprenante, au moment de mettre le vaccin sur le marché, la maladie avait subitement disparu des élevages porcins.

Le coronavirus TGEV avait changé et du tropisme digestif était passé à un tropisme pulmonaire sans causer de grands dommages (comme la covid-19 chez les jeunes) mais en même temps il permettait toujours la production d'anticorps capables de bloquer l'essaimage du virus digestif. La modification, une importante délétion des nucléotide 621 à 681 de la séquence codant pour la protéine S du virus qui permet la fixation sur l'aminopeptidase N des entérocytes, avait suffi à changer le tropisme cellulaire.

Il y a peu d'exemples où la Nature fait l'agent pathogène et produit son vaccin !

Évidemment, une fois la maladie éteinte d'elle-même, il devenait difficile de continuer à travailler sur ce sujet. La même cause a produit les mêmes effets ; aussitôt que le MERS ou le SRAS ont disparu ou quasi disparu de la surface terrestre, aussitôt les recherches sur les médicaments ou le vaccin ont été délaissées. Pour ceux qui s'y étaient aventurés, ils bénéficient d'une avance pour mettre au point le vaccin contre ce coronavirus et avec la biologie moléculaire on va plus directement aux vaccins.

Coronavirus PEDV et mesures bio sécuritaires

En 2014-2015, les vétérinaires sont en première ligne dans la prévention des zoonoses. Rappelons-nous d'une très conséquente épidémie de coronavirus – le PEDV, un Alphacoronavirus – qui a durement touché les élevages porcins en Asie et en Amérique du Nord, causant la diarrhée épidémique porcine, une maladie létale pour 99 % des jeunes porcelets. Cette terrible épidémie de coronavirus a pu être stoppée grâce à des mesures de biosécurité strictes, l'implication de tous les acteurs du secteur et l'utilisation de vaccins maternels développés en urgence par une communauté scientifique investie.

Autres viroses

Les vétérinaires ont été et sont régulièrement confrontés à des crises sanitaires frappant durement les animaux domestiques et sauvages.

Citons à titre d'exemples, les récentes crises d'influenza aviaire ou de peste porcine africaine, une maladie présente dans de nombreux pays d'Europe et en Asie. Les vétérinaires français ont également eu à gérer les crises de la maladie de la langue bleue chez les ruminants, la célèbre maladie de la fièvre aphteuse (due à un virus bien plus contagieux que le SARS-CoV-2) et la peste bovine (éradiquée depuis), toutes les trois des maladies virales.

En guise de conclusion : Art vétérinaire et le concept « One Health »

Pour prévenir et gérer les crises sanitaires, les vétérinaires et autres professionnels impliqués ont aussi recours aux deux types de tests de détection de la circulation, présente ou passée, des agents pathogènes : les tests directs et les tests sérologiques, qui sont complémentaires. Les vétérinaires suivent une approche d'ensemble des problématiques sanitaires. On pourrait parler d'une « approche holistique » de la santé, précieuse dans le contexte actuel. Ces professionnels sont en effet amenés à côtoyer différentes espèces animales, à s'intéresser indirectement à la santé humaine par le contrôle des denrées alimentaires, à occuper une place de choix dans la recherche scientifique et à être en première ligne en santé publique dans la prévention des zoonoses. On désigne par ce terme, les maladies transmises de l'animal à l'être humain. Celles-ci sont très fréquentes : plus de 60 % des 400 agents pathogènes émergents répertoriés depuis 1940 ont une origine animale… Les vétérinaires sont ainsi bien placés pour participer à la mise en œuvre du concept de « One Health » (« Santé globale » ou « Une santé », en français) né au début des années 2000 à New York, lors d'une conférence organisée par la Wildlife Conservation Society qui en a énoncé les grands principes. Cette conférence soulignait notamment les similarités entre médecine humaine et animale et l'importance des collaborations entre disciplines.

Une telle approche s'impose pour éviter la multiplication des crises sanitaires, comme celle que nous connaissons actuellement. L'approche « One Health » promeut en effet l'idée que la santé humaine et la santé animale sont interdépendantes et liées à la santé des écosystèmes.

Pour en savoir plus :

J.M. Aynaud et al.(1991) Induction of lactogenic immunity to transmissible gastroenteritis virus of swine using an attenuated coronavirus mutant able to survive in the physicochemical environment of the digestive tract. *Vet. Microbiol.* **26**, 227-239.
D. Bourges et al. (2008) New insights into the dual recruitment of IgA+ B cells in the developing mammary gland. *Molecular Immunol.* **45**, 3354-3362.
B. Delmas et al. (1992) Aminopeptidase N is a major receptor for the entero-pathogenic coronavirus TGEV. *Nature* **357**: 417-20.
L. Kim et al. (2000) Molecular characterization and pathogenesis of transmissible gastroenteritis coronavirus (TGEV) and porcine respiratory coronavirus (PRCV) field isolates co-circulating in a swine herd. *Arch Virol.* **145**(6):1133-47.
F. Meurens. Lutte contre le coronavirus : mais où sont passés les vétérinaires ?
https://theconversation.com/lutte-contre-le-coronavirus-mais-ou-sont-p... 1 sur 4 06/05/2020 à 18:28
https://www.nationalhogfarmer.com/animal-well-being/understanding-coronaviruses-can-help-prevent-viral-spread

François MEURENS

Professeur d'immunovirologie à Oniris (École nationale vétérinaire, agroalimentaire et de l'alimentation de Nantes-Atlantique), UMR 1300, Inrae

francois.meurens@oniris-nantes.fr

Henri SALMON

Directeur de Recherche Honoraire Inrae, Tours-Nousilly

hsalmoncr@gmail.com

Trois questions à Maxwell HINCKE, chercheur « Le Studium »

• Who are you ? What is your background ?

I am a senior scientist and tenured Full Professor in the Faculty of Medicine at the University of Ottawa, Canada. I am the former Head of the Division of Clinical and Functional Anatomy, a position I held for almost 20 years, whose faculty members and staff are responsible for delivery of the human Anatomy content in the undergraduate medical program. I received my Ph.D. (Biochemistry) from the University of Alberta, and was a post-doctoral trainee at the Centre de Recherche en Biochimie Macromoléculaire (CNRS), Montpellier, France. My main research program is passionately focused on innate immunity of the avian egg. Integrated defence strategies that operate at biomineralized barriers are a hallmark of sophisticated biological structures. The eggshell provides a barrier function and acts in concert with antimicrobial proteins to maintain the pathogen-free status of the egg. These two coupled features are essential for food safety of the unfertilized egg and reveal the egg / eggshell contents as a bio-inspiration for identification of novel antimicrobials and other biologics that can be repurposed for applications in human health and therapeutics. I am the author of >108 refereed research articles, 12 book chapters and numerous conference communications.

LE STUDIUM
Loire Valley
Institute for Advanced Studies

• What is the purpose of your visit in the Center-Val de Loire region ?

In oviparous animals such as birds, embryonic development occurs in the egg, and after oviposition there is no further possibility of maternal exchange to fulfill the needs of the embryo. In such a context, the egg must contain all material and systems required for proper development into a living organism. Among these, the chorioallantoic membrane (CAM) is a unique placenta-like structure which is the nexus for many different physiological and metabolic processes including acid-base balance, respiration and calcium solubilisation from the eggshell that is re-allocated for bone and tissue formation in the embryo. The highly vascularized CAM occupies a strategic position, as it forms a lining under the eggshell and totally surrounds the embryo by the mid-point of incubation. For this reason, we hypothesize that the CAM also plays a pivotal role in innate immunity to protect the embryo, in close interaction with the eggshell and the eggshell membranes. However, the molecular, cellular and genetic features of the protective mechanisms of the CAM remain to be fully elucidated. The Studium project to understand the role and the dynamics of the CAM in interaction with its surrounding tissues/structures throughout embryonic development as an ideal model for identification of novel bio-active molecules for biomedical and other non-food applications.

The INRAe team of DOVE (Défenses de l'Oeuf, Valorisation,

Evolution) at Centre Val de Loire is an international centre of excellence for cutting-edge transcriptomics, proteomics and microbiology approaches to decipher the intricate protective mechanisms of the egg. It functions within Biologie des Oiseaux et Aviculture (BOA) du centre INRAe de Tours – UMR (Directrice Cécile Berri), and has been a fertile base for my Studium experience. Given the overlap in my research interests with those of the DOVE team (co-directrice and host scientist Sophie Réhault-Godbert), I have experienced remarkably productive interactions and research synergy which will lead to successful outcomes for the project. This research is associated with the PhD project of Maeva Halgrain (Université de Tours), and the Studium conference "Innate Immunity in a Biomineralized Context : Synergies or Trade-Offs ?" which is anticipated in 2021. We will decipher the molecular mechanisms underlying innate immunity in the context of this model of decalcification of a biomineralized tissue during embryonic development. These molecules / mechanisms are predicted to be of value for human therapeutic applications, as was the case when the anti-viral Interferon was first identified in the CAM by Isaacs and Lindenmann in 1957.

• Which kind of last-lasting relations do you envisage with our region ?

The Centre Val de Loire region is a dynamic hub of research activity, and the Studium fellowship has facilitated my stimulating interactions with high-functioning units and teams at INRAe Centre-Val de Loire (DOVE : Joël Gautron, Nicolas Guyot, Thierry Moreau; UMR Infectiologie et Santé Publique : Rodrigo Guabiraba), Université de Tours (UFR Sciences et Techniques - Biologie de la Reproduction: Pascal Vaudin; Faculté de pharmacie - EA 6295 Nanomédicaments et nanosondes: Franck Bonnier). Moreover, the expertise of the Plateforme IBiSA de Microscopie Electronique de l'Université de Tours has been an incredible resource. I anticipate to maintain and strengthen such collaborations and productive relationships. In particular, my linkages with the active DOVE laboratory of Sophie Réhault-Godbert and potential collaborators at the Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS Orléans will be a conduit for exchange of research ideas and co-supervision of students to expand our future scientific activity together in the field of structure/function relationships of chicken antimicrobial proteins and peptides.

Propos recueillis par AM & col

Maxwell HINCKE

LE STUDIUM Loire Valley Institute for Advanced Studies

Biologie des Oiseaux et Aviculture, UMR BOA INRAE-Université de Tours, Équipe « Défense de l'œuf, Valorisation, Evolution » (DOVE)

INRAE Centre Val de Loire
37 380 Nouzilly

UMR Inserm U1100-Université de Tours « Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires » (CEPR)

Le Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires (CEPR) – Inserm U1100 a été créé en 2012, sur le site de la faculté de médecine à Tours, sur les fondations de l'unité INSERM U618.
Après avoir été labéllisé INSERM en 2012, le laboratoire a été reconduit en 2018 pour 5 années supplémentaires. Le CEPR est une unité de recherche composée de 3 équipes et dirigée par le Dr. Mustapha Si-Tahar (directeur) et le Dr. Nathalie Heuzé-Vourc'h (directrice-adjointe). Une cinquantaine de personnes travaillent au sein du CEPR dont 33 permanents (Chercheurs, Enseignants-chercheurs, praticiens hospitaliers, personnels administratifs et techniques), des contractuels (Post-doctorants et personnels techniques) et des doctorants.

Le CEPR développe une recherche innovante dont les objectifs sont de mieux **comprendre la physiopathologie des maladies respiratoires infectieuses et inflammatoires** et d'élaborer des **dispositifs de thérapies ciblées** plus efficaces. En effet, les pathologies respiratoires ont un impact médical et socio-économique très important et l'organisation mondiale de la santé (OMS) classe les pneumonies et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) parmi les dix principales causes de décès au niveau mondial (près de 10 millions de décès par an).

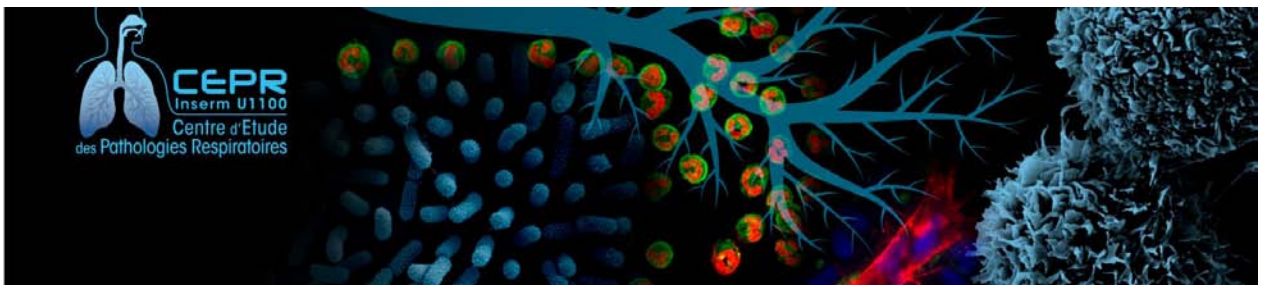
Afin de réaliser cette mission, le CEPR associe des immunologistes, des microbiologistes, des biochimistes, des experts des aérosols thérapeutiques ainsi que des cliniciens ayant une reconnaissance nationale et internationale dans leurs domaines respectifs. Grace à ces expertises multiples et complémentaires, les membres du CEPR développent une recherche à la fois **collaborative, translationnelle** et **productive** visant à améliorer les traitements des pathologies respiratoires.

Le projet du CEPR repose sur 3 équipes portant chacune une thématique majeure en santé respiratoire :

Equipe 1 : identifier les acteurs et les mécanismes impliqués dans la réponse immunitaire anti-infectieuse et développer des stratégies innovantes de ciblage antivirale et antibactérienne ;

Equipe 2 : caractériser les mécanismes cellulaires et moléculaires qui régulent les processus inflammatoires et de remodelage tissulaire ;

Equipe 3 : développer des stratégies thérapeutiques par voie inhalée, novatrices et mieux ciblées



1. Equipe « Infection & Immunité »

(Responsable : Dr Mustapha Si-Tahar - Responsable adjoint : Dr Christophe Paget)

Si la prévalence de l'ensemble des infections a drastiquement été réduite au cours du dernier siècle, celle des infections respiratoires continue d'augmenter comme nous le rappelle l'actuelle pandémie de COVID-19. Au-delà des pathogènes émergents, des pathogènes bactériens et viraux connus de longue date continuent d'engendrer des problèmes importants de santé publique malgré l'existence de traitements antibiotiques, antiviraux et de vaccins. De nombreux facteurs expliquent ce phénomène : les changements de modes de vie (mouvements des populations, pollution, …), l'augmentation de la résistance aux molécules antimicrobiennes et les phénomènes de comorbidité (tabagisme, obésité, mucoviscidose, …). Dans ce contexte, les objectifs de notre équipe sont de mieux comprendre **les mécanismes moléculaires et cellulaires qui sont mis en jeu entre le pathogène** (virus grippal, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, …) **et son hôte au niveau de la muqueuse respiratoire** afin de proposer de nouvelles pistes thérapeutiques. Pour cela, notre équipe développe une recherche translationnelle couvrant des projets de recherche fondamentale *in vitro* et *in vivo* jusqu'à des études cliniques menées en étroite collaboration avec les services de Médecine Intensive et Réanimation ou de Pneumologie du CHRU de Tours. En s'appuyant sur l'expertise des chercheurs, enseignants-chercheurs et cliniciens-chercheurs de l'équipe « Infection Respiratoire & Immunité », nos travaux de recherche se focalisent sur trois axes :

• Axe 1

Métabolisme et Infection respiratoire

Le métabolisme énergétique de l'hôte a récemment émergé comme un acteur clé des réponses anti-infectieuses. Il a été en effet démontré que certains métabolites produits par l'hôte sont doués de fonctions immunomodulatrices et/ou peuvent avoir des fonctions antimicrobiennes directes. A l'inverse, le métabolisme de l'hôte peut être détourné par le pathogène à son avantage. L'équipe 1 explore ce champ d'investigation en combinant différentes approches d'analyses métabolomiques et inflammatoires, de culture cellulaire, de microbiologie et de biologie moléculaire afin d'identifier de nouveaux métabolites d'intérêt et de mieux comprendre leur mécanisme d'action. Ces métabolites pourraient constituer dans le futur de nouveaux marqueurs diagnostics et/ou prédictifs au cours des infections respiratoires sévères et représenter de nouvelles molécules thérapeutiques innovantes.

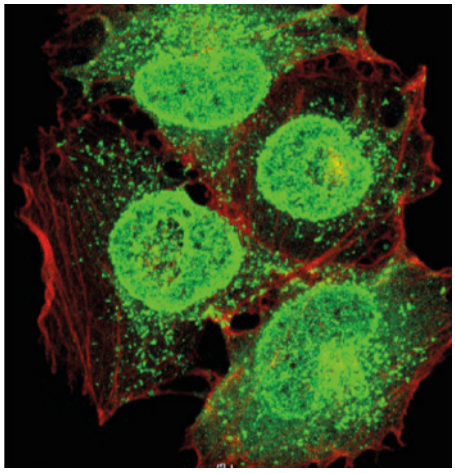


Image de microscopie confocale montrant des cellules épithéliales bronchiques humaines (en rouge) infectées par le virus Influenza (responsable de la grippe ; en vert).

• Axe 2

Leucocytes innés et infection respiratoire

La réponse immunitaire est un composant principal des défenses anti-infectieuses. Localement, elle se met rapidement en action grâce notamment à un contingent cellulaire, les leucocytes innés. Ces cellules d'origine hématopoïétiques peuplent les muqueuses où elles contrôlent la qualité et l'intensité de la réponse immune qui s'ensuit. Mieux comprendre la biologie de ces acteurs précoces est indispensable car ils pourraient constituer des cibles de choix dans la lutte contre les infections. Nous focalisons nos efforts sur l'étude d'une famille particulière de lymphocytes T, les lymphocytes T non conventionnels ou innés (e.g. MAIT, iNKT et γδT). Nos travaux s'intéressent : 1 - aux mécanismes impliqués dans le développement de ces cellules, 2 - aux mécanismes d'action et leur rôle dans les infections respiratoires et 3 - à la possibilité de manipuler ces cellules à des fins thérapeutiques.

• Axe 3

Nouvelles approches antimicrobiennes

La découverte et le développement des antibiotiques ont révolutionné la médecine moderne anti-infectieuse ; toutefois l'augmentation des phénomènes d'antibiorésistance des bactéries communautaires et opportunistes représentent un danger important pour la santé publique, au niveau mondial. Cet effet a, bien sûr, un impact direct sur le traitement des maladies infectieuses mais se répercute aussi sur l'efficacité des chimiothérapies et la prise en charge des patients post-actes chirurgicaux (e.g. transplantation). Ainsi, il y a un besoin urgent de réduire la consommation d'antibiotiques tout en développant

de nouvelles stratégies thérapeutiques. Dans ce contexte, notre groupe de recherche propose différentes approches : 1 - utiliser de nouvelles molécules permettant de lever les mécanismes moléculaires liés à l'antibiorésistance et 2 - combiner l'activité de doses suboptimales d'antibiotiques avec différentes molécules immunostimulantes. Ainsi nos travaux pourraient permettre le développement de nouvelles approches pour combattre les infections dues à des bactéries multi-résistantes.

Afin de mener à bien nos travaux de recherche, notre équipe est soutenue par différents financeurs/associations européens (Horizon 2020, JPI-AMR, FEDER), nationaux (ANR, VLM) et régionaux. De par son expertise, l'équipe 1 a participé activement à la mise en place récente de deux Groupements de recherche nationaux (GDR CNRS) : « Groupement de recherche sur les virus influenza (#2073) » et « Réseau Lymphocytes T de type Inné (#2072) » dont elle fait partie des conseils d'administration. Notre équipe développe également de nombreuses collaborations à l'international (Pays-Bas, Canada, Espagne, Australie,…).

2. Equipe « Mécanismes Protéolytiques dans l'Inflammation »

(Responsable : Pr Gilles Lalmanach)

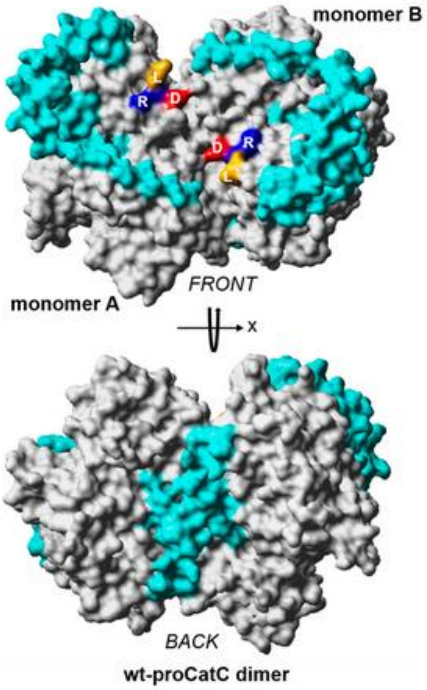
Les approches développées par l'équipe s'appuient sur une expertise reconnue en biochimie et enzymologie, chimie et physicochimie des protéines et des peptides, ainsi qu'en biologie cellulaire et en biologie moléculaire. A côté d'une recherche fondamentale basée sur des analyses moléculaires et cellulaires, nous avons également développé une politique de transversalité grâce à une interface privilégiée avec la recherche clinique (service de pneumologie, CHU Tours).

Les travaux de l'équipe, s'articulent autour de deux axes majeurs: un axe visant à étudier les mécanismes protéolytiques associés à deux pathologies pulmonaires chroniques (la fibrose et la BPCO, i.e. Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive) et un axe « Ciblage, contrôle et régulation de l'activité protéolytique ».

• Axe 1

Mécanismes protéolytiques associés à deux pathologie pulmonaires chroniques

En raison de la variété des processus cellulaires et moléculaires qu'elles impactent, les enzymes protéolytiques ou protéases constituent un réservoir prometteur de cibles thérapeutiques. Pour autant, leur implication dans certains processus clés de pathologies pulmonaires chroniques (BPCO, Fibrose) sont loin d'être cernées. Notre projet s'intéresse à deux familles de protéases (les cathepsines à cystéine (CPs) et les kallicréines tissulaires (KLKs)) qui sont des enzymes encore assez peu étudiées dans ces pathologies. Nos travaux ciblent plus particulièrement le(s) rôle(s) des KLKs dans le remodelage de la barrière alvéolo-capillaire et de l'épithélium des voies aériennes qui accompagnent l'emphysème et la bronchite chronique dans la BPCO (stable et exacerbée) ainsi que les interactions entre le système KLKs et la réponse immunitaire innée. Les études sur les CPs portent sur les mécanismes de contrôle de l'intégrité de la barrière épithéliale en lien avec les jonctions intercellulaires et sur leur implication lors des mécanismes fibrosants. Une attention particulière est également portée aux mécanismes de maturation de leurs précurseurs (voir figure), à la régulation de l'activité protéolytique des CPs par des inactivateurs chimiques (en particulier des oxydants contenus dans la fumée de cigarette) ainsi que par des composants de la matrice extracellulaire (exemple : glycosaminoglycanes).



Structure dimérique du précurseur de la cathepsine C
Le domaine d'exclusion et le domaine catalytique des deux monomères A et B sont représentés en *gris*, alors que la région « pro » de la cathepsine C (propeptide proCatC, résidus Thr120-Hi206) est représentée en cyan (adaptée de Lamort et *coll.* (2019) Int.J.Mol.Sci. **20** : 4747).

• Axe 2
Ciblage, contrôle et régulation de l'activité protéolytique

Les travaux de cet axe sont centrés sur deux types de protéases: les protéases à sérine du neutrophile (NSPs) et les cathepsines à cystéine (formes lysosomales ou secrétées), qui interviennent plus particulièrement dans les pathologies inflammatoires à dominante neutrophilique et dans les pathologies à composante fibrosante. Différents outils moléculaires (sondes d'activité et d'imagerie, substrats et inhibiteurs pseudopeptidiques) sont conçus puis développés pour mieux appréhender les conséquences physiopathologiques de la modulation de l'activité de ces protéases, l'objectif final étant d'évaluer la pertinence de développer des stratégies interventionnelles à visée thérapeutique. Plus récemment, une stratégie additionnelle basée sur l'utilisation d'anticorps neutralisants a été initiée afin de cibler sélectivement certaines NSPs (avec le soutien du Labex MabImprove). Pour se faire, les projets s'appuient sur des études *in vitro* concernant les modalités d'action des molécules d'intérêt et sur des études utilisant des modèles physiopathologiques appropriés (pathologies humaines rares ou modèles animaux murins et de primates non-humains).

Outre des soutiens académiques (région, Europe), l'équipe bénéficie pour mener à bien ses travaux de financements associatifs (pour exemple : Vaincre les Maladies Lysosomales, Ligue contre le Cancer) et a su tisser des liens étroits avec plusieurs entreprises d'envergure internationale, telles que Louis Vuitton Moët Hennessy (LVMH) ou Insmed. Par ailleurs, l'équipe a établi depuis de nombreuses années des collaborations basées sur des expertises complémentaires et particulièrement fructueuses avec différents partenaires académiques nationaux (pour exemple : Centre de Biophysique Moléculaire (CBM), Orléans ; Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA), Orléans) ou internationaux (Comprehensive Pneumology Center, Munich, Allemagne; Charité Universitätsmedizin Berlin, Allemagne; University of British Columbia, Vancouver, Canada; Gdansk University, Pologne ou Queen's University of Belfast, Belfast, Royaume Uni).

3. Equipe « Aérosolthérapie et Biothérapies à visée Respiratoire »
(Responsable : Dr Nathalie Heuzé-Vourc'h – Responsable adjoint : Laurent Vecellio)

En santé respiratoire, l'inhalation ou aérosolthérapie consiste à administrer directement dans le tractus respiratoire les molécules thérapeutiques sous la forme d'un aérosol. Cette voie d'administration a l'avantage d'accroître l'adressage du médicament à l'organe malade, en permettant son administration loco-régionale. D'un point de vue pharmacologique, l'inhalation améliore l'index thérapeutique de certains médicaments, en augmentant leur concentration et le temps d'exposition des zones anatomiques cibles et en limitant leur diffusion systémique. D'autre part, il s'agit d'une voie d'administration peu invasive, permettant de traiter en hospitalisation, en ambulatoire ou à domicile les patients atteints d'affections chroniques, améliorant ainsi leur qualité de vie et réduisant les coûts pour la société. Même si l'inhalation est utilisée depuis longtemps, notamment pour l'administration de médicaments « conventionnels » comme les broncho-dilatateurs, les corticoïdes ou encore certains antibiotiques, son usage n'était jusqu'ici pas optimal du fait de lacunes théoriques, d'obstacles technologiques et d'un manque de rationalité des pratiques.

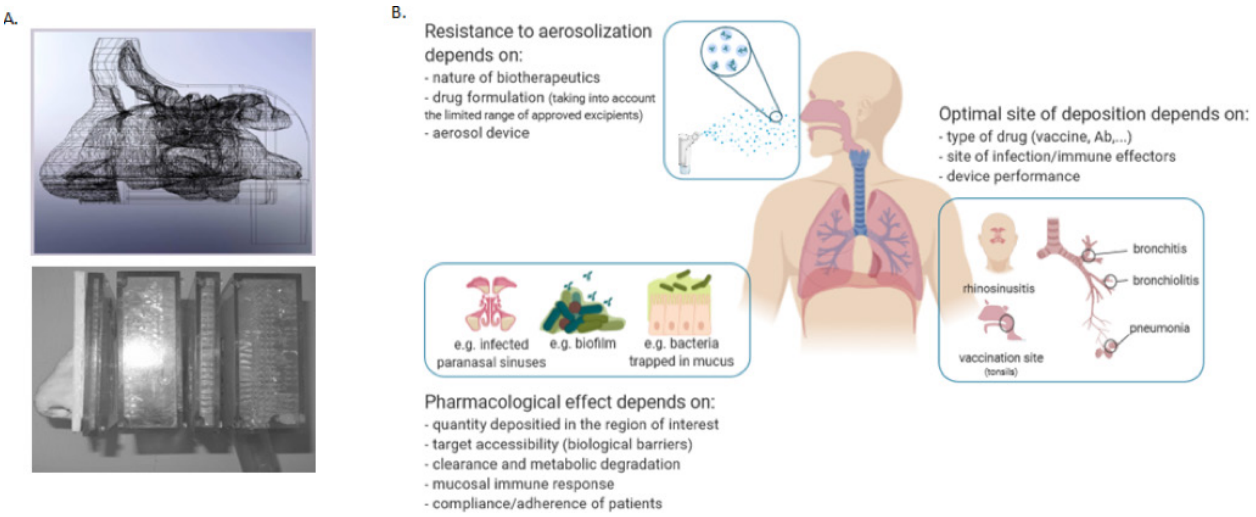
Grâce à une équipe pluri-disciplinaire, regroupant physiciens, pharmaciens, médecins et biologiste, et de fortes interactions avec le secteur privé, l'équipe 3 de l'Inserm U1100 étudie l'aérosolthérapie sous différents angles d'approche.

• Axe 1
La technologie des générateurs d'aérosols

Actuellement, ces derniers ne sont pas adaptés pour cibler spécifiquement certains territoires anatomiques de l'appareil respiratoire, sièges d'affections respiratoires inflammatoires et infectieuses sévères. C'est notamment le cas de certaines cavités rhino-sinusiennes et du territoire alvéolaire qui ne reçoivent qu'une fraction limitée de l'aérosol. L'équipe s'intéresse à cette problématique en cherchant à définir les phénomènes physiques associés à la génération des aérosols de médicaments et qui conditionnent le ciblage des aérosols dans un territoire précis. L'équipe développe aussi des outils de métrologie pour pouvoir étudier les propriétés des aérosols (figure A). L'établissement de modèles anatomiques des cavités nasales humaines s'est avéré essentiel pour comprendre et améliorer le dépôt des aérosols/sprays dans les sinus.

• Axe 2
Les médicaments innovants

L'aérosolthérapie est encore peu usitée pour l'administration de médicaments d'origine biologique



A. Développement d'un modèle anatomique de cavités nasales humaines, imprimé en 3D, permettant de prédire le dépôt des aérosols chez l'homme (Le Guellec *et al.*, Pharm Res. 2014)
B. Schéma décrivant les différents paramètres à prendre en compte pour l'administration d'un biomédicaments inhalé

(biomédicaments), qui offrent pourtant de nouvelles opportunités pour traiter les pathologies respiratoires. Aujourd'hui, seule la Dornase alfa (Pulmozyme™) est administrée, par inhalation chez le patient atteint de mucoviscidose. La rareté des biomédicaments inhalés peut s'expliquer par l'instabilité de ces thérapeutiques durant le processus d'aérosolisation et le manque de données pharmacologiques sur ces molécules après leur dépôt pulmonaire (figure B). L'équipe 3 a acquis une reconnaissance internationale sur l'inhalation des anticorps thérapeutiques et participe activement, sur cette thématique, à la dynamique du LabEx MAbImprove (Tours-Montpellier). Elle a pu démonter à la fois la faisabilité d'administrer des anticorps par inhalation, en optimisant le dispositif aérosol et leur forme galénique, et la pertinence d'une administration loco-régionale par inhalation, qui est caractérisée par un profil pharmaco-cinétique favorable, associé à une meilleure réponse thérapeutique. Au travers de la crise sanitaire du SARS-CoV-2, l'équipe 3 a été largement sollicitée pour participer au développement de biomédicaments inhalés pour traiter l'infection.

• Axe 3

L'application clinique de l'inhalation

Elle est souvent empirique et source d'erreurs, notamment quand elle est réalisée chez des patients sous assistance respiratoire. Or, l'efficacité de l'inhalation dépend de la fiabilité et la reproductibilité du dépôt de l'aérosol. Des études scientifiques robustes sont donc nécessaires pour étayer les pratiques, prédire les configurations permettant un ciblage optimal et émettre, à terme, des recommandations. C'est une problématique sur laquelle travaillent les chercheurs hospitalo-universitaires de l'équipe 3. En lien avec le CHU de Tours, ils sont aussi activement impliqués dans le transfert des résultats de l'équipe aux patients, en mettant en œuvre des essais cliniques. A titre d'exemple, le Pr L. Plantier investigue comment améliorer les performances de l'aérosolthérapie chez les patients atteints d'une fibrose pulmonaire et le Pr S. Ehrmann évalue les bénéfices immédiats des antibiotiques inhalés chez les patients de réanimation.
Directeur du CEPR

Contact : Mustapha Si-Tahar
Directeur de recherche Inserm
Directeur du CEPR
si-tahar@univ-tours.fr

Unité de Recherche « Complexité, Innovation, Activités Motrices et Sportives » (CIAMS), Université Paris Saclay – Université d'Orléans

Le CIAMS est une Unité de Recherche créée en 2010. Cette structure de recherche est sous la double tutelle de l'Université Paris-Saclay (UPS) et de l'Université d'Orléans (UO). Elle est organisée autour de deux équipes :

- **Equipe « Mouvement Humain , Adaptation et Performance Sportive » (MHAPS)**
- **Equipe « Société, Cultures et Organisations Sportives » (SCOS)**

Ce laboratoire pluridisciplinaire associe des enseignants-chercheurs (E-C) et des cliniciens possédant des compétences en biomécanique, neurosciences, physiologie, psychologie, et sciences humaines et sociales. L'équipe MHAPS (38 E-C) combine les approches en sciences de la vie et sciences de l'ingénieur du mouvement humain. L'équipe SCOS (9 E-C) mène des recherches pluridisciplinaires en sciences sociales appliquées au sport. Les E-C de l'UPS sont rattachés à l'Ecole Doctorale *Sciences du Sport, de la Motricité et du Mouvement Humain*, et les E-C de l'UO à l'Ecole Doctorale *Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant.*

Les principaux centres d'intérêt de la recherche menée au sein du laboratoire CIAMS portent sur les activités motrices et sportives, qui présentent une importance particulière tant par la richesse des champs de recherche fondamentaux possibles, que par les applications en matière de bien-être, santé et performance sportive.

Le laboratoire CIAMS est dirigé par le Pr Michel-Ange Amorim (UPS) et le responsable de l'équipe orléanaise du CIAMS est Fabrice Prieur.

UNIVERSITE D'ORLEANS

CIAMS
Complexité, Innovation et Activités Motrices et Sportives

université PARIS-SACLAY

Equipe « Mouvement Humain , Adaptation et Performance Sportive » (MHAPS)

(Resp. Bastien Berret (UPS))

L'équipe étudie les interactions de l'humain avec son environnement, les déterminants de la performance et de la motricité ainsi que le maintien de la santé par l'activité physique et motrice. La recherche menée par l'équipe MHAPS s'articule autour de 3 axes :

• Axe 1

- Facteurs humains, interaction humain/machine -

(Resp. Nicolas Vignais (UPS) et Thomas Deroche (UPS))

Les travaux menés dans cet axe apportent des éléments de compréhension fondamentaux et appliqués sur les interactions de l'humain avec son environnement, en utilisant des approches et modèles issus de la biomécanique, des neurosciences, de la psychologie, et de l'ergonomie.

Ce groupe de recherche s'intéresse à ***l'ergonomie physique et au contrôle dans les interactions humain-machine.*** Une première ligne de recherche consiste à analyser, modéliser et optimiser les interactions entre un humain et un exosquelette robotique de membre supérieur. Une deuxième ligne de recherche s'intéresse aux interactions cerveau-machine à travers l'identification par apprentissage automatique des corrélats neuraux de fonctions (perceptives, sensori-motrices, ou cognitives) sur la base de signaux EEG. Enfin, une troisième ligne de recherche porte sur l'évaluation ergonomique ambulatoire des postes de travail dans le cadre de la prévention de troubles musculosquelettiques.

Tâche de pointage réalisée avec l'exosquelette ABLE hébergé au CIAMS

Ce groupe s'intéresse aussi aux ***interactions sociales naturelles et arti-***

ficielles. Dans le cas des interactions sociales, un personnage virtuel ou un robot expressif sont utilisés pour identifier dans quelles mesures et sous quelles conditions une personne peut communiquer naturellement avec une machine ou agir conjointement avec elle. Ces travaux mettent en évidence l'importance de la variabilité interindividuelle dans la communication humain-machine ainsi que le rôle de l'expertise clinique.
Ce groupe étudie également l'intérêt de l' ***« exergaming » et jeux sérieux au service de l'apprentissage et de l'adaptation.*** Notre équipe a montré l'intérêt de ces jeux vidéo pour améliorer les fonctions exécutives, visuo-spatiales et de vitesse de processus de personnes âgées, les capacités physiques d'adultes atteints de trisomie 21 ou les capacités fonctionnelles et/ou psychologiques de personnes âgées fragiles. Les exergames basés sur le contrôle de la motricité avec retours sensoriels peuvent également être un moyen pertinent pour la pratique d'activités thérapeutiques. D'autres travaux portent sur l'évaluation expérimentale de l'apprentissage des compétences non techniques, via des jeux sérieux, pour la formation des professionnels de santé.

• Axe 2

- Performance et motricité -

(Resp. Caroline Teulier (UPS) et Fabrice Prieur (UO))

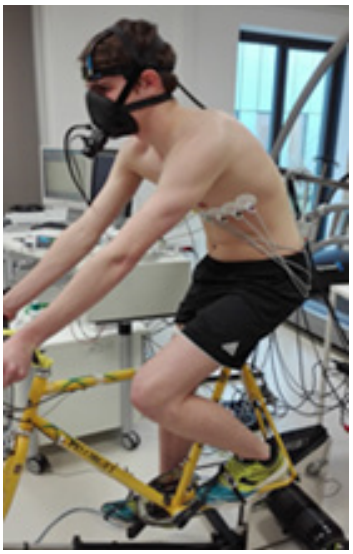
Les travaux menés dans cet axe apportent des éléments de compréhension fondamentaux et appliqués sur les déterminants physiologiques, biomécaniques, sensori-moteurs et cognitifs de la performance et de la motricité, leurs interactions, et leur modélisation. Une partie de la recherche porte sur ***la neuromécanique et la modélisation de l'équilibre postural et du mouvement volontaire.*** Une première ligne de recherche concerne les « ajustements posturaux » pour assurer la stabilité posturale et la performance sensori-motrice. Une deuxième ligne de recherche s'intéresse à la modélisation des lois de contrôle du membre supérieur à travers différentes approches scientifiques comme les théories du contrôle optimal et des systèmes dynamiques. Une partie de la recherche développée dans cet axe porte sur ***les rythmes, coordinations motrices et synergies musculaires.*** Il s'agit ici de mieux comprendre les spécificités de contrôle et d'apprentissage lors de la locomotion, que ce soit dans un contexte sportif comme l'équitation, la marche athlétique ou la danse orientale ou bien au cours du développement.
Enfin, ***les déterminants de la performance motrice*** sont étudiés en utilisant une approche intégrative afin de mieux comprendre et optimiser la performance. Il s'agit par exemple de caractériser les réponses à l'apnée dynamique ou au HIIT (High Intensity Interval Training) dans le but de déterminer plus précisément les limitations à l'effort. De la même manière, nous menons aussi des travaux sur des activités sportives telles que la marche athlétique, l'équitation, le tennis, le football ou la gymnastique en explorant en particulier l'interaction entre les différents déterminants de la performance.

• Axe 3

- Activité physique, sport, rééducation et santé -

(Resp. Katia Collomp (UO) et Alain Hamaoui (UPS))

Cet axe s'inscrit dans une politique de prévention et de maintien de la santé par l'activité physique, une pratique sportive adéquate ou la rééducation et les thérapies manuelles.
Ce groupe de recherche s'intéresse au ***lien sport-santé envisagée sous le prisme du sport de haut niveau et de l'exposition à des conditions extrêmes.*** Les travaux portent sur les répercussions physiologiques, biomécaniques et psychologiques de la pratique sportive intensive, avec ou sans prise de substances, dopantes ou non. Nous nous intéressons ainsi en particulier à l'impact du cycle menstruel et de différentes contraceptions chez l'athlète féminine. Parallèlement, nous nous intéressons aux réponses psychologiques, cognitives et physiologiques se produisant durant un hivernage dans des conditions extrêmes et à l'intérêt de pratiquer une activité physique régulière en milieu hostile.
Un autre centre d'intérêt de ce groupe est la ***promotion de la santé de populations vulnérables par***



Mesures physiologiques lors d'un exercice de pédalage (échanges gazeux, ECG, oxygénation cérébrale et musculaire)

l'activité physique. L'impact d'une activité physique générale sur le bon développement de l'enfant est en particulier étudié. Parallèlement, les effets de l'activité physique et/ou de programmes de stimulation enrichis (activité physique + entraînement cognitif) chez des populations pathologiques ou vulnérables (patients dialysés ou ayant subi une greffe rénale, femmes opérées d'une chirurgie bariatrique, personnes âgées) sont explorés. Enfin, des travaux portent sur l'efficacité des techniques corps-esprit (méditation, yoga) sur le stress chronique et les difficultés relationnelles.

Ce groupe tente aussi de répondre à ***l'enjeu de la pratique de soins basée sur preuves dans le champ de la rééducation et des thérapies manuelles.*** Elle vise d'une part à étudier les mécanismes fondamentaux permettant de comprendre les modalités d'actions des différentes techniques répertoriées, et d'autre part à élaborer les stratégies thérapeutiques optimales. La relation entre musique et mouvement est également analysée ainsi que les bases neurofonctionnelles de la plasticité sensorimotrice accompagnant l'immobilisation temporaire d'un membre.

Equipe « Société, Cultures et Organisations sportives » (SCOS)

(Resp. Christopher Hautbois (UPS))

L'équipe SCOS analyse les fondements socio-historiques, les fonctions sociales et les impacts sociétaux du sport. Elle s'intéresse particulièrement aux externalités sociales du sport dans les domaines de la santé, de l'éducation et de l'insertion, des dynamiques locales, du spectacle et des loisirs.
La recherche menée par l'équipe SCOS s'articule autour de 2 axes : l'Axe MOSES - Management des organisations sportives et études des effets sociaux - et l'Axe CS² - Cultures sportives et catégorisations sociales -.

• Axe MOSES

- Management des organisations sportives et études des effets sociaux -

(Resp. Christopher Hautbois (UPS) et Anaïs Bohuon (UPS))

L'équipe Moses travaille autour de deux questions de recherche :
1. Quelles sont les spécificités des stratégies des organisations sportives dans un contexte concurrentiel multisectoriel (commercial et non-marchand public et associatif) et multi-scalaire (local, national et international) ? Il s'agit d'éclairer les stratégies marketing, de développement ou de communication conçues et mises en œuvre par les fédérations sportives nationales ou internationales. Il s'agit aussi de mobiliser les notions d'attachement aux marques, d'expériences de consommation dans un contexte fédéral.

2. Quels sont les impacts économiques et sociaux de la pratique sportive ou du spectacle sportif à l'échelle locale, nationale ou internationale ? Est posée de manière sous-jacente, la question de la responsabilité sociale des organisations impliquées dans ce secteur sportif.
Au-delà de ces deux questions de recherche particulières, et de manière plus générale, les membres de l'axe MOSES essaient de changer les paradigmes, en modifiant les approches classiques du management du sport traditionnellement entièrement focalisé sur le marketing sportif.

• Axe CS2

- Cultures sportives et catégorisations sociales -

(Resp. Anaïs Bohuon (UPS))

L'équipe de l'axe CS² travaille autour de deux thèmes de recherche :
- Le thème ***« Sports, transformations et catégorisations sociales »*** envisage les pratiques physiques et sportives comme analyseur(s) des transformations et évolutions sociales, culturelles et politiques dans une perspective sociologique et socio-historique.
- Le thème ***« Politiques locales, dynamique des territoires et distribution sociale des pratiques »*** vise à appréhender les processus qui permettent aux pratiques, aux organisations et aux projets sportifs de devenir de véritables outils de développement économique et social des territoires. Trois thématiques sont privilégiées : 1) l'impact économique et social des événements sportifs, 2) l'utilisation des activités sportives et artistiques à des fins d'éducation, de prévention, d'animation et d'insertion en « territoires contraints » et 3) le développement des initiatives Sport-Santé impulsées par les politiques publiques de l'Etat et/ou des collectivités locales mais aussi par de nombreux acteurs locaux issus des secteurs du sport et/ou de la santé.

Membres orléanais du CIAMS

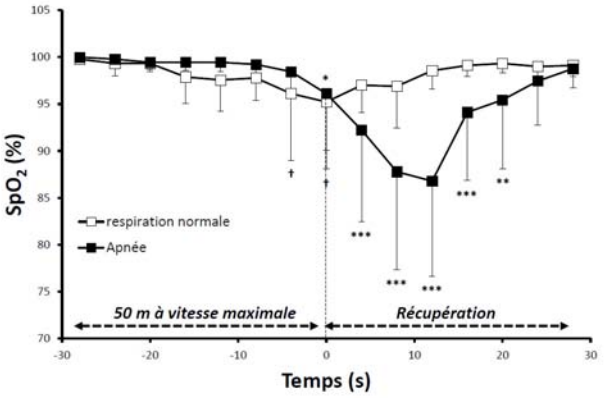
(Resp. Fabrice Prieur (UO))

Les membres orléanais du CIAMS (3 PU, 5 MCU et un chercheur associé) sont intégrés aux axes 2 et 3 de l'équipe MHAPS et développent des projets de recherche spécifiques et souvent de nature ***pluridisciplinaire.***

Ainsi, l'impact d'un hivernage en milieu polaire (Concordia et Dumont d'Urville en Antarctique) sur des aspects hormonaux, cognitifs et psychologiques sera exploré prochainement. L'intérêt de pratiquer une activité physique régulière en milieu hostile et confinée sera aussi envisagée. La pluridisciplinarité est aussi mise en œuvre dans d'autres projets tels que, par exemple, une étude portant sur la détermination de nouveaux marqueurs psycho-physiologiques spécifiques aux athlètes féminines de haut niveau et tenant compte du statut hormonal et de différents facteurs de risque liés à la pratique sportive intensive.

D'autres travaux de recherche des membres orléanais du CIAMS mettent en œuvre d'étroites ***collaborations avec le Centre Hospitalier Régional d'Orléans (CHRO)***. Ces études portent sur les effets de l'activité physique chez des femmes obèses opérées d'une chirurgie bariatrique et chez des patients dialysés ou ayant subi une greffe rénale, sur les effets physiologiques de l'apnée dynamique et de l'entraînement en apnée, sur l'identification de biomarqueurs permettant la distinction entre des administrations par voie locale et systémique d'hydrocortisone dans le cadre de la lutte antidopage et enfin sur l'effet du niveau d'activité physique de personnes âgées sur l'oxygénation cérébrale. Ces travaux étant menés avec le service de Médecine du Sport et d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires, le service d'Endocrinologie, de Néphrologie ou l'Unité Neurovasculaire du CHRO.

Contact : Fabrice Prieur
fabrice.prieur@univ-orleans.fr



Saturation artérielle en O2 lors de l'apnée dynamique et en respiration normale

Fabrice PRIEUR

Responsable du CIAMS-Orléans,

Université d'Orléans

fabrice.prieur@univ-orleans.fr

Michel-Ange AMORIM

Responsable du CIAMS

Université Paris-Saclay

michel-ange.amorim@universite-paris-saclay.fr

Les outils et les acteurs du développement économique en région Centre-Val de Loire

La loi no 2015-991 du 7 août 2015, également connue comme la Loi NOTRe (Nouvelle Organisation Territoriale de la République) fait partie de l'acte III de la décentralisation et vise notamment à renforcer les compétences des Régions et des établissements publics de coopération intercommunale (EPCI).

Dans le cadre de cette loi, les Régions voient leurs pouvoirs renforcés par des transferts de compétences issues des départements, par un accroissement de compétences préexistantes, et une extension de leur pouvoir réglementaire. Les Régions auront donc un rôle de chef de file renforcé par la loi NOTRe, dans l'élaboration, les orientations et la mise en œuvre de la stratégie de développement économique sur leurs territoires.

À ce titre, les Régions sont chargées d'élaborer un Schéma Régional de Développement Economique, d'Innovation et d'Internationalisation (SRDEII) qui est prescriptif et définit les régimes d'aides aux entreprises, de soutien à l'internationalisation et d'aides à l'investissement immobilier et à l'innovation des entreprises, ainsi que celles relatives à l'attractivité du territoire régional. Il doit également définir les orientations en matière de développement de l'économie sociale et solidaire et celles destinées à favoriser un développement économique durable et équilibré du territoire, tout en œuvrant au maintien des activités économiques déjà existantes. Les autres niveaux de collectivités peuvent également intervenir mais uniquement avec l'accord de la Région ou directement mais dans des cas spécifiquement prévus par la loi.

La présentation ci-après peut être considérée comme une préface à l'annonce d'une série d'articles sur les différentes instances régionales impliquées dans le développement économique et industriel, un relais essentiel à la recherche académique. C'est le cluster pharmaceutique Polepharma qui initiera cette série d'articles.

Quel impact en région Centre-Val de Loire ?

Pour élaborer ce schéma SRDEII, la Région Centre-Val de Loire a engagé une large démarche de concertation avec les acteurs socio-économiques de son territoire, à travers des Etats Généraux organisés en 2016 dans les 6 départements qui a réuni plus de 3 000 participants. L'ensemble des habitants, les acteurs du monde économique ont contribué à l'élaboration des grands axes de ce schéma qui tracent l'avenir économique de notre région. Le SRDEII de la région Centre-Val de Loire a ensuite été adopté lors de la session plénière de la collectivité régionale du 15 décembre 2016.

Afin de mieux répondre aux besoins des entreprises, la Région Centre-Val de Loire s'est dotée dès 2006 d'une gamme d'outils complète (les CAP : Contrats d'Appui aux Projets) permettant de soutenir toutes les phases de la vie d'une entreprise à savoir la création, le développement, l'innovation, l'international et la transmission.

Outre ses interventions directes sous forme de subvention et/ou d'avances remboursables, la Région Centre-Val de Loire s'est également appuyée sur des partenaires financiers pour déployer des dispositifs en garantie et en fonds propres. Le système d'aides régionales s'accompagne ainsi en particulier de synergies renforcées avec Bpifrance.

Compte tenu des nouvelles attributions confiées aux Régions en matière de développement économique, le gouvernement a décidé de recentrer l'action des Direccte (Direction Régionale des Entreprises, de la Concurrence, de la Consommation, du Travail et de l'Emploi) sur le pilotage stratégique des politiques économiques nationales sur les territoires. En conséquence, depuis le 15 mars 2019, la Direccte Centre-Val de Loire s'est dotée d'un nouveau « service économique de l'Etat en région » (SEER) poursuivant 3 missions principales : appui aux filières stratégiques, animation de la politique d'innovation et de transformation numérique, prévention des difficultés et soutien aux restructurations d'entreprises industrielles.

Dans le cadre de la phase IV de labellisation des pôles de compétitivité pour la période 2019 – 2022, avec la volonté d'une meilleure articulation des interventions respectives de l'Etat et des Régions en matière économique, l'Etat a souhaité une prise en charge par les Régions de la gouvernance et du financement de la politique des pôles de compétitivité dès 2020. Par voie de conséquence, les Régions veilleront à la mobilisation des pôles dans le cadre de leur mise en œuvre sur les territoires.

Qui sont les acteurs du développement économique qui s'inscrivent dans l'écosystème régional ?

La désignation, par la loi, des Régions comme « chef de file » du développement économique a conduit la Région CVL en concertation avec les autres EPCI et aussi les Chambres consulaires à se doter de nouveaux outils.

L'Agence régionale DEV'UP

L'un d'entre eux a été la création d'une agence de développement économique unique : DEV'UP. Cette agence née le 1er janvier 2017 de la fusion de l'ARITT et de Centreco, a un statut associatif, elle est présidée par François Bonneau, Président de la Région CVL et est pilotée par les acteurs économiques du territoire au sens large : EPCI, Chambres consulaires, organismes financiers, pôles de compétitivité, réseaux universitaires. L'agence régionale DEV'UP a pour mission de contribuer au développement économique et social de la région Centre-Val de Loire, en participant à la mise en œuvre du SRDEII et des stratégies liées (innovation, international, attractivité, promotion économique de la région et de ses entreprises) en renforçant la cohérence et la complémentarité des acteurs et en s'appuyant sur une gouvernance élargie.

Le siège de DEV'UP est à Orléans mais ses 48 salariés rayonnent sur toute la région et 5 antennes sont installées à Chartres, Bourges, Châteauroux, Tours et Blois dans les antennes régionales.

Véritable réseau technique, opérationnel et de conseil, ces antennes agissent au plus près des entreprises et porteurs de projets du territoire, offrant ainsi aux acteurs économiques un interlocuteur de proximité pour les orienter et les aider dans leurs démarches. Afin d'accompagner et de conseiller les entreprises régionales dans les meilleurs délais, un réseau d'acteurs locaux publics et privés, piloté par DEV'UP agit au plus près des territoires.

Véritable point d'entrée en région Centre-Val de Loire, l'agence accompagne toute entreprise ou porteur de projet économique (innovation, implantation, investissement, reprise, recherche de partenaires, export…). Ses équipes assurent des prestations sur-mesure en matière de :

- Animation du territoire et des acteurs économiques régionaux
- Attractivité du territoire
- Développement à l'international (export, programmes européens)
- Information économique

N.B. L'agence régionale DEV'UP sera présentée dans la prochaine lettre d'information.

Les Clusters et les pôles de compétitivité

Les clusters sont des réseaux d'entreprises constitués majoritairement de P.M.E. et de T.P.E., fortement ancrés localement, souvent sur un même créneau de production et souvent à une même filière. Une dizaine de clusters existent en région Centre-val de Loire, par exemple :

Aérocentre : pour valoriser la filière aéronautique en région CVL. Sa finalité est de mettre en synergie des savoir-faire et d'élaborer des offres ensemblières dans le but de conquérir de nouveaux marchés internationaux.

Nekoé : l'objectif du cluster est de faire émerger et d'accompagner toutes les innovations fondées sur le déploiement de services, la création d'une nouvelle valeur ajoutée grâce aux services, l'enrichissement de l'offre par le service, etc.

Les Champs du Possible : pour catalyser des projets innovants en lien avec l'agriculture.

AgreenTech Valley : Pôle d'excellence à vocation internationale, dédié aux technologies numériques pour la filière du végétal

AREA : qui rassemble les acteurs de la filière agroalimentaire régionale pour accompagner la structuration et le développement du secteur.

Shop Expert Valley : constitue le pôle de compétences en matière d'aménagement d'espaces de vente : enseigne, signalétique, mobilier bois et métal, PLV, éclairage, caisse, digital media, sécurité, agencement, affichage dynamique.

Et plus particulièrement dans le domaine de la santé **Polepharma :** cluster qui fédère notamment des startups, des PME et des grands groupes spécialisés dans la production pharmaceutique ou biopharmaceutique en travaillant sur le mode de la « fertilisation croisée » pour améliorer leur compétitivité ou leur innovation, mutualiser leurs coûts de formation, optimiser leurs solutions logistiques... (voir plus loin).

Un pôle de compétitivité rassemble sur un territoire donné des entreprises de toutes tailles, des acteurs de la recherche et des établissements de formation pour développer des synergies et des coopé-

rations autour d'un secteur d'activité précis. Il peut s'agir des domaines technologiques en émergence (nanotechnologies, biotechnologies, écotechnologies, etc.) jusqu'aux plus matures (automobile, aéronautique, etc.).

Dans le cadre de la phase IV (2019 - 2022), l'Etat a souhaité réaffirmer la pertinence de leur modèle au sein du paysage de l'innovation et impulser une nouvelle dynamique à cette politique en sélectionnant et en labellisant les pôles de compétitivité suite à un appel à candidatures en juillet 2018. Conformément aux dispositions du cahier des charges, les dossiers ont fait l'objet d'une expertise par un comité de sélection réunissant l'Etat et les Conseils régionaux. A l'issue de cette procédure, terminée fin décembre 2018, 48 pôles de compétitivité ont été labellisés en 2019 pour une période de quatre ans et 8 pôles ont été labellisés sous conditions pour une période d'un an (prolongeable à 4 ans si la condition est respectée).

En ce qui concerne les pôles de compétitivité du Centre-Val de Loire : 4 ont été labellisés pour une durée de quatre ans : Cosmétic valley, S2E2, Végépolys Valley et France Water Team. Deux pôles de compétitivité ont été labellisés pour une durée d'un an, prolongeable à quatre ans sous certaines conditions : Elastopôle et Atlanpôle Biothérapies.

Trois de ces pôles de compétitivité ont leur siège en région Centre-Val de Loire :

- **Cosmetic Valley** sur la filière de la Parfumerie et la Cosmétique,

- **S2E2** sur les technologies de l'électricité intelligente au service de la gestion de l'énergie,

- **Elastopôle** sur les secteurs du caoutchouc et des polymères,

et les 3 autres ont leur siège hors région mais ont une action régionale historique ou développée via un partenariat :

- **France Water Team** : fédération des acteurs de la filière française de l'eau – elle a été créée par les 3 anciens pôles de compétitivité Aquavalley, Hydreos et DREAM Eau & Milieux. DREAM est l'antenne régionale de la FWT en particulier sur les thématiques eau & environnement.

- **Vegepolys Valley** est né de la fusion des anciens pôles de compétitivité Végépolys et Céréales Vallée-nutrivia, il rassemble l'ensemble des acteurs de la filière végétale.

- **Atlanpole Biotherapies** sur la filière santé sur la chaîne de valeur du bio-médicament depuis la découverte de cibles jusqu'à l'évaluation clinique (partenariat avec Polepharma)

Pour en savoir plus

http://www.regioncentre-valdeloire.fr/
https://www.devup-centrevaldeloire.fr/
https://www.entreprises.gouv.fr/
http://centre-val-de-loire.direccte.gouv.fr/Developpement-des-entreprises
https://www.polepharma.com/
https://www.economie.gouv.fr/entreprises/tout-savoir-sur-poles-competitivite
www.cosmetic-valley.com
www.S2E2.com
www.elastopole.com
www.france-water-team.com
https://www.atlanpolebiotherapies.com/
https://www.vegepolys-valley.eu/

Contact : Catherine Dagorn-Scaviner
catherine.dagorn-scaviner@centrevaldeloire.fr

Polepharma, le 1er cluster pharmaceutique en Europe

Centre - Val de Loire • Normandie • Ile-de-France

Polepharma a pour rôle de stimuler le développement économique et industriel de la première filière pharmaceutique française, par des actions valorisant la compétitivité, l'innovation, et l'attractivité au service de l'emploi. Réseau d'excellence et d'innovation de la filière santé, Polepharma s'impose aujourd'hui comme le 1er cluster pharmaceutique en Europe avec 53% de la production de médicaments en France (www.polepharma.com).

Un rayonnement territorial fort pour l'industrie pharmaceutique française

Né en 2002, Polepharma dispose d'un ancrage territorial avéré dans les régions Centre Val-de-Loire, Normandie et Ile-de-France, faisant du réseau le 1er exportateur de médicaments en France. Son écosystème se compose de plus de 300 acteurs issus du secteur pharmaceutique : laboratoires, fournisseurs, façonniers, institutions publiques et privées, universités, centres de recherche et de formation. 60 000 emplois sont ainsi générés par tous les acteurs de la filière dans les 3 régions.

Le cluster est organisé en filière verticale avec comme cœur de métier les laboratoires de production pharmaceutique. Il fédère également autour des compétences nécessaires à la production de médicaments : de la synthèse des principes actifs à la formulation et la R&D en passant par l'ingénierie de process, le conditionnement, l'emballage jusqu'au transport et à la logistique.

À travers la forte mobilisation des acteurs du secteur pharmaceutique, Polepharma poursuit plusieurs objectifs :

- Porter l'excellence française dans la compétition mondiale
- Porter les valeurs de la production pharmaceutique française
- Renforcer la relation Donneurs d'Ordre – Fournisseurs
- Innover pour devenir un des acteurs des médicaments de demain

Polepharma en quelques chiffres

- 18 ans d'animation au service de la production pharmaceutique
- 274 adhérents
- une présence sur 3 territoires : Normandie, Centre Val-de-Loire et Ile-de-France
- 1er exportateur de médicaments en France
- 53% de la production pharmaceutique française
- un écosystème de 60 000 emplois organisé autour de la filière pharma
- des services dédiés à la compétitivité, à l'innovation, au business et réseau
- Audace – Fierté - Coopération

Les expertises au service du cluster

Les expertises de Polepharma ont été définies pour répondre aux attentes et aux besoins de ses adhérents afin de les accompagner et de faire rayonner l'industrie pharmaceutique en France et au-delà.

• Réseau

Polepharma renforce les relations entre les acteurs de la filière : laboratoires donneurs d'ordres, fournisseurs, instituts de formations. Il développe la coopération en s'appuyant sur la force de son réseau à l'occasion de consultations, de groupes de travaux - ateliers, de matinées ou soirées d'échanges. Le cluster porte les valeurs de la filière au-delà du réseau et favorise la visibilité de ses acteurs en France comme à l'international.

• Performance industrielle

Le cluster agit en faveur de l'excellence opérationnelle avec des actions axées sur la performance industrielle qui permettent l'adaptation des organisations aux exigences de la filière. Il répond et favorise l'intégration des meilleures pratiques au sein des sites. Polepharma anime ainsi la communauté spécialisée en production, maintenance, supply chain, lean, qualité, réglementaire.

• Innovation Nouveaux médicaments

Polepharma agit en faveur de l'innovation pour les nouveaux médicaments. Il anime le vaste écosystème de décideurs, chercheurs académiques et privés, dirigeants de laboratoires de recherche et de groupes industriels, institutions, médias et startups afin qu'ils confrontent leurs visions et point de vue, s'enrichissent des dernières avancées des autres acteurs de la chaine de valeur et trouvent de nouvelles opportunités de recherche, de développement et de croissance.

• Innovation Biomédicaments

Polepharma participe à la dynamique Biomédicaments, qui implique la mobilisation de tous les acteurs de la filière pharmaceutique, depuis la recherche fondamentale jusqu'à la Bioproduction[1], pour développer ensemble les biomédicaments de demain en région Centre-Val de Loire. Cette dynamique est issue du programme collectif Ambition Recherche Développement 2020 « ARD 2020 » Biomédicaments initié et financé par le Conseil Régional depuis 2014. Elle intègre de nombreux partenaires académiques et industriels qui travaillent conjointement pour faire avancer les connaissances sur les biomédicaments et développer des thérapies innovantes et services associés.

Dans le cadre de ce programme ARD 2020 Biomédicaments, Polepharma est responsable de l'action de valorisation socio-économique (entreprendre, valoriser, promouvoir) en partenariat avec l'Université de Tours (aspect entreprenariat).

• Innovation Ressources Humaines

Participer à la mise en place de formations adaptées aux besoins des industriels de la filière pharmaceutique, favoriser l'employabilité des talents et la promotion des métiers et de la richesse des parcours en industrie pharmaceutique est une des vocations de Polepharma.

Il favorise les rencontres et les échanges constructifs entre les étudiants et les recruteurs de la filière pour qu'ils se préparent à la réalité du terrain et en perçoivent les enjeux.

Polepharma anime également la communauté RH et Managers de la filière pharmaceutique pour favoriser la communication entre les entités et co-élaborer sur les problématiques communes pour monter en compétences. Cela se traduit par la mise en place de formations (RH, Lean, BPF…), l'accompagnement au recrutement et l'animation de l'écosystème RH.

• Affaires Publiques

Polepharma défend les valeurs de la production pharmaceutique française par des actions de sensibilisation des enjeux et problématiques de la filière auprès des décideurs politiques, des médias, et acteurs de santé majeurs. Il entretient le réseau des décideurs pharmaceutiques, conseille les territoires et met en place des actions de promotion de la filière.

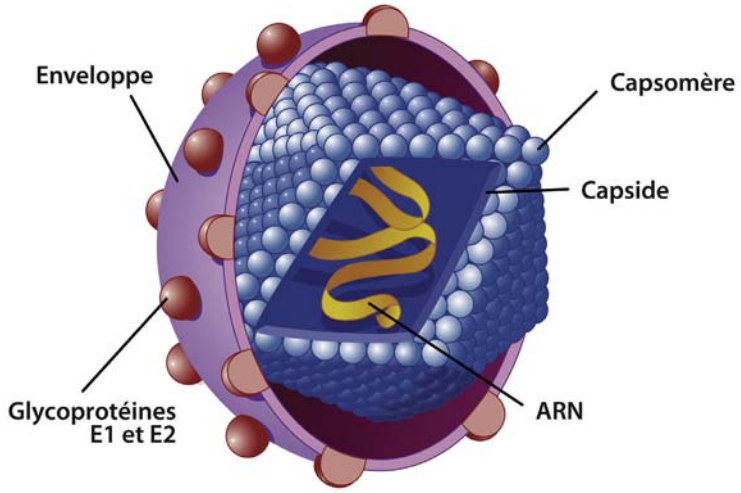
Denis Marchand
Chef de projets
« Innovation-Biomédicaments, Polepharma,
Faculté de médecine, Tours
denis.marchand@polepharma.com

[1] https://www.polepharma-bioproduction.com/
[2] https://www.lesbiomedicaments.fr/

ViroCoVax, une startup tourangelle

Un besoin mondial pour un vaccin contre l'hépatite C

En 1981, le premier vaccin contre l'hépatite B est enregistré et commercialisé par l'Institut Pasteur. Ce vaccin repose sur les travaux de recherche scientifique menés par le Professeur Philippe Maupas au sein de l'Université de Tours. Par la suite, des vaccins recombinants de nouvelles générations toujours basés sur les travaux de recherche de Philippe Maupas, ont été développés. Plusieurs milliards de doses de vaccins ont aujourd'hui été vendues de par le Monde et la couverture vaccinale mondiale est proche de 75%.



Contrairement à l''hépatite B, il n'existe actuellement aucun vaccin contre l'hépatite C. L'hépatite C est une maladie du foie provoquée par un virus, le VHC, qui se transmet par voie sanguine. Les infections sont généralement asymptomatiques mais, dans environ 70% des cas, le virus va s'installer définitivement dans les cellules du foie et l'infection va devenir chronique. L'hépatite C va alors progresser silencieusement. Les cellules du foie sont progressivement remplacées par un tissu cicatriciel fibreux, fibrose qui peut alors évoluer vers une cirrhose puis vers un cancer du foie pouvant entraîner la mort du patient. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime, qu'aujourd'hui, 71 millions d'individus sont chroniquement infectés dans le Monde par le virus de l'Hépatite C et, que l'hépatite C serait responsable d'environ 400.000 décès chaque année.

Consciente de l'incidence de l'hépatite C et plus généralement des hépatites, l'Organisation Mondiale de la Santé a appelé les pays à investir massivement pour éradiquer ces pathologies d'ici 2030. Pour l'hépatite C, les stratégies de lutte sont actuellement basées sur le diagnostic et sur le traitement des patients atteints.

En 2014, la commercialisation d'une nouvelle génération de traitements antiviraux a donné l'espoir de gagner cette bataille avec un taux de guérison des patients traités supérieur à 90%. Aujourd'hui, 6 ans après la commercialisation de ces nouveaux traitements, l'épidémie peine cependant à reculer pour différentes raisons :

- Tout d'abord, le nombre d'infection demeure élever et pas uniquement dans les pays à faible revenu. Ainsi, le nombre de nouvelles contaminations a doublé ces dernières années aux États-Unis (41.000 infections en 2016) et a progressé significativement en Chine.

- Ensuite, l'hépatite C est généralement asymptomatique pendant de longues années. et la majorité des individus infectés ne sont pas conscients de leur infection. Ainsi, en 2017, sur les 71 millions de personnes chroniquement infectées par l'hépatite C, moins de 20% d'entre elles étaient au courant de leur pathologie.

- Par ailleurs, si le prix du traitement antiviral a largement diminué au cours des dernières années et que des traitements génériques sont également arrivés sur le marché, tous les individus infectés n'ont pas accès aux nouveaux traitements contre l'hépatite C. Ainsi, aux États-Unis, environ 63% des patients infectés n'a pas pu bénéficier d'un traitement antiviral pour des raisons économiques.

- Enfin, une proportion significative des individus traités se réinfectent (entre 10 et 15% dans certaines études) et si le risque de cancer diminue fortement chez les personnes traitées, il n'est pas nul puisqu'environ 1% des personnes traitées vont tout de même déclencher un carcinome hépatocellulaire.

Pour éradiquer l'hépatite C, il apparait donc, aujourd'hui, nécessaire de renforcer les moyens de lutte contre ce virus. La commercialisation d'un vaccin sûr, efficace et accessible au plus grand nombre réduirait le nombre de nouvelles infections et faciliterait grandement l'éradication de la pathologie. ViroCoVax : une start-up tourangelle créée pour développer un candidat vaccin prometteur mis au point au sein de l'Université de Tours

ViroCoVax : une start-up tourangelle créée pour développer un candidat vaccin prometteur mis au point au sein de l'Université de Tours

C'est avec l'ambition de mettre sur le marché le premier vaccin dirigé contre l'Hépatite C et répondre ainsi à un réel besoin insatisfait, que la société ViroCoVax a été créée par le Dr. Édouard Sèche, ancien docteur du Centre de Biophyisque Moléculaire (Orléans). Pour y parvenir, la jeune entreprise tourangelle s'appuie sur les travaux de recherche menés par l'Unité « Morphogénèse et Antigénicité du VIH et des Virus des Hépatites » (MAVIVH – U1259 – Université de Tours - INSERM) dirigée par le Professeur Philippe Roingeard. Les chercheurs de l'Unité MAVIVH ont modifié le vaccin actuel contre le virus de l'hépatite B pour y intégrer des protéines d'enveloppe du virus de l'hépatite C. Ainsi modifié, le candidat vaccin génère, chez l'animal, une réponse immunitaire efficace contre le virus de l'hépatite B mais également contre le virus de l'hépatite C. Ces excellents résultats scientifiques ont fait l'objet d'un brevet international aujourd'hui délivré dans les principales zones géographique et Philippe Roingeard a reçu, pour les travaux de recherche menés par son Unité sur le vaccin Hépatite C, le Prix de l'Académie Nationale de Médecine, le Prix de la Fondation de France et plus récemment, le Grand Prix de l'Académie de Pharmacie.

Le chemin est cependant encore long pour ViroCoVax avant de voir le vaccin contre l'hépatite C commercialisé. ViroCoVax mène actuellement les phases de développement industriel de son produit, une étape-clé qui doit permettre d'optimiser les phases de production afin de s'assurer que les futurs vaccins répondent aux exigences Qualité de la production des Biomédicaments mais également afin de garantir un coût de production minimal qui permettra de vacciner le plus grand nombre. Dans une seconde phase, ViroCoVax devra ensuite démontrer l'innocuité de son candidat vaccin lors d'essais précliniques chez l'animal. L'objectif final de ces études précliniques est d'obtenir l'autorisation de mener des essais cliniques chez l'Homme, phase ultime du développement. Les essais cliniques ont en effet comme objectif de démontrer dans un premier temps l'innocuité du candidat vaccin (Phase I), puis son efficacité sur un nombre restreint de patients (Phase II), et enfin sur un plus grand nombre (Phase III).

Pour financer le développement du vaccin hépatite, plusieurs millions d'euros seront nécessaires. ViroCoVax souhaite ouvrir son capital à des investisseurs particuliers et institutionnels, présents sur le territoire régional, national ou international. La société souhaite également s'appuyer sur les différentes sources non dilutives de financement telles que les subventions européennes, les aides BPI ou les aides régionales. La société a ainsi bénéficié d'une aide French Tech Émergence de BPI France et a été lauréate en 2018 du Concours National de Création d'Entreprises Innovantes I-Lab, organisé par le Ministère de la Recherche et par BPI France.

Des perspectives de développement sur d'autres maladies virales

Au-delà du vaccin dirigé contre l'hépatite C, la technologie et le savoir-faire maîtrisés sont susceptibles d'être adaptés à d'autres virus et notamment au virus Zika. Le virus Zika appartient à la même famille que le virus de l'hépatite C. Le vecteur du virus est le moustique Aedes et notamment le moustique-tigre présent actuellement sur plus de la moitié du territoire français.

Maladie émergente, la dernière flambée épidémiologiques au Brésil a touché entre 500 000 et 1 500 000 individus. La maladie associée au virus Zika est généralement asymptomatique. Cependant, chez la femme enceinte, le virus peut franchir la barrière transplacentaire, infecter le fœtus et provoquer de lourds handicaps tels que des microcéphalies. Ainsi, dans le dernier épisode infectieux survenu au Brésil, 2 610 enfants sont nés avec des handicaps associés au virus et il n'existe à l'heure actuelle ni traitement ni vaccin.

Avec le soutien financier de la Région Centre Val de Loire dans le cadre du programme Ambition Recherche et Développement Biomédicaments, l'Unité MAVIVH et ViroCoVax ont collaboré sur la mise au point d'un vaccin prophylactique. Des candidats vaccins, protégés là encore par une famille de brevet, ont aujourd'hui été obtenus, et demandent, actuellement, qu'à être testés chez l'animal.

Contact : Edouard Sèche
e.seche@virocovax.com
http://www.virocovax.com/

Philippe ROINGEARD (à gauche) et Edouard SECHE (à droite) © Divergence-Images / François Guenet

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

• **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

• **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

• **Agro-Bio** (créée en **1975**)
Dirigée par Michel Canton - Groupe Stago
2 allée de la Chavannerie, 45240 La Ferté St-Aubin
Tél : 02 38 64 83 50
« Immunotechnologie et anticorps ».
www.agro-bio.fr

• **Bioeurope**
Président : Gérard Josset
aline.lorent@solabia.fr
Route d'Oulins, 28 260 Anet
Tél : 02 37 62 82 00
« Recherche et développement d'ingrédients actifs pour la cosmétique par biotechnologie (fermentation, enzymologie), extraction végétale, chimie fine. Développement de peptones (substrat azoté), d'actifs cosmétiques (extraction végétale, chimie, génie enzymatique, fermentation) ».
http://www.solabia.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 précliniques en immunologique. Domaines : pathologie respiratoire, allergie et inflammation »
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

• **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/

• **BRT** (créée en **2007)**
Gérant : Franck Bruno
13 rue des livraindières, 28 100 Dreux
fbruno@club-internet.fr
Tel : 02 37 63 55 15
« Entreprise dont l'objectif est de faire produire à grande échelle par la luzerne des protéines spécifiques, dites «de choc thermique» (qui aident le système immunitaire à se défendre et protègent les autres protéines soumises à un stress), les extraire, les purifier et les commercialiser en vue d'une utilisation dans la production de médicaments. »

• **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

• **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

• **Chimex** (créée en **1996**)
Dirigée par Didier Choisi - sous-traitant interne de L'Oréal
101 avenue Gustave Eiffel, Notre Dame dOé, 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

• **CHIESI SAS** (créée en **1999**)
Site industriel dirigé par Franck Vilijni Filiale PROMEDICA, ZI des gailletroux, 13 rue Mickael Faraday, 41 260 La Chaussée-Saint-Victor
f.vilijn@chiesi.com
blois@chiesifrance.com
Tél. : 02 54 74 33 05
« Fabrication et exploitation commerciale de produits pharmaceutiques et cosmétiques. Laboratoire spécialisé dans les produits de traitement des maladies respiratoires : spécialisée dans le packaging des formes sèches, liquides et aérosols et produit plus de sept millions d'unités par an dont environ 70% pour l'international »
https://www.chiesi.fr/

• **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

• **3 C FRANCE**
Directeur général : Serge Kronenberg
Zone industrielle, BP9, 18380 La Chapelle d'Angillon
commercial@3cfrance.com
« Biens d'équipement pour industries pharmaceutiques, cosmétiques et alimentaires ».
Tél : 02 48 81 66 66
http://www.3c-france.com

• **Delpharm Tours**
Directeur industriel : Pierre Panty
Rue Paul Langevin, La Baraudière, 37 170 Cambray-Les-Tours
contact.tours@delpharm.com
« Laboratoire pharmaceutique de sous-traitance, façonnier spécialisé dans les formes sèches (comprimés, gélules et poudres, les buvables et les injectables), conditionnement et contrôle à façon de médicaments ».
Tél : 02 47 48 43 00
http://www.delpharm.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

• **Eydo Pharma** (créée en **2005**)
Présidente : Elisabeth Rossines
Village Entreprise B, Allée des grandes bruyeres, 41 200 Romorantin
aromatechnologies@wanadoo.fr
Tel : 02 54 76 39 61
« Fabrication d'huiles essentielles à base de produits naturels »
https://www.eydo.eu/fr/

• **Glycodiag** (créée en **2005**)
Dirigée par Ludovic Landemarre
Université d'Orléans, Rue de Chartres,
Bât. Physique Chimie, Porte 102, 1er étage,
45067 Orléans Cedex 2
Tel : 02 38 41 72 85
« Spécialiste de l'analyse des sucres complexes »
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

• **Igyxos** (créée en **2017** à partir de Repropharm)
Présidente : Marie-Christine Maurel
marie-christine.maurel@repropharm.com
Centre INRA Val de Loire, 37380 Nouzilly
Tel : 02 47 42 79 35
«Produits pharmaceutiques innovants pour la reproduction Humaine »
www.igyxos.com

• **Kaerus Bioscience France** (créée en **2017**)
Président : Alex Vagner
alex.vagner@kaerusbio.com
77 boulevard Alexandre Martin, 45 000 Orléans
Tel : 06 03 53 50 50
« Activité de recherche pour la lutte contre le syndrôme de l'X fragile, maladie rare causant un fort retard mental »

• **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

• **Kinnov Therapeutics**
Dirigée et crée en 2015 par Philippe Bernard
3, allée du titane, 45100 Orléans
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/

• **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

• **MabSilico** (crée en **2017**)
Dirigée par Vincent Puard
Centre INRA Val de Loire, 37380 Nouzilly
Recherche par mobilisation d'anticorps thérapeutiques
Vincent.puard@mabsilico.com
www.mabsilico.com

• **Melkin Pharmaceuticals**
Dirigée par Fabrice Trovero
13 av Buffon 45100Orléans, SAS crée 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

• **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

• **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

• **OXYSTRESS technologies** (créée en **2019**)
Présidée par Samil Meziane
Siège : Allée Georges Charpak, 18 100 Vierzon.
smeziane@ie-antioxydants.com
« Fabrication d'équipements d'irradiation médicale, d'équipements électromédicaux et électrothérapeutiques »

• **PSASS** (créée en **2016**)
Dirigée par Frédéric ROS
1ère 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

• **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

• **SkyMab Biotherapeutics** (créée en **2019**)
Présidente : Andrée Nguyen
aiphi.nguyen@yahoo.fr
8 rue Honoré de Balzac, 37 000 Tours
Tel : 06 58 90 26 78
« Recherche, conception, développement, production, et commercialisation d'anticorps à des fins thérapeutiques ou diagnostics de pathologies sévères non desservies par le marché »

• **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

• **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

• **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

• **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

• **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*
« 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@yrinabio.com

Contact : Lucie Chamaret & Norbert Bromet
lucie.chamaret@devup-centrevaldeloire.fr
bromet.n@gmail.com

Liste des thèses soutenues en 2019

Site d'Orléans

• **ABDHALLAH Florence :** L'étude du rôle de l'IL-22 et des microARNs dans les pathologies cutanées, et de nouveaux biomarqueurs à visée thérapeutique et cosmétique. - Direction: PICHON Chantal, C.B.M. (UPR CNRS 4301)

• **BELLO Jordan :** Réactions à la contrainte hydrique des chênes sessiles et pins sylvestres en fonction de la sylviculture : étude de la croissance secondaire et de l'utilisation de l'eau. - Direction : KORBOULEWSKY Nathalie, IRSTEA (Nogent sur Vernisson)

• **BITEAUNicolas :** Synthèse d'acyclonucléotides et hétérocycles visant l'inhibition de la thymidylate synthase flavine-dépendante. - Co-direction: AGROFOGLIO Luigi/ROY Vincent, I.C.O.A. (UMR CNRS 7311)

• **BOURNEZ Colin :** Conception d'un logiciel pour la recherche de nouvelles molécules bioactives. - Co-direction : BONNET Pascal/BERNARD Philippe, I.C.O.A. (UMR CNRS 7311) / Greenpharma

• **BOUYER Laure :** Impact de la fertilité du sol sur la dynamique de réponse à la sécheresse du peuplier dans des conditions de disponibilité en eaux contrastées. - Direction : BRIGNOLAS Franck, L.B.L.G.C. (EA université Orléans 1207)

• **CARLES Fabrice :** Développement d'une approche protéo-chimiométrique tridimensionnelle pour l'identification d'inhibiteurs de protéines kinases. - Direction : BONNET Pascal, I.C.O.A. (UMR CNRS 7311)

• **DANIEL Matthieu :** Nouvelles stratégies de synthèse d'hétérocycles polyazotés pour la conception de molécules énergétiques dérivées d'(aza)indazoles et de 1,3a,6a-triazapentalènes. - Co-direction : SUZENET Franck/PASQUINET Eric, I.C.O.A. (UMR CNRS 7311)/ CEA)

• **DROUET Samantha :** Le chardon Marie et de ses flavonolignanes : Valorisation de la biodiversité structurale issue de populations sauvages et cultivées pour des applications cosmétiques. - Direction : LAINE Eric, L.B.L.G.C. (EA université Orléans 1207)

• **ELLEUCH Fatma :** Etude des réponses du métabolisme de Dunaliella sp au stress abiotique pour une exploitation en thérapie: analyses génomiques et protéomiques - Co-direction : PICHON Chantal/FENDRI Imen (co-tutelle : C.B.M./Sfax, Tunisie)

• **FAARASSE Soukaina :** Synthèse et fonctionnalisation de 7 et 4-azaindazoles via des C-H arylations. - Co-direction : SUZENET Franck/GUILLAUMET Gérald /EL KAZZOULI Saïd (Co-tutelle : I.C.O.A./Fès, Maroc)

• **FATTORI ALVES Allan Felipe :** Image processing for enhancement of ischemic stroke in computed tomography examinations. - Co-direction : JENNANE Rachid/ PINA-MIRANDA (Co-tutelle : I3MTO/Sao Paulo, Brésil)

• **FELGEROLLE Chloé :** Anomalies sensorielle visuelle du Syndrome de l'X fragile, contribution rétinienne au phénotype de dys-sensibilité - Direction : PERCHE Olivier, I.N.E.M.

• **FOUGERE Laetitia :** Signature moléculaire de milieux complexes : Stratégies de couplage à la spectrométrie de masse et d'interprétation des données - direction : ELFAKIR Claire, I.C.O.A. (UMR CNRS 7311)

• **HAMMOUD Emmeh :** Obésité et santé osseuse : Effet de la sévérité de l'obésité, de la chirurgie bariatrique et d'un programme d'exercice physique à impact élevé. - Co-direction : TOUMI Hechmi/LESPESSAILLES Eric/JACOB Christophe (Co-tutelle : I3MTO/ Balamand, Liban)

• **HICKMAN-LEWIS Keyron :** Coupling instrumentation and methodology in the search for traces of life on the early Earth. - Co-direction : WESTALL Frances/CAVALAZZI Barbara (co-tutelle : C.B.M./Bologne, Italie)

• **JASZCZYK Justina :** Etude sur la synthèse et la réactivité de dérivés 1-C-stannylés d'aminoalditols et d'iminosucres. - direction : MARTIN Olivier, I.C.O.A. (UMR CNRS 7311)

• **LEFEBVRE Marlène :** Variabilité génétique et plasticité phénotypique pour des caractères adaptatifs à l'échelle du semis chez le peuplier noir (Populus nigra L.). Évaluation à partir d'expérimentations in situ et de transplantation réciproque. - Direction : VILLAR Marc, BioFora (INRAE Ardon)

• **MIMOSO SILVA DE CAMPOS Joana Filomena :** Etude de nouvelles approches pour la synthèse de composés O,S,N-hétérocycliques. - Direction : BERTEINA-RABOUIN Sabine, I.C.O.A. (UMR CNRS 7311)

• **MOREAU Kévin :** Étude des mécanismes nucléaires de contrôle qualité et dégradation de l'ARN. - Co-direction : RAHMOUNI Rachid/BIGOT Yves (C.B.M./ PRC-Tours)

• **MUSSARD Eugénie :** Andrographis paniculata et ses diterpènes contre le stress oxydant et l'inflammation dans le vieillissement cutané - co-direction : TOUMI Hechmi/BERTEINA-RABOIN Sabine, I3MTO/I.C.O.A.

• **NASCIMENTO Mégane :** Rôle du récepteur Nlrp6 dans l'inflammation pulmonaire induite par la fumée de cigarettes. - Direction : COUILLIN Isabelle, I.N.E.M.

• **OSTACHE Nicu-Cosmine :** Synthèse et fonctionnalisation de bicycles 5-5 polyazotés : pyrazolo[3,4-c]thiazoles et pyrazolo[3,4-c]pyrazoles. - Co-direction : SUZENET Franck/GUILLAUMET Gérald/FINARU Adriana (Co-tutelle : I.C.O.A./Bacau, Roumanie)

• **OZANNE Hélène :** Effets de la laminarine, un ß-(1,3)-D-glucane, sur les cellules de peau via des interactions lectiniques. - Co-direction : TOUMI Hechmi/DANIELLOU Richard (I3MTO/I.C.O.A.)

• **RAIMBAULT Adrien :** Analyse de molécules d'intérêt biologique en chromatographie supercritique et chromatographie unifiée - Etudes fondamentales et applications - direction : West Caroline, I.C.O.A.

• **SENICAR Mateja :** Mise au point de néolectines spécifiques des furanosides : bioingénierie, diagnostic et imagerie - co-direction : DANIELLOU Richard/ELISEEVA Svetlana (I.C.O.A./C.B.M.)

• **SOW Mamadou Dia :** Rôle fonctionnel de l'épigénétique (méthylation de l'ADN) dans la réponse du peuplier à des variations de disponibilité en eau du sol - direction : MAURY Stéphane (LBLGC)

• **TAING Guillaume :** Synthèse, polymérisation de glycidyl carbamates et application aux films minces et à la modification de surface - co-direction : TATIBOUET Arnaud/SINTUREL Christophe (I.C.O.A./I.C.E.M.)

Site de Tours

• **AL HAJJ Sally :** Effets des concentrations élevées en NaCl sur les fonctions immunitaires des cellules dendritiques humaines - co-direction : HALIMI Jean-Michel/BARON Christophe (T2I)

• **ALCÂNTARA Agostinho :** Les vésicules extracellulaires d'oviducte porcin sont impliquées dans la régulation de la fécondation et du développement et améliorent la production d'embryons in vitro - co-direction : MERMILLOD Pascal/ALMINANA-BRINES Carmen (INRAE-PRC)

• **AUBOIRE Laurent :** Sonothrombolyse avec microbulles dans l'accident vasculaire ischémique: Etude optique, acoustique et élastique *in Vitro* - co-direction : BOUAKAZ Ayache/OSSANT Frédéric (iBRAIN)

• **BEAURUELLE Clémence :** Locus CRISPR de Streptococcus agalactiae : marqueur génétique de la phylogénie de l'espèce et de l'évolution récente des isolats – direction : LANOTTE Philippe (INRAE-ISP)

• **BEN DJEMAA Sanaa :** Nanovectorisation de siRNA pour le traitement du cancer du sein triple négatif - co-direction :MUNNIER Emilie/ALLARD-VANNIER Emilie (NMNS)

• **BEN HASSEN Céline :** Cibler l'homéostasie du cholestérol cellulaire pour traiter le cancer du sein – direction : FRANK Philippe (N2C)

• **BENSALEM Amina :** Pharmacocinétique et relation dose-concentration-effet du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde et les vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles - co-direction : MULLEMAN Denis / TERNANT David (GICC)

• **BERTEVELLO Priscila :** Métabolisme Lipidique dans le Follicule Ovarien – direction : UZBEKOVA Svetlana (INRAE-PRC)

• **BEUVE Steve :** Caractérisation mécanique du tissu cérébral par corrélation de bruits physiologiques - co-direction : REMENIERAS Jean-Pierre/CALLE Samuel (iBRAIN)

• **BILLET Kevin :** Plasticité génotypique et environnementale du métabolisme des polyphénols dans des co-produits viticoles à visée antifongique - co-direction : GUIVARC'H Nathalie/LANOUE Arnaud (BBV)

• **BOTINEAU Marie :** Ciblage de la signalisation STAT5 dans les leucémies myéloïdes : Identification et étude pharmacologique de nouveaux inhibiteurs – direction : GOUILLEUX Fabrice (GICC)

• **BOUILLON Céline :** Modulation de l'activité des gonadotropines par des anticorps : impact sur la qualité ovocytaire et embryonnaire - co-direction : GUERIF Fabrice/MAUREL Marie-Christine (INRAE-PRC)

• **BOURGUIGNON Thierry :** Rôle du récepteur purinergique P2Y11 dans la modulation des lésions d'ischémie/reperfusion myocardique: étude in vivo à partir d'un modèle de transplantation cardiaque hétérotopique murin - co-direction :ANGOULVANT Denis/Jayle Christophe (T2I)

• **CHRETIEN Lucille :** Se défendre ou se reproduire - mécanismes hormonaux et conséquences écologiques des attaques par des phytophages sur la moutarde en fleur - co-direction : GIRON David/Dicke Marcel - Co-tutelle Pays-Bas (IRBI)

• **CREUSAT Florent :** Etude et origine des neutrophiles régulateurs dans l'infection pulmonaire - direction : PAGET Christophe (CEPR)

• **DE PASCALI Francesco :** Modulation allostérique des récepteurs RFSH et GPR54 : de nouveaux outils pour étudier la signalisation – direction : REITER Eric (INRAE-PRC)

• **DEWEZ Marine :** Optimisation de la qualité des oeufs et dindonneaux de début de ponte chez la dinde – direction : FROMENT Pascal (INRAE-PRC)

• **DEYNOUX Margaux :** Incidence de l'hypoxie sur le métabolisme oxydatif des leucémies aiguës myéloïdes - Établissement et caractérisation d'un modèle in vitro de niche leucémique -direction : MAZURIER Frédéric (GICC)

• **DOLLY Adeline :** Cachexie Cancéreuse : Composition corporelle, structure et métabolisme du muscle squelettique - direction : SERVAIS Stéphane (N2C)

• **ESPITALIER Fabien :** Étude *in vivo* de l'impact des ultrasons et des microbulles sur la diffusion des antibiotiques dans le parenchyme pulmonaire condensé et dans le tissu musculaire chez le lapin - co-direction : REMERAND Francis/BOUAKAZ Ayache (iBRAIN)

• **GLOUX Audrey :** Expression de gènes candidats impliqués dans le métabolisme calcique et sa régulation chez la poule - co-direction : DUCLOS Michel/NARCY Agnès (INRAE-BOA)

• **GONZALES Baptiste :** Etude des facteurs cellulaires et lipidiques déterminant la localisation du site d'assemblage du VIH-1 - co-direction : BRAND Denys/PIVER Eric (MAVIVH)

• **GUIGUET Antoine :** Origine évolutive et bases moléculaires du mode de vie galligène chez les Gracillariidae – direction : GIRON David - Cotutelle Japon (IRBI)

• **HABES Chahrazed :** Stimulation du signal calcique et de la migration des cellules cancéreuses mammaires par le peptide LL-37 : un mécanisme d'attachement membranaire impliquant les glycoaminoglycanes et les syndécanes – direction : WEBER Günther (N2C)

• **IBRAHIM Sajida :** Les cytokines inflammatoires et les canaux ioniques dans la tumorigénèse du cancer colorectal : Rôle du TNF et modulation du KCa3.1 - co-direction :RAOUL William/LECOMTE Thierry (GICC)

• **JAFFAR-BANDJEE Mourad :** Transfert de phéromone au sein des antennes pectinées multi-échelles - co-direction : CASAS Jérôme/Krijnen Gijs - Cotutelle Pays-Bas (IRBI)

• **JOUAN Youenn :** Lymphocytes T non conventionnels dans les pneumonies graves et le syndrome de détresse respiratoire aiguë – direction : SI-TAHAR Mustapha (CEPR)

• **KAKWATA NKOR Nora :** Induction de sous-populations de cellules dendritiques humaines pro-tolérogènes par des fragments d'anticorps bispécifiques – direction : VELGE-ROUSSEL Florence (GICC)

• **KERVARREC Thibault :** Histogenèse du carcinome à cellules de Merkel - co-direction : SAMIMI Morgane/SOUKHOROUKOC Vladimir – Cotutelle Allemagne (INRAE-ISP)

• **LABOUTE Thibaut :** Étude fonctionnelle du récepteur couplé aux protéine G orphelin GPR88 et modulation de son activité pharmacologique à l'aide de fragments d'anticorps VHH (nanobodies) – direction : BECKER Jérôme (INRAE-PRC)

• **LEGRIS Elsa :** Réorganisation corticale suite à la restauration de la fonction binaurale chez des patients avec une surdité unilatérale – direction : BRILHAULT Frédérique (iBRAIN)

• **MATHIRON Anthony :** Agressivité et résolution des conflits chez un hyménoptère parasitoïde solitaire, Eupelmus vuilleti : Étude des stratégies comportementales et de leur médiation hormonale - co-direction : GOUBAULT-BODY Marlène/EARLEY Ryan (IRBI)

• **MICHAUD Caroline :** Dynamique des symbioses mutualistes hôtes-microbiotes : mode et efficacité de transmission des symbiotes dans les populations du termite xylophage Reticulitermes grassei - direction : DEDEINE Franck (IRBI)

• **OYALLON Bruno :** Conception, synthèse et évaluation biologiques de quinoxalines et d'analogues comme inhibiteurs de la kinase Pim-1 - co-direction : VIAUD-MASSUARD Marie-Claude DENEVAULT Caroline (GICC)

• **PACAUD Mathias :** Synthèse et évaluation physico-chimique de nanofleurs d'or (AuNFs) en tant que nouveaux substrats pour SERS bioanalytique - co-direction : CHOURPA Igor/FAHMI Amir (NMNS)

• **PAMPOUILLE Eva :** Analyse haut-débit du déterminisme de défauts musculaires impactant la qualité de la viande chez le poulet - co-direction : DUVAL Elisabeth/BERRI Cécile (INRAE-BOA)

• **PASTOR Florentin :** Etude des interactions protéine-protéine entre l'enveloppe et la capside virale dans la morphogenèse du Virus de l'Hépatite B (VHB) – direction : HOURIOUX Christophe (MAVIVH)

• **PEYNY Maud :** L'expression du gène BCAR4 (Breast Cancer anti-estrogen Resistance 4) et son rôle dans la reproduction chez la lapine – direction : DALBIES-TRAN Rozenn (INRAE-PRC)

• **SEREN Seda :** Ciblage pharmacologique de la cathepsine C dans une nouvelle approche thérapeutique de la granulomatose avec polyangéite - co-direction : MARCHAND-ADAM Sylvain DALLET-CHOISY Sandrine (CEPR)

• **SFREGOLA Arwen Emy :** Economie bestiale: quand le marché peut induire une maladie du cerveau chez les joueurs humains et les rongeurs - co-direction : BELZUNG Catherine/BRUNI Luigino -Cotutelle Italie (iBRAIN)

• **STAPANE Lilian :** Biominéralisation de la coquille d'oeuf de poule :mise en évidence d'un transport vésiculaire du minéral impliquant les protéines EGF-like repeats and discoidin-like domains 3 (EDIL3) et Milk fat globule EGF-factor 8 (MFGE8) – direction : GAUTRON Joël (INRAE-BOA)

• **VEDRINE Mégane :** La détection d'Escherichia coli et des lipopolysaccharides par les cellules épithéliales mammaires est modulée par l'antigène O et le CD14 – direction : GERMON Pierre (INRAE-ISP)

Fake news, théorie du complot et sciences

En cette période exceptionnelle de pandémie du Coronavirus SARS-2, des phénomènes de communication déjà connus sont particulièrement visibles. Il s'agit des fake news et des théories du complot. D'autres termes moins souvent entendus sont infox et infodémie.

Ce n'est pas exactement la même chose si l'on reprend les définitions officielles : **« Une fake news est une information fausse, sciemment diffusée par des média et celui qui la diffuse sait qu'elle est fausse »**. La fake news est donc une manipulation de l'opinion, destinée *in fine* à ce que celui qui la propage en tire son avantage (pour les votes, l'argent ou tout autre bénéfice).

Le terme anglais est pratique car en anglais « faux » est traduit à la fois par « false » ou « fake ». Si l'on veut traduire exactement, il faudrait plutôt dire « nouvelle falsifiée ».

Une théorie du complot est une suite de raisonnements destinés à montrer qu'une minorité, un gouvernement ou les scientifiques par exemple, nous trompent pour nous manipuler, nous dominer, nous extorquer des biens, etc. Mais celui qui la diffuse est généralement convaincu de la justesse de sa théorie, et ne veut en tirer aucun autre avantage que celui d'avoir été un lucide précurseur. Cette théorie revêt toutes les apparences de la crédibilité.

J'utiliserai les termes génériques de « fausses informations » ou « fausses pensées » pour parler de ces types d'informations.

Une fois ces définitions fixées, en pratique, il n'est pas toujours facile de faire la distinction entre ces deux types d'informations : est-on sûr que le théoricien du complot ne tire aucun avantage personnel et croit-il réellement à sa théorie ? Est-on certain qu'un journal diffuse une fake news en sachant pertinemment qu'elle est fausse ?

Quels sont les mécanismes neuropsychiques qui font adhérer si facilement le public à ces fausses informations ?

- Avant de parler de neuropsychologie, il faut constater que le phénomène a été largement facilité et amplifié par internet. Les algorithmes des moteurs de recherche ne sont pas basés sur la vérité et l'exactitude scientifique, mais sur le profit du développeur et la satisfaction à court terme de l'utilisateur. Ainsi, aucun filtre ne permettra de bloquer une information totalement délirante en première page alors que les informations brutes ou vérifiées vont apparaitre sur la 10e page du logiciel de recherche bien connu. Faites un essai en tapant coronavirus : vous trouverez surtout les informations sur les polémiques de l'hydroxychloroquine, sur la bactérie Prevotella ou sur la fabrication artificielle du virus. La séquence du virus et sa structure ou la physiologie des infections à autres coronavirus auront du mal à apparaitre dans

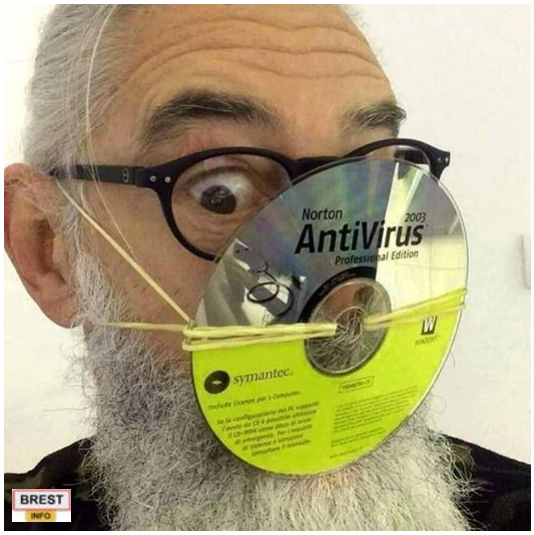
Allez dire cela à Christophe…

les premières pages, voire sont très cachées (voir notre rubrique « COVID-19 » en début de bulletin). C'est le cas des articles sources rapportant les effets des thérapeutiques anticoronavirus : j'ai cherché fin mars pendant 2 heures sur internet le premier article de Raoult sur le traitement du coronavirus. Quant aux critiques professionnelles de ces articles, il faut connaître PubPeer (https://pubpeer.com/) pour en avoir une vue d'ensemble. Le fonctionnement intellectuel de la société en est à la fois modifié dans sa substance (parce que programmé par les grands d'internet) et dans la puissance de la connexion qui résulte de l'accès à cette source universelle. Peut-être que les français ont un avantage sur les américains du nord sur ce sujet, car ils sont encore moins connecté en moyenne, mais cela risque de ne pas durer.

Voyons les principaux mécanismes qui rendent si efficaces la circulation et l'adhésion à ces fausses informations. D'après Eve Fabre (The Conversation 24 mars 2020) et Eve Fabre (The Conversation, 1er avril 2020), plusieurs biais cognitifs peuvent expliquer le succès de ces informations dans le cadre de cette pandémie :

• **Le biais de cadrage** décrit par Kahneman et Tversky : les mêmes faits seront acceptés ou rejeté selon qu'on les présente sous un aspect positif : « ce médicament va sauver 90 % des malades », ou négatif « ce médicament va entrainer 10% d'effets délétères ».

• **L'effet autruche** est la tendance qu'ont les individus de rejeter les informations inquiétantes ou dangereuses : « ce virus n'est pas plus dangereux que la grippe », « le port du masque n'est pas nécessaire » etc.



Comment n'y avons-nous pas penser plus tôt ? Norton à votre service ...

• **L'effet Dunning Kruger :** la plupart des gens pensent que leurs compétences sont au-dessus de la moyenne, ce qui est bien sûr statistiquement impossible. Les individus incompétents ont une vision très flatteuse d'eux-mêmes. C'est l'exemple de la personne qui a cru découvrir que l'institut Pasteur avait breveté le coronavirus, et qu'il s'agissait donc d'une fabrication humaine ! On l'a vu à longueur de journée chez les politologues et journalistes, invités des journaux télévisés en continue : qu'est-ce qu'une progression exponentielle ? Qu'est-ce qu'un biais dans une étude scientifique ? Ce sont des exemples frappants entendus régulièrement et finalement corrigés au cours des jours et des semaines de l'épidémie, ce qui est quand même un bon signe pour la vitalité de nos média.

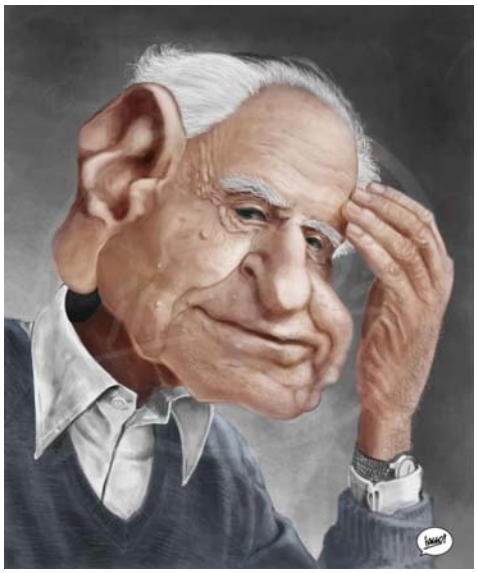
• **Le biais de commission :** ou besoin d'agir, au détriment du raisonnement et des faits objectifs. Les médecins pensent qu'il vaut mieux donner un médicament qui pourrait avoir un effet (même s'il n'existe aucune preuve pour un tel effet) plutôt que d'attendre une thérapeutique validée, sans rien donner dans l'intervalle.

• **L'effet de halo :** on jugera une information à la lumière des informations positives ou négatives que l'on dispose déjà sur la personne qui les émet, ceci est particulièrement illustré par le cas du Prof D Raoult. Ce scientifique dispose en effet d'une impressionnante liste de publications et d'une reconnaissance importante (grand prix de l'INSERM 2010). C'est de plus un personnage charismatique. Ainsi toutes ses prises de position bénéficieront d'un préjugé extrêmement favorable, quel que soit le contenu de ses affirmations.

• **Le biais de confirmation** consiste à privilégier les informations qui confortent notre croyance. L'hydroxychloroquine est-elle une thérapeutique efficace contre le coronavirus ? Il existe de nombreuses informations sur sa toxicité et son inefficacité sur les autres virus qui devraient au moins rendre méfiant. Sans parler de l'absence de démonstration formelle de son efficacité.

D'autres effets moins directement impliqués peuvent encore faciliter ces phénomènes d'adhésion aux fausses pensées :

• L'effet Pelzman ou effet de compensation de risque : cet effet est illustré par l'absence de baisse des décès sur les routes après l'introduction des ceintures de sécurité. Les conducteurs ont développé une conduite plus agressive une fois attachés, pensant qu'ils étaient plus protégés. Le résultat a été une augmentation des accidents graves qui ont compensé les gains apportés par les ceintures. On porte un masque, on n'a donc pas besoin de distanciation sociale.



Sir Karl Popper, Laurento Jovito Fua, un petit air de C.A., n'est-il pas? – Oui d'accord, mais en plus vieux ... True or false new ?

• L'effet de biais de continuité dans l'erreur, qui consiste à poursuivre une action alors que l'on peut déjà prédire sa dangerosité ou son inefficacité (exemple : les élections municipales qui n'ont pas d'effet sur la propagation du virus).

Ces divers biais posent évidemment la question de leur intérêt dans la survie des espèces (ils ne sont pas particuliers aux humains). La sélection naturelle les a privilégiés au cours de l'évolution, pourquoi sont-ils alors vecteurs de fausses croyances ? Ceci est une question très intéressante qui mériterait d'être approfondie.

Quelles conclusions peut-on tirer de ces observations?

- Notre esprit humain n'est pas un comité de relecture d'article scientifiques, peu s'en faut. Il est certain que la communauté scientifique devrait être plus préparée par son éducation et son activité à maitriser ces fausses nouvelles. Malheureusement, les interviews de scientifiques et médecins divers contredisent cet espoir au cours de ces dernières semaines de confinement. Restons simplement sur cette définition de Karl Popper de la démarche scientifique : « **est scientifique tout ce qui peut être réfuté** ».

Avec cette phrase à l'esprit, on devrait pouvoir s'en sortir !

C.A.

Les laboratoires du CNRS mobilisés par le Centre Hospitalier Régional d'Orléans

Devant la très forte augmentation des tests de dépistage du COVID-19 qui doit être réalisée dans les prochaines semaines, le CHRO a sollicité le CNRS afin de mobiliser des agents pour la réalisation des recherches de SARS-CoV-2 dans les prélèvements naso-pharyngés.

Disposant de deux laboratoires (CBM et INEM) dont les compétences peuvent être mises au service de la lutte contre l'épidémie de COVID-19, le CNRS a ainsi lancé un appel à volontaires. De nombreuses personnes, quel que soit leur statut (fonctionnaire ou contractuel) ont répondu à cette demande.

Neuf personnes de nos laboratoires (titulaires ou contractuels) ont donc rejoint pour des périodes de 3 semaines les équipes du CHRO avec une lettre de mission du CNRS.

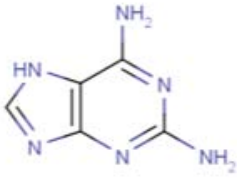
B.C. & T.A.

Un champignon au secours des patients atteints de maladies génétiques rares

Les maladies rares constituent un problème de santé publique majeur, affectant 300 millions de personnes dans le monde. Dans 80% des cas, ces pathologies ont des origines génétiques. Il est bien établi que des mutations génétiques particulières, dites mutations « non-sens » sont impliquées dans près de 10% des cas de maladies génétiques rares.

Les mutations « non-sens » introduisent un codon « stop » au niveau du gène muté, c'est-à-dire une séquence de nucléosides qui conduit à un arrêt prématuré de la synthèse de la protéine correspondante. Dès lors la protéine n'est plus disponible en tant que telle, entraînant l'apparition des symptômes cliniques de la maladie.

Une équipe de recherche du laboratoire CANcer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to THERapies de Lille en collaboration avec le Museum national d'Histoire naturelle a montré que des extraits d'un banal champignon comestible *Lepista inversa* pouvait réparer les mutations non-sens dans trois lignées cellulaires isolées de patients atteints de mucoviscidose.



Une nouvelle étude, publiée dans Nature Communications (*) vient d'identifier le principe actif comme la molécule DAP (2,6 diaminopurine) capable de corriger les mutations non-sens associées au codon stop UGA, le plus courant des trois codons stop du code génétique humain.

(*) Trzaska et al . "2,6-Diaminopurine as a highly potent corrector of UGA nonsense mutations" *Nat. Com.* (2020) **11**:1509 (doi.org/10.1038/s41467-020-15140-z).

La découverte fait par ailleurs l'objet d'un dépôt de brevet de depose via la SATT Lutech : Derivative purine for their use in the treatment or preventing diseases due to changing nonsens-October 2017-S.Rebuffat, S.Amand, C.Maulay-Bailly and F.Lejeune-PCT/EP2017/076846 ; WO2018073413A1

J.-C.C.

Les chevaux experts en reconnaissance faciale

Jusqu'alors, on pensait que les chevaux nous reconnaissaient davantage par notre odeur, notre voix ou notre comportement. Des chercheurs de l'unité Physiologie de la reproduction et des comportements de Nouzilly (INRAE, CNRS, Université de Tours) viennent de démontrer qu'ils sont en réalité capables de nous reconnaître sur la seule base de notre visage. Mieux : ils se souviennent de nos visages plusieurs mois après les avoir vus. Sur le plan méthodologique, les chevaux ont été conduits à utiliser un écran tactile et ont montré leur capacité à comprendre la nature figurative des images bidimensionnelles, ce qui constitue en soi une aptitude intéressante.

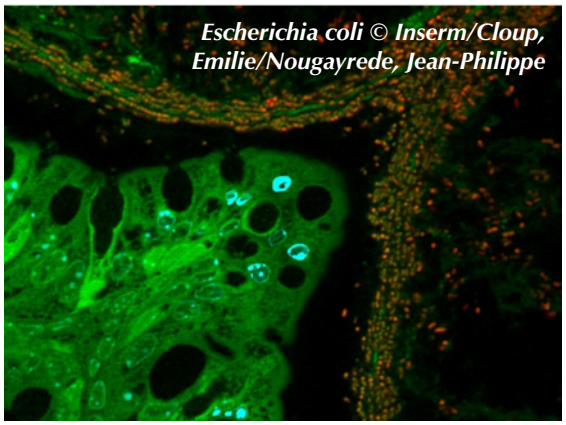
Pour en savoir plus : L. Lansade et al. Scientific Report 10, 6302 (2020) DOI : https://doi.org/10.1038/s41598-020-62940-w

J.-C.C.

Un probiotique désarmé pour mieux guérir

Utilisée depuis plus d'un siècle pour traiter les troubles gastro-intestinaux, la bactérie *Escherichia coli* (*E. coli*) « Nissle 1917 » est un incontournable en matière de probiotique. Néanmoins, cette bactérie produit une toxine, la colibactine, qui casse l'ADN des cellules et pourrait induire le cancer colorectal. Il est donc essentiel de mieux comprendre le fonctionnement de cette bactérie afin de minimiser au mieux les effets secondaires. Des chercheurs de l'Inra, de l'Inserm, de l'Université de Toulouse III – Paul Sabatier et de l'ENVT ont réussi à mieux comprendre la synthèse des « bonnes » et « mauvaises » molécules chez « Nissle 1917 » et ainsi créer une nouvelle souche incapable de produire la toxine tout en gardant ses propriétés probiotiques. Les travaux sont publiés dans la revue PLoS Pathogens.

Escherichia coli (*E. coli*) « Nissle 1917 » a été utilisée pour la première fois par un médecin allemand durant la Première Guerre mondiale. Au sein d'un groupe de soldats souffrant de dysenterie, un seul n'était pas malade. Le médecin a isolé de ce soldat cette bactérie et l'a utilisée pour traiter les autres soldats. Depuis, cette bactérie est utilisée comme probiotique pour traiter différents troubles gastro-intestinaux. C'est en 2006 que les chercheurs de cette étude ont mis en évidence la présence dans le génome de cette bactérie d'un groupe de gènes qui fonctionnent ensemble pour produire une toxine, la colibactine. Celle-ci a été caractérisée comme étant un facteur de virulence et pouvant promouvoir le cancer du côlon chez certaines souches de *E. coli*. Les études précédentes n'avaient jamais réussi à séparer l'activité probiotique de l'activité toxinogène. Il était donc nécessaire de mieux comprendre les mécanismes de synthèse de « bonnes » molécules produites par la bactérie, qui lui confère son rôle de probiotique, mais également ceux de la synthèse des « mauvaises » molécules, ici la toxine colibactine.



Escherichia coli © Inserm/Cloup, Emilie/Nougayrede, Jean-Philippe

Dans ces nouveaux travaux, les chercheurs ont mis en évidence le rôle d'une protéine ClbP, qui active la colibactine et est aussi nécessaire à l'activité probiotique. Les chercheurs ont pu modifier une infime partie de la protéine et ainsi abolir la fonction toxique tout en conservant le rôle probiotique. Des essais *in vivo* montrent que cette nouvelle souche modifiée conserve son rôle probiotique. En effet, des souris infectées par *Salmonella typhimurium* (un des agents responsables de la dysenterie) sont protégés de la salmonellose quand elles sont traitées concomitamment avec la souche de *E. coli* « Nissle 1917 » modifiée, avec une rémission au bout de deux jours, comme avec la souche non modifiée (mais cette fois sans la capacité d'induire des cassures de l'ADN).

Cette étude montre l'importance d'étudier avec plus d'attention les bactéries utilisées comme probiotiques, puisque comme tout médicament classique elle peut provoquer des effets secondaires. Cette nouvelle souche, n'exprimant pas sa pathogénicité, pourrait être utilisée comme probiotique plus sûr. De plus, l'analyse génomique d'autres souches de *E. coli* montrent l'existence naturelle de cette protéine modifiée. Il reste maintenant à savoir si ces souches pourraient avoir un rôle probiotique.

Communiqué | 24 sept. 2019 - 12h39 | Par INSERM (Salle de presse)

Contact Chercheur

Éric Oswald
Tél. : +33 (0)5 67 69 04 15 ; Email : oswald.e@chu-toulouse.fr
Jean-Philippe Nougayrede
Tél. : +33 (0)5 62 74 45 25 ; Email : jean-philippe.nougayrede@inra.fr

Institut de recherche en santé digestive (IRSD), Inra Département scientifique MICA
Centre Inra Occitanie-Toulouse

Contact Presse

Inra service de presse : presse@inra.fr 01 42 75 91 86

6e Journée thématique Biotechnocentre

BIO TECHNO CENTRE

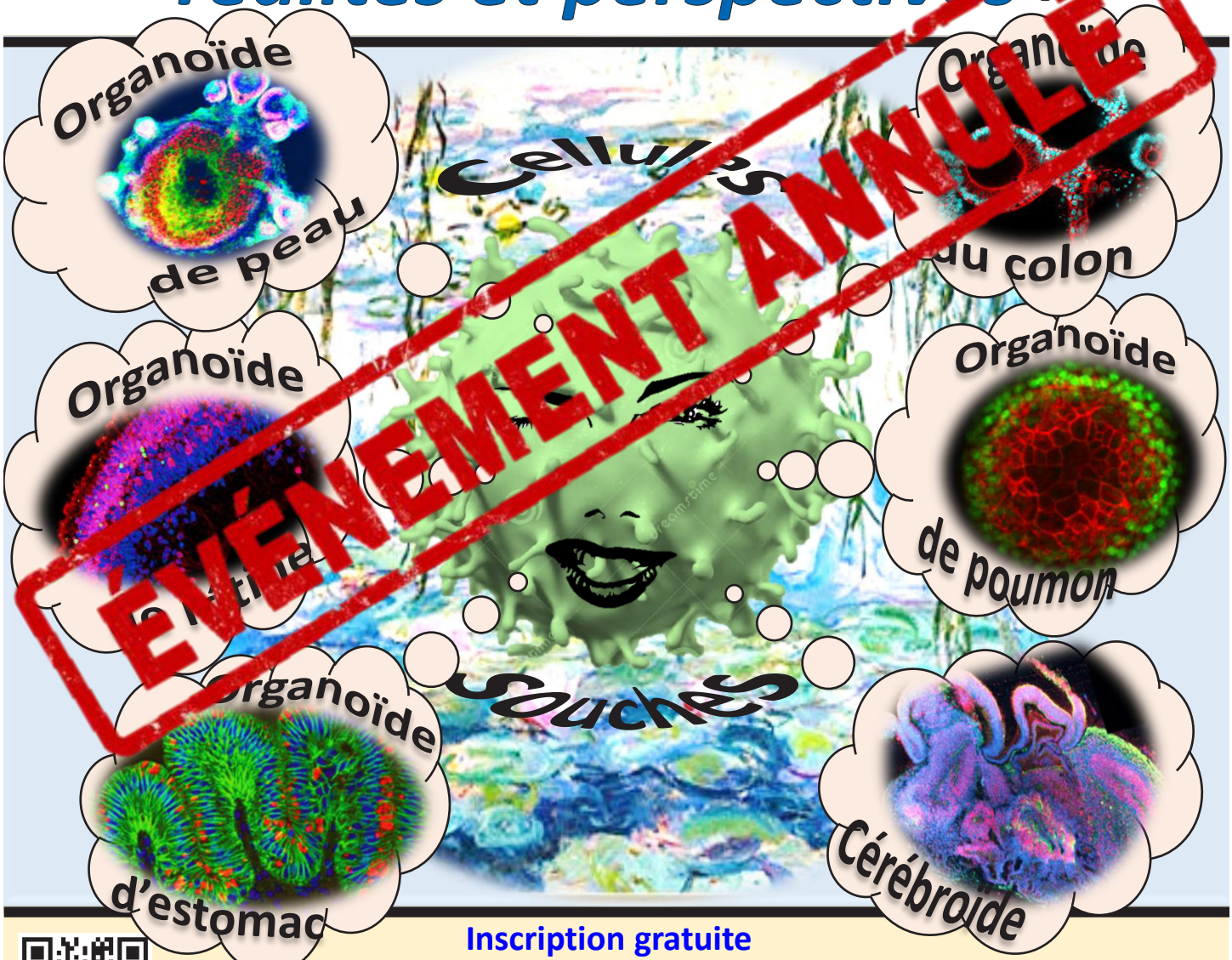
Vendredi 26 Juin 2020

9h-17h (accueil à partir de 8h30)

Restaurant « A Madagascar »

315, rue Reine Blanche, 45 160 OLIVET

« Cellules souches et Organoïdes: réalités et perspectives»



ÉVÉNEMENT ANNULÉ

Inscription gratuite

par Email à l'adresse : castaing@cnrs-orleans.fr

(dans la limite des places disponibles)

Programme à venir sur http://www.biotechnocentre.fr/

Reportée au 25 juin 2021

33e COLLOQUE BIOTECHNOCENTRE

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

ÉVÉNEMENT ANNULÉ

22-23 Octobre 2020

Domaine de Chalès,
41600 NOUAN-LE-FUZELIER

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

Reporté au au 7-8 octobre 2021