

- **Éditorial du Professeur Ioan Todinca, Vice-Président de la Commission Recherche, Université d'Orléans**
- **Biotechnocentre actualités**
 - Actualité internationale de Dagmar GARCIA RIVERA du Finlay Vaccine Institute (Havana, Cuba): « La stratégie cubaine pour le développement d'un vaccin contre le COVID-19 »
 - Face à la crise: témoignages des personnels de nos laboratoires mobilisés dans nos centres hospitaliers régionaux
- **COVID-19**
 - Le Centre hospitalier régional d'Orléans face à l'épidémie COVID-19
 - Les plateformes gouvernementales de dépistage massif du SARS-CoV-2 en Région Centre-Val de Loire
- **Entretien avec** Magdalena Malinowska, chercheuse « Le Studium » au laboratoire Biologie et Biotechnologie Végétales (BBV, EA2106, Université de Tours)
- **Laboratoires en région Centre-Val de Loire**
 - Centre de Biophysique Moléculaire (CBM, UPR4301 CNRS, Orléans)
 - Morphogenèse et Antigénicité du VIH et des Virus des Hépatites (MAVIVH, UMR INSERM-Université de Tours U1259)
- **Spécificités régionales**
 - L'intelligence artificielle au service des anticorps : un savoir-faire de *MABSilico*
 - Les différentes instances régionales impliquées dans le développement économique et industriel, un relais essentiel à la recherche académique (suite article lettre n°72)
 - Point sur la campagne d'appel à projets de recherche d'intérêt régional 2020
- **Brèves biotechnologiques**

SOMMAIRE

Ont collaboré à la rédaction de cette lettre :

Luigi Agrofoglio ; Christian Andres ; Hélène Bénédicti ; Marc Bertrand ; Marc Boudvillain ; Thomas Bourquard ; Denys Brand ; Franck Brignolas ; Norbert Bromet ; Bertrand Castaing ; Lucie Chamaret ; Jean-Claude Chénieux ; Florian Coudray ; Jean-Louis Dacheux ; Catherine Dagorn-Scaviner ; Agnès Delmas ; Dagmar Garcia Rivera ; Catherine Gaudy-Graffin ; Sophie Gabillet ; Francis Gauthier ; Clémence Guillaume ; Nathalie Guivarc'h ; Florence Hallouin ; Eric Legac ; Fabienne Margot ; Sylviane Marouillat ; Magdalena Malinowska ; Aurélien Montagu ; Thierry Moreau ; Astrid Musnier ; Gilles Pilate ; Anne Poupon ; Thierry Prazuck ; Vincent Puard ; Philippe Roingard ; Fabienne Suquet ; Henri Salmon ; Karl Stefic ; Catherine Taragnat ; Ioan Todinca ; Eva Toth ; Yury Valdés Balbin ; Vicente Verez Bencomo ; Marie-Claude Viaud-Massuard ; Maurine Villiers.

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

Chères et chers collègues,

L'actualité met en lumière, de façon hélas dramatique, l'importance des biotechnologies et des travaux scientifiques sur ces sujets. Cette lettre d'information ne s'y trompe pas, en accordant une place importante à l'épidémie CoViD-19.

Les attentes envers les chercheurs, les professions médicales et les industriels de la santé sont énormes. Au-delà du besoin de solutions « techniques » (médicaments, vaccins, protocoles pour limiter la propagation de la pandémie), nous constatons avec acuité que la communication sur les connaissances scientifiques auprès d'un large public (en occurrence la Terre entière...) est particulièrement ardue ! Les chercheurs sont priés de fournir des explications tranchées, simples, précises et immédiates à des questions complexes auxquelles les réponses sont encore à construire. Comment convaincre que les connaissances sont partielles, qu'il est normal que les avis scientifiques évoluent et s'affinent au fil du temps, qu'il faut éviter les jugements péremptaires et qu'il y a pourtant une énorme nuance entre des avis étayés, même sur la base de données imparfaites, et des décisions au doigt mouillé ?

L'importance des réseaux de recherche tels que le BioTechnoCentre n'en est que plus grande. Je salue encore l'une de vos actions phares, le Colloque de Seillac, où des chercheurs jeunes et confirmés échangent sur leurs travaux. Ces mêmes chercheurs, notamment les jeunes, ont vocation à essaimer et à contribuer au travail de longue haleine d'amélioration de la culture scientifique. Rappelons que ce colloque aura servi de modèle, mutatis mutandis, à l'ensemble de nos écoles doctorales.

Après la mise en place des RTR dont BioTechnoCentre et la prolongation des LabEx en 2019, l'année 2020 vient de voir confirmer les programmes Ambition Recherche et Développement Centre-Val de Loire « Biomédicaments » et « CosmétoSciences », qui vous concernent directement ! Nous travaillons avec énergie au futur CPER dont les contours seront connus courant 2020, et vous êtes nombreuses et nombreux à vous préparer aux appels à projets Horizon Europe, qui arriveront dès 2021.

Ce semestre sera encore marqué par de nombreuses incertitudes, nous nous adapterons pratiquement au jour le jour à la situation, en recherche comme pour la formation. Ceci dit, travailler avec rigueur dans des conditions incertaines et mouvantes, sur des données partielles, en gardant en vue les objectifs de long terme – n'est-ce pas le propre du travail de recherche ? Vous êtes admirablement bien préparé(e)s pour ce défi.

Ioan Todinca

*Vice-président de la Commission Recherche
Université d'Orléans*

Actualité internationale de Dagmar GARCIA RIVERA du Finlay Vaccine Institute (Havana, Cuba) : « La stratégie cubaine pour le développement d'un vaccin contre le COVID-19 »

Dagmar Garcia Rivera que nous avons invitée au dernier colloque de Biotechnocentre (32^e colloque, Seillac, 10-11 octobre 2019) et ses collègues du Finlay Vaccine Institute (Havana, Cuba) sont mobilisés dans la recherche très compétitive d'un vaccin contre le COVID-19. Suite à notre invitation, Dagmar a accepté très aimablement de rédiger avec ses collègues un court article sur la stratégie choisie par le Finlay Vaccine Institute pour développer un vaccin contre le Covid-19.

Nous remercions très chaleureusement nos collègues cubains pour cette contribution à la lettre d'information n°73. **Biotechnocentre à l'international, c'est parti...**



#CienciaCubana
#VacunaCubanaCovid19
#Soberana

Cuban strategy for COVID-19 vaccine development

By Dagmar Garcia Rivera, Yury Valdés Balbin, Vicente Verez Bencomo
from the Finlay Vaccine Institute, Havana, Cuba

The global health emergency caused by COVID-19 accumulates more than 24 million cases and more than 800 thousand deaths globally at the end of August.

The three first positive cases of COVID-19 were reported in Cuba by March 11th, 2020. At the end of the first week of September 2020, 4309 positive cases for COVID-19 and 101 deaths had been reported. The management of the epidemic in the country, led by the Ministry of Public Health, has combined strategies for screening symptomatic patients at the commu-

nity level, isolation of positive cases and their contacts, the use of innovative products in the treatment of the disease and the calling of all scientific capacities turn on for control the epidemic. This strategy allowed a control of the epidemic in the first 4 months, however, it could not be avoided that a regrowth appeared during August, mainly concentrated in the capital of the country, reaching numbers of infected similar to the worst moment of the first stage of the epidemic in the country.

Faced with this situation, the effort of the Cu-

ban scientific community focuses on the development of vaccines that contribute, as soon as possible, to generate protective immunity in individuals and in this way contribute to control the pandemic. The Finlay Vaccine Institute (IFV), the Molecular Immunology Center (CIM) and the Faculty of Chemistry of the University of Havana, have established an alliance that has allowed conducting several research projects to develop vaccine candidates against COVID-19. Other institutions in the country such as the Center for Genetic Engineering and Biotechnology also work on projects for vaccine candidates against COVID-19.



The Finlay Vaccine Institute has experience in the design and development of vaccines. In the history of its innovative capacity, the creation of the meningococcal vaccine VA-MENGOC-BC that contributed to control an epidemic of bacterial meningitis in the 1980s ; the conjugate vaccine against *Haemophilus influenzae* type B, which is the first vaccine in the world to be obtained from a synthetic antigen; and the conjugated vaccine candidate against pneumococci that is in the final phase of clinical trials for its introduction into the national health system.

On the other hand, the Center for Molecular Immunology has the capacity to produce complex recombinant proteins on a large scale based on its experience for developing cancer vaccines. The Laboratory of Chemical Synthesis from the Chemical Faculty/University of Havana complements research capacities at the molecular level, which include the synthesis of peptides, characterization of proteins, among other tasks. All these capabilities have been effectively complemented to address the development of research projects to develop vaccine candidates against COVID-19.

A critical moment to round off the motivation and responsibility of Cuban scientists was a call of President of the Republic when he sta-

ted that “although it will be vaccines from other countries, we need ours, to have sovereignty”. From that moment on, the work priorities in our Institutions changed and all our scientific and intellectual capacities were turned in function of this objective.

Start the development of a vaccine against COVID-19 means great challenges. The first one is scientific knowledge. This is a new virus, so it is important to capitalize the knowledge that appears daily about the virus and the disease, about the viral antigenic structures relevant for the design of vaccines and the immunological mechanisms that should be in-

duced with vaccination. The second challenge is the time, because the process of developing a prophylactic vaccine usually never takes less than 10 years, and if this coronavirus vaccine is obtained within a decade, it will no longer be needed. Therefore, the challenge was to develop a vaccine that would respond, in the shortest possible time, all the research questions that are asked of any product before advancing to the clinical evaluation phase. A project management system was established that focused on minimizing risks and uncertainties, accelerate transitions without compromising the quality of the research, and seeking alliances with other Institutions that would complement the capacities required in the project. The third challenge was to design the vaccine candidates as a vaccine based on the technological platforms that we have in both institutions (IFV and CIM) because in this way the regulatory pathway for the development of the vaccine candidate could be accelerated. International Regulatory Agencies are defining that COVID-19 vaccine candidates that are based on known vaccine platforms can accelerate their clinical development based on data from the platform.

The first important definition for the Finlay Vaccine Institute’s vaccine candidate projects was the identification of the viral antigen target for

vaccination. The emerging scientific evidence defined that a portion of the virus S protein, known as RBD (Receptor Binding Domain) is the key for entering into the host cell through interaction with the ACE2 receptor. The anti-RBD antibodies present in COVID-19 convalescent serum correlate with virus neutralization. Therefore, the definition of RBD as a specific vaccine antigen and its inclusion in different technological platforms is the focus of specific candidates vaccine against COVID-19 at the Finlay Vaccine Institute, which has a high probability of success in the context of the platforms of vaccines currently being tested in the world.

The first investigational vaccine candidate is based on the combination of RBD antigen with the outer membrane vesicle platform of meningococcus B, which is the basis of the Cuban vaccine against VA-MENGOC-BC® meningococcal meningitis. This element offers security to this vaccine candidate, because it is based on the platform of a vaccine that has been in use for more than 30 years in the expanded immunization program, including in nursing children. This vaccine candidate, known as FINLAY-FR-1 or SOBERANA, is the first in Latin American vaccine to advance to the clinical evaluation phase, once the preclinical development has been completed in an accelerated manner, defeating the main proofs of research concepts. The results of the preclinical evaluation of this vaccine candidate are in publication phase.

The design and evaluation of this vaccine candidate had significant progress in few months, thanks to the effort and dedication of hundreds of workers from these Cuban institutions. They haven't have time for resting during months, all of them have completely dedicated to this task, and we must recognize the role of youth and women in this result, because they have been the majority.

The vaccine candidate FINLAY-FR-1 started clinical trial Phase I last August after the approval of the Center for State Control of Medicines, Medical Equipment and Devices (CECMED). At this stage, the vaccine candidate should demonstrate its safety and immunogenicity in human clinical trials, and then advance to higher phases of clinical investigations.

In the world, around 34 vaccine candidates have advanced to the clinical phase and few of them are in Phase III. Even when vaccines in the world will overcome all stages of development, it is strategic for Cuba to develop its own vaccine, to guarantee equity of access and the sustainability of its use. If Cuban science has been able to advance rapidly with a vaccine candidate against COVID-19, it is because the scientific capabilities were created waiting for the challenge of having to make this vaccine.

We know in near future there will be an effective COVID-19 vaccine in the world, but something different is that there will be a vaccine for Cuba in the world. That is why it has been strategic for our country to develop our own vaccine, for ourselves and for the poorest countries of the world.

Contact : Dagmar Garcia-Rivera
email : dagarcia@finlay.edu.cu



De gauche à droite Vicente Verez-Bencomo, Belinda Sanchez Ramirez, Dagmar Garcia-Rivera, Eduardo Ojito Magaz, Tammy Boggiano Ayo and Yury Valdes-Balbin

Face à la crise: témoignages des personnels de nos laboratoires mobilisés dans nos centres hospitaliers régionaux

Disponibles du fait du confinement et toujours mis-à-disposition par nos organismes de tutelle, des personnels de nos laboratoires se sont spontanément proposés suite aux appels répétés au volontariat lancé pour soutenir le monde médical et para-médical en région Centre-Val de Loire. Deux d'entre eux témoignent ici. Plusieurs autres témoignages seront publiés dans les prochaines lettres.

« Je suis ingénieure d'étude dans une unité INSERM à Tours et dans le cadre de mon activité de recherche, je mets au point les techniques de biologie moléculaire. Je développe plus particulièrement les méthodes d'étude de l'ARN et donc la RT qPCR.



*Sylviane MAROUILLAT
(UMR Inserm U1253-iBrain, Tours)*

Notre laboratoire est situé à Tours sur le site de la faculté de médecine, à côté du CHU, depuis plusieurs années nous avons un plateau technique commun CHU/Université sur lequel j'ai beaucoup participé à la mise en route des appareils haut débit et de QPCR et apporté mon aide aux utilisateurs dans la mise en place de leurs expériences.

C'est pourquoi dès le début du confinement, j'ai proposé à mes collègues du CHU de les aider pour faire les tests de RT QPCR. Un mois après le début du confinement, j'ai été sollicitée par le CHU de Tours pour aider à la mise en place de la plateforme régionale de détection du virus SARS-CoV-2 par RT-qPCR. Avec l'accord de mon responsable d'équipe, de notre directrice d'unité et de l'INSERM, une convention a été établie pour que je puisse

travailler au CHU de Tours du 24 Avril au 30 Mai. J'ai été chaleureusement accueillie par la responsable de la plateforme et l'équipe de virologie du CHU. Je suis arrivée sur la plateforme en même temps que le robot haut débit capable d'extraire l'ARN de 2x96 échantillons en 1 heure. Mon rôle a consisté à mettre en place les protocoles de détection du virus, c'est à dire réaliser des validations de méthodes par des expériences de répétabilité et des tests de contamination pour les 2 technologies de kit RT-PCR utilisées. J'ai rédigé les protocoles d'utilisation des différents automates et kits qPCR. J'ai piloté la formation technique des 8 techniciens recrutés pour faire fonctionner la plateforme et assuré le soutien technique lors des premières semaines de lancement à la sortie du confinement.

Cette expérience a été vraiment stimulante, j'ai aimé travailler avec une équipe motivée et solidaire. J'ai été ravie d'avoir pu mettre mes compétences au service des patients et d'une cause nationale. »



« Lorsque le confinement a été mis en place, j'ai commencé à chercher un moyen de me rendre utile. Ma conjointe travaillant dans le domaine médical, j'ai tout de suite senti à quel point ils manquaient de moyens pour se protéger face au virus. Au début, il était surtout question de trouver des masques FFP2 et grâce au mari d'un collègue de l'ICOA (Patrice Colin, directeur de LIG'AIR), j'ai pu leur en fournir quelques-uns. C'est en voyant à quel point ces quelques masques FFP2 avaient été un réel soulagement pour le personnel médical que j'ai réfléchi à d'autres moyens de les aider.

Disposant chez moi d'une imprimante 3D et suivant de près tout ce qu'il est possible de réaliser avec elle pour lutter face au virus, j'ai tout d'abord proposé au CHR d'Orléans de leur fabriquer des adaptateurs pour respirateur, mais c'est rapidement un gros besoin en visières de protection qui s'est fait sentir. Je me suis donc lancé dans la fabrication de visières pour le personnel soignant mais également pour des écoles de l'Orléanais et surtout pour les personnels de l'ICOA afin de faciliter leur retour au laboratoire après le dé-confinement.

En dehors de l'aide apportée avec ces visières, je retiendrais surtout de cette période difficile tous les élans de solidarité qui en sont nés, que ce soit la fabrication de SHA (notamment au sein de l'ICOA), la mise à disposition de matériel pour les personnels soignants (gants, masques, etc.) mais également le grand nombre de particuliers comme moi qui ont essayé, à leur petite échelle, d'apporter toute l'aide possible pour que, tous ensemble, nous ressortions grandis de cette épreuve. »



*Florian COUDRAY (UMR7311
CNRS-ICOA, Orléans)*

Le Centre hospitalier régional d'Orléans face à l'épidémie COVID-19

Depuis le 31 décembre 2019, l'épidémie de SARS-CoV-2 issue de la province de Wuhan en Chine, a touché au 26 septembre 2020, 32.613.844 personnes dans le monde, 3.125.005 personnes en Europe et provoqué 989.728 décès dont 188.340 en Europe. En France, 527.446 cas ont été confirmés, 31.700 sont décédés dont un tiers dans les Ehpad.

Bien sûr ces chiffres sont bien en dessous de la réalité. D'abord parce que les outils diagnostiques ne sont pas les mêmes dans tous les pays et même quasiment absent dans les pays du Sud, et ensuite parce que la politique de dépistage a considérablement évolué. De mars à mai, compte tenu du manque de tests, seules les personnes symptomatiques et à risque de complications étaient testées



et donc enregistrées, quand la RT-PCR était positive, comme cas confirmés. Combien de personnes ont-elle été touchées réellement en France ? Seules des études épidémiologiques basées sur la recherche des anticorps spécifiques contre le COVID-19 pourraient y répondre. La situation a été hétérogène sur l'ensemble du territoire, mais certains experts estimaient que 5% de la population française avait été touchée

par le virus soit près de 3 millions de personnes début Juillet. Une étude britannique, basée sur l'analyse de papier buvard, envoyé à plus de 20.000 personnes, pour réaliser un test Elisa à la recherche d'anticorps spécifique, a montré que 10% de la population londonienne avait été contaminée par le virus SARS-CoV-2 au début de l'été.

1. Comment les services de maladies infectieuses se sont organisés en région Centre-Val de Loire pour faire face à l'épidémie

Dès la fin du mois de janvier, les deux services de maladies infectieuses du CHR d'Orléans et du CHU de Tours ont été désignés par l'ARS comme centre de compétence COVID-19. Il s'agissait d'accueillir dans nos services les suspicions de COVID-19. Pour le Cher, le Loiret et l'Eure et Loir, les patients étaient adressés dans le service des maladies infectieuses du CHR d'Orléans. Pour l'Indre, le Loiret et Cher et l'Indre et Loire, c'était au CHU Bretonneau. Les prélèvements réalisés en toute sécurité pour les équipes, les patients isolés, les prélèvements étaient acheminés à l'Institut Pasteur pour réali-

sation des premières PCR « maison » mises au point en toute hâte. Les patients restaient hospitalisés jusqu'au verdict de la PCR pendant 48 voire 72 heures. Pendant les 3 premières semaines, nous avons guetté les cas ... négatif... négatif... négatif... alors que l'épidémie gagnait du terrain dans l'Est de la France et commençait à toucher Paris. La vague déferlant de l'Est et de Paris ne tarda pas à arriver en région Centre-Val de Loire. Les premiers cas hospitalisés venaient directement de Mulhouse et avaient assisté à ce rassemblement religieux de plusieurs milliers de personnes. Ils s'étaient éparpillés sur le terri-

toire, en région parisienne et en région Centre-Val de Loire. Les cas commençaient à affluer. On créa une unité COVID fermée en maladies infectieuses et en pneumologie, une unité dite tampon pour ceux qui étaient suspects de COVID mais en attente de résultat de la PCR. La PCR ! Dès la fin du mois de février les laboratoires du CHU et du CHR étaient autonomes.

Mais les capacités en terme de nombre de prélèvement à traiter restaient limitées. La technique était manuelle et prenait des heures. Infirmières, aides-soignantes, biologistes, logisticiens, médecins travaillaient 7 jour sur 7. La vague montait. Les activités programmées furent rapidement interrompues. Le confinement fut décrété. 2 millions de parisiens prirent leur voiture en toute hâte pour échapper au confinement dans leur appartement exigu et rejoignaient leur famille ou leur résidence

secondaire en Sologne ou en Touraine car le confinement s'annonçait plus long que prévu. Avec leurs bagages, ils emportèrent le Covid. Mais avec le confinement, ils provoquèrent de nombreux clusters familiaux sans diffuser pour autant dans la population générale.

La réanimation chirurgicale fut transformée en réanimation médicale, de même que la réanimation pédiatrique et les blocs de chirurgie. Les personnels soignants du bloc, des services de chirurgie, de cardiologie durent se reconverter à la réanimation lourde. Cet effort sans précédent ne fut possible sans une logistique, toujours sur le fil du rasoir, pour l'approvisionnement en masques, casaques, curares. On avait une visibilité à une semaine sur certains approvisionnements essentiels, notamment en médicaments et en matériel de protection. Au total, nous n'avons enregistré que 13% de décès en réanimation ce qui est très en dessous de la moyenne nationale.

Ailleurs, soit les réanimations étaient débordées, en région parisienne et dans l'Est de la France, soit quasiment inactives dans des régions épargnées par la première vague à l'instar

du sud-ouest de la France. Pour les soulager, le CHU et le CHR accueillirent des patients de Reims venus en convoi spécial accompagnés de réanimateurs.

Grâce au confinement, la vague se mit à décroître, juste au moment où les services de médecine et de réanimation étaient sur le point d'être débordés.

Grâce au confinement, la vague se mit à décroître, juste au moment où les services de médecine et de réanimation étaient sur le point d'être débordés.

À l'acmé de la première vague, ce furent près de 150 patients COVID qui étaient simultanément hospitalisés au CHR dont près de 50 en réanimation.

A côté des patients hospitalisés il y avait tous les patients restés chez eux mais malades. Les équipes médicales de maladies infectieuses et pneumologie suivaient, grâce à une application en ligne tous ces patients. 450 patients ambulatoires furent suivis en téléconsultation.

L'application demandait au

patient de noter quotidiennement ses symptômes. Selon les cases cochées, nous savions instantanément si le patient devait être rappelé par une infirmière, en cas de drapeau orange ou par un médecin en cas de drapeau rouge afin de déterminer si la situation s'aggravait et si une hospitalisation était à prévoir.

C'est au 7^e ou 8^e jour que la situation s'aggrave. Le patient peut aller plutôt bien sous oxygène à 15h et se dégrader brutalement à 15h30 et partir en réanimation. Autant dire, qu'il faut une vigilance des tous les instants et pour tous les patients.

Après une phase courte permettant d'isoler les patients COVID dans un secteur fermé, le service fut transformé en service COVID exclusif avec 44 lits dédiés. On y entre le matin en enfilant son pyjama, son masque, sa charlotte, sa casaque et on en sort le soir, fatigué, tous les jours 7 jours sur 7. Alors qu'habituellement il y a un médecin d'astreinte le weekend dans le service, nous avons porté les astreintes à 4 médecins, car même le weekend on s'occupe des patients ambulatoires qui peuvent venir s'ajouter aux hospitalisés.

Fort heureusement la majorité des patients rentrent à domicile et des unités Covid s'ouvrent dans les services de soins de suite et de réadaptation, pour « faire de la place » aux nouveaux cas.

À cet égard, quels furent nos choix en matière de traitement ? A Orléans, nous avons « tenté » l'hydroxychloroquine puis l'hydroxychloroquine associée à l'azithromicine. Certes la publication marseillaise avait de nombreuses failles méthodologiques mais quand on n'a pas de traitement, on fait le pari d'essayer, avec une molécule que nous connaissons bien pour l'avoir largement utilisé dans le traitement et la prévention du paludisme il y a de nombreuses années, lorsque le parasite y était encore sensible. On essaie et on contrôle la charge virale au niveau nasopharyngé à J4 et à J7. Non, ça ne marche pas. **Il y a les essais cliniques et il y a la vraie vie et le sens du clinicien.** Malgré tout, nous participons à l'essai randomisé promu par le CHU d'Angers visant à répondre à la question de l'efficacité de l'hydroxychloroquine sur le recours à la réanimation. 1300 pa-

Le personnel soignant a été admirable. Pas de peur, que du dévouement. Pas d'arrêt de travail, pas de droit de retrait.

tients devaient être inclus en France. La décréte du nombre de cas et les interdictions de poursuivre les essais sur ce médicament aboutirent à un arrêt du protocole. Près de 400 patients furent inclus au niveau national. Nous attendons les résultats.

Pendant cette première vague, le personnel soignant a été admirable. Pas de peur, que du dévouement. Pas d'arrêt de travail, pas de droit de retrait. Bien peu furent touchés par le COVID. Grâce aux tests sérologiques nous avons pu tester l'ensemble de notre personnel. Moins de 4% des médecins et soignant du service de maladies infectieuses furent infectés et présentèrent des formes mineures ne nécessitant pas d'hospitalisation. La preuve que la protection par le masque et la solution hydroalcoolique fonctionne bien. Nos infirmières et aides soignantes touchées furent infectées par un malade dont le statut Covid était inconnu, venant pour un autre diagnostic, en tout début d'épidémie, et pour lequel les précautions se sont relâchées.

2. Quelles sont les grandes questions qui restent en suspens et sur lesquelles nos équipes de recherche participent ou initient des études ?

D'abord, l'investigation de certains clusters familiaux. Dans l'un d'eux, 30 personnes étaient présentes. Trois vinrent de Paris le 12 mars juste avant le confinement et 30% de la famille fut infectée. PCR et test sérologique rapide furent réalisés sur les 30 personnes. Ce que nous a appris ce cluster se résume en deux points, pas encore élucidés. Le premier est que les enfants ne sont que très peu infectés, même en contact direct, prolongé et répété avec leurs parents infectés et symptomatiques. Peu d'enfants infectés hospitalisés également en pédiatrie. Cela allait à l'encontre de l'idée largement répandue en mars - avril que les enfants étaient asymptomatiques mais potentiellement des sources de contamination, à l'instar de la grippe. L'hypothèse évoquée est que les enfants ne porteraient pas le récepteur ACE2 de fixation du virus sur

la muqueuse bronchique, mais cela reste à prouver. Le second est que certaines personnes semblent résistantes à l'infection. Des couples que l'on peut appeler de séro-discordants. Malgré un contact très étroit avec son conjoint, la contamination n'a pas eu lieu comme l'atteste les résultats à distance des analyses sérologiques. L'hypothèse évoquée cette fois-ci est d'origine génétique. **Les gènes codant pour l'expression de l'ACE2 pourraient être inactifs ou mutés.** Les analyses génétiques sont en cours sur près de 30 couples séro-discordants. Ce travail fut publié fin juin dans Journal of Infection (IF : 4,7)

Nous avons par ailleurs réalisé l'étude sur les performances de deux tests rapides de dépistage des anticorps IgG et IgM vis à vis du Covid. Les anticorps commencent à apparaître au 5^e

jour de l'apparition des symptômes, d'abord les IgM et très vite les IgG. Ces nouveaux tests réalisés sur une goutte de sang capillaire donnent un résultat en moins de 15 minutes. Ils ne sont donc pas assez fiables pour porter le diagnostic à la phase très précoce mais renseignent sur un contact récent ou semi récent avec le Covid. Zhang et al. (CID, mars 2020) ont montré que l'utilisation de ce type de test pouvait corriger le diagnostic en phase aigüe lorsque la PCR, de sensibilité comprise entre 70 et 80%, était négative devant un tableau évocateur. Les tests COVID-Presto et Covid Duo que nous avons évalué ont montré une sensibilité croissante entre le 5^e et le 15^e jour atteignant 100% au-delà avec une spécificité de 100%. Ce travail a été publié en septembre dans la revue PloS One. Il s'avère en outre que ces tests rapides sont bien plus sensibles que beaucoup de tests Elisa disponibles actuellement. A quoi cela sert-il en dehors du cas particulier du rattrapage au diagnostic initial ? Savoir

si on a été contaminé, même de façon asymptomatique et peut-être ne plus être à risque d'être infecté. Question cruciale lorsqu'un éventuel vaccin sera disponible. Sera-t-il nécessaire de se faire vacciner si j'ai une protection naturelle contre le virus? Avec la phase actuelle où on voit de nombreuses nouvelles contaminations asymptomatiques, l'utilité de ces tests se fera plus évidente.

Justement, **ces fameux anticorps protecteurs, combien de temps persistent ils ?**

Nombre « d'experts » affirment que les anticorps disparaissent rapidement. Sur quelles données scientifiques? Après l'épidémie du SARS-CoV-1 de Hong Kong, deux études furent publiées en 2007 sur un nombre restreint de patients atteints par ce virus 2 ans après l'avoir contracté. Près de 80% des patients avaient encore des anticorps titrables. On sait que le SARS-CoV-2 est bien plus proche du SARS-CoV-1 que des autres coronavirus humains responsables de rhume banal.

Pour répondre à cette question cruciale, nous menons l'étude ABCOVID qui vise à titrer les

...les enfants ne sont que très peu infectés, même en contact direct, prolongé et répété avec leurs parents infectés et symptomatiques.

anticorps et à mesurer leur pouvoir neutralisant donc protecteur pendant deux ans. Nous réalisons actuellement les sérologies à 6 mois dans cette étude sur près de 140 patients. Près de 90% d'entre eux conservent des anticorps détectables. Sont-ils protecteurs ? Les échantillons seront transmis à l'Institut Pasteur mi-octobre pour répondre à cette question. Plusieurs études sur le même sujet sont en cours en France. **Il semble que la région Centre-Val de Loire sera en mesure d'y répondre en premier.**

À quoi ça sert ? À savoir avant tout si un genre de passeport immunitaire pourrait être disponible et autoriser les personnes immunisées à retourner sans risque au travail. Nous menons une étude sur les travailleurs des mines d'or de Côte d'Ivoire. Là-bas, la montée de l'immunité de masse, attestée par la réalisation de tests rapides validés, est en forte augmentation passant de 20 à 32% en 4 semaines (analyses et publication en cours). Très peu d'entre eux présentent

des formes symptomatiques mais l'immunité de masse est en train de s'installer partout dans le monde y compris en France où actuellement les cas peu symptomatiques se multiplient.

Dans les Ehpad, la situation a été critique puisque le tiers des décès sont survenus dans ces structures. Nous avons réalisé une étude incluant PCR et sérologie sur plus de 1200 personnels de ces établissements. La prévalence varie de 0% à 25% parmi le personnel et nous avons montré une forte corrélation entre le taux de positifs chez le personnel et l'infection des résidents (publication en cours de soumission). Il paraît essentiel de dépister régulièrement le personnel des ehpad pour protéger nos anciens.

Que deviennent les patients COVID des mois de mars et avril ? À cet égard, nous menons une grande enquête avec plusieurs CHU sur le syndrome post-Covid. Souffre-t-on encore du Covid plusieurs mois après, symptômes physiques ou psychologiques ? 3500 patients atteints du covid ont été interrogés. 1885 ont répondu. 40% présentent des symptômes 6 mois après leur maladie. L'analyse est en cours et fera l'objet

d'une publication internationale de cette étude lancée par le CHR d'Orléans.

Enfin, **on parle des tests rapides de diagnostic de l'infection active en dépistant les antigènes sur le prélèvement nasopharyngé. Sur la salive, ça ne marche pas !**

Objectif : réduire le délai d'obtention du résultat qui peut être de 5 jours en région parisienne alors qu'il n'est que de 24 h maxi en région Centre-Val de Loire, temps pendant lequel

en l'absence de résultat on infecte ses proches, réduire les files d'attente au laboratoire, réduire les coûts des PCR. Le résultat est obtenu en quelques minutes et la sensibilité que nous obtenons avec le test AAZ sur des personnes infectées en mode prospectif est de 95% avec une spécificité de 100%. Cette étude unique au monde, réalisée en région Centre-Val de Loire, sera soumise prochainement à une revue scientifique.

3. Conclusion

À l'heure actuelle, les services du CHU et du CHR sont prêts à une seconde vague. L'organisation est calquée sur la première vague à laquelle nous avons su faire face.

Les chiffres donnés par le Ministère font état d'une augmentation du nombre de cas. C'est certain par rapport au mois de juillet. Pour autant la vague n'a plus rien à voir. **Le virus s'est-il atténué ? A-t-il muté ?** Les virologues n'ont pas apporté de réponse à ce jour. Si on observe ce qui se passe sur le continent américain, on peut rester inquiets car la mortalité reste élevée. Ce virus présent en Amérique, revenant en France, serait-il plus agressif que celui que nous voyons aujourd'hui ? La situation reste hétérogène en France. Les zones peu touchées en mars-avril

subissent plus une première vague qu'une seconde.

En région Centre-Val de Loire, la situation est contenue mais l'organisation des services est déjà prête à accueillir un afflux de patients

Cette épidémie a mis à mal notre économie, nos structures, renforcé nos équipes, a montré à quel point le service public pouvait faire face de façon magistrale à ce défi. Elle a suscité pour nous infectiologues tant de questions et de projets de recherche innovants que l'on peut dire que l'infectiologie qui a vu son émergence après la deuxième guerre mondiale et la découverte de la pénicilline est une discipline d'avenir et toujours en question sur elle-même.

*Contact : Docteur Thierry PRAZUCK, Chef du service des maladies infectieuses du CHR d'Orléans
mail : thierry.prazuck@chr-orleans.fr*

Les plateformes gouvernementales de dépistage massif du SARS-CoV-2 en Région Centre-Val De Loire

Après le 11 mai 2020, le déconfinement s'est accompagné en France d'une politique gouvernementale visant à accroître fortement le nombre de tests PCR SARS-CoV-2, effectués dans la population générale. Pour cela, le Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours et le Centre Hospitalier Régional d'Orléans (CHRO), comme une vingtaine d'autres établissements hospitaliers répartis sur l'ensemble du territoire national, ont été équipés d'une plateforme de dépistage haut débit, permettant d'augmenter leur capacité quotidienne d'analyse de prélèvements respiratoires pour la recherche de SARS-CoV-2.



21 sites équipés de la plateforme MGI sur l'ensemble du territoire national : AP-HP (2 sites), CHU de Amiens, CHU de Bordeaux, CHU de Clermont-Ferrand, CHU de Dijon, CHU de Lille, HCL de Lyon, CHU de Marseille (AP-HM), CHU de Montpellier, CHU Nancy, CHU de Nantes, **CHR d'Orléans**, CHU de Poitiers, CHU de Rennes, CHU de Rouen, CHU de Strasbourg (HUS), CHU de Toulouse, **CHRU de Tours**, ainsi que 2 laboratoires privés.

Cette dotation fait suite à la signature d'un accord entre l'Etat Français et la société chinoise MGI (une entreprise du groupe BGI Genomics) visant à fournir les équipements pour monter en urgence ces plateformes.

La plateforme MGI installée du CHRU de Tours

La plateforme MGI installée dans les locaux du pôle de Biologie du CHRU de Tours, au sein de l'UTTIL (Unité « Technologie Transversale Innovante des Laboratoires ») prend en charge les prélèvements réalisés sur les sites publics dédiés, et situés en Indre-et-Loire (Centres de prélèvements situés à proximité des hôpitaux d'Amboise, Loches et Chinon), tout comme ceux des départements de l'Indre et du Loir-et-Cher. Le dépistage des patients des hôpitaux publics de ces deux départements est également assuré par cette plateforme (CH Romorantin, Châteauroux, Blois).



La plateforme au CHRU de Tours

La plateforme MGI installée du CHR d'Orléans

Le Centre Hospitalier Régional d'Orléans a également été équipé d'une plateforme gouvernementale. Elle a été implantée au sein des locaux de PRIMMO (Plateforme Recherche Innovation Médicale Mutualisée d'Orléans). Elle permet la réalisation des analyses pour le département du Loiret mais également pour les départements du Cher et de l'Eure-et-Loir. Les échantillons traités

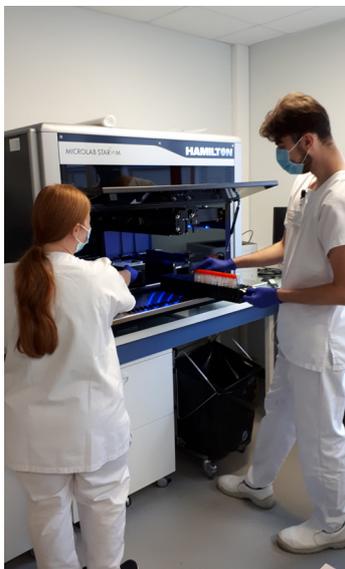


L'équipe du MGI Lab au CHR d'Orléans

proviennent de différents circuits : activité hospitalière du CHRO et de plusieurs CH périphériques (CH Bourges, CH Chartres, CH Vierzon, CH Montargis, CH Pithiviers, CH Dreux, CH Châteaudun), campagnes de dépistage de la population sur l'ensemble des trois départements, intervention de l'équipe mobile de prélèvement pour les suspicions de foyers de contamination et partenariat avec un laboratoire privé.

L'équipement

Les plateformes MGI sont composées d'un automate principal, le MGISP-960, et de plusieurs autres matériels pour une efficacité optimale. Les équipements additionnels, pour lesquels l'investissement a été assumé par chacun des hôpitaux, sont similaires entre les deux villes. Ainsi, les plateformes MGI du CHRU de Tours et du CHR d'Orléans se compensent de la manière suivante :

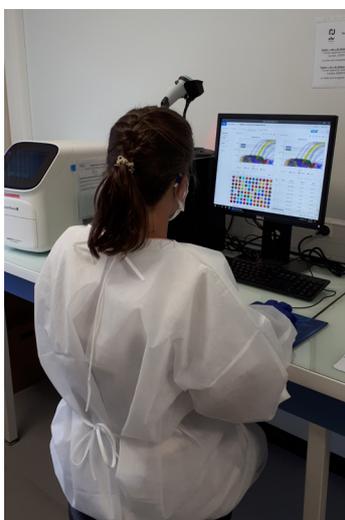


MGI Starlet au CHR

- Plusieurs postes de sécurités microbiologiques pour la manipulation des prélèvements infectieux
- Un préparateur de plaque de type STARlet (Hamilton®) assure la distribution automatisée des échantillons primaires en plaques 96 puits
- Un automate MGISP-960 (BGI®) pour l'extraction des acides nucléiques viraux (technologie par billes magnétiques) et la distribution des réactifs de PCR. Il est équipé d'un bras robotisé doté de 96 têtes de pipetage permettant de traiter jusqu'à 192 échantillons en moins d'une heure et demi.
- Trois thermocycleurs QuantStudio 5 (ThermoFisher®) pour l'analyse des PCR en temps réel



Automate MGISP 960 au CHR



Thermocycleur au CHR

La chaîne analytique complète permet la réalisation de RT-PCR SARS-CoV-2 dites à « haut débit ». Jusqu'à plus de 1 500 échantillons peuvent ainsi être traités chaque jour. Aujourd'hui, sa modularité offre la possibilité d'adapter différents kits commerciaux pour la détection du SARS-CoV-2. A l'avenir, d'autres méthodes de PCR haut débit pourront être adaptées sur cette chaîne d'analyse, y compris à visée de recherche.

Bien que l'automatisation soit au cœur du processus, un renfort humain a été indispensable pour chacune des deux plateformes. A ce titre, les équipes des unités de recherche du CNRS, INSERM et Universités sont venues compléter les effectifs hospitaliers. Elles ont apporté leur soutien aussi bien lors de la mise au point au CHRU de Tours (support d'un ingénieur INSERM les premières semaines de mise en place) que pour la réalisation technique des analyses au CHR d'Orléans.

Contacts : CHRU de Tours

Responsable de l'Unité : Pr Catherine GAUDY-GRAFFIN (catherine.gaudy-graffin@univ-tours.fr) ;
 Coordinateur Technique : Dr Karl STEFIC (karl.stefic@univ-tours.fr)
 Ingénieur : Thibault GUINOISEAU (t.guinoiseau@chu-tours.fr)

Contacts : CHR d'Orléans

Responsable de l'Unité : Dr. Eric LEGAC (eric.legac@chr-orleans.fr), Coordinateurs Techniques :
 Dr. Jérôme GUINARD (jerome.guinard@chr-orleans.fr), Dr. Clémence GUILLAUME (clemence.guillaume@chr-orleans.fr),
 Ingénieurs : Fabien LESNE (fabien.lesne@chr-orleans.fr), Oliver PERCHE (olivier.perche@chr-orleans.fr) et Lekbir BAALA (lekbir.baala@chr-orleans.fr)

Trois questions à Magdalena MALINOWSKA, chercheuse « Le Studium »

• Who are you? What is your background ?

I work as an Assistant Professor at Cracow University of Technology (CUT), the Faculty of Chemical Engineering and Technology. In my research, I focus on novel molecules obtained by the chemical modification of plant metabolites especially triterpenes. The new structures are dedicated for skin care and regeneration. In my research, I focus on modern cosmetic technology and formulation, novel functional cosmetic ingredients, the determination of active substances activity and skin permeability as well as the evaluation of safety of use for chemical substances.

In my studies, I use various methods for organic synthesis, compounds purification and their structural analysis. The data statistical analysis is also my strength. I have also experience in isolation and purification of biotransformation products of plant secondary metabolites to obtain novel active compounds exhibiting biological activity and having a potential in pharmaceutical and cosmetic industry.

LE STUDIUM
Loire Valley
Institute for Advanced Studies

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

The region Loire Valley is well known for its diversity of various grape cultivars, including the ancient varieties, which unfortunately become extremely rare because wine production has been restricted around few cultivars. As grape extracts are extending source of polyphenols and stilbenoids, they are of high interest as active ingredients in cosmetics, especially, that nowadays there is a growing demand for new natural resources with effective skincare components.

The one-year fellowship at the Department of Biomolecules and Plant Biotechnology (EA2106 BBV), University of Tours, is for me the great opportunity to get new experience in grape chemistry and biotechnology. The researcher group of Dr Arnaud Lanoue run an extensive research on plant metabolites analysis and metabolomics. The project "Bioproduction of new cosmetic ingre-

dients from grapevines" is part of the region Centre-Val de Loire Ambition for Research and Development 2020 (ARD 2020) COSMETOSCIENCES Programme. The research focuses on the metabolomics screening of ancient and rare grape varieties from Loire Valley. The goal of the project is to develop plant cell lines producing active cosmetics. The experiments setup UPLC-DADMS/MS-based metabolomics tools to screen a grape germplasm collection from URGC (Union pour les Ressources Génétiques du Centre), including ancient varieties of the Loire Valley to identify varieties with unusual metabolotypes for utilisation in cosmetics. The metabolomics screening covers different organs and varieties of grapes as well as metabolomics analysis targeted on polyphenols followed by data integration using chemometric tools. Grape varieties of most interest are selected

for plant tissue culturing. This will create the opportunity to use rare or old grape varieties to develop grape extracts with natural active substances using sustainable production of biotechnological extracts for the cosmetic industry.

This collaborative research project has been launched with the company Plant Advanced Botanicals located in Tours.



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

As a results of the project, very abundant collaborative works have been initiated with the BBV laboratory already and it needs to be strengthened by the long-lasting relations through international research programmes. The international Le Studium Workshop “Exploring the molecular diversity of grape, a source of natural ingredients”, planned in December, will be an excellent occasion to pave the way for the future projects. The possibility of teaching through research by regular exchange of students between the two faculties would be also considered. Importantly, the research on plant metabolomics and the development of biologically active extracts from plant cell cultures conducted in BBV Department complements perfectly the research field of CUT cosmetic team: the application of active ingredients in modern cosmetic formulations, the evaluation of their safety and biological effect on the skin and their bioavailability. The future collaboration would create the opportunity to perform a complementary and comprehensive research on new active structures for skin care and therapy.



Magdalena MALINOWSKA

LE STUDIUM Loire Valley Institute for Advanced Studies

Équipe de recherche « Biomolécules et Biotechnologies végétales » (BBV)

EA2106, Faculté de pharmacie, Université de Tours

<http://bbv-ea2106.sciences.univ-tours.fr>

Propos recueillis par A.M., F.G. & M.V.

Centre de Biophysique Moléculaire (CBM), UPR4301 CNRS



Le CBM (<http://cbm.cnrs-orleans.fr/>), unité propre du CNRS (UPR 4301), située sur le campus CNRS d'Orléans, mène des recherches fondamentales et appliquées autour de la structure, de la dynamique et des interactions entre biomolécules. Les systèmes biologiques sont étudiés à différents niveaux de complexité (moléculaire, cellulaire et intégratif), à l'aide d'approches interdisciplinaires conjuguant chimie, biologie et biophysique. Cette recherche contribue à accroître la connaissance des mécanismes du vivant, pour mieux comprendre, détecter et soigner les maladies. Ces travaux, en lien avec la santé et la médecine personnalisée, s'appuient sur un regroupement unique en région de plateformes instrumentales (IRM, RMN, Spectrométrie de Masse, Cytométrie

et Imagerie Cellulaire, Spectroscopie Optique, AFM/Raman, Echographie). Les recherches s'intègrent également dans le pôle de compétitivité Cosmetic Valley. Les projets du CBM bénéficient de nombreux financements académiques (Région CVL, ANR, FUI, FEDER, H2020, CNES, Inserm, ...), caritatifs (LNC, Association Neurofibromatose, AFM, FRM, ARSLA, ...) et industriels (Mabsilico, Synthelis, Polytheragene, LVMH, Sanofi, Servier, ...).

Le CBM regroupe 83 chercheurs, enseignants-chercheurs, ingénieurs et techniciens permanents et une trentaine de doctorants et chercheurs contractuels. La recherche est organisée en 4 « grandes » équipes regroupant une quinzaine de groupes thématiques.



Chimie, Imagerie et Exobiologie

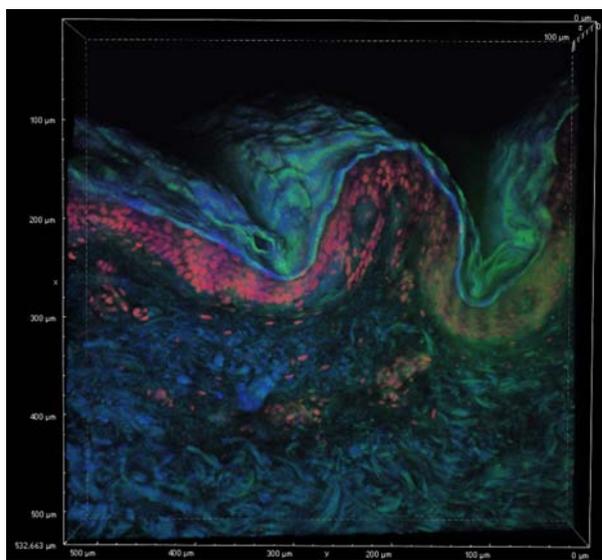
Contacts : Stéphane PETOUD (stephane.petoud@cnrs-orleans.fr) et Eva JAKAB TOTH (eva.jakabtoth@cnrs-orleans.fr)

Cette équipe hautement pluridisciplinaire combine chimie de synthèse organique, de coordination et des matériaux, chimie physique, biologie, physique et exobiologie. Les quatre groupes thématiques qui la composent sont regroupés autour du thème commun de l'imagerie.

- Le groupe « **Complexes métalliques et IRM** » (Eva JAKAB TOTH) combine une expertise chimique pour le développement des agents de contraste avec une expertise en imagerie par résonance magnétique du petit animal. Il s'intéresse à la conception, la synthèse, la caractérisation et la validation in vivo de sondes pour l'imagerie moléculaire. Le groupe possède une expertise dans la compréhension des relations entre la structure moléculaire des agents de contraste et leur efficacité en IRM ou leur toxicité. Il cherche à créer des agents « intelligents » pour la détection spécifique, et dans certains cas quantitative (DOI:10.1039/c8cc03407a), de divers biomarqueurs (activité enzymatique, neu-

rotransmetteurs, cations endogènes ou peptides amyloïdes). Le remplacement du gadolinium, constituant de tous les agents cliniques, par un métal plus biocompatible comme le manganèse, est une autre direction de recherche (DOI: 10.1002/anie.202003685). Les activités en IRM concernent des études morphologiques, angiographiques, de perfusion ou de diffusion sur la souris (DOI: 10.1097/RLI.0000000000000621). Grâce à une expertise dédiée à l'optimisation méthodologique et la conception des bobines de détection, le groupe propose des méthodes adaptées à la caractérisation des modèles pré-cliniques de différentes pathologies.

- Le groupe « **Composés luminescents de lanthanides, spectroscopie et bioimagerie optique** », (*Stéphane PETOUD*) conçoit, synthétise et caractérise des molécules, macromolécules et matériaux incorporant des cations lanthanides luminescents/fluorescents (avec un intérêt particulier pour l'émission proche-infrarouge) qui ouvrent la porte à de nouvelles applications bioanalytiques et des perspectives nouvelles en imagerie optique. L'approche particulière du groupe est de tenir compte des besoins spécifiques d'une application biologique donnée pour la conception de ses sondes luminescentes. Pour atteindre ses buts, le groupe possède des expertises scientifiques transversales entre chimie, spectroscopie et biologie. Plus spécifiquement, le groupe travaille sur des petites molécules comme des métallacouronnes qui sont à ce jour parmi les molécules à base de lanthanide les plus brillantes (DOI: 10.1021/jacs.7b01587), des macromolécules comme complexes de dendrimères (DOI: 10.1002/anie.201401089) et des matériaux comme des réseaux métallo-organiques (DOI:10.1073/pnas.1305910110; DOI:10.1021/jacs.0c03496) et des billes polymériques (DOI:10.1021/acsabm.9b00053). Le groupe travaille également à la création de composés de lanthanides spécialisés, ayant une fonction de senseurs de zinc opérant en milieu biologique ou de nanothermomètres. Le groupe possède également une expertise en développement instrumental de spectromètres et de systèmes d'imagerie optique pour l'observation sur cellules et petit



Biopsie de la peau

animal).

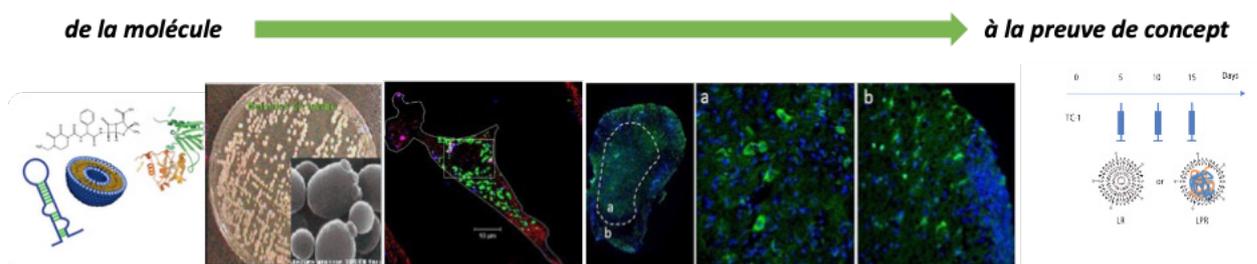
Les activités de recherche du groupe thématique « **Assemblages moléculaires et systèmes complexes** » (*Josef HAMACEK*) sont principalement axées sur la conception, la synthèse et la caractérisation de systèmes moléculaires et supramoléculaires de complexité variée. Nous cherchons à mieux comprendre des facteurs structuraux ayant un impact sur les interactions intra- et intermoléculaires (reconnaissance moléculaire), des équilibres thermodynamiques et cinétiques au sein de ces assemblages ou mélanges, et leur exploitation pour les applications biomédicales et d'imagerie, nanomatériaux et en cosmétique. Pour appliquer cette approche interdisciplinaire nous mettons en place nos compétences en chimie, biochimie et biophysique. Nos travaux sur les assemblages supramoléculaires polymétallique ont été publiés récemment (DOI:10.1002/ejic.201701075). D'autre part, les études cinétiques de la dégradation de hyaluronane en présence d'une matrice biomimétique illustrent l'effet d'encombrement extracellulaire sur les réactions enzymatiques (DOI: 10.1007/s00216-020-02659-9).

- Le groupe « **Exobiologie** » cherche à comprendre l'origine de la vie sur Terre et possiblement ailleurs dans l'Univers (*Frances WESTALL*). Il recherche des informations sur les premières briques du vivant et sur l'environnement géologique et géochimique de l'origine de la vie (DOI:10.1089/ast.2017.1680). Pour cela il étudie la stabilité des molécules organiques et réalise des expériences de chimie prébiotique hors équilibre. Il étudie également des plus anciennes traces de vie préservées sur Terre (vieilles de 3,5 milliards d'années, DOI:10.1038/s41598-020-65176-w). Enfin, le groupe contribue à la future mission ExoMars 2022 pour aider à la détection et à l'analyse de possible traces de vie microbiennes dans des roches martiennes très anciennes (DOI:10.1089/ast.2016.1533). Il participe notamment au développement du système d'imagerie haute résolution (CLUPI) et il a constitué une collection de roches analogues de roches spatiales (l'ISAR), permettant de tester et de calibrer les futurs dispositifs spatiaux dont ceux qui seront à bord du robot européen ExoMars.

Biologie Cellulaire, Cibles Thérapeutiques et Thérapies Innovantes

Contacts : Chantal PICHON (chantal.pichon@cnsr-orleans.fr) et Hélène BENEDETTI (helene.benedetti@cnsr-orleans.fr)

Cette équipe pluridisciplinaire est composée de quatre groupes thématiques développant des recherches fondamentales et appliquées aux interfaces de la chimie et la biologie. Les mécanismes moléculaires de différents processus biologiques et pathologiques sont déchiffrés en utilisant des modèles cellulaires et animaux. Les résultats obtenus sont exploités pour identifier de nouveaux biomarqueurs et de nouvelles cibles pour lutter contre le cancer, les maladies génétiques et neurodégénératives ainsi que le vieillissement en développant des stratégies thérapeutiques innovantes incluant le design et la vectorisation d'agents thérapeutiques.



- Le groupe « **Autophagie et Apoptose** » (Alain LEGRAND) mène un projet de recherche sur GALIG, un gène produisant 2 protéines pro-apoptotiques et interagissant avec certaines protéines de l'autophagie. L'objectif est de comprendre les mécanismes d'action de ces protéines et leur rôle dans ces fonctions cellulaires essentielles en conditions normales et pathologiques. Une étude de l'expression de différents gènes de l'autophagie et du gène GALIG est menée en collaboration avec le CHRO. Un projet mené sur la maladie de Parkinson a révélé une perturbation de l'expression de plusieurs gènes d'autophagie dans le sang périphérique qui pourrait être exploité pour le diagnostic précoce et pronostic de la maladie. Un second projet porte sur l'altération de l'autophagie dans les cellules sanguines de patients traités efficacement depuis plusieurs années contre le VIH pour comprendre le vieillissement prématuré du système immunitaire et l'inflammation chronique pour ces patients.

- Le groupe « **Signalisation cellulaire et neurofibromatose** » (Hélène BÉNÉDETTI) s'intéresse aux bases moléculaires d'une maladie génétique, la neurofibromatose de type 1 (NF1). De nouveaux partenaires protéiques de la protéine responsable de cette maladie ont été identifiés et sa sumoylation a été pour la première

fois démontrée. Les études fonctionnelles ont mis en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques intéressantes pour NF1, les LIMKs, contre lesquelles des molécules chimiques originales ont été développées en collaboration avec des chimistes de l'ICOA. Des tests in vivo vont débiter sur des modèles souris de la NF1 mais aussi de l'ostéosarcome et de la SLA car les LIMKs sont aussi impliquées dans ces pathologies. Une approche de thérapie innovante basée sur la délivrance d'ARN messagers thérapeutiques du gène NF1 est d'autre part en cours de développement avec le groupe « Thérapies innovantes et Nanomédecine » dans des modèles de peau de patients.

- Le groupe « **Microenvironnement cellulaire et pharmacologie des récepteurs** » (Séverine MORISSET-LOPEZ / Catherine GRILLON) étudie les cellules dans leur microenvironnement physiopathologique afin de déterminer des cibles biologiques pertinentes et efficaces in situ. Un premier axe de pharmacologie moléculaire et cellulaire vise à caractériser des outils innovants (nanobodies ; ligands chimiques) pour mieux comprendre le rôle physiopathologique de neurorécepteurs (5-HT7, LINGO-1) dans différentes maladies neurologiques, neurodégénératives ou cutanées.

Un second axe de biologie cutanée vise à étudier le rôle de l'oxygène sur les fonctions physiologiques de la peau (pigmentation, défenses antioxydantes, fonction barrière, matrice extracellulaire) et à étudier de nouvelles stratégies anti-âge telles que les plasmas froids. Pour ces études, le groupe a développé une plateforme biotechnologique (tests BRET, nanoBRET, Alphascreen, Phage display, TSA, cultures en physioxie/hypoxie et modèles cellulaires 3D).

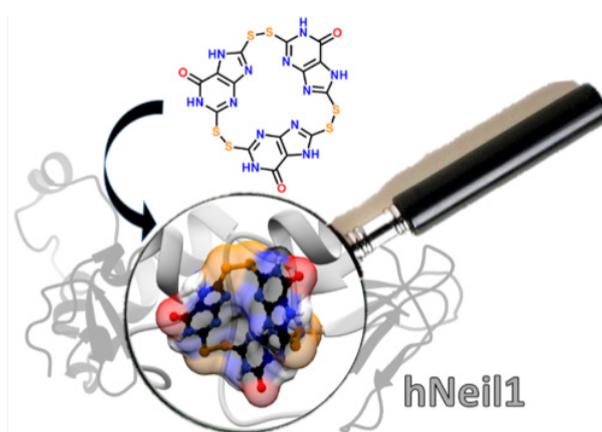
- Le groupe « **Thérapies innovantes et Nanomédecine** » (*Chantal PICHON / Patrick BARRIL*) mène des recherches situées à l'interface chimie/biologie pour la délivrance d'acides nucléiques thérapeutiques contre le cancer, les maladies génétiques et inflammatoires. Le groupe possède une expertise reconnue dans la vectorisation non virale (chimique et physique) d'acides nucléiques. Un axe fort du groupe concerne l'exploitation des ARN messagers (ARNm), biomédicaments prometteurs, avec des résultats significatifs dans le domaine de la vaccination. Nos efforts sont centrés sur (a) la bioproduction d'ARNm à partir de levure génétiquement modifiées comme alternative économiquement avantageuse à la synthèse *in vitro*, (b) l'optimisation du transfert d'ARNm long auto-amplifiants et (c) le transfert de microARN, leurres et mini-cercles d'ADN double brin pour la modulation de l'expression génique. Enfin, nous optimisons de façon rationnelle de nouvelles combinaisons d'acides nucléiques pour

la mise en place de nouvelles stratégies thérapeutiques innovantes. 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 kallikréines 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).

Aspects Moléculaires du Vivant

Contacts : Vincent AUCAGNE (vincent.aucagne@cnrs-orleans.fr)
et Martine CADENE (martine.cadene@cnrs-orleans.fr)

L'équipe rassemble des scientifiques de plusieurs disciplines partageant un langage moléculaire commun. Les recherches développées ont pour but de comprendre les mécanismes moléculaires fondamentaux qui sous-tendent les processus biologiques et leur régulation. Les avancées en chimie, biochimie, biophysique et biologie moléculaire sont utilisées afin de sonder les systèmes vivants aux niveaux moléculaire et structural. Les résultats sont exploités pour ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques et concevoir des outils pour la chémobiologie ou la biologie synthétique.



Fixation d'une forme oxydée, trimérique et cyclique d'une dithiopurine au site actif de l'ADN glycolase humaine hNeil1

Les principales cibles visées sont des enzymes réparant l'ADN ou remodelant l'ARN, et des protéines impliquées dans l'invasion tumorale ou la réponse antimicrobienne. En plus des thématiques propres à chacun des cinq groupes de recherche, des axes transverses tirent profit de la synergie des expertises, par exemple pour l'étude de miniprotéines riches en ponts disulfures ou des interactions protéines / acides nucléiques.

- Le groupe **Protéines de synthèse et chimie bioorthogonale** (Vincent AUCAGNE) conçoit et développe de nouvelles méthodologies pour la synthèse chimique de protéines. Cette approche complémentaire à la production recombinante permet d'obtenir des protéines homogènes incorporant des modifications post-traductionnelles (PTMs), des acides aminés non-canoniques ou des sondes. Les objectifs du groupe sont de valider un ensemble d'outils chimiques pour faciliter la synthèse de protéines de taille intermédiaire (10-20 kDa) et produire des protéines modifiées « à la demande » pour explorer, imager, moduler ou contrôler des processus biologiques complexes (DOI: 10.1039/C5SC02630J).

- Le groupe **Remodelage de l'ARN** (Marc BOUDVILLAIN) étudie les mécanismes moléculaires gouvernant les changements de structure de l'ARN et leurs rôles dans la régulation génique. Le remodelage de l'ARN mobilise des facteurs spécialisés (ARN hélicases et chaperones) dont l'étude biochimique est notre spécialité. Notre modèle phare, Rho, est une ARN hélicase régulant la transcription bactérienne. Le groupe développe des approches originales d'enzymologie, de biologie moléculaire, de biochimie combinatoire et de bioinformatique pour déchiffrer ces mécanismes moléculaires complexes et les exploiter à des fins de biologie synthétique ou de ciblage thérapeutique (DOI: 10.1093/nar/gky563).

- Le groupe **Réparation de l'ADN : approches structurales, fonctionnelles et dynamique** (Bertrand CASTAING) cherche à décrypter au niveau atomique et fonctionnel les mécanismes moléculaires de réparation de l'ADN. Il s'intéresse en particulier à ceux impliqués dans la reconnaissance et l'élimination des bases oxydées de l'ADN par les ADN glycosylases qui initient la réparation par excision de bases et contribuent à la stabilité génétique des organismes.

En combinant une approche fonctionnelle (biochimie/enzymologie) à une approche structurale (biocristallographie, SAXS et simulation de dynamique moléculaire), le groupe cherche à élaborer des inhibiteurs sélectifs des ADN glycosylases, de nouvelles cibles pertinentes dans le cancer et les maladies neurodégénératives comme la chorée de Huntington (DOI:10.3390/ijms21062058).

- Le groupe **RMN des biomolécules** (Céline LANDON / Karine LOTH) s'intéresse à la détermination de structures 3D de biomolécules à partir des données de RMN. Diverses questions biologiques sont abordées, avec pour objectif commun d'établir des relations entre la structure 3D des biomolécules et leurs fonctions biologiques. Ceci nécessite souvent d'étudier leur interaction avec d'autres biomolécules (complexes ADN-protéine, protéine-peptide ou protéine-ligand) et leur dynamique. Nos trois axes de recherche principaux sont les protéines riches en pont disulfure (toxines, β -défensines simple ou double domaine), les protéines en interaction avec l'ADN et l'étude des métabolites en milieu complexe (métabolomique).

- Le groupe **Spectrométrie de masse fonctionnelle des métastases** (Martine CADÈNE) développe des méthodes de pointe pour découvrir les bases moléculaires de l'effet pro- ou anti-métastases naturel de protéines solubles ou transmembranaires. Ces méthodes permettent d'identifier les sites « drugables » et les partenaires cellulaires responsables de l'activité observée in vivo, et de relier structure et activité de candidats-médicaments anti-invasifs. En parallèle, en combinant quantification des PTMs (et autres modifications) et dissection par masse native des complexes protéine-cible/partenaires cellulaires, on corrèlera composition en protéoformes et profil d'interaction, autrement dit structure et fonction.

Biophysique Théorique et Computationnelle

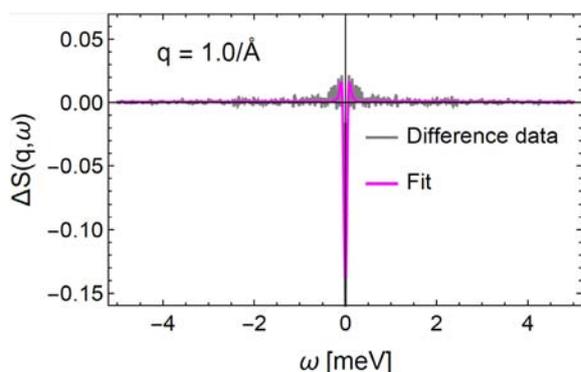
Contacts : Gerald KNELLER (gerald.kneller@cnr-orleans.fr) et Francesco PIAZZA (francesco.piazza@cnr-orleans.fr)

L'équipe aborde deux thématiques : la physique statistique et computationnelle des systèmes biomoléculaires et la physique statistique des systèmes complexes et de la nanobiotechnologie. Une partie de ces recherches est effectuée en étroite collaboration avec le synchrotron SOLEIL. Ici on présentera deux sujets de recherche actuels de l'équipe.

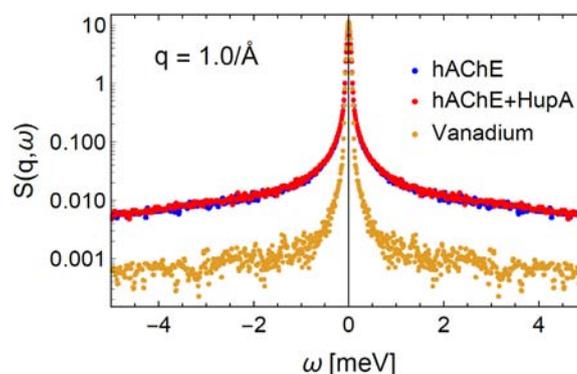
Un des thèmes principaux actuels est l'étude de la dynamique fonctionnelle des protéines par diffusion de neutrons. Dans ce contexte, l'équipe collabore avec des expérimentateurs, proposant des nouvelles approches pour l'interprétation des données provenant essentiellement de la diffusion quasiélastique de neutrons. Elle développe en particulier des modèles qui tiennent compte de la dynamique multi-échelle des protéines, qui sont basés sur l'image spectroscopique de transitions induites entre des différents niveaux d'énergie d'un système (DOI:10.1073/pnas.1718720115). Nous avons ainsi pu révéler des changements subtils dans la dynamique d'une enzyme, l'acétylcholinesté-

rase humaine (hAChE), résultant d'une fixation réversible d'un inhibiteur (voir figure).

Un autre thème poursuivi actuellement est la reproductibilité de la recherche assistée par ordinateur. Il s'agit d'une démarche de contrôle qualité qui s'impose suite à la perte de confiance généralisée dans les résultats scientifiques, dont la récente épidémie Covid-19 a malheureusement fourni de nouveaux exemples. Les travaux de l'équipe portent principalement sur la méthodologie dans le contexte de la simulation biomoléculaire et sur l'enseignement des meilleurs pratiques, notamment par un MOOC disponible sur la plate-forme FUN.



Différence des données (gris) et différence correspondante du modèle ajusté (violet). Ref : M. Saouessi, J. Peters, et G.R. Kneller, J. Chem. Phys. 151, p.125103 (2019).



Spectres QENS de hAChE sans et avec inhibiteur (bleu et rouge, respectivement) et spectre vanadium (résolution du spectromètre)

Plateformes

Le service des plateformes est ouvert à la communauté scientifique régionale, nationale et internationale, qu'il s'agisse de laboratoires publics ou d'entreprises privées.

PLATEFORME SPECTROMÉTRIE DE MASSE ET PROTÉOMIQUE

La plateforme de Spectrométrie de Masse et Protéomique prend en charge les analyses UHR-Q-TOF (haute résolution), MALDI-TOF/

TOF, ESI-IT et nano LC-MS/MS. Elle est spécialisée dans l'analyse de biomolécules (protéines entières, peptides, oligonucléotides, glycanes, polymères ou petites molécules organiques) qui peuvent être pures ou dans des mélanges complexes.

PLATEFORME CYTOMÉTRIE EN FLUX & IMAGERIE CELLULAIRE

La plateforme P@CYFIC rassemble un ensemble d'appareils de haute technologie : cytomètres en flux, trieur de cellules, vidéo-microscopes, microscope confocal. Cet ensemble de technologies permet d'étudier diverses fonctions biologiques telles que la viabilité cellulaire en réponse à un agent cytotoxique, l'endocytose de molécules à visées thérapeutiques, la reconnaissance intercellulaire, l'invasion, la cicatrisation, l'angiogenèse.

PLATEFORME RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE

La plateforme rassemble un spectromètre 600MHz dédié aux applications de chimie, équipé d'une sonde 5mm (gamme 31P-15N et 19F), d'une sonde inverse triple résonance et d'un passeur d'échantillons, un spectromètre 700MHz dédié aux études de biologie structurale, équipé d'une cryosonde triple résonance inverse 5mm et un spectromètre 400MHz dédié aux études des agents de contrastes, équipé d'une sonde 10mm (gamme 31P-109Ag) et d'une sonde 5mm (gamme 31P-15N et 19F).

PLATEFORME IMAGERIE ET SPECTROSCOPIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

La plateforme propose des séquences d'imagerie (morphologique, diffusion, angiographie, ...) et de spectroscopie 1D ou 2D (1H, 1H filtrée 13C) adaptées aux études in vivo longitudinales sur le petit animal (lapin, rat, souris, drosophile), modèles de développements de pathologies et de suivi thérapeutique. Elle propose également l'analyse et la quantification de spectres et d'images IRM in vivo.

Contacts :

Eva Jakab-Toth, directrice du CBM – eva.jakabtoth@cnr-orleans.fr

Marc Boudvillain, directeur-adjoint du CBM – marc.boudvillain@cnr-orleans.fr

PLATEFORME AFM/RAMAN

La microscopie à force atomique (AFM) permet d'imager la topographie et diverses propriétés mécano-physiques de la surface d'un échantillon de l'échelle micrométrique à nanométrique. L'imagerie de spectroscopie Raman permet quant à elle de cartographier la composition moléculaire et cristalline d'un matériau sur une zone de quelques microns à plusieurs centimètres (jusqu'à 10x15 cm²), y compris dans le volume pour les échantillons transparents. Ces techniques non destructives d'imagerie et de caractérisation à petite échelle sont utilisables à l'air ou en solution.

PLATEFORME SPECTROSCOPIE OPTIQUE

La plateforme rassemble des appareils pour la caractérisation biophysique des échantillons biologiques : 2 spectrophotomètres UV-visible dont un (V670) avec d'excellentes performances ; un équipement de Dichroïsme Circulaire ; 2 lecteurs de microplaques dont un plus spécifiquement dédié à la bioluminescence ; un équipement de résonance plasmonique de surface (Biacore).

PLATEFORME D'ECHOGRAPHIE

La plateforme permet de réaliser un diagnostic ou de faire du suivi de croissance tumorale par exemple. L'ensemble des mesures est réalisée sous anesthésie gazeuse avec contrôle ECG/rythme respiratoire et température interne. Un dispositif Laser permet de mesurer les paramètres d'oxygénation tissulaire ainsi que la mesure de molécules capables d'avoir un effet photo acoustique telle que la mélanine par exemple.

Morphogenèse et Antigénicité du VIH et des Virus des Hépatites (MAVIVH), UMR INSERM-Université de Tours U1259

MAVIVH (<http://mavivh.univ-tours.fr/>) s'appuie sur une longue tradition de recherche sur les virus des hépatites et le VIH à Tours. En effet, au début des années 80, Philippe Maupas mettait au point à Tours le premier vaccin contre le virus de l'hépatite B. Depuis 2002, le Centre National de Référence (CNR) pour le VIH est associé à notre équipe de recherche. Cet agrément national témoigne de l'expérience acquise depuis de nombreuses années par notre équipe en matière d'analyse de la diversité du VIH et de ses conséquences sur le diagnostic et l'épidémiologie. Cette expérience est quotidiennement valorisée par la surveillance virologique au niveau national suite à la notification obligatoire des nouveaux diagnostics de VIH établie par Santé Publique France et le CNR VIH.



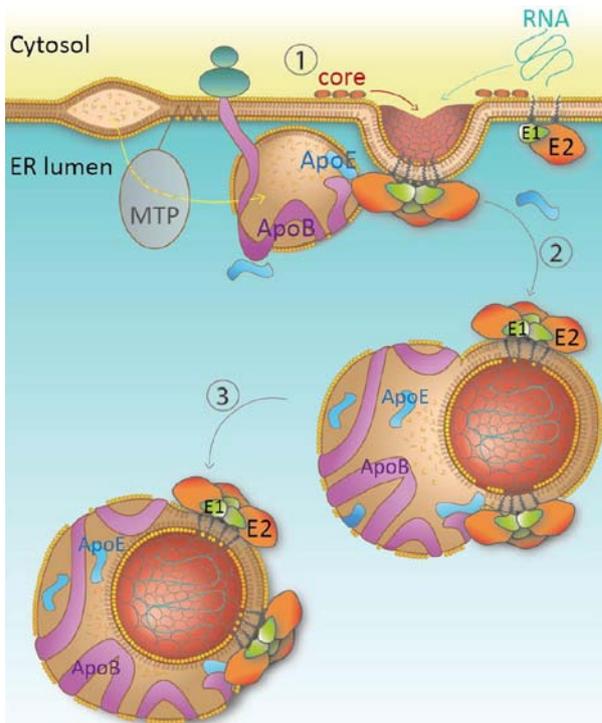
L'U1259 est une équipe multidisciplinaire impliquant des chercheurs et des enseignants-chercheurs en **virologie, biochimie, biologie cellulaire et santé publique**. La plupart d'entre eux sont aussi des praticiens hospitaliers, renforçant ainsi le lien entre l'unité de recherche et le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Tours. L'U1259 est actuellement constituée de 7 hospitalo-universitaires (dont 6 HDR), 4 universitaires (dont 2 HDR), 2 CR1 INSERM (HDR), 1 ingénieur de recherche (Université), 3 ingénieurs d'études (2 INSERM, 1 Université), 2 techniciens de recherche (1 INSERM, 1 Université), 1 secrétaire-gestionnaire, 4 post-doctorants, 10 doctorants et 2 techniciens de recherche sur contrat.

L'unité mène des travaux de recherche sur différentes étapes du trafic intracellulaire et de la morphogenèse du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et des différents virus des hépatites (VHB, VHC, VHE). Nous étudions également l'impact de la variabilité génomique de ces virus sur l'évolution vers une infection chronique, les mécanismes de pathogénèse ou la résistance aux traitements antiviraux. Nos projets sur la variabilité génomique visent notamment à établir une meilleure compréhension de l'échappement du VIH et du VHC à la réponse immunitaire humorale neutralisante. Ces deux virus sont responsables d'infections chroniques caractérisées par des évolutions fortes de diversité et d'antigénicité. Nous essayons d'identifier les déterminants moléculaires des glycoprotéines d'enveloppe associés à l'induction d'anticorps neutralisants (ou au contraire à l'échappement à la neutralisation) et d'analyser l'impact de la diversité virale sur les propriétés antigéniques et fonctionnelles de ces protéines. Nos objectifs à long terme sont de contribuer à la conception d'immunogènes optimaux pour induire des anticorps de large spectre contre ces virus. L'unité tire bénéfice de son expertise dans la morphogenèse virale pour développer des stratégies vaccinales originales basées sur l'utilisation de particules sous virales du VHB. Ces nouvelles stratégies vaccinales ciblent le VHC, le VIH mais aussi des virus émergents ou ré-émergents (Zika, Dengue).

Au cours des 5 dernières années, l'unité a produit environ 120 publications internationales dans des revues à comité de lecture, avec un impact factor moyen de 4.8. Il n'est pas possible ici de donner ici une vue d'ensemble de tous les travaux réalisés dans l'unité mais quelques faits marquants permettent de les illustrer :

Études des interactions VHC-apolipoprotéines lors de l'assemblage viral et détermination de la structure du VHC

On savait en débutant ces travaux que le VHC circulait chez les patients sous forme de particules hybrides, connues sous le nom de particules lipovirales (LVP), constituées d'une combinaison de composants viraux et de lipoprotéines de très basse densité (VLDL). Les LVP ont une faible densité (<1,06 g/ml) et sont très infectieuses. Elles sont riches en triacylglycérol et en cholestérol total et contiennent l'ARN viral, la protéine de base, les glycoprotéines d'enveloppe et des apolipoprotéines (Apo) B, E & C1. Les ApoB, E & C1 sont des composants essentiels des bêta-lipoprotéines LDL et VLDL. Notre équipe a étudié les mécanismes régissant l'initiation des interactions entre les composants VLDL et HCV et l'incorporation des apolipoprotéines dans les particules infectieuses matures. Nous avons démontré que l'ApoB et l'ApoE forment des associations stables avec les glycoprotéines du VHC E1 et E2. Nous avons montré que cette association est conservée, tant pour les apolipoprotéines que pour E1E2, dans les particules infectieuses intracellulaires ou extracellulaires du VHC. Nos résultats nous ont permis de proposer un modèle (ci-dessous)

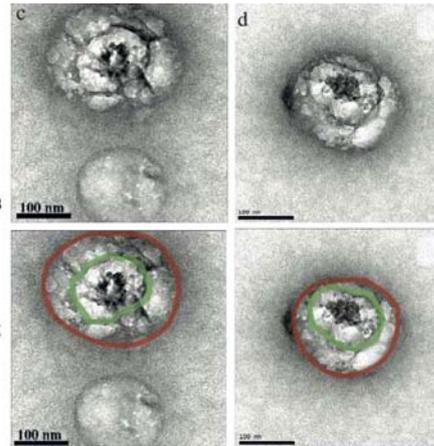
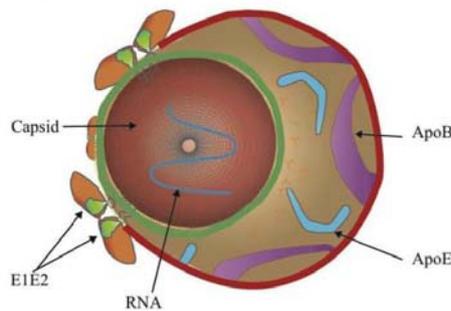


Biogenèse de la lipoviraparticule constituant la particule infectieuse VHC

pour l'initiation de la morphogénèse du VHC (Boyer et al, J Biol Chem 2014 ; Boyer et al, Cells 2019).

Dans la lignée de ces travaux, notre équipe a été la première à déterminer la structure du VHC. Depuis la découverte du VHC par une stratégie basée sur la biologie moléculaire en 1989, de nombreuses équipes tentaient d'élucider l'organisation morphologique de ce virus. Les études portaient sur la structure des particules virales purifiées à partir du sérum de patients ou de surnageants de culture de cellules infectées et de nombreuses images de la LVP présumée avaient été publiées. Toutefois, ces images étaient peu convaincantes, et ces études n'avaient fourni aucune information précise sur l'organisation des particules du VHC. En outre, le fractionnement par ultracentrifugation en gradients de saccharose ou d'iodixanol traditionnellement utilisé pour l'isolement des particules virales avant leur observation par microscopie électronique semblaient endommager les particules et/ou sélectionner arbitrairement une sous-population virale. Profitant de l'association étroite de notre unité avec la plateforme de microscopie électronique de Tours, nous avons surmonté ces limitations en développant une stratégie permettant de protéger la structure native de la LVP. Cette stratégie était basée sur une immuno-capture directe (IC) des particules de VHC à l'aide d'anticorps dirigés contre des protéines virales ou cellulaires et adsorbés sur des grilles de microscopie électronique formvar/carbone. Nous avons ainsi déterminé pour la première fois la véritable morphologie de la particule du VHC (ci-dessous - Piver et al, Gut, 2017).

Nous avons ainsi montré que la LVP est constituée d'une large nucléocapside entourant un centre dense en électrons contenant vraisemblablement le génome du VHC. La nucléocapside est entourée d'un croissant irrégulier, sensible aux détergents, composé de lipides. Nous avons d'ailleurs montré que la teneur en lipides détermine la taille des particules, qui peuvent être variables d'un patient à l'autre en fonction de son profil lipidique. Ces particules sont porteuses de l'ApoB et ApoE comme le montrait notre analyse en immuno-microscopie



Structure de la lipovirion HVC

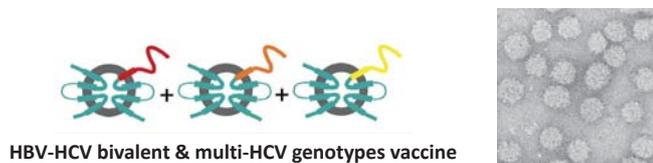
électronique. Nos résultats montraient également que ces LVP circulent dans le sérum des patients infectés en tant que membres d'une population mixte comprenant des lipoprotéines et des particules virales. Vingt-cinq ans après la découverte du VHC, ces travaux ont permis de résoudre l'énigme de la structure du VHC. Il était d'ailleurs vraiment remarquable que nos

images de microscopie électronique validaient la structure des LVP prédite à partir des résultats d'études de biologie moléculaire. Ces travaux se poursuivent au laboratoire par l'étude du rôle des apolipoprotéines dans le cycle infectieux d'un autre virus des hépatite, le virus de l'hépatite E.

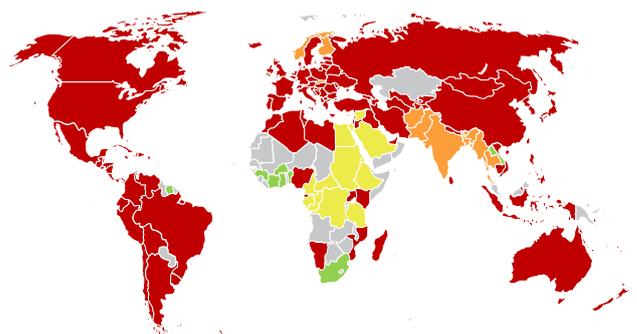
Développement d'un vaccin bivalent HBV-HCV

Malgré les progrès remarquables réalisés ces dernières années dans le traitement de l'infection chronique par le VHC, l'éradication de ce virus est entravée par le fait que la plupart des sujets infectés par le VHC ne connaissent pas leur statut infectieux et par la difficile logistique d'un dépistage dans de nombreux pays (Roingeard et Beaumont, Hepatology 2020). Comme le réservoir mondial de personnes infectées par le VHC augmente d'environ 2 millions de sujets nouvellement infectés chaque année, il existe un besoin évident de disposer d'un vaccin prophylactique efficace contre le VHC. Profitant de notre expertise en matière d'assemblage et de morphogénèse virale, l'unité a mis au point des particules sous-virales contenant des protéines d'enveloppe chimériques du VHB-VHC qui ressemblent au vaccin contre le VHB mais qui ont l'avantage de contenir l'intégralité des protéines

d'enveloppe du VHC, dans une conformation appropriée (Beaumont et al, Hepatology 2013 ; Vaccine 2015). Les particules contenant les protéines d'enveloppe du VHC de génotype 1 sont capables d'induire des anticorps dans différents modèles animaux qui neutralisent différents génotypes du VHC in vitro, même si la réponse neutralisante est un peu moins bonne



- most common HCV genotype
- genotype 1
- genotype 3
- genotype 4
- others
- no data



Principe du vaccin bivalent HBV-HCV multi-génotype

pour des géotypes plus distants du géotype 1. En outre, la réponse anti-VHB induite par les particules chimériques est équivalente à la réponse induite par un vaccin commercial contre le VHB. Cela suggère que ce vaccin pourrait remplacer les vaccins existants contre le VHB tout en offrant l'avantage supplémentaire d'une protection contre le VHC. En outre, ce candidat vaccin pourrait être produit selon les mêmes procédures que celles établies pour les vaccins contre le VHB, ce qui réduirait le temps et le coût de son développement industriel. Tout récemment, nous avons amélioré le potentiel de ce vaccin en préparant des particules vac-

cinales incorporant des enveloppes de VHC de géotypes différents (notamment les géotypes 3 et 4). Des immunisations avec des mélanges de particules vaccinales contenant des enveloppes de géotypes 1, 3 et 4 qui sont les plus fréquents au niveau mondial (voir ci-dessous), permettent d'augmenter significativement la réponse immunitaire cross-neutralisante inter-géotypique (Beaumont et al, Liver Int 2020).

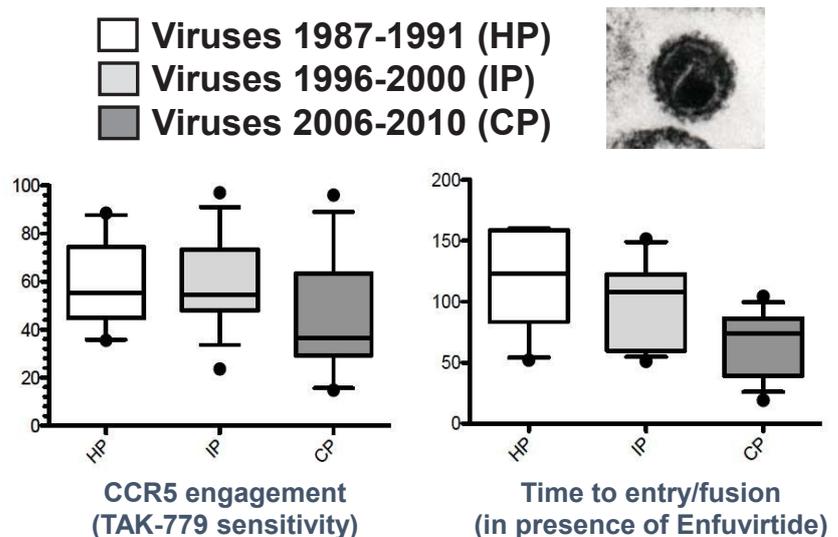
Ce projet se poursuit en partenariat avec la société **Virocovax** (<http://www.virocovax.com/>, voir présentation de la startup lettre n°72), avec l'objectif de réaliser à terme un essai de phase I.

Évolution de la glycoprotéine d'enveloppe du VIH-1 au cours de l'épidémie

Suite à la primo-infection par le VIH-1, le système immunitaire exerce une pression de sélection sur la population virale. En particulier, les anticorps neutralisants apparaissent assez tôt au cours de l'infection, ce qui entraîne l'émergence rapide de mutants d'échappement à ces anticorps conduisant à l'évolution de la glycoprotéine d'enveloppe (Env) du VIH-1 chez un sujet infecté, au niveau individuel. Grâce à l'étude de virus collectés à 3 grands stades de l'épidémie (1987-1991 ; 1996-2000 ; 2006-2010), nous avons montré que l'enveloppe du virus a évolué vers une résistance croissante aux anticorps monoclonaux neutralisants au niveau populationnel (Bouvin-Pley et al, PLoS Pathogens 2013). Nous avons observé que presque tous les principaux épitopes de neutralisation identifiés de l'enveloppe étaient affectés, ce qui suggère que l'enveloppe dans son ensemble a progressivement évolué en moins de trois décennies (Bouvin-Pley et al, J Virol 2014). Nous avons aussi cherché à savoir si la dérive antigénique de l'enveloppe du VIH-1 a été associée à des modifications de ses propriétés fonctionnelles, en nous concentrant sur l'efficacité de l'entrée des cellules et les interactions avec le récepteur

et les co-récepteurs. Ces travaux ont montré une amélioration des propriétés infectieuses de l'enveloppe du VIH-1 au cours de l'épidémie : meilleure capacité des virus à engager le corécepteur CCR5 ainsi que le processus de fusion (voir ci-dessous ; Bouvin-Pley et al, J Virol 2019).

Cette évolution pourrait avoir un impact sur l'aptitude virale au cours du processus de transmission et pourrait avoir contribué à l'augmentation potentielle de la virulence du VIH-1. Nous poursuivons ces travaux en étudiant l'impact de cette évolution sur la capacité du virus à échapper à des mécanismes cellulaires de réponse innée.



Infectivité accrue des virus contemporains par rapport aux virus présents au début de l'épidémie

Recherche translationnelle (Santé publique, activité CHU et CNR)

Notre activité de Centre National de Référence VIH (CNR VIH) nous a conduit à développer plusieurs outils originaux (test d'infection récente, sérotypage, génotypage sur sang séché sur buvard) qui nous ont permis, en étroite collaboration avec Santé Publique France de mettre en place la surveillance nationale de l'épidémie de VIH, une expérience unique au niveau international (Semaille, Barin et al, J infect Dis 2007). Grâce aux analyses réalisées sur les cas de notifications obligatoires d'infection par le VIH reçus chaque année depuis 2003, des données majeures ont été publiées, dont les premières estimations de l'incidence du VIH-1 en France (LeVu, Le Strat, Barin et al, Lancet Infect Dis 2010). Au cours des dernières années, nous avons introduit des analyses phylogénétiques plus sophistiquées qui ont permis de décrire à la fois la dynamique des différents sous-types de

VIH dans le pays et l'identification des réseaux de transmission, en particulier chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) (Brand et al, AIDS 2017). Outre cette activité majeure, nous avons été le partenaire privilégié de Santé Publique France pour mener des études épidémiologiques qui ont permis d'actualiser la prévalence et l'incidence des infections au VIH dans les populations à haut risque, en particulier chez les homosexuels masculins (études Prevagay) et les utilisateurs de drogues (études Coquelicot). Les données générées sont régulièrement communiquées à la communauté nationale par le biais de rapports dans le «Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire» et sont utilisées par les autorités sanitaires nationales pour adapter les stratégies de prévention.



Comme tout laboratoire de virologie dans le monde entier, la pandémie de Covid-19 a eu un impact important sur l'évolution de nos activités de recherche. Très rapidement, nous avons mis en culture le SARS-Cov-2 dans notre laboratoire BSL3, à partir de prélèvements de patients hospitalisés au CHU de Tours. Plusieurs programmes de recherche sont actuellement en cours sur ce nouvel agent pathogène (notamment l'analyse de la réponse immune des patients infectés ; l'étude du cycle infectieux du virus ; la mise au point d'anticorps monoclonaux neutralisant, en partenariat avec la société **MABSilico** ; l'étude de nouvelles molécules antivirales, en collaboration avec l'U1100 INSERM CEPR et avec l'UMR 7311 CNRS ICOA).

Contacts : Philippe Roingeard, directeur de MAVIVH – philippe.roingeard@univ-tours.fr
Denys Brand, directeur-adjoint de MAVIVH – denys.brand@univ-tours.fr

L'intelligence artificielle au service des anticorps : un savoir-faire de MAbSilico*



MAbSilico
DeepTech Antibody Development

L'avènement des biotechnologies au cours des 20 dernières années entraîne aujourd'hui un véritable changement de paradigme dans le domaine de la santé en général et de la pharmacie en particulier. L'industrie pharmaceutique délaisse progressivement le développement de petites molécules chimiques à large spectre et réoriente sa stratégie d'innovation vers la R&D de biothérapies, et plus particulièrement d'anticorps thérapeutiques. Ce changement d'orientation répond à une demande croissante de thérapies de plus en plus ciblées (influence croissante de la médecine ciblée et personnalisée). L'avantage du développement de ce type de biomolécules, par rapport au développement de petites molécules chimiques, est d'obtenir des produits thérapeutiques plus spécifiques, mieux tolérés, et présentant potentiellement moins de risques de toxicité chez l'Homme. De ce fait, les anticorps sont de plus en plus souvent sélectionnés comme des premiers choix de traitement.

La plupart des grandes fonctions de l'organisme sont contrôlées par des protéines membranaires, qui peuvent être ciblées par des anticorps lors de protocoles thérapeutiques. La puissance des anticorps réside dans leur grande spécificité pour leur cible et dans le fait qu'ils peuvent induire des effets physiologiques très divers, allant de la modulation fine de la fonction biologique de leur cible (pharmaco-modulation de récepteurs hormonaux par exemple), jusqu'à la destruction de la cellule portant leur cible (dégradation de cellules cancéreuses par exemple). L'emploi d'anticorps a ainsi per-

mis de réaliser des avancées remarquables dans le traitement de maladies jusque-là difficilement accessibles par la pharmacopée chimique traditionnelle telles que l'oncologie, les maladies auto-immunes inflammatoires ou encore les maladies rares. Aujourd'hui, une centaine d'anticorps thérapeutiques sont disponibles sur le marché, et environ 5000 sont en phases précliniques et cliniques (source : MAbDesign).

Cependant, développer un anticorps thérapeutique est un processus extrêmement coûteux, tant en terme d'argent qu'en terme de temps. En effet, il faut en moyenne 10 ans pour qu'un anticorps puisse atteindre le marché (répartis à parts égales entre les phases précoces de recherches et les phases précliniques d'une part, et les phases cliniques d'autre part), et un investissement d'environ 1 milliard d'euros. Le taux de succès des campagnes de développement d'anticorps est en outre extrêmement faible (moins de 5%). En effet, considérant que

Développer un anticorps thérapeutique est un processus extrêmement coûteux.

pour 250 anticorps entrant en phases précliniques d'étude chez l'animal, seulement 5 atteindront les phases cliniques chez l'Homme, et que parmi ces derniers, seulement un obtiendra l'AMM (autorisation de mise sur le marché), l'investissement pour de tels médicaments est donc considérable. Ces chiffres sont d'autant plus vertigineux que des estimations avancent qu'en réalité, pour une molécule finalement approuvée pour le marché, ce sont 10 000 molécules

dont l'étude est initiée dans les laboratoires de recherche et développement. En conséquence de cela, les traitements par anticorps sont très coûteux (10 à 100 fois le prix du traitement classique d'un cancer par des cytotoxiques généraux, par exemple), privant d'accès une part importante de la population mondiale, et constituant un poids dangereux pour les systèmes de santé. Face à de telles données, développer des méthodes permettant de rationaliser et d'optimiser le développement des anticorps semble aujourd'hui nécessaire.

L'émergence du « big data » et de l'intelligence artificielle (IA) dans la découverte et le développement de médicaments est une révolution en cours. Dans la conception des médicaments en particulier, des technologies de rupture (IA générative, IA prédictive, IA de rétrosynthèse) sont adoptées par la plupart des entreprises pharmaceutiques pour les petites molécules en raison de leur énorme potentiel pour raccourcir et réduire les coûts du cycle de vie de la conception des médicaments. L'adoption des technologies basées sur l'IA pour le développement d'anticorps est toutefois beaucoup plus lente, notamment dans le développement des technologies basées sur l'IA tardif, en

comparaison au domaine des petites molécules.

Développer des méthodes permettant de rationaliser et d'optimiser le développement des anticorps semble aujourd'hui nécessaire.

Depuis plusieurs années, des équipes de recherche du **LabEx MAbImprove** travaillent sur ce sujet ayant conduit à la création de la société **MABSilico** en 2017, dont la démarche consiste à combiner des approches d'intelligence artificielle, de deep-learning et de big data afin de développer des algorithmes permettant de modéliser certaines étapes du développement précoce (phases de recherche et phases précliniques) des anticorps thérapeutiques. **L'ambition de MABSilico est de réduire les 3 à 5 ans de mise en œuvre des méthodes empiriques expérimentales à quelques semaines voire quelques jours** (figure 1). Cette technologie basée sur de l'IA est commercialisée via un logiciel développé par MABSilico

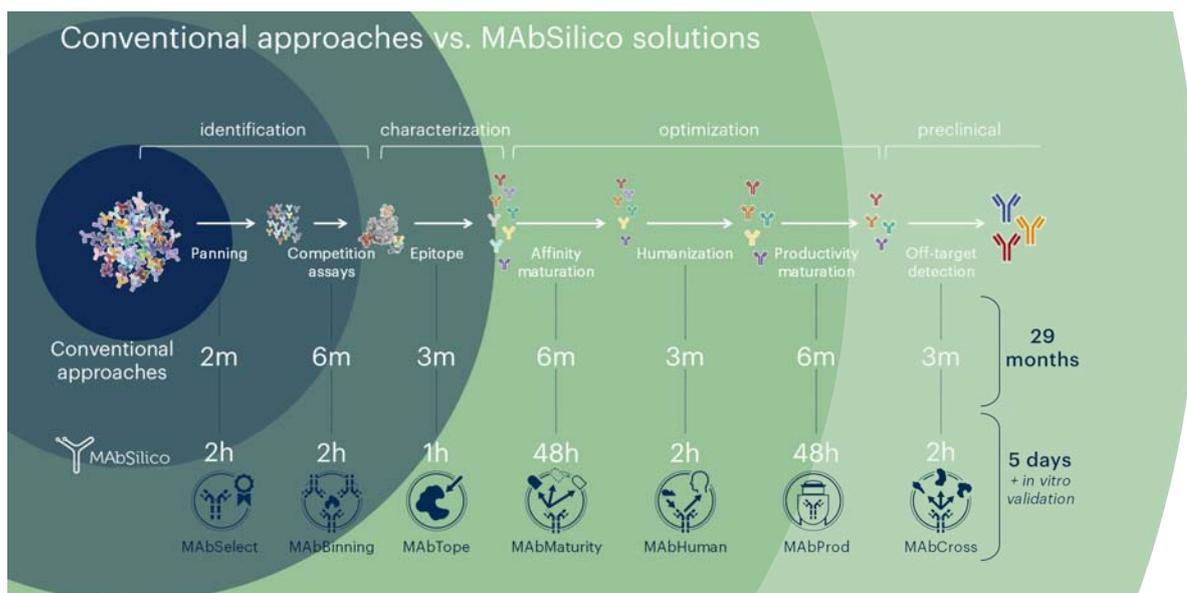


Figure 1: Comparaison du temps nécessaire pour répondre à certaines étapes clés du développement des anticorps par l'utilisation de méthodes conventionnelles expérimentales ou par les méthodes de MABSilico.

permettant d'accompagner les acteurs de l'anticorps dans la sélection et la conception du meilleur candidat biomédicament, mais également d'optimiser les étapes de bioproduction en anticipant les potentielles difficultés de fabrication (agrégation des anticorps, solubilité insuffisante, etc.). Les molécules sont ainsi mieux qualifiées en amont des phases cliniques, elles sont plus sûres, moins d'expérimentations sont nécessaires à leur validation et moins d'animaux sont nécessaires pour les générer et les tester. En conséquence, le coût des anticorps en est réduit, rendant ces molécules de haute technologie accessibles au plus grand nombre.

Parmi les nombreux outils développés par MAbSilico, **MAbTope** (J Immunol. 2018 Nov 15;201(10):3096-3105) en est certes l'historique. Cette méthode permet d'**identifier la zone exacte de la cible à laquelle se lie l'anticorps**, zone que l'on appelle l'épitope. La connaissance de l'épitope n'est pas qu'un enjeu scientifique de caractérisation fine de l'action de l'anticorps, c'est également un enjeu de propriété intellectuelle. Plusieurs méthodes expérimentales existent pour cartographier l'épitope, le standard étant la résolution cristallographique du complexe créé par l'anticorps et sa cible. Réaliser un tel complexe, surtout dans le cas particulier des anticorps pour lesquels la cible est

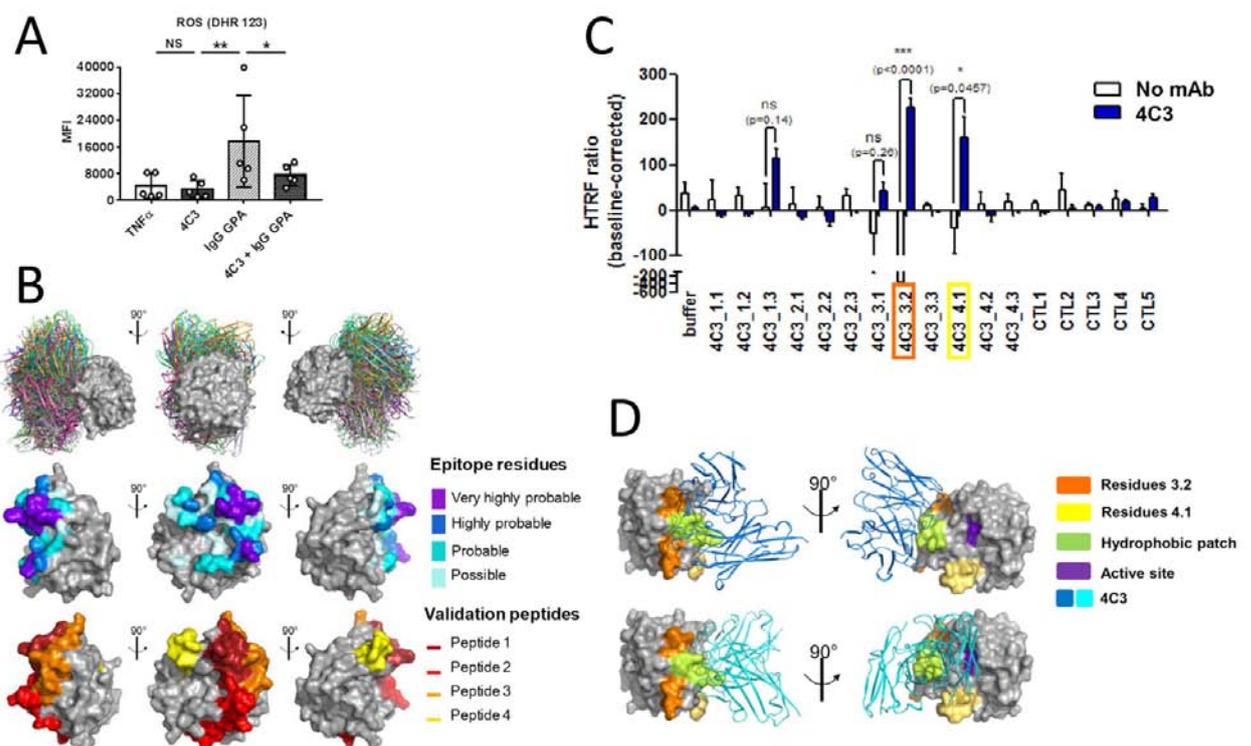


Figure 2: Identification de l'épitope de l'anticorps 4C3 et sa cible, la protéinase 3 (PR3).

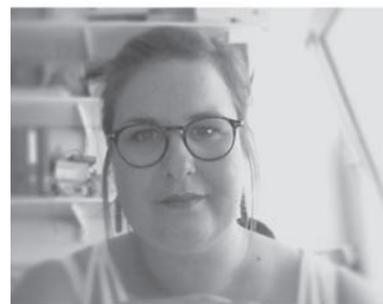
A. L'anticorps 4C3 protège l'activation des neutrophiles par les PR3-ANCA. La production de ROS (Reactive Oxygen Species) par des neutrophiles activés par le TNF α a été mesurée en présence de 4C3, d'anticorps PR3-ANCA (IgG GPA) ou les 2. La production de ROS a été évaluée par fluorescence (MFI, Mean Fluorescence Intensity) de la DHR 123 (dihydrorhodamine 123) en cytométrie. **B.** Prédiction par MAbTope de l'épitope de 4C3. La méthode prédit 30 positions de l'anticorps sur la PR3 (haut) depuis lesquelles la probabilité qu'ont les résidus de la PR3 d'appartenir à l'épitope est calculée (milieu). Quatre peptides de la PR3 contenant les résidus à haute fréquence sont prédits (bas) et synthétisés. **C.** Chacun des 4 peptides est produits en 3 variants (le peptide prédit et 2 peptides décalés de 3 acides aminés en amont et en aval). L'interaction des peptides avec le 4C3 est étudiée par une technique de transfert de fluorescence, l'HTRF. Les peptides 3.2 et 4.1 montrent une interaction et sont donc définis comme appartenant à l'épitope. **D.** Deux orientations possibles du 4C3 sont figurées (en rubans bleu clair et foncé) sur la PR3 (en gris). Le 4C3 est prédit pour se lier proche de 2 sites importants de la PR3 pour son activité: le patch hydrophobe (en vert) et le site actif (en violet). Les peptides 3.2 et 4.1 de la PR3 qui constituent l'épitope validé sont indiqués en orange et jaune respectivement.

souvent une protéine membranaire, prend au minimum 6 mois, coûte plusieurs millions d'euros, et a un taux de succès très limité. En comparaison, la solution MAbTope identifie l'épitope en quelques minutes de calcul informatique, et avec, à ce jour, un succès de 100%.

Un travail mené récemment par la plateforme « B-Cell Ressources » (BCR, EA4245) de l'Université de Tours, en collaboration avec MAbSilico, l'INSERM, le CHRU de Tours et l'Institut de Recherche en Cancérologie (IRCM) de Montpellier a permis de découvrir dans le sang d'un patient atteint de granulomatose avec polyangéite (GPA, Granulomatosis with polyangiitis, anciennement maladie de Wegener) en rémission, un anticorps appelé 4C3 qui protégerait contre cette pathologie auto-immune (Front. Immunol. 2020 Sept 25;11:573040) (figure 2A). La GPA est une maladie rare mais sévère, parfois même létale. Elle se caractérise par l'apparition de lésions vasculaires avec des atteintes rénales, pulmonaires ou ORL. La grande majorité des patients atteints de GPA développent des auto-anticorps appelés PR3-ANCA (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) targeting proteinase 3 (PR3)) qui activent anormalement les neutrophiles provoquant un phénomène inflammatoire qui attaque les vaisseaux sanguins. L'épitope de l'anticorps 4C3 a été décrit grâce à la technologie de MAbSilico en 2 h de calcul et validé expérimentalement en quelques semaines (incluant l'obtention des peptides utilisés). Il a ainsi été démontré que le 4C3 ciblait un épitope original sur la protéinase 3 lui permettant de bloquer les auto-anticorps PR3-ANCA pathogènes et l'activation auto-immune des neutrophiles (figure 2B-D). Ce nouvel épitope de la PR3 pourrait être lié à la rémission du patient et pourrait être utilisé comme biomarqueur de rémission dans le cadre d'une approche de

médecine personnalisée pour la prise en charge des patients GPA. Le caractère neutralisant et non pathogène de l'anticorps 4C3 pourrait être intéressant dans le développement d'une nouvelle approche thérapeutique afin de réduire l'inflammation au cours de la phase active de la maladie.

Identifier l'épitope d'un anticorps est une phase importante de sa caractérisation, mais il en existe d'autres. A titre d'exemple, MAbSilico possède une solution, **MAbCross**, permettant de **prédire les cibles secondaires que l'anticorps pourrait reconnaître conduisant potentiellement à des effets secondaires** lors de son administration à un patient (brevet WO2018087494A1). Cette vérification intervient lors des études de toxicologie qui sont réalisées tardivement, notamment lors de l'entrée en phases pré-cliniques (figure 1). A l'inverse, la solution MAbCross a l'avantage de pouvoir être utilisés très tôt lors du développement de l'anticorps, notamment dès sa séquence connue. Elle permet ainsi d'exclure très précocement des anticorps néfastes d'une étude, ce qui est un gain significatif de temps et d'argent. En 2021, MAbSilico mettra sur le marché un nouvel algorithme permettant de 1) prédire l'affinité d'un anticorps contre sa cible et 2) maturer l'affinité pour le rendre encore plus spécifique.



Contact : Astrid MUSNIER

astrid.musnier@mabsilico.com

www.mabsilico.com

* Article rédigé par **Astrid Musnier**, Thomas Bourquard, Anne Poupon & Vincent Puard, MAbSilico, Domaine de l'Orfasière, 37380 Nouzilly

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.

A ce titre, les Régions sont chargées d'élaborer un Schéma Régional de Développement Économique, 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.

Une présentation générale des outils et des acteurs du développement en région Centre-Val de Loire a été faite dans la lettre n°72 de Juin 2020. A la suite de cette introduction, une présentation du cluster pharmaceutique Polepharma par Denis Marchand (Chargé de projets Innovation Biomédicaments à Polepharma) a initié cette série d'articles dans la lettre n°72. Cette série d'articles se poursuit donc dans la lettre n°73 avec les présentations de l'agence Dev'Up et du pôle de compétitivité Atlanpole Biotherapies.



Dev'Up Centre-Val de Loire,

l'agence du développement économique pour soutenir les entreprises régionales et les territoires du Centre-Val de Loire

En 2015 suite à la parution de la loi NOTRe qui a renforcé le rôle des Régions en matière de développement économique, la Région a créé une Agence de développement économique régionale unique DEV'UP Centre-Val de Loire. Il s'agit d'un véritable réseau technique, opérationnel et de conseil, au plus près des entreprises, dans chaque département du territoire régional.



Innovation et développement des entreprises

DEV'UP, l'agence régionale de développement économique de la région Centre-Val de Loire, a pour finalité l'emploi ainsi que le soutien aux entreprises régionales et aux territoires. Elle assure principalement des missions d'aide au développement, de promotion et d'animation du territoire. L'agence accompagne toute entreprise ou porteur de projet économique en région Centre-Val de Loire (innovation, implantation, investissement, reprise, recherche de partenaires, export, recherche de financement européen...), en s'appuyant notamment sur ses six antennes départementales, en complémentarité avec les acteurs économiques.



Regional marketing
Business orientation



Mobilization of
local economic
actors



Connection with
the regional
ecosystem



Tools and services
to facilitate your
establishment



Financial Support



Tailor-made, free and
confidential support

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.

Exemple d'accompagnement, le soutien à l'implantation d'ABC TRANSFERT à Tours

ABC Transfer, concepteur et fabricant de Systèmes de Transfert Rapide sécurisés (RTS) pour l'industrie biopharmaceutique, a annoncé le 29 juin 2020 une levée de fonds de 3 millions d'euros lors d'un tour de table de série A. Go Capital, une société de gestion représentant le fonds Loire Valley Invest, a mené le tour de table; accompagnée par Bpifrance, la Banque Publique d'investissement, et par la Région Centre-Val de Loire par le biais de subventions et prêts.. La Région Centre Val de Loire, en toute proximité de Paris, est au cœur du 1er cluster pharmaceutique européen Polepharma avec 50% des médicaments produits en France. Le Conseil Régional du Centre Val de Loire accompagne depuis de nombreuses années le développement du secteur pharmaceutique et biotechnologique avec une attention particulière pour les biomédicaments, enjeu majeur du secteur. Conscient de l'apport des technologies d'ABC Transfer pour la bio-production et au regard des qualités du projet et de ses dirigeants, le conseil régional et son agence de développement DEV'UP ont favorisé l'implantation et le développement de ce projet avec notamment l'apport de financement en recherche et développement.

Biomédicaments en région Centre Val de Loire

<https://www.lesbiomedicaments.fr/>

Le secteur en région

<https://www.devup-centrevaldeloire.fr/filieres/pharmacie-industriemedicament>



Les grandes missions de l'agence se matérialisent dans son organisation

Exemple d'accompagnement d'une entreprise du secteur des biotechnologies : KINNOV THERAPEUTICS à Orléans

Le service Entreprise Europe Network de DEV'UP a accompagné Kinnov Therapeutics dans sa démarche de recherche de financements pour le développement de son médicament KT-110.



Oltre un appui dans sa préparation à la rencontre et à la négociation avec des investisseurs, DEV'UP a orienté Kinnov Therapeutics vers les financements européens dédiés à la recherche et au développement, du fait du caractère très innovant du projet et de son fort impact sociétal.

L'entreprise s'est appuyée sur l'expertise de l'agence et du cabinet Novanexia pour déposer son dossier de candidature à l'outil Instrument PME Phase 2 qu'elle a obtenu à l'automne 2019 pour un montant de 2,4 millions d'euros.

- *Animation Territoriale* : pour animer le Réseau des Développeurs Économiques, informer et former les développeurs économiques (UDD -Université des Développeurs économiques), conseiller les entreprises et organiser rencontres et événements économiques

- *Attractivité territoriale* : pour développer une stratégie régionale de promotion économique et de prospection sur le territoire national et à l'international, créer un collectif d'Ambassadeur représentant les atouts régionaux auprès de leurs pairs, lancer un collectif d'entrepreneurs franco-italiens pour accentuer les collaborations et les investissements dans notre région (Investir le 23/09 à 18h sur Zoom)

- *Études, Evaluation et Observation économique* : pour informer les partenaires du développement économique et les entreprises régionales et promouvoir la région Centre Val de Loire

- *Promotion produits régionaux* : pour valoriser les produits agricoles, artisanaux et agroalimentaires de la région Centre- Val de Loire, à travers les circuits de proximité Pôle International : pour accompagner à l'export les entreprises régionales

- *Politiques Européennes et Innovation* : pour accompagner la croissance des entreprises régionales, notamment des entreprises innovantes bénéficiaires

de projets européens, augmenter les partenariats européens des acteurs du territoire via le réseau Entreprise Europe Network et informe sur les opportunités des programmes européens, augmenter l'impact des politiques européennes.

Pour en savoir plus :

Site corporate DEV'UP
www.devup-centrevaldeloire.fr
 Portail d'orientation des entreprises de la région
<https://www.connectup-centrevaldeloire.fr>
 Portail de géolocalisation des biens fonciers en région Centre-Val de Loire
<https://www.settingup-centrevaldeloire.fr/>

Contact :

Lucie Chamaret
 Chargée de mission EEN
 Tel : 02 38 88 86 85
lucie.chamaret@devup-centrevaldeloire.fr



Atlanpole Biotherapies

est le Pôle de Compétitivité en Santé du Grand Ouest. Depuis sa création en 2005 et labellisé par le Ministère de l'Industrie, il a structuré une filière innovante interrégionale, positionné sur les trois régions Centre-Val de Loire, Pays de la Loire et Bretagne.

Son objectif : développer la médecine de demain. Pour cela, il fédère les compétences des laboratoires et entreprises sur la chaîne de valeur du bio-médicament depuis la découverte de cibles jusqu'à l'évaluation clinique. Son action est centrée autour de trois grands domaines d'actions stratégiques : l'Immunothérapie, les Radio-pharmaceutiques et la Médecine Régénératrice et s'est diversifiée sur trois nouveaux sujets le Digital pour les thérapies innovantes, la nutrition clinique et le Microbiote, ainsi que la santé animale.



Engagé dans une dynamique de croissance, il comptabilise plus de 200 membres comprenant 65 000 emplois dont 6 000 emplois R&D privés sur l'ensemble de son territoire. Sa pertinence a été confirmée par l'Etat en 2019 et jusqu'à 2022. La crise du Covid a d'ailleurs été l'occasion de démontrer la réactivité et l'adaptation des sociétés de toutes tailles, adhérentes d'Atlanpole Biotherapies. « Du diagnostic au dépistage, jusqu'aux vaccins, la crise est un révélateur des compétences locales pour proposer des solutions de calibre mondial », estime Franck Grimaud, président d'Atlanpole Biotherapies et PDG de Valneva.

L'enjeu d'Atlanpole Biotherapies est de peser dans la construction d'une France et une Europe souveraine en matière de Santé.

La puissance d'innovation des entreprises de biotechnologie est la clé de voute de la souveraineté nationale et européenne en matière de santé. Soutenir ces entreprises agiles et réactives et encourager la production (notamment de biomédicaments) sur le territoire français est impératif pour se préparer à une prochaine crise. En tant que cluster européen d'excellence, le pôle Atlanpole Biotherapies entend bien jouer son rôle de catalyseur de l'innovation au profit de ses membres dans cette course mondiale et les acteurs du pôle sont bien dans cette course.

« Les médicaments biologiques sont désormais incontournables. Face à la multiplication des ruptures de stocks de médicaments, la production de ces thérapies biologiques innovantes constitue un enjeu majeur. La France possède un vrai savoir-faire en bioproduction mais ses capacités sont encore insuffisantes et doivent être absolument soutenues afin d'atteindre des niveaux de production nécessaires aux traitements de nos concitoyens ». Précise Olivier Boisteau, vice-président du pôle et dirigeant de Clean Biologics.

En effet, la feuille de route technologique du pôle répond en tous points aux stratégies européennes, nationales et régionales en matière de développement des biotechnologies et de bioproduction. Dès lors, le pôle s'est fixé un plan d'actions ambitieux pour accroître et amplifier encore

davantage la compétitivité et la visibilité de ses membres en France, en Europe et au plan international. Pour cela le pôle consolide ses partenariats européens et nationaux via la structuration de l'interpôle Santé ou encore régionaux (avec Images&Réseaux, Valorial, Nucléopolis ou encore les technopoles) et multiplie ses actions d'interclustering, de lobbying et de veille sur les programmes de financement. D'ailleurs, l'accroissement du nombre de collaborations de recherche et d'innovation ne se dément pas, passant par une labellisation de 25 à 30 projets par an et l'obtention de financements nationaux et européens.

Atlanpole Biotherapies, c'est une équipe de 10 personnes réparties au sein des relais Atlanpole, Angers Technopole, Biotech Santé Bretagne et Polepharma. Ce pôle de compétitivité propose à ses adhérents une offre globale sur mesure pour développer leur activité. Ils bénéficient d'un accompagnement personnalisé pour tout projet collaboratif d'innovation et ont accès aux réseaux européens dont le pôle fait partie, à des financements spécifiques pour l'internationalisation et à des salons internationaux. Par ailleurs, ils ont la possibilité de diversifier leur réseau et d'identifier des partenaires clés en participant aux nombreux événements organisés par le pôle, ainsi que de gagner en visibilité grâce aux outils de communication d'Atlanpole biotherapies.

Le bilan 2019 d'Atlanpole Biotherapies affiche une forte augmentation du nombre d'adhérents sur l'ensemble de son territoire d'action. Pour répondre aux attentes des acteurs tels que Kyméris Santé, Alice, ou Fedmind en région Centre Val de Loire, Polepharma, l'Université de Tours et ERBC à Baugy siègent au conseil d'administration du pôle de compétitivité. Parmi les projets d'innovation accompagnés par le pôle et basés en Région Centre Val de Loire, citons le projet Obegital (Plateforme d'éducation thérapeutique pour obèses) ou encore ImplantUS (Dispositif médical pour évaluer la stabilité des implants dentaires par ultrasons). Pour permettre à de nouveaux projets d'émerger, Atlanpole Biotherapies a organisé des événements sur plusieurs thèmes tels que le financement de la R&D ou encore sur les alternatives aux anti-infectieux

« Il y a 10 ans, mes clients étaient majoritairement les « Big Pharma ». Aujourd'hui, ce sont majoritairement les entreprises de biotechnologie. En étant membre d'Atlanpole Biotherapies, pôle très dynamique et très actif avec les entreprises, l'entreprise ERBC est au centre d'un écosystème où se positionnent ses clients et partenaires commerciaux. Adhérer à ce pôle de compétitivité permet d'effectuer une veille sur l'évolution des biotechnologies au niveau national et européen ainsi que sur les financements disponibles pour les projets ». Serge Richard, CEO ERBC Group, Bourges, et administrateur d'Atlanpole Biotherapies.



Atlanpole Biotherapie en quelques chiffres clés

- 210 membres (au 30/06/20) dont 65% en Pays-de-la-Loire, 20% en Bretagne, 10% en Centre-Val de Loire et 5% autres
- Plus de 65000 emplois dont 6000 emplois R&D privés ; soit plus de 25% des emplois nationaux dans le secteur des Biotech-Santé,
- 753 projets labellisés pour un montant global supérieur à 700M€ depuis l'origine du pôle
- 30 produits innovants, dans le secteur de la santé mis sur le marché, depuis l'origine du pôle
- plus de 150 M€ levés par les entreprises du pôle au cours ses six dernières années
- 3 entreprises cotées en Bourse

Contacts :

Fabienne Suquet - tél : 02 40 25 13 99 - e-mail : suquet@atlanpole.fr

Florence Hallouin - tél : 02 40 25 23 91 - e-mail : hallouin@atlanpole.fr

Point sur la campagne d'appel à projets de recherche d'intérêt régional 2020 (APR IR 2020)

L'Appel à Projets Recherche d'Intérêt Régional 2020 (APR IR 2020) a été lancé en octobre 2019 et clôturé le 09 décembre 2019.

Cette campagne d'appel à projets au titre de l'année 2020 concernait uniquement des sujets de recherche « d'intérêt régional » soit des projets en articulation avec les politiques régionales. La liste de ces sujets figurait en annexe du cahier des charges.

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

- Sur la base d'un premier dossier simplifié, détaillant particulièrement l'impact socio-économique et environnemental, un certain nombre de projets a été présélectionné après analyse au regard de leur intérêt régional et de leur articulation avec les politiques régionales.
- Ces projets présélectionnés ont été complétés par leurs porteurs respectifs et adressés à des experts scientifiques extérieurs à la région pour la seconde étape de sélection.

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

À l'issue de cet Appel à Projets Recherche d'Intérêt Régional, 80 projets (formulaire simplifiés) ont été reçus. Après la première phase d'analyse, 22 projets ont été présélectionnés pour une expertise scientifique.

Les Commissions Permanentes de juillet et de septembre ont voté une subvention pour 20 projets ce qui représente un montant total de : 4 046 K€. Sur ces 20 projets, 12 sont sur la thématique « Sciences du vivant » (voir tableaux ci-dessous et ci-contre) et ont été soutenus pour un montant total de : 2 429 K€.



C.D.S. & F.M.

Acronyme	Partenaires non-académiques
<u>AlléFraise</u>	Ferme des Arches (28) Beauce Champagne Oignons (BCO) (45) Chambre d'agriculture du Loir et Cher (41) Cadran de Sologne (41)
BASTET	MABSilico (37)
BUBBLEBOT	VERMON (37)
CAPRINOIX	ReprophVet (37) Centre Régional Interprofessionnel de l'Economie Laitière du Centre (CRIEL) (45) <u>CapGènes</u> (86) Triballat (18) Chavignol (18) Filière Noix – Groupe Noix (41)
COMPORTATE	Muséum d'Histoire Naturelle de Tours (MHNT) (37) Association Naturaliste d'Étude et de Protection des Écosystèmes " <u>Caudalis</u> " (37)
OMINO	MCSAF (37)
ESSENTIEL	Association de développement de l'Apiculture du Centre (ADAPIC) (45) Comité de développement Horticole de la Région Centre-Val de Loire (CDHR) (45) Fédération Nationale des Agriculteurs Multiplicateurs de Semences (FNAMS) (18) Centre Sciences (45) BOTANICOSM'ETHIC (45)
FINALS	Pharmacie Centrale des Armées (45) Orgapharm Groupe Axyntis (45)
<u>ProBioSec</u>	Comité de Développement Horticole de la Région Centre - Val de Loire (CDHR-CVL) (45) Institut Français de la Vigne et du Vin (IFV) (37) CAAHMRO Groupe SAS (45)
UFO	GENIALIS (18)
<u>WoodProActif</u>	ARBOCENTRE (45) Institut Français de la Vigne et du Vin (IFV) (37) Comité de Développement Horticole de la Région Centre Val de Loire (CDHRC) (45)
PLANTACLIM	<u>Arbocentre</u> (45) Office National des Forêts (ONF) (45) Centre national de la propriété forestière (CNPF) Délégation Ile-de-France et du Centre-Val de Loire (45) Duramen (45) Peupliers du Centre-Val de Loire (PCVL) (37) Entrepreneurs de Travaux Forestiers (ETF) du Centre-Val de Loire (45) Société d'étude, de protection et d'aménagement de la nature en Touraine (SEPANT) (37) Parc naturel régional Loire Anjou Touraine (PNR LAT) (49) Association d'Agroforesterie de la Région Centre-Val de Loire (A2RC) (45) Centre Sciences (45)

Acronyme	Titre du projet	Porteur	Unité	Établissement	Durée en mois	Coût complet en k€ HT	Subvention attribuée par la Région en k€
Allié Fraîse	Développement de l'allélopathie pour la transition agroécologique de la production de fraise en CVL	ARNAULT Ingrid	Centre d'Expertise et de Transfert Universitaire (CETU INNOPHYT)	UTOURS	36	261	199
BASTET	Biomédicaments Armées optimisés in Silico, dirigés contre le cancer du sein Triple négatif	AUBRAY Nicolas	Infectiologie et Santé Publique (ISP) (UMR INRAE - Univ Tours)	UTOURS	36	405	205
BUBBLEBOT	Microbulles Magnétiques pour la délivrance localisée d'actifs thérapeutiques dans le cerveau	FOLIO David	Laboratoire Pluridisciplinaire de Recherche en Ingénierie des Systèmes, Mécanique et Energétique (PRISME) (Univ Orléans - INSA)	INSA	36	1138	210
CAPRINOIX	Le noyer, une alternative aux traitements hormonaux pour la reproduction caprine ?	CHEMINEAU Philippe	Physiologie de la Reproduction et des Comportements (PRC)(UMR INRAE - CNRS - Univ Tours)	INRAE	36	673	200
COMPORTE	Évaluation des écosystèmes aquatiques par l'observation du COMPORTEMENT de larves d'insectes	GUERRIERI Fernando	Institut de Recherche sur la Biologie de l'Insecte (IRBI)(UMR Univ Tours - CNRS)	CNRS	36	398	210
DOMINO	Développement et Optimisation d'un biomédicament antithrombotique	ROLLIN Jérôme	Groupe Innovation et Ciblage Cellulaire (GICC) (UMR Univ Tours - CNRS)	UTOURS	36	437	202
ESSENTIEL	Valorisation d'huiles essentielles et extraits de jusse et renouée comme répulsif et bio-pesticide	TAILLEBOIS Emiliane	Laboratoire de Biologie des Ligneux et des Grandes Cultures (LBlGC)	UORLEANS	36	448	210
FINALS	Formulations Innovantes d'un Nouvel Antiviral à Large Spectre	AGROFOGLIO Luigi	Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) (UMR Univ Orléans - CNRS)	UORLEANS	36	440	205
ProBioSec	Production de Biostimulants pour la tolérance des plantes à la Sécheresse	HERICOURT François	Laboratoire de Biologie des Ligneux et des Grandes Cultures (LBlGC)	UORLEANS	36	477	202
UFO	Ultrasons pour la Formulation des produits cosmétiques: Objectivation sur peau humaine	BONNIER Franck	NanoMédicaments et NanoSondes (NIMNS)	UTOURS	36	346	176
WoodProActif	Paillasses bioactifs pour l'assainissement des sols et la prophylaxie des cultures	BRETON Christian	Biologie intégrée pour la valorisation de la diversité des arbres et de la forêt (BioForA) (UMR INRAE - ONF)	INRAE	36	421	210
PLANTACLIM	Maximiser les services des (re)plantations forestières dans le contexte du changement climatique	SERVAIN Sylvie	Cités, Territoires, Environnement et Sociétés (CITERES) (UMR Univ Tours - CNRS)	UTOURS	36	523	210

TOTAL APP « Santé / Sciences Biologiques / Chimie du Vivant »

2 439

Juillet 2020 : l'université de Tours et Theradiag signent simultanément deux accords

Un premier accord de licence exclusive a été établi concernant la fabrication et l'accès à des protéines virales initialement synthétisées par l'équipe de Biologie des Infections à Polyomavirus (Pr Antoine Touzé/ UMR université de Tours-INRAE Infectiologie et Santé Publique). Ces protéines ont été développées à l'origine avec pour finalité leur utilisation sous forme de test de diagnostic, dans le cadre d'un projet collaboratif soutenu par des fonds d'amorçage de l'ANR Flash COVID-19 avec le CHRU d'Amiens. Le contrat de licence que Theradiag vient de conclure lui permettra d'utiliser ces protéines pour mettre au point, produire et commercialiser un nouveau test sérologique ELISA.

Un second accord de collaboration globale a également été signé. Il permettra à l'université de Tours et à Theradiag de mettre en place différents partenariats de recherche ou de prestations à l'avenir. Theradiag pourra ainsi avoir un accès facilité aux laboratoires de recherche tourangeaux, notamment spécialisés dans les domaines médicaux et pharmaceutiques.

Présente dans plus de 70 pays, la société Theradiag, basée à Marne-la-Vallée, compte plus de 60 collaborateurs. Leader dans le monitoring des biothérapies, elle est cotée en Bourse sur Euronext Growth Paris.

J-C.C.

Sauver des vies grâce aux vers de mer

À Chambray-lès-Tours, Delpharm extrait l'hémoglobine des vers marins, une piste pour améliorer la survie des patients atteints par le Covid 19 ?

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

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

actuel de la pandémie due au coronavirus il pourrait être proposé pour améliorer la survie des patients en réanimation afin de réduire de manière drastique le temps de séjour en milieu hospitalier.

Delpharm est un laboratoire pharmaceutique depuis longtemps implanté en banlieue tourangelle avec 290 salariés à Chambray-lès-Tours. Il est spécialisé dans la fabrication, à façon, de divers type de médicaments pour des tiers. Il fait parti d'un groupe pharmaceutique de 500 millions d'euros de chiffre d'affaires et comportant 3200 collaborateurs sur douze sites européens. Ce façonnier exporte beaucoup au Japon, au Brésil et en Europe.

J-C.C.

Plus les poules ont de pépins, moins en ont leurs poussins

Dans le cadre de l'élevage de volailles destinées à la consommation de viande, la sélection génétique sur la croissance musculaire a conduit à des problèmes sanitaires dus au surpoids, à l'accumulation de graisse et au stress. Une équipe de l'INRAE de Tours-Nouzilly (UMR Physiologie de la Reproduction et des Comportements INRAE/CNRS/ Université de Tours/IFCE) a étudié, en collaboration avec la société INDENA, également à Tours, l'intérêt d'ajouter des extraits de pépins de raisin dans l'alimentation des poules reproductrices. L'on sait que les pépins de raisins, issus de la fabrication du jus de raisin et du vin, sont sources de nombreux flavonoïdes à propriétés anti-oxydantes.

Leurs résultats montrent que ce complément

améliore l'équilibre du microbiote intestinal des poules, réduit leur production de graisse et améliore la qualité de leurs œufs. Plus inattendu, leurs résultats montrent également une augmentation de la vitesse de croissance et de la viabilité des poussins qui en sont issus, ainsi qu'une réduction du risque de stress oxydatif, suggérant un effet transgénérationnel bénéfique.

Barbe A. et al, PLOS ONE 15(4) : e0231131, 13 avril 2020

Barbe A. et al, PLOS ONE 15(5) : 233169, 14 mai 2020

Grandhaye J. et al, Microorganisms 2020 Jul 28 ; 8(8) :E1141

J-C.C.

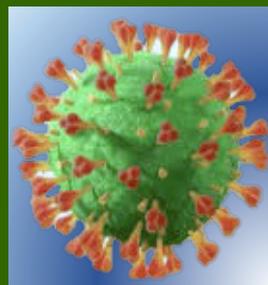
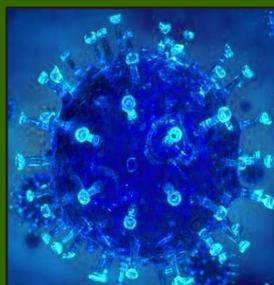
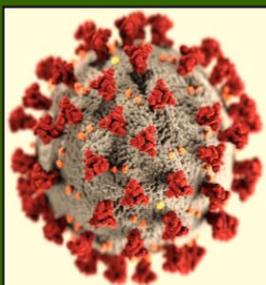
Journée Thématique Exceptionnelle
Organisée par les Réseaux Thématiques de Recherche

MotivHealth



**“ Tout ce que vous avez
toujours voulu savoir sur
les coronavirus* ”**

*** sans jamais oser le demander ”**



Le 23 Avril 2021 au Château de Blois (41)
Inscription gratuite dans la limite des places disponibles

6^e Journée thématique Biotechnocentre



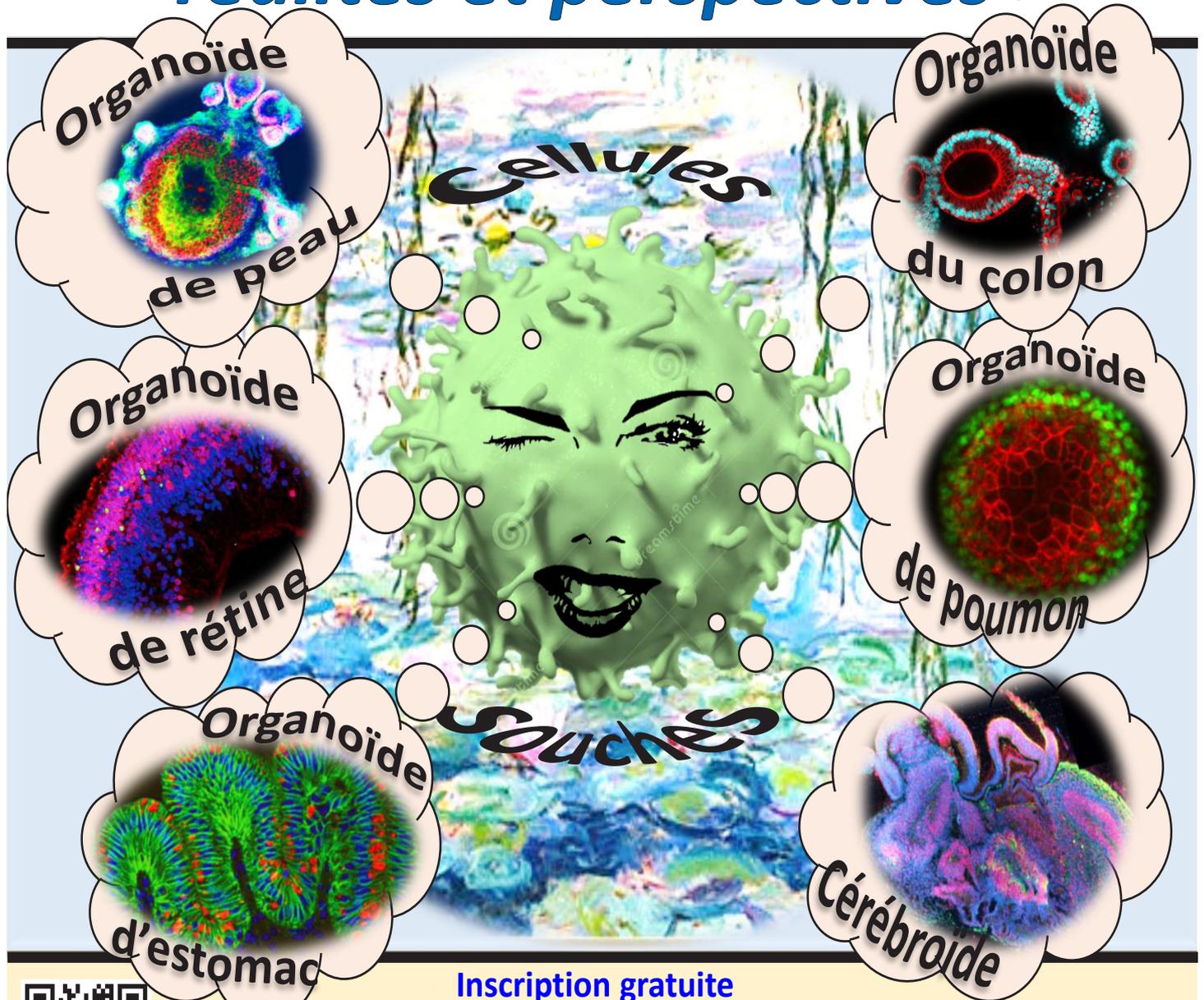
Vendredi 25 Juin 2021

9h-17h (accueil à partir de 8h30)

Restaurant « A Madagascar »

315, rue Reine Blanche, 45 160 OLIVET

« Cellules souches et Organoïdes : réalités et perspectives »



Inscription gratuite

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

(dans la limite des places disponibles)

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