



- **Éditorial de Catherine Beaumont et Pascal Bonnet (VPs recherche UT & UO)**
- **COVID-19**
 - Vaccins Covid, actuels et futurs (par Daniel MARC, Inrae, Nouzilly)
 - Face à la crise : témoignages des personnels de nos laboratoires mobilisés dans nos centres hospitaliers régionaux
- **Entretien avec un chercheur « Le Studium »**
 - Kathia ZALETA RIVERA, IBrain, Equipe « Neurogenomique et physiologie neuronale », accueillie par Patrick Vourc'h
- **Laboratoires en Région Centre-Val de Loire**
 - UMR 7261 CNRS-Université de Tours, Institut de recherche sur la biologie des insectes (IRBI) (David GIRON)
 - EA 6295 Université de Tours, Nanomédicaments et nanosondes (Igor CHOURPA)
- **Spécificités régionales**
 - Les différentes instances régionales impliquées dans le développement économique et industriel, un relais essentiel à la recherche académique (suite Lett N°72 et N°73): présentation de Vegepolis Valley par Aurélien LEPENNETIER
 - Theradiag, un partenaire en région Centre-Val de Loire pour le développement de biothérapies innovantes
 - Startups et PME (R&D Sciences de la Vie) de la Région Centre-Val de Loire
- **Liste des thèses soutenues en 2020**

SOMMAIRE

Ont collaboré à la rédaction de cette lettre :

Luigi Agrofoglio ; Christian Andres ; Catherine Beaumont ; Hélène Bénédicti ; Marc Bertrand ; Pascal Bonnet ; Franck Brignolas ; Norbert Bromet ; Bertrand Castaing ; Lucie Chamaret ; Jean-Claude Chénieux ; Igor Chourpa ; Justine Corret ; Jean-Louis Dacheux ; Catherine Dagorn-Scaviner ; Agnès Delmas ; Isabelle Dimier-Poisson ; Christele Gaudron ; Francis Gauthier ; David Giron ; Nathalie Guivarc'h ; Sylvain Lecomte ; Aurélien Lepennetier ; Daniel Marc ; Aurélien Montagu ; Thierry Moreau ; Gilles Pilate ; Christelle Rivas ; Henri Salmon ; Veronica Serrano-Ruhaut ; Catherine Taragnat ; Antoine Touzé ; Marie-Claude Viaud-Massuard ; Katia Zaleta Rivera

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

Chères et chers collègues et doctorant.e.s, membres de Biotechnocentre,

S'il est encore prématuré de dresser le bilan de la terrible crise sanitaire actuelle et de ses nombreuses conséquences, il est déjà clair qu'elle montre l'importance des recherches menées dans notre région pour comprendre les mécanismes d'action des agents pathogènes, identifier des moyens de lutte contre ces derniers et les autres maladies ou encore prévenir les conséquences sur la santé mentale. Elle souligne aussi tout l'intérêt et la nécessité de maintenir les recherches pluridisciplinaires essentielles à la découverte de nouvelles solutions thérapeutiques. Elle montre enfin toute l'importance de la créativité et de réseaux diversifiés.

Les réseaux thématiques de recherche (RTR), les structures fédératives de recherche (SFR) régionaux et les programmes mis en place en région Centre-Val de Loire favorisent ces démarches, au premier lieu desquels le réseau **Biotechnocentre** qui permet de réunir des scientifiques d'horizons variés, de stimuler les échanges et susciter des collaborations. La fédération de recherche en infectiologie (**FéRi**) permet également des échanges fertiles qui se traduisent en résultats concrets en termes de recherche et d'enseignement, aux niveaux régional, national et européen. Les programmes de recherche développées en région autour de la Covid-19 ont également bénéficié des compétences développées grâce au LAbEX **MabImprove**, au programme Ambition Recherche Développement (ARD) **Biomédicaments** sur les anticorps thérapeutiques et les vaccins et à travers des consortiums soutenus par l'agence nationale de la recherche. D'autres avancées suivront en lien avec le réseau thématique régional **Motivhealth** (molecular and technological innovation for health) dans des projets de recherche, parfois translationnels, visant plusieurs aires thérapeutiques telles que la neurologie, la cancérologie, les maladies auto-immune, l'arthrose, etc.

Mais la crise sanitaire ne peut bien sûr occulter les autres urgences, liés au changement global et au besoin de transition écologique. Là encore, les forces régionales sont conséquentes notamment en entomologie via le réseau **EntomoCentre** (rejoignant d'ailleurs les questions d'infectiologie puisque les insectes et arthropodes sont de plus en plus souvent responsables de maladies émergentes). L'intelligence artificielle est un outil en pleine expansion qui, avec le réseau **DIAMS** (Données, Intelligence Artificielle, Modélisation et Simulation), permettra des développements et des applications transversales en région. Notre Région est également en pointe dans la compréhension des mécanismes neurologiques et la lutte intégrée contre les maladies mentales, dans des approches intégrant de très nombreuses disciplines et apportant des succès impressionnants, par exemple dans l'accompagnement des autistes et de leurs familles.

Enfin, l'ARD **Cosmétosciences** s'appuie sur une dynamique régionale très forte pour un soutien à la recherche transversale, à la formation et à l'entrepreneuriat de la filière cosmétique.

Tous ces exemples montrent si besoin est l'importance de rassembler les énergies et les moyens pour travailler vers des objectifs communs en partenariat avec les nombreuses entreprises ancrées dans le territoire régional et très impliquées dans les collaborations de recherche. Le soutien de la région Centre-Val de Loire permet d'initier des projets académiques fondamentaux ou d'accélérer des projets vers des perspectives spécifiques d'impact socio-économique et environnemental pour le territoire régional. Les projets du contrat de plan état région (CPER) qui démarrent sont autant de moyens complémentaires pour renforcer et mettre en valeur nos infrastructures et plates-formes. Ce sont aussi des occasions de collaborer. Nous sommes à vos côtés pour affirmer ensemble nos forces, et nos projets, dans le respect des spécificités de chacun.

Catherine Beaumont

Vice-présidente « recherche » pour la biologie et la santé, les sciences et la technologie de l'Université de Tours

Pascal Bonnet

Vice-président du conseil académique de l'Université d'Orléans en charge de la commission de la recherche

Vaccins Covid, actuels et futurs

(Isabelle Dimier-Poisson, Antoine Touzé et Daniel Marc)

1. Introduction

Depuis son identification dans les premiers jours de 2020, le coronavirus SARS-CoV-2 a été responsable de près de 200 millions de cas confirmés d'infection dans le monde et bientôt 4 millions de décès (début juillet). À New York lors de la première vague, le taux de létalité parmi les individus infectés (Infection Fatality Rate) a été estimé à ~1% [1]. Si l'on applique ce taux à la population française, l'infection, à terme, de 80% de la population en l'absence de protection vaccinale, conduirait finalement à un bilan de 500.000 morts, ce qui souligne le besoin urgent de vaccins.

2. Les antigènes viraux, l'action des anticorps

Le génome viral a une capacité codante d'environ 10.000 acides aminés (Figure 1). Près de 30% est consacré aux protéines structurales, présentes dans le virion [2]. L'antigène majeur du virus est la spicule (Spike), une glycoprotéine de 1273 acides aminés dont les trimères décorent l'enveloppe virale et donnent au virion son aspect de couronne. Le second antigène majeur, très abondant [2] est la nucléoprotéine N (419 acides aminés), qui protège le génome viral. La spicule se lie à son récepteur cellulaire ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine

dirigés contre la spicule et contre la nucléoprotéine [6-8]. Certains de ces anticorps (pas nécessairement tous) sont neutralisants [8] : en se liant à la spike, ils l'empêchent de reconnaître son récepteur ACE2 ou bien la paralysent mécaniquement, empêchant son changement conformationnel et le mécanisme de fusion des membranes [9]. Lors de l'épidémie de SARS de 2003, la spike avait été identifiée comme la cible pertinente des vaccins [10], et c'est elle que ciblent la plupart des nombreux vaccins. Et il s'agit très souvent de la spike dans son état « préfusion »

(avant son changement conformationnel), car des travaux antérieurs avaient montré que la protéine dans cet état présente des épitopes sensibles à la neutralisation : la substitution de deux acides aminés par des résidus proline stabilisait cette structure préfusion [11]. Parmi les vaccins ciblant la spike, quelques-uns se limitent à son Receptor Binding Domain (RBD, résidus Arg319–Phe541 soit ~220 aa), sur lequel repose la liaison au récepteur ACE2.

Dans les modèles animaux ou dans les essais cliniques de phases 1 et 2, les premiers critères de succès sont généralement les titres d'anticorps anti-spike, ou d'anticorps neutralisants (i.e. capables d'empêcher in vitro l'infection de cellules). On a pu croire que les vaccins délivrés en un temps record ont été inventés dans ce délai. En réalité ils sont le fruit de plus de 20 ans de

recherches, lesquelles ont été engagées en réponse à plusieurs pandémies ou émergences virales qui ont eu lieu dans cette période : SARS en 2003, MERS en 2012, Zika en 2016, et plusieurs épidémies d'Ebola. Plusieurs prototypes de vaccins, mis au point contre ces virus, ont été adaptés à la nouvelle pandémie, et dans plusieurs cas il s'agissait simplement d'y remplacer la Spike des coronavirus SARS ou MERS par celle du SARS-CoV-2.

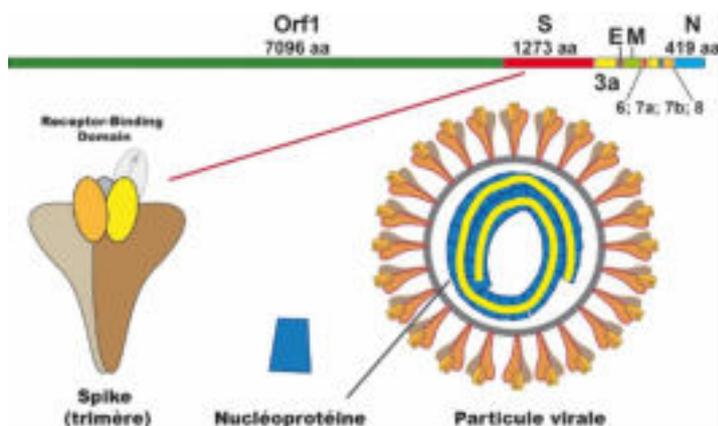


Figure 1. Organisation génomique du SARS-CoV-2, et antigènes majeurs. Le génome viral est un ARN simple-brin de polarité positive. L'ORF1 code pour les protéines 1a, 1b et pour d'autres protéines non indiquées ici. La spicule (Spike) forme des trimères qui, localisés à la face externe du virion, lui donnent son aspect de couronne. La liaison au récepteur ACE2 s'effectue grâce au Receptor-Binding Domain (ovale). La nucléoprotéine (N, en bleu) est étroitement associée à l'ARN viral (en jaune).

2), ce qui induit son changement conformationnel et conduit à la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cellulaire ou endosomale [3-5], libérant dans le cytoplasme l'ARN génomique viral. La taille de la spicule, son abondance à la surface du virion et son rôle prépondérant dans le cycle viral en font donc la cible majeure des anticorps, notamment des anticorps neutralisants.

Les personnes qui ont été infectées présentent dans leur sérum des anticorps de type IgG, IgM et IgA

3. Les différents types de vaccins, en recherche, phase préclinique ou clinique, ou utilisés

L'OMS recense plus de 250 projets (<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>). S'il existe de nombreux vaccins contre des coronavirus animaux, y compris à base de virus vivant atténué [12], seulement trois projets envisagent d'utiliser un virus SARS-CoV-2 atténué (dont Codagenix, administré par voie nasale, NCT04619628). Pour schématiser, les projets de vaccins visent soit à administrer l'antigène (virus tué, Spike, VLP), soit à faire exprimer l'antigène par l'hôte en administrant des ARN messagers ou de l'ADN, tels quels ou sous la forme de virus recombinants.

3.1. Immuniser avec l'antigène : virus inactivé, protéines recombinantes, VLP

- **Virus tué.** Les premières tentatives de vaccination ont immédiatement appliqué le modèle le plus simple : le virus tué. Plus d'une vingtaine de prototypes sont à l'étude, avec un adjuvant hydroxyde d'alumine ou CpG 1018. L'injection de quelques microgrammes induit dans des modèles animaux des anticorps neutralisants, et protège le macaque contre une épreuve infectieuse [13, 14]. Outre le chinois **CoronaVac** et le français **Valneva**, une bonne vingtaine de candidats sont à l'étude, dont la moitié en cours de phase 3 après des résultats prometteurs en phases 1 et 2 [15, 16].

- **Spike recombinante.** Plus de 80 projets sont basés sur des protéines recombinantes, en majorité la Spike. Le vaccin NVX-CoV2373 (**NOVAVAX**, Gaithersburg, MD, USA) contient de la spike recombinante trimérique, produite en cellules d'insecte, avec un adjuvant "Matrix-M" à base de saponine [17]. Actuellement en phase 3 (2 doses de 5 microgrammes soit ~30 pmoles à J0 et J21), il a donné des résultats prometteurs en phases 1 et 2 [18]. Pour comparaison, le vaccin contre la grippe saisonnière, dépourvu d'adjuvant, contient 15 microgrammes de chaque hémagglutinine par dose, soit environ 250 pmoles de monomère pour chaque HA.

- **Virus-like particles.** Une vingtaine de projets, dont deux en phases cliniques, misent sur des Virus-like particles (VLP), certains étant produits par des plantes (**Medicago**, NCT04636697). La polyvalence (caractère multimérique) de la particule « quasi-virale » et sa symétrie en font un meilleur antigène.

3.2. L'antigène synthétisé dans l'organisme: vaccins à ARN messenger, à ADN, à vecteurs viraux

Plutôt que d'injecter l'antigène lui-même, il peut être plus intéressant, y compris pour une meilleure réponse immunitaire, de le faire synthétiser par l'organisme, soit en injectant son ARN messenger qui sera traduit dans les cellules, soit en injectant

l'ADN qui sera transcrit en "n" molécules d'ARNm, lesquelles à leur tour serviront chacune de matrice à la synthèse de l'antigène. ARN et ADN peuvent être introduits tels quels, ou bien sous forme de virus recombinants qui pourront, ou non, se multiplier dans la cellule cible.

- **Vaccins à ARN messenger.** Plusieurs travaux récents ont montré que des ARN messagers transcrits *in vitro* pouvaient conférer une protection contre plusieurs maladies virales humaines - grippe, zika, Ebola – dans des modèles animaux [19-21]. Pour faciliter sa délivrance jusqu'à l'intérieur des cellules, l'ARNm est inclus dans des nanoparticules constituées de lipides biodégradables. Il contient des uridines modifiées afin de réduire l'activation de la réponse immunitaire innée [22]. Pour concevoir le vaccin **MODERNA**, Corbett et al. ont modifié la séquence de S pour y introduire les prolines stabilisatrices aux positions 986 et 987, et ont initié la production d'un ARNm inclus dans les nanoparticules lipidiques. En parallèle des phases 1 et 2 chez l'homme, ces auteurs ont montré l'expression de la protéine et son antigénicité *in vitro*, puis son immunogénicité dans plusieurs modèles murins [23]. Le vaccin "mRNA-1273" (deux injections successives de 100 microgrammes chacune soit ~80 picomoles d'ARNm), a été testé en phase 3 sur 30.000 volontaires répartis dans les groupes placebo et vaccin. L'effet recherché était l'efficacité du vaccin à prévenir, chez des patients préalablement séro-négatifs, des cas symptomatiques de Covid à partir du 14e jour après la seconde injection [24]. Le vaccin BNT162b2 (**Pfizer-BioNTech**) repose sur la même stratégie (la spike entière, mais ici 30 microgrammes d'ARNm par dose soit ~25 picomoles), avec quelques différences dans la composition des nanoparticules lipidiques [25-27]. Outre ces deux vaccins, le site de l'OMS recense une bonne trentaine de projets de vaccins ARN, qui sont au stade pré-clinique ou clinique (parmi lesquels **CureVac** ou encore **Sanofi**).

- **Vaccins à ADN.** Environ 25 projets de vaccins recensés par l'OMS consistent en l'injection d'ADN codant pour la spike, le plus souvent des plasmides administrés par électroporation (NCT04642638) ou bien sous la forme de complexes protéo-lipidiques (NCT04591184).

Pour introduire plus facilement l'ARN ou l'ADN dans la cellule, les virus possèdent toute la machinerie requise, et si nécessaire ils peuvent aussi multiplier ces acides nucléiques. De nombreux projets utilisent des vecteurs viraux, réplicatifs ou non. Au minimum ces virus servent de véhicules pour introduire plus facilement dans les cellules le gène codant pour la spike ou son ARN messenger.

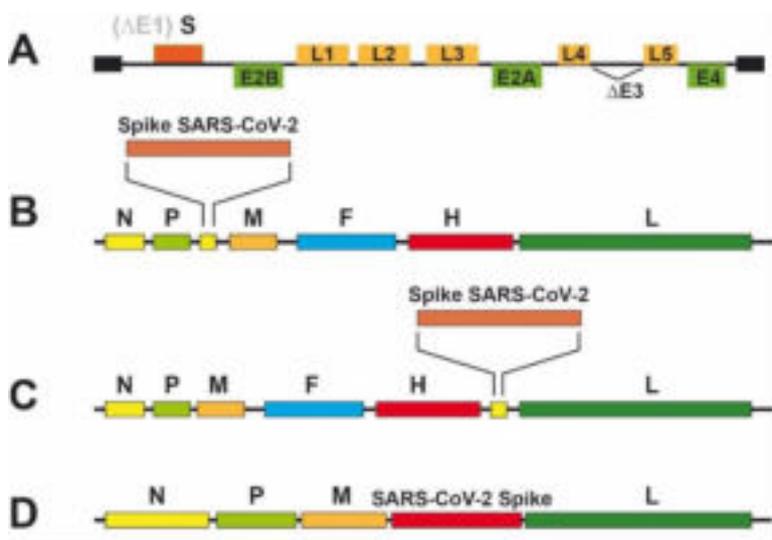


Figure 2. Cartes génomiques schématisées de quelques vecteurs viraux. (A) Vecteur viral Ad26 modifié, d'après [34]. L'ORF de l'antigène est clonée à la place de E1 (comme dans ChAdOx1, [31]). Dans les vecteurs Ad5, le gène d'intérêt est inséré à la place de la région E3 [29]. (B) Carte des virus vaccinaux recombinants rougeole et NDV [42, 43]. (C) Virus vaccinal rougeole conçu par Horner et al., [44]. (D) Virus vaccinal VSV, dans lequel le gène de la glycoprotéine G du VSV a été remplacé par celui de la spike du SARS-CoV-2.

- **Vecteur adénovirus non-répliatifs.** Plusieurs types d'adénovirus recombinants, généralement non-répliatifs (Figure 2A), ont été développés depuis les années 2000 comme prototypes vaccinaux contre plusieurs maladies virales humaines ou animales [28]. Les vaccins Covid utilisent différents Adénovirus non répliatifs, produits en cellules PER. C6 ou HEK293, dont le plus populaire est l'Adénovirus humain de type 5 pour lequel plusieurs kits commerciaux sont disponibles. Ces adénovirus recombinants (des OGM) sont de simples véhicules, car leurs gènes précoces E1 et E3, nécessaires à la répliation virale, ont été délétés, et les cellules qu'ils infectent seront finalement détruites par la réaction immunitaire qu'ils déclenchent [29]. Le prototype de vaccin MERS à adénovirus non-répliatif qui avait été conçu sur le modèle Chimpanzee Adenovirus Oxford1 (ChAdOx1) [30, 31] a été modifié pour y introduire la spike de SARS-CoV-2 [32]. C'est le vaccin **AstraZeneca**, administré en 2 doses (5 x 10¹⁰ particules virales ou ~2.5 x 10⁸ unités infectieuses par dose) espacées d'environ 4 semaines [33]. Le vaccin **Johnson&Johnson** (Jansen Pharmaceuticals) est un adénovirus humain recombinant Ad26 non-répliatif dans lequel la région précoce E1 est remplacée par S (Figure 2A) [34, 35]. Son intérêt réside notamment dans la bonne protection conférée par une dose unique (5 x 10¹⁰ particules virales), mais il n'est pas exclu qu'une seconde dose augmente encore la protection [36, 37]. Le vaccin **SPUTNIK** du Gamaleya Research Institute combine deux adénovirus recombinants humains non-répliatifs exprimant la spike : 10¹¹ particules de rAd26S puis 1011 de rAd5-S à 21 jours [38]. Enfin, **CanSino Biologicals** (Beijing) teste en phase 3 son vaccin recombinant Ad5 à dose unique (NCT04526990). Ces vaccins à

Adénovirus coûtent quelques euros la dose (6,93 pour Jn), 2 euros pour AstraZeneca, contre environ 15 euros pour les vaccins à ARNm).

- **Autres vecteurs viraux non répliatifs.** Plusieurs projets misent sur l'expression de la Spike par un **Modified Vaccinia virus Ankara (MVA)**. MVA est un virus vaccine qui a perdu plus de 10% de son génome et ne se multiplie pas en cellules de mammifères ; plusieurs essais avaient démontré -pour d'autres infections- ses propriétés immunogéniques et protectrices [39, 40]. Les projets envisagent l'utilisation du MVA, seul ou bien en rappel après un rAd. Des lentivirus font aussi partie de ces vecteurs non répliatifs, parmi lesquels le candidat vaccin Pasteur-TheraVectys [41].

- **Vecteur viraux répliatifs (rougeole, fièvre-jaune, NDV, influenza...).** Ces vaccins bénéficient d'un triple intérêt : (i) ils introduisent efficacement l'ARN dans la cellule, (ii) cet ARN sera multiplié par la machinerie virale encore fonctionnelle du virus atténué, et enfin (iii) leur production, en œuf embryonné ou en culture cellulaire, est aisée et peu coûteuse. L'équipe de Frédéric Tangy (Institut Pasteur) avait montré la faisabilité d'un vaccin basé sur le virus atténué de la rougeole exprimant par une ORF ajoutée (Figure 2B) la spike du SARS-CoV-1 [42]; ils ont appliqué la même stratégie pour le SARS-CoV-2. Mais la réponse anticorps insuffisante observée dans les phases cliniques 1 et 2 a conduit l'industriel associé à décider l'arrêt de ce programme. Horner et al. ont observé qu'une construction différente du vaccin rougeole recombinant (MeVvac2-SARS2-S(H) (Figure 2C)) induisait une meilleure réponse cytotoxique spécifique de la Spike [44]. D'autres candidats vaccins utilisent le Newcastle Disease virus (NDV), appartenant comme celui de la rougeole à la famille des Paramyxoviridae [43, 45]. Le NDV n'est pas un pathogène humain et peut être amplifié efficacement dans l'œuf embryonné, à moindre coût. Il a déjà été utilisé dans plusieurs essais de virus oncolytiques chez l'homme [43]. Une dizaine de projets Covid utilisent le virus de la rougeole ou le NDV. Les vecteurs VSV recombinants (Vesicular Stomatitis Virus, Figure 2D) suscitent aussi beaucoup d'espoir [46], notamment après avoir fait la preuve de leur efficacité sur le terrain contre l'épidémie d'Ebola [47]. D'autres vaccins à virus répliatif sont basés sur des virus vivants modifiés ou atténués, influenza [48], ou bien encore virus vaccinal YF17D de la fièvre jaune [49].

4. Des pistes pour de nouvelles stratégies vaccinales ?

Si les anticorps constituent effectivement un “corrélat de protection”, la protection contre la maladie repose aussi sur les réponses cellulaires [50, 51]. C’est peut-être là que réside en partie l’intérêt des vaccins à ARN ou à virus recombinants. Alors que le virus tué ou la protéine spike recombinante induit une réponse essentiellement humorale (des anticorps), les vaccins qui induisent la synthèse des antigènes par nos propres cellules ont plus de chances d’activer les branches cellulaires de l’immunité adaptative. Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL, phénotype CD8), ont la capacité de “tuer” les cellules infectées, reconnues comme telles parce qu’elles expriment des antigènes ou des épitopes viraux, alors que les cellules T-Helper (CD4) coordonnent l’ensemble de la réponse adaptative. L’efficacité de la réponse immunitaire repose aussi sur sa localisation, afin de protéger non seulement contre la maladie, mais encore mieux contre l’infection. C’est l’intérêt des vaccins qui induisent une réponse immunitaire muqueuse au niveau de l’épithélium res-

piratoire nasal qui constitue la porte d’entrée du virus. C’est ce que vise le candidat vaccin lentiviral Pasteur-TheraVectys. Administré par voie nasale, il induit de fortes réponses anticorps neutralisantes, ainsi qu’une bonne réponse cellulaire, et confère une bonne protection contre une épreuve virale dans les modèles animaux de souris transgénique et de golden hamster [41].

Les stratégies vaccinales doivent aussi répondre de façon optimale aux situations épidémiologiques particulières, en s’adaptant aux circonstances, à l’urgence ainsi qu’aux pénuries. Afin d’élargir à un maximum de personnes la protection vaccinale, il a été préconisé d’allonger le temps séparant les deux injections vaccinales. Dans le cas du vaccin AstraZeneca, ce schéma vaccinal confère finalement un meilleur niveau de protection [52]. Dans le même objectif, voire pour une meilleure protection, certains proposent de combiner des vaccins différents pour la première dose et le rappel [53, 54].

5. Le principe des essais cliniques de phase 3, que signifie le niveau de protection ?

Que signifie exactement qu’un vaccin protège à 95 % ?

Le calcul résulte simplement des observations lors d’un essai de phase 3, lequel sera d’autant plus efficace s’il a lieu en pleine vague pandémique, car la vaccination n’est évidemment pas suivie d’une épreuve infectieuse expérimentale. Si, parmi les 10.000 à 20.000 volontaires du bras placebo de l’essai, apparaissent 100 cas d’infections symptomatiques dans les quelques semaines d’observation, mais que dans le même temps n’apparaissent que 8 cas dans le bras “vaccin” au sein de la même population, alors on peut estimer que dans le bras vaccin 92 personnes ont été protégées, sur les 100 cas que l’on pouvait s’attendre à observer, soit une protection de 92% (Figure 3).

Peut-on comparer entre eux les niveaux de protection ? Probablement non, car les essais cliniques de phase 3 n’appliquent pas tous le même critère d’efficacité : certains dénombrent les cas symptomatiques [24], d’autres les infections confirmées au laboratoire [25], ou bien encore les cas modérés à sévères avec confirmation moléculaire (NCT04505722). D’autre part ils ne s’appliquent pas nécessairement aux mêmes populations, et les différents tests ont été conduits pendant des situations épidémiologiques distinctes [55]. Autre obstacle à l’harmonisation : les essais de phase 2 (immunogénicité) évaluent comme principal corrélat de protection le titre en anticorps neutralisants, en le comparant au titre mesuré chez des patients convalescents. Or il n’existe pas encore de standard pour ce sérum convalescent, ce qui empêche les comparaisons. Enfin la protection implique aussi l’immunité cellulaire (CD4 et CD8), dépendante ou non des anticorps (ADCC), ce que n’évaluent pas les tests d’immu-

nogénicité [56].

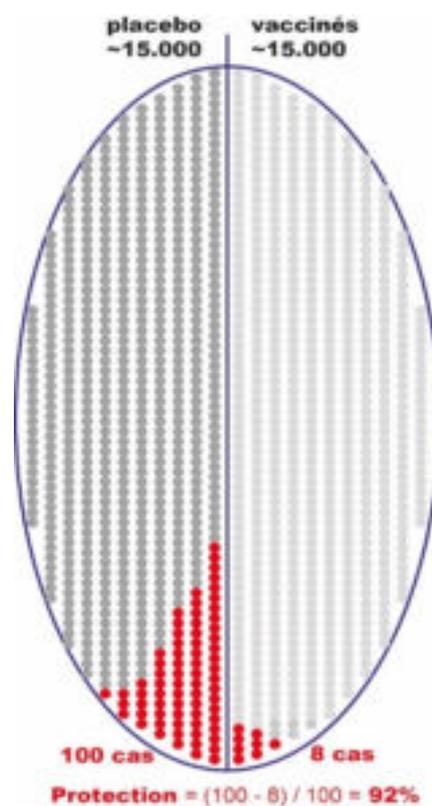


Figure 2. Le taux de protection. Schématiquement, chaque point représente un individu recruté dans une phase 3 (gris foncé ou gris clair pour placebo et vacciné, respectivement). Les cas symptomatiques sont dénombrés à partir du 14e jour suivant le rappel, puis « dévoilés » (identifiés comme placebo ou vaccinés). Les nombres rapportés dans chaque groupe entrent dans le calcul du taux d’efficacité. Dans cet exemple, on peut estimer que 92 personnes dans le groupe vacciné ont été épargnées, soit 92% d’efficacité.

6. Des questions en suspens

Durée de protection, effets sur la circulation virale

Même si les titres d'anticorps sériques baissent graduellement après l'infection [57, 58], on peut espérer que les cellules mémoires, réactivables à tout moment, contribuent à une protection prolongée. Les effets des vaccins sur la circulation virale restent encore à établir, mais on peut raisonnablement espérer qu'en réduisant la multiplication virale chez les individus ils contribuent à abaisser la multiplication et l'excrétion du virus et par conséquent le niveau de circulation. Pour l'essentiel, on ignore encore dans quelle mesure ils seront efficaces contre les nombreux variants du virus qui, détectés dans plusieurs

pays, semblent moins sensibles à la neutralisation dans des tests in vitro.

Des effets indésirables

Des effets indésirables ont été observés lorsque les vaccins ont été administrés à des millions de personnes, des événements très rares que les essais de phase 3, réalisés sur quelques dizaines de milliers de personnes, ne pouvaient pas déceler. Il s'agit de quelques cas d'anaphylaxie pour les vaccins à ARN, et de thromboses dont certaines mortelles pour le vaccin AstraZeneca. Pour ce dernier, la fréquence des cas de thrombose avec thrombocytopenie se situe entre 1 et 4 cas par million.

7. Conclusion

Nous devons tous nous féliciter de l'extraordinaire réactivité de la recherche, qui a conçu en seulement quelques semaines des prototypes de vaccins dont les essais cliniques ont pu démarrer dès le second trimestre de 2020. Ce sont en réalité les bénéfices de 20 à 30 ans de recherche qui ont ainsi été capitalisés. Il reste maintenant à convaincre le public que ces vaccins sont la seule issue, le seul espoir pour atténuer les effets de la pandémie, car il est certain que le virus SARS-CoV-2 est désormais installé pour les décennies à venir.

Références

1. Stadlbauer, D., et al., *Nature*, 2021. 590(7844): p. 146-150.
2. Finkel, Y., et al., *Nature*, 2021. 589(7840): p. 125-130.
3. Zhou, T., et al., *Cell Host Microbe*, 2020. 28(6): p. 867-879 e5.
4. Walls, A.C., et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017. 114(42): p. 11157-11162.
5. Benton, D.J., et al., *Nature*, 2020. 588(7837): p. 327-330.
6. Grifoni, A., et al., *Cell*, 2020. 181(7): p. 1489-1501 e15.
7. Weisberg, S.P., et al., *Nat Immunol*, 2021. 22(1): p. 25-31.
8. Ju, B., et al., *Nature*, 2020. 584(7819): p. 115-119.
9. Barnes, C.O., et al., *Cell*, 2020. 182(4): p. 828-842 e16.
10. He, Y., et al., *J Virol*, 2006. 80(12): p. 5757-67.
11. Pallesen, J., et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017. 114(35): p. E7348-E7357.
12. Tizard, I.R., *Vaccine*, 2020. 38(33): p. 5123-5130.
13. Wang, H., et al., *Cell*, 2020. 182(3): p. 713-721 e9.
14. Gao, Q., et al., *Science*, 2020. 369(6499): p. 77-81.
15. Xia, S., et al., *Lancet Infect Dis*, 2021. 21(1): p. 39-51.
16. Wu, Z., et al., *Lancet Infect Dis*, 2021.
17. Bengtsson, K.L., et al., *Vaccine*, 2016. 34(16): p. 1927-35.
18. Keech, C., et al., *N Engl J Med*, 2020. 383(24): p. 2320-2332.
19. Bahl, K., et al., *Mol Ther*, 2017. 25(6): p. 1316-1327.
20. Meyer, M., et al., *J Infect Dis*, 2018. 217(3): p. 451-455.
21. Pardi, N., et al., *Nature*, 2017. 543(7644): p. 248-251.
22. Kariko, K., et al., *Mol Ther*, 2008. 16(11): p. 1833-40.
23. Corbett, K.S., et al., *Nature*, 2020. 586(7830): p. 567-571.
24. Baden, L.R., et al., *N Engl J Med*, 2020.
25. Polack, F.P., et al., *N Engl J Med*, 2020. 383(27): p. 2603-2615.
26. Walsh, E.E., et al., *N Engl J Med*, 2020.
27. Laczko, D., et al., *Immunity*, 2020. 53(4): p. 724-732 e7.
28. Barry, M., *Expert Rev Vaccines*, 2018. 17(2): p. 163-173.
29. Barry, M.A., et al., *FEBS Lett*, 2020. 594(12): p. 1918-1946.
30. Alharbi, N.K., et al., *Vaccine*, 2017. 35(30): p. 3780-3788.
31. Dicks, M.D., et al., *PLoS One*, 2012. 7(7): p. e40385.
32. Folegatti, P.M., et al., *Lancet*, 2020. 396(10249): p. 467-478.
33. Voysey, M., et al., *Lancet*, 2021. 397(10269): p. 99-111.
34. Abbink, P., et al., *J Virol*, 2007. 81(9): p. 4654-63.
35. Liu, J., et al., *J Virol*, 2008. 82(10): p. 4844-52.
36. Mercado, N.B., et al., *Nature*, 2020. 586(7830): p. 583-588.
37. Sadoff, J., et al., *N Engl J Med*, 2021.
38. Logunov, D.Y., et al., *Lancet*, 2021. 397(10275): p. 671-681.
39. Gilbert, S.C., *Vaccine*, 2013. 31(39): p. 4241-6.
40. Volz, A. and G. Sutter, *Adv Virus Res*, 2017. 97: p. 187-243.
41. Ku, M.W., et al., *Cell Host Microbe*, 2021. 29(2): p. 236-249 e6.
42. Escriou, N., et al., *Virology*, 2014. 452-453: p. 32-41.
43. Sun, W., et al., *EBioMedicine*, 2020. 62: p. 103132.
44. Horner, C., et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020. 117(51): p. 32657-32666.
45. Rohaim, M.A. and M. Munir, *Vaccines (Basel)*, 2020. 8(3).
46. Case, J.B., et al., *Cell Host Microbe*, 2020. 28(3): p. 475-485 e5.
47. Henao-Restrepo, A.M., et al., *Lancet*, 2017. 389(10068): p. 505-518.
48. Loes, A.N., et al., *Viruses*, 2020. 12(9).
49. Sanchez-Felipe, L., et al., *Nature*, 2020.
50. Cox, R.J. and K.A. Brokstad, *Nat Rev Immunol*, 2020. 20(10): p. 581-582.
51. Rydzynski Moderbacher, C., et al., *Cell*, 2020. 183(4): p. 996-1012 e19.
52. Voysey, M., et al., *Lancet*, 2021. 397(10277): p. 881-891.
53. Ledford, H., *Nature*, 2021. 590(7846): p. 375-376.
54. Spencer, A., et al. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.28.428665v2>, 2021.
55. Olliaro, P., *Lancet Infect Dis*, 2021.
56. Iversen, P.L. and S. Bavari, *Lancet Infect Dis*, 2021.
57. Edridge, A.W.D., et al., *Nat Med*, 2020.
58. Gaebler, C., et al., *Nature*, 2021.



Contact :

Dr Daniel MARC,
UMR1282 Infectiologie et Santé Publique,
INRAE, Nouzilly,
F-37380, France

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

Témoignage de Justine CORRET

Je pense qu'une petite mise en contexte s'impose après un an de vécu. À l'annonce du confinement mi-mars 2020, je venais à peine de démissionner d'un poste pour revenir travailler au CBM après 3 ans d'absence. Heureusement pour moi, Hélène BENEDETTI (ma future Cheffe de groupe) et Béatrice VALLEE ont su maintenir le contact avec moi, même à distance, et m'ont fait débiter mon projet en télétravail. À la mi-avril 2020, les agents du CNRS recevaient un mail de Marion BLIN, Adjointe au Délégué Régional, faisant appel à des volontaires pour aller épauler le personnel du Centre Hospitalier Régional d'Orléans (CHRO) pour le dépistage de la COVID-19. En accord avec mes responsables, je me suis portée volontaire et j'ai été « recrutée » le jour même. C'est ainsi que je me suis retrouvée avec trois autres volontaires du CNRS, le 16 avril 2020, au CHRO pour rencontrer nos futurs collègues hospitaliers, découvrir les locaux et les tâches qui nous incomberaient dès le lendemain.

Les cadres du Pôle de Biopathologies du CHRO ont été très accueillants et, malgré la pression qui planait à cette époque dans le service, ont pris le temps de nous recevoir. Nous avons été averties que le Pôle avait dû s'adapter très vite à cette épidémie depuis déjà plusieurs semaines, que le personnel était fatigué, stressé et que les EPI (Équipement de Protection Individuel) allaient venir à manquer. Le service continuait à se réorganiser chaque jour pour respecter les nouvelles mesures sanitaires très changeantes à l'époque, et à recevoir de nouvelles machines pour palier au mieux à l'augmentation de travail. Le contexte n'était peut-être pas idéal pour découvrir le travail en milieu hospitalier, mais en tout cas, nous avons été assurées que le CHRO mettrait tout en œuvre pour que les volontaires CNRS aient les meilleures conditions de travail possibles, EPI compris.

Nous avons ensuite été confiées aux soins des techniciennes du Pôle de Biopathologies pour découvrir « notre salle » : nous disposions d'un extracteur automatique (EZ1 de chez Qiagen) capable de faire 14 extractions d'ARN toutes les 45 minutes, et d'une multitude de kits (Macherey-Nagel et Qiagen) d'extraction manuelle d'ARN pour réaliser un maximum d'extractions en parallèle de l'automate. Nous repassons ensuite la main au personnel de l'hôpital pour le lancement des analyses en plaque de RT-qPCR.

Le premier jour, nous nous sommes familiarisées avec les protocoles (inactivation des prélèvements, lyse, extraction), la gestion de l'automate et les pratiques du milieu hospitalier : le respect des normes de qualité (traçabilité des numéros de lot des réactifs, des kits...), le respect de la confidentialité des dossiers/résultats médicaux et l'identification des prélèvements à CHAQUE étape (nom, prénom, numéro de dossier, date de naissance). Personnellement, mes 3 années d'expérience en Laboratoire d'Analyses Médicales m'ont été très utiles. Après les deux premiers jours, nous avons toutes trouvé notre place, avec chacune nos points forts !

Le CHRO attendait de nous que l'on tienne une cadence d'extraction la plus constante possible afin que l'hôpital puisse établir des prévisions de dépistage fiables. Pas de place pour l'auto-compétition ! Et pas de place non plus pour la routine, chaque jour apportait un imprévu : rupture de réactif/kit, rupture de tube, retard de livraison, doubles arrivages de prélèvement... Nous nous sommes adaptées et avons partagé avec le personnel du CHRO des moments uniques. Après deux semaines, une 5e personne du CNRS nous a rejoint pour augmenter notre cadence d'extraction, et a eu à sa charge un automate (Ideal 32 de chez ID Solutions) fraîchement arrivé capable de faire 32 extractions d'ARN par heure. Une vraie révolution !

À l'approche du déconfinement mi-mai, l'hôpital se préparait à voir le nombre de patients admis augmenter, et il était donc important pour eux de libérer de la place au Pôle Biopathologies pour une reprise d'activité « normale ». Avant de laisser notre place à la deuxième vague de bénévoles CNRS, nous avons donc été sollicitées pour aider à l'aménagement du futur « Pôle COVID » dans les locaux de la plateforme PRIMMO, pour accueillir un nouvel automate pouvant faire 192 extractions d'ARN par heure.

Je suis très fière d'avoir pu prêter main forte au CHRO pendant un mois et ainsi avoir ajouté mes compétences à l'effort collectif. Ce premier confinement a été source d'isolement social pour beaucoup, alors que pour moi il fut un moment très fort dans le bon sens du terme. Le partenariat entre le CNRS d'Orléans et le CHRO m'a permis



De gauche à droite Justine CORRET et Mildred DELALEAU, bénévoles du CBM pour le dépistage de la COVID-19 au CHRO

de vivre la crise sanitaire de l'intérieur (en périphérie tout de même, soyons bien d'accord), ce que je ne pourrais sûrement jamais revivre, enfin espérons-le. Un grand merci à toutes les personnes que j'ai pu rencontrer au CHRO (plus particulièrement à Isabelle, Juliette et Aurore) pour leur accueil chaleureux, merci pour leur bienveillance et leur gentillesse à toute épreuve. Et merci aussi à mes collègues du CNRS, alias « les filles en bleu » (Mildred, Laetitia, Vanessa et Corinne), pour une ambiance de travail plus que positive et une efficacité remarquable.

Trois questions à Katia ZALETA RIVERA, chercheuse « Le Studium »

• Who are you ? What is your background ?

My name is Kathia Zaleta and I majored in Pharmaceutical Chemistry and Biology from the University of Veracruz, Mexico. Since my sophomore year, I started my scientific research and carry out the project 'Synthesis and Purification of 2-Selenil-4,6-Dimethyl-1,3,2-Dioxaphosphorines' becoming the only student in my class that graduated with an experimental scientific thesis. During my master, doctoral, and first postdoctoral training, I investigated the catalytic mechanisms of modular megasynthases; such as polyketide synthases (PKS) and the Non-ribosomal peptide synthetases (NRPS), to reprogram their chemistry for preparing natural products with potential drug activity. My Ph.D. and postdoctoral studies were directed by well-known scientists, Dr. Liangcheng Du from UNL and Dr. Chaitan Khosla from Stanford University. Later, I joined Dr. Euan Ashley's research group, also at Stanford, to pursue translational research, which was very exciting and full of opportunities since I applied my experience

from the biochemistry perspective. Our goal was to design an RNA therapy to treat patients with the cardiovascular disease Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM) by targeting allele-specific silencing mutations. During this time, I gained expertise in RNA therapeutics and their mechanisms to modulate gene expression. My research experience is reflected with a 2105 patent and a 'Circulation' publication in 2019 with an impact factor of 23.6. In 2019, I was awarded the Le Studium/Marie Sklodowska-Curie fellow award with the research proposal: 'Protein translation enhancement therapy for the treatment of neurodegenerative diseases; and in May 2020, Dr. Patrick Vourc'h and myself were awarded by the French ARSLA association to fund the project.

LE STUDIUM
Loire Valley
Institute for Advanced Studies

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

The purpose of my visit is to generate proof of concept data of my Le Studium project to apply for new research grants that will support my research in the long term to become an independent investigator in the field of RNA therapeutics and Neurosciences. My goal is also to generate strong collaborations with the host scientist and other researchers in the region as well as in other parts of Europe. During the past six months, I have established these crucial collaborations, which include Professor Stefano Gustincich and Dr. Stefano Espinoza from the Instituto Italiano di Tecnologia (IIT) and their company TranSine located in Cambridge UK, and Dr. Chantal Pichon and Dr. Federico Perche from the biophysics department CNRS

located in Orleans. Also, thanks to my collaboration with Dr. Patrick Vourc'h (host Scientist), my research proposal is currently funded by the "Association pour la recherche sur la Sclerose Laterale Amyotrophique (ARSLA)". These collaborations have helped to speed up my research allowing me to reach the first objective of my project supporting that RNA antisense molecules attached to SINE elements upregulate genes involved in the synapsis, therefore the next steps are to carry out ex vivo experiments in a disease cellular model. My goal is also to have a research publication, which is crucial to maintain these collaborations and to have a successful transition as an independent investigator.

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

Long-lasting relations in academia are difficult to maintain and depend on many factors, such as publication quality and quantity, funding, practicality, and good project direction. My final goal is to become an established professor with strong collaborations which will grant me success as an independent investigator. In France, I have found a great research team with the unit U1253 'Imaging and Brain' at the Neurogenomics and Neuronal physiopathology department where team members share the same passion for re-

search in neuroscience and I am sure I can rely on them in the future.

Propos recueillis par AM & col



Katia Zaleta Rivera

*LE STUDIUM Loire Valley
Institute for Advanced Studies,
Imagerie et Cerveau,
UMR Inserm 1253 (iBrain),
Équipe « Neurogénétique et
Physiopathologie neuronale »,
UFR de Médecine de Tours*



UMR 7261 CNRS / Université de Tours « Institut de Recherche sur la Biologie de l’Insecte » (IRBI)



L’Institut de Recherche sur la Biologie de l’Insecte (IRBI) se consacre à l’analyse des interactions entre les insectes et leur environnement biotique et abiotique. La diversité des compétences se perpétue depuis la création de l’unité (1961) en réunissant sous un même toit des chercheur.e.s et enseignant.e.s-chercheur.e.s issus de différentes disciplines (écologie, physiologie, génétique, chimie, physique, bioinformatique et mathématiques), faisant de l’IRBI un lieu rare à l’identité internationale affirmée autour des sciences de l’insecte.

Pour appréhender le puzzle du vivant et affronter la complexité des systèmes biologiques, de leur fonctionnement et de leur évolution, l’IRBI met en œuvre une approche résolument intégrative dans une démarche scientifique à l’interface de la biologie de l’organisme, de l’écologie et de la biologie évolutive. Les domaines de transfert vont de la lutte biologique pour une agriculture durable au développement de nouvelles technologies de lutte contre les insectes vecteurs de maladie et les insectes invasifs en milieu urbain et naturel, en passant par le biomimétisme ou la production d’insectes pour l’alimentation animale/humaine.



Historique

L’IRBI actuel est né à Tours en 1961 de la volonté du Pr. Vincent Labeyrie. D’abord Laboratoire de Biologie Animale (1961), puis Laboratoire d’Écologie et de Biocénologie Expérimentale (1969), pour enfin devenir en 1976 Institut de Biocénologie Expérimentale et des Agrosystèmes (IBEAS). L’IRBI est installé depuis 1965 sur le site universitaire de la Faculté de Sciences et Techniques de l’Université de Tours au cœur du parc Grandmont. Associé au CNRS depuis sa création, l’IBEAS y sera rattaché officiellement en 1971 (Équipe de Recherche Associée - ERA CNRS 328) et deviendra l’IRBI en 1997 avec le statut d’Unité Mixte de Recherche CNRS (UMR 6035 puis UMR 7261 en 2012). L’IRBI est aujourd’hui associé à l’Université de Tours (UT) et au Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) par l’inter-

médiaire de l’Institut Écologie et Environnement (INEE). Depuis 2013, l’IRBI fait partie intégrante du Dispositif de Partenariat en Écologie et Environnement (DIPEE) associant des unités de Tours, Poitiers, Chizé, La Rochelle et Bordeaux autour du thème Évolution, Dynamique et Gestion de la Biodiversité. Depuis 2019, l’IRBI co-dirige avec l’Unité de Zoologie Forestière (URZF) d’Ardon le Réseau Thématique de Recherche Entomocentre associant les Universités de Tours et d’Orléans, l’INRAE et le CNRS. Le réseau EntomoCentre a reçu le soutien de la Région Centre-Val de Loire pour fédérer, au niveau régional, laboratoires, universités, institutions, associations et entreprises pour lesquels les insectes sont des objets d’étude majeurs afin d’avancer ensemble vers les solutions de demain.

Positionnement

Éclos il y a 60 ans dans l’esprit d’un chercheur visionnaire, l’IRBI poursuit son évolution et continue de cultiver sa singularité par une approche intégrative, fonctionnelle et évolutive. L’IRBI est sur le plan international un des laboratoires phares de l’entomologie et de la biologie des organismes.

Dans un monde en pleine mutation écologique, l’IRBI a également amorcé depuis quelques années un positionnement plus marqué de ses thématiques

de recherche vers les problématiques sociétales. En développant son réseau de partenaires et une recherche originale et reconnue dans le domaine, par exemple, de la réponse des organismes aux perturbations environnementales (chimiques et thermiques), ou des invasions biologiques, l’IRBI a ainsi intensifié son enracinement à l’interface entre le monde académique et le monde socio-économique.

Résolument tourné vers l’international, l’IRBI ne

cesse d'étendre ses connexions aux quatre coins du globe. L'implantation historiquement forte des recherches tourangelles dans les problématiques du continent africain, symbolisées par les études sur les coléoptères bruchidae et leurs parasitoïdes, se prolonge désormais par des programmes de coopération scientifique et de formation avec des universités et des établissements de recherche en Europe, aux États-Unis, en Amérique Latine et en Asie.

Enfin, depuis sa création, l'unité a toujours eu une autre mission, que les directeurs successifs ont à cœur d'accroître: l'enseignement et l'initiation à la recherche. Une offre de formations de Master à forte attractivité et à forte insertion professionnelle, une formation doctorale européenne en Sciences de l'Insecte (EuroPhd Network in Insect Sciences) ainsi que différents programmes Européens de formation doctorale (Innovative training Networks) contribuent à l'attractivité et à la reconnaissance internationale de l'IRBI qui se traduit par un nombre conséquent de stagiaires, doctorants et post-doctorants. L'IRBI favorise et encourage ainsi les étudiants se destinant à une carrière scientifique par le biais de programmes de

masters et de doctorats couvrant les multiples facettes de la biologie évolutive et intégrative avec comme modèle privilégié les insectes et leurs environnements écologique et économique.

Il propose et participe à :

- un master Écologie Comportementale, Évolution et Biodiversité
- un master Biologie-Agrosciences à finalité professionnelle en productions animales et agroalimentaire
- une formation doctorale Européenne en Sciences de l'Insecte



Leucorrhinie à front blanc Leucorrhinia albifrons découverte en région Centre-Val de Loire en 2017 © E. Sansault/ANEPE Caudalis/IRBI/CNRS/ Université de Tours

Les insectes et les principaux enjeux sociétaux

Les insectes sont au cœur d'enjeux scientifiques et socio-économiques de premier ordre. D'une part, ils sont fournisseurs de services bénéfiques dans les écosystèmes tels que la pollinisation et la protection des cultures. Ils peuvent également être source de bio-inspiration pour l'industrie ou constituer des sources alimentaires innovantes pour faire face à la pression démographique et à la sécurité alimentaire mondiale. Néanmoins, ils sont d'autre part à la base de « dysservices » aux impacts économiques, sanitaires et/ou patrimoniaux importants en tant qu'organismes nuisibles, vecteurs de maladies ou ravageurs.

L'impact des changements globaux a déclenché une 6^e extinction de masse. Comprendre comment les insectes réagissent à ces changements environnementaux est essentiel pour pouvoir préserver le fonctionnement durable des écosystèmes et minimiser la perte de biodiversité (Enjeux environnementaux). Le déclin de 80% des insectes en 30 ans a des conséquences graves sur le fonctionnement des

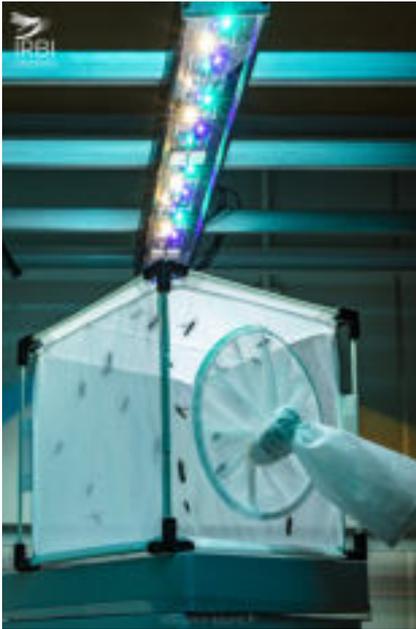
écosystèmes et la survie d'autres organismes emblématiques tels que les oiseaux et les chauves-souris. Comprendre les causes et les conséquences de ce déclin est une priorité pour sauvegarder notre patrimoine naturel (Enjeux patrimoniaux). Une pression démographique croissante combinée à l'épuisement des ressources naturelles nécessite aussi d'optimiser de toute urgence la production alimentaire en proposant de nouvelles stratégies durables de lutte contre les insectes ravageurs et en développant la production d'insectes comme source de nourriture humaine/animale (Enjeux alimentaires). L'ensemble de ces perturbations conduisent également à une augmentation des risques liés aux maladies transmises par les insectes vecteurs (Enjeux sanitaires). Enfin, les insectes s'avèrent être une source de bioinspiration importante afin de concevoir des matériaux et technologies innovantes, moins consommatrice d'énergie, et moins polluante (Enjeux technologiques).

Objectifs scientifiques

Les objectifs scientifiques de l'IRBI s'appuient sur ces différents enjeux et s'articulent autour d'une structuration en trois équipes (IMIP/ÉSOIRE/INOV) et d'une thématique transversale à fort potentiel fondamental et opérationnel. De plus en plus d'acteurs industriels s'intéressent en effet à l'élevage d'insectes comme moyen de biotransformation et comme source d'alimentation et nous sommes témoins de

l'émergence d'une nouvelle filière industrielle. Ce domaine d'intérêt fait face à des problématiques considérables auxquelles seul le monde académique peut apporter des réponses.

Nos objectifs scientifiques se basent sur le décryptage des mécanismes d'interactions dynamiques (des facteurs proximaux aux facteurs ultimes), multi-variés (e.g. mesures de multiples séquences co-



Élevage de Mouche soldat noire (*Hermetia illucens*) © D. Darrault/IRBI – CNRS/Université de Tours

Il s'appuie sur des expertises disciplinaires fortes et une volonté commune de travailler à l'interface entre Fonctionnement, Évolution et Réponse aux perturbations environnementales des insectes. Nos objectifs se déclinent également dans une optique de transfert des données issues de la recherche fondamentale en recherche opérationnelle (aide à la décision) en transposant les résultats acquis sur

dantes/molécules, et de multiples paramètres) et multiples (des gènes aux conséquences sur les communautés biotiques en passant par les médiateurs chimiques impliqués) entre les insectes et leur environnement biotique et abiotique.

des modèles d'intérêt sociétaux, en développant un thème transversal mettant en synergie nos forces et compétences scientifiques avec des questions d'intérêt général et en assurant la diffusion des connaissances vers le grand public et les acteurs du monde socio-économique. Notre action s'inscrit ainsi dans une volonté d'ancrer notre activité de scientifique dans les sciences fondamentales mais également dans la recherche finalisée. Il se base donc sur une recherche impliquée (sensu Pasteur – Stokes 1997, «Pasteur's Quadrant: Basic Science and Technological Innovation») en abordant des questions clés de biologie des organismes, d'écologie et de biologie évolutive, tout en déclinant ces problématiques sur des organismes d'intérêt pour la société. Les impacts finalisés concernent essentiellement l'agriculture durable, les biotechnologies, la conservation du patrimoine naturel, le biomimétisme, l'entomoculture et l'entomophagie, ainsi que la santé au travers de la biologie des insectes vecteurs de maladie.

Comprendre les interactions entre les organismes et les mécanismes sous-jacents se révèle indispensable pour : i) Mieux appréhender le fonctionnement et l'évolution des interactions durables entre les insectes et leur environnement biotique et abiotique, mais également ii) Développer des stratégies de gestion durable des agro-écosystèmes et de leur biodiversité associée dans un contexte où les contraintes sur la production mondiale de nourriture et les menaces sur les services écosystémiques n'ont jamais été aussi grandes.

Structuration

ÉQUIPE IMIP - BIODIVERSITÉ ET FONCTIONNEMENT DES INTERACTIONS MICRO-ORGANISMES / INSECTES / PLANTES

- Comprendre les stratégies parasitaires des insectes et le rôle des virus et bactéries symbiotiques associés
- Caractériser la biodiversité et les réseaux d'interactions autour des insectes par des approches de génomique environnementale



La chenille du sphinx du tabac *Manduca sexta* © E. Sansault/ANEPE Caudalis/IRBI – CNRS/Université de Tours

ÉQUIPE ESORE - ÉVOLUTION SOCIALE ET RÉPONSES À L'ENVIRONNEMENT

- Expliquer l'évolution des comportements sociaux et les transitions depuis la vie solitaire vers la formation de sociétés intégrées
- Déterminer la réponse des insectes aux stress environnementaux et les conséquences sur la diversité de l'entomofaune et les services écosystémiques



Soins maternels chez le perce-oreille *Forficula auricularia* © J. Meunier/IRBI – CNRS/Université de Tours

ÉQUIPE INOV - INTERACTIONS ORGANISMES-ENVIRONNEMENTS

- Comprendre les mécanismes physiques, physiologiques et écologiques d'interaction avec l'environnement à l'échelle de l'individu
- Intégrer ces mécanismes pour mieux prédire la réponse des insectes aux changements globaux



Gerris (« Araignées d'eau ») à la surface de l'eau © T. Steinmann/IRBI – CNRS/Université de Tours

THEMATIQUE TRANSVERSALE - STRATÉGIES ALIMENTAIRES ET SANITAIRES POUR DEMAIN

- Évaluer le potentiel des insectes comme source de nourriture animale et humaine ainsi que leurs capacités d'entomoconversion de la matière organique

au travers de 4 axes :

- stratégies de reproduction
- prévention des risques sanitaires
- optimisation des systèmes d'élevage
- métabolisme, normes et traçabilité

Principaux équipements

Dès sa création, les équipements expérimentaux de l'IRBI font référence en écologie. Soutenu par des programmes d'investissements importants (CPER BIOPATIC, CPER VALOPAT, fonds FEDER) l'IRBI poursuit sa stratégie ambitieuse de développement technologique au service de la biologie des insectes. L'Institut possède ainsi des équipements uniques permettant de travailler dans des conditions expérimentales ultra-contrôlées et du matériel de pointe pour les études comportementales, physiologiques et moléculaires des insectes. L'institut est aussi doté de nombreuses salles d'élevage et d'expé-

rimentation en environnement contrôlé et abrite un insectarium. L'IRBI dispose également de plusieurs plateformes expérimentales dont

- un plateau mutualisé d'écologie chimique
- un plateau mutualisé d'écologie évolutive et de génomique fonctionnelle
- une plateforme d'écologie physique et de métrologie optique
- une plateforme d'écologie comportementale et d'écologie sensorielle
- une plateforme d'écologie fonctionnelle et de biologie thermique

Les insectes et les principaux enjeux sociétaux

Notre action s'appuie sur : 1) La diversité des modèles biologiques élevés et étudiés à l'IRBI (plus de 25 espèces) constituant un potentiel favorable à la réalisation d'analyses comparatives et au positionnement stratégique de l'IRBI en tant que centre d'expertise pour la filière industrielle de production d'insectes à finalité alimentaire ou de biotransformation, objet de notre thématique transversale. 2) La diversité des compétences rassemblées au sein d'une même structure dont certaines sont rares en France et parfois à l'international offrant la possibilité de développer une approche intégrative pluridisciplinaire et originale sur le modèle insecte. 3) La diversité des échelles d'études, conséquence directe de notre diversité scientifique, avec un ancrage particulier sur la biologie de l'organisme garantissant la possibilité de développer une étude globale intégrée des réponses des insectes aux perturbations environ-

nementales tout en cultivant une spécificité sur le plan international.

Les évolutions technologiques nous permettent désormais d'envisager de nouveaux défis dans la compréhension du fonctionnement, de l'évolution et de la réponse aux perturbations environnementales de la biodiversité. Elles nous permettent également d'imaginer de nouvelles stratégies de diffusion des éléments de savoir. Le développement et la maîtrise de ces outils pédagogiques et ces nouvelles capacités analytiques en écologie sont favorisés par une politique ambitieuse de formation et de soutien à l'innovation. La reconnaissance internationale et le positionnement ciblé de l'IRBI sur une approche intégrative pluridisciplinaire ancrée sur la biologie de l'organisme nous permettent de bénéficier de nombreuses collaborations et d'une forte identité scientifique. Ce point est renforcé par une implica-

tion active dans de nombreux réseaux, l'organisation d'évènements scientifiques de premier ordre et la stratégie scientifique de l'Institut pour soutenir la compétitivité et l'excellence. Enfin, la demande sociétale grandissante concernant les problématiques dans lesquelles les insectes sont impliqués et/ou pour lesquelles ils pourraient se révéler une alternative originale et durable constitue une opportunité sur laquelle nous capitalisons pour faire avancer les frontières du savoir tout en proposant des connaissances opérationnelles aux acteurs du monde socio-économique et culturel. La thématique transversale

de l'unité sur les insectes comme source de nourriture animale et humaine et sur leurs capacités de biotransformation des déchets organiques ainsi que les ouvertures vers une recherche impliquée au sein de chaque équipe contribuent ainsi à asseoir notre positionnement comme centre d'expertise sur les thématiques à l'interface entre insectes et sociétés.

Contact : David Giron, Directeur de l'IRBI,
directeur.irbi@univ-tours.fr ;
david.giron@univ-tours.fr

EA6295 - Université de Tours - NanoMédicaments et NanoSondes (NMNS)



EA 6295 NMNS
NanoMédicaments
et NanoSondes

NMNS (<https://nmns.univ-tours.fr/>) a été la première équipe de l'Université de Tours à développer la recherche en nanomédecine. En 2004, le projet émergent intitulé « Focalisation magnétique d'agents anticancéreux » a réuni pour la première fois les enseignants-chercheurs des facultés de Pharmacie et de Médecine intéressés par le concept d'utilisation de nanoparticules

d'oxydes de fer superparamagnétiques pour la vectorisation d'agents de chimiothérapie. Depuis, l'équipe a conçu et développé de multiples systèmes nanoparticulaires biocompatibles, de nature et composition variée, pouvant servir soit de nanomédicaments (vecteurs d'actifs thérapeutiques) ou de produits dermato-cosmétiques (lipolytiques, régulateurs de la pigmentation, antioxydants), soit de nanosondes (agents d'imagerie, substrats exaltants). L'axe de recherche 'Nanomédecine et Cosmétologie' est renforcé par l'axe complémentaire 'Sciences bio-analytiques et stratégies diagnostiques' regroupant notre expertise en méthodologies d'analyse de molécules, de particules et d'échantillons biologiques et s'appuyant sur le plateau instrumental propre. La labellisation de notre équipe en tant qu'unité indépendante EA 6295 (en 2012, renouvelée en 2018) a grandement favorisé son développement, balisé par de nombreux projets de recherche, de thèses soutenues, de publications internationales et de conférences invitées témoignant de sa notoriété scientifique grandissante. Depuis 2020, l'unité fait partie du LabEx MABImprove et intensifie ses activités de recherche dans le cadre de projets sur les biomédicaments (anticorps thérapeutiques, leurs fragments et les ADC (anticorps armés d'une drogue de chimiothérapie ou Antibody-Drug Conjugates, en anglais)). L'autre évolution récente est le rapprochement avec les cliniciens du CHRU de Tours et la synergie grandissante avec les industriels des secteurs cosmétique et biopharmaceutique.



Multidisciplinaire, l'EA 6295 NMNS regroupe aujourd'hui un large spectre d'expertises, allant de la synthèse organique et inorganique jusqu'à l'évaluation biologique *in vitro* et *in vivo*, en passant par la formulation et la caractérisation physico-chimique. L'EA 6295 NMNS est actuellement constituée de 8 enseignants-chercheurs (dont 7 HDR), 3 personnels techniques impliqués dans la recherche à temps partiel et 9 doctorants parmi lesquels 3 sont encadrés

en co-tutelle avec l'Italie (Université de Naples Federico II) ou le Soudan (University of Gezira). Selon les années, nous recrutons de 1 à 4 post-doctorants et/ou ingénieurs d'étude contractuels et de 3 à 6 stagiaires M2.

L'unité mène des travaux de recherche sur **deux axes complémentaires**, chacun s'articulant autour de deux thématiques respectives. Pour l'**axe I 'Nanomédecine et Cosmétologie'**, les deux thématiques

concernent respectivement (i) les nanovecteurs injectables immunociblés d'agents anticancéreux (principalement siRNA) et (ii) les systèmes d'encapsulation et la formulation innovante pour la cosmétologie et la dermatologie. Quant à l'**axe II 'Sciences bioanalytiques et stratégies diagnostiques'**, il se compose de deux thématiques : (i) méthodologies bio-analytiques à base des techniques de spectroscopies optiques moléculaires (fluorescence, IR, Raman conventionnel et exalté de surface) couplées au traitement de données par statistiques multivariées

et aux techniques séparatives (UHPLC, CE) et (ii) nanosondes théranostiques pour les imageries multimodales (magnétique, optique, opto-acoustique) ou nanosondes pour le traitement pré-analytique des échantillons cliniques.

La production de l'unité au cours des 5 dernières années compte 68 publications internationales dans des revues à comité de lecture, avec un impact factor moyen supérieur à 4. Afin d'illustrer ces activités et thématiques, deux volets de recherche avec des exemples récents sont décrits plus bas.

Nanovecteurs immunociblés d'acides nucléiques pour le diagnostic et/ou la thérapie des cancers

Cet axe de recherche est dédié au développement de nanomédecines (NM) immunociblées capables de délivrer des acides nucléiques pour la thérapie des cancers. Nous utilisons les NM pour délivrer des petits ARN interférents ou siRNA aux cellules tumorales afin de réguler à la baisse des oncoprotéines impliquées dans la chimiorésistance de ce type de cellule. Ces NM se composent de nanovecteurs (NV) ciblés sur lesquels sont complexés de manière électrostatique des siRNA et des polymères cationiques. Les NV comportent un cœur d'oxyde de fer superparamagnétique (SPION) sur lequel est greffé un fluorochrome proche-infrarouge (Dylight™680)

(Figure 1a). Ces NV présentent l'avantage d'être visualisables *in vivo*, en IRM (propriétés magnétiques des SPIONs) et en fluorescence proche infra-rouge (fluorochrome PIR). Cette propriété d'agent d'imagerie est très intéressante car elle va nous permettre de suivre le devenir de ce traitement par imagerie chez la souris, ce qui est rarement le cas des différents vecteurs de siRNA proposés actuellement. Les NV sont ensuite recouverts d'une couche de polymères de type PEG5000 permettant d'une part d'assurer la stabilité colloïdale des nanoparticules et d'autre part de servir de lien chimique pour le greffage de ligands biologiques.

- Développement de nanovecteurs immunociblés anti-EGFR et anti-HER2 - (Nguyen et al, 2020, Bruniaux et al, 2019)

La surface des NV peut être fonctionnalisée par des fragments d'anticorps de type scFv anti-EGFR (NV-scFv) pour le ciblage actif des cellules tumorales surexprimant ce récepteur. La production des scFv est mise au point par l'équipe BioMAP, INRA 1282, à Tours (Dr N. Aubrey). Afin de contrôler l'orientation du fragment greffé et de conserver sa capacité de ciblage, une stratégie de greffage régio-sélectif a été développée en modifiant la séquence des fragments anti-EGFR par l'introduction d'une cystéine sur un peptide drapeau. Cette cystéine réagit ensuite avec le maléimide porté par les polymères de type PEG5000 qui habillent les nanoparticules d'oxyde de fer. Un dosage Bradford nous permet de déterminer la quantité de scFv greffé en surface des nanovecteurs ciblés. Cette quantité peut varier de 9 à 13 scFv/NV selon les protocoles utilisés. Après greffage, la fonctionnalité du fragment est conservée et l'internalisation cellulaire est augmentée pour les NV-scFv comparé aux NV sans agent de ciblage. La furtivité des NV a été optimisée en augmentant la quantité de polymères en surface, en passant de 236 ± 3 à 873 ± 4 PEGs/NV. Cette furtivité a été confirmée biologiquement par le test d'activation du complément (test CH50). L'internalisation des NV-scFv dans

les cellules MDA-MB-231 de cancer du sein triple négatif (CSTN), est doublée comparée aux vecteurs

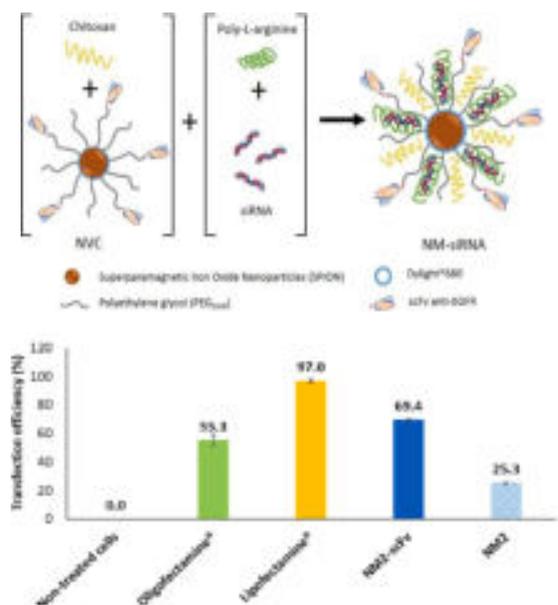


Figure 1 : (haut) Composition schématique des nanomédecines ciblées de siRNA (NM-scFv). (bas) Efficacité de transfection des NM non ciblées, NM-scFv et agents commerciaux (Oligofectamine™ et Lipofectamine™).

non-ciblés confirmant le ciblage actif des cellules tumorales.

Afin d'obtenir des nanomédecines ciblées de siRNA (NM-scFv, Figure 1a), on charge l'enveloppe polymérique (PEG) de ces nanovecteurs ciblés avec des siRNA sous forme de polyplexes (complexe polyanion-polycation) préformulés avec deux molécules cationiques, la poly-L-arginine (PLR) et le chitosan. La présence de ces polycations est capitale, puisque la PLR permet la complexation efficace des siRNA dans les NV-scFv et le chitosan favorise l'échappement endosomal des siRNA une fois que les NM-scFv se trouvent internalisés. La taille des NM-scFv est contrôlée et proche de 100 nm.

Notre équipe utilise l'approche des plans d'expériences pour optimiser la composition de nos nanomédecines. Les plans d'expériences sont une organisation raisonnée d'expériences parfaitement planifiées permettant d'obtenir des informations fiables et précises à moindre coût en faisant varier plusieurs facteurs simultanément. En fonction du nombre d'expériences et du plan choisi, il est possible ainsi d'estimer et de comparer les effets des paramètres qui agissent sur le système et de modéliser précisément le comportement du système. Par rapport à une approche classique qui fait varier un seul facteur à la fois, cette approche permet d'obtenir plus d'informations (détection d'interactions entre les facteurs, possibilité de prédire la réponse en fonction des niveaux des facteurs) en réduisant le

nombre d'expériences. Dans le cas des NM-scFv, le rapport de charge entre les polymères cationiques et les siRNA a été ainsi optimisé en se basant sur les capacités de protection des siRNA (électrophorèse sur gel d'agarose) et de transfection des siRNA anti-GFP (cytométrie en flux). De plus, il a été montré que le choix des rapports de charges a une influence significative sur le taux de transfection pour les deux polymères et qu'il existe une interaction entre les deux paramètres. Pour les meilleurs rapports, l'efficacité de transfection des siRNA complexés aux NM-scFv est de 69,4% contre 25,3% pour les NM non ciblées (Figure 1b). Ces résultats montrent une bonne efficacité de transfection de nos NM-scFv et l'intérêt du ciblage de l'EGFR pour la délivrance ciblée de siRNA dans le contexte du CSTN (Nguyen *et al.*, 2020, CGO Emergence 2019, projet NANOTIF).

Dans le cas des cancers mammaires HER2+, des NV-scFv qui portent en surface un fragment scFv dérivé du Trastuzumab pour cibler le récepteur HER2 ont également été développés (Alric *et al.*, 2016, Alric *et al.*, 2018, APR IR Région Centre, Projet NCIS 2014, Alric *et al.* (2016) RSC Adv. 6, 37099, Alric *et al.* (2018) J. Nanobiotechnol.). Associés avec un siRNA dirigé contre la survivine, ces NM-scFv permettent d'inhiber l'expression de la protéine anti-apoptotique survivine d'environ 90% dans des cellules de cancer du sein HER2+ et de 70% dans des cellules qui ne sur-expriment pas ce récepteur (Bruniaux *et al.*, 2019, ARC_INCa_LNCC_7636).

- Développement de nanovecteurs fonctionnalisés avec des CPP -

(Ben Djemaa *et al.*, 2018 et Ben Djemaa *et al.*, 2019)

De plus, d'autres NV sont développés au sein de l'équipe. Ces NV portent à leur surface des peptides membranotropes (CPP ; cell penetrating peptide) afin de potentialiser leur entrée dans les cellules cancéreuses (Perillo *et al.* (2017) J. of Colloid and Interface Science 499, 209-17). Ces NV-CPP ont également été utilisés pour vectoriser des siRNA à l'aide des polymères cationiques PLR et chitosan et leur composition a été également optimisée à l'aide de plans d'expérience. Ces nanomédecines (NM-CPP) présentent une taille de 175 nm environ et une charge très légèrement positive (Ben Djemaa *et al.*, 2018). Les résultats obtenus par imagerie en flux montrent une entrée rapide des NM-CPP dans les cellules de CSTN (MDA-MB-231), préférentiellement par une voie d'endo-

cytose (Ben Djemaa *et al.*, 2019, Projet EVASION et INTERACTION, Ligue contre le cancer). La présence du CPP en surface augmente la quantité de NM-CPP entrant dans la cellule d'environ 2,5 fois après 4 h de contact. Nous avons confirmé par microscopie à illumination structurée (SIM) et par imagerie en flux, la capacité des siRNA vectorisés à échapper les endosomes (Figure 2), alors que les NV-CPP poursuivent leur trafic des endosomes vers les lysosomes. De plus, nous avons démontré que la présence du CPP à la surface des NM-CPP augmentait l'échappement endosomal des siRNA nanovectorisés. La prochaine étape sera d'utiliser un guidage magnétique pour cibler les cellules CSTN et d'y associer une chimiothérapie pour potentialiser l'action anticancéreuse des NM-CPP.

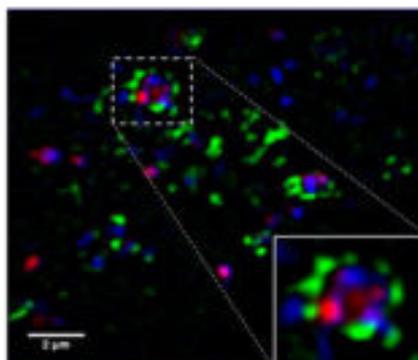


Figure 2 : Image d'une cellule MDA-MB-231 par Microscopie à illumination structurée (SIM) illustrant l'échappement endosomal des siRNA. Les cellules ont été incubées avec des CS-MSN (rouge) aux siRNA-Atto390 (bleu) et un AC spécifique des endosomes anti-EEA-1-AF488 (vert).

De la formulation de produits dermocosmétiques aux tests biologiques sur peau humaine

L'objectif majeur des industriels pharmaceutiques ou cosmétiques développant des produits à usage cutané est d'améliorer leur efficacité tout en évitant les effets indésirables et sans léser de manière durable la barrière cutanée. Les travaux de NMNS répondent à cet objectif à trois niveaux : (i) la préparation de vecteurs qui favorisent l'accumulation de l'actif au niveau de sa cible biologique dans la peau (ii) l'intégration de ces vecteurs dans des formules adaptées à l'application cutanée et le développement de méthodes analytiques de caractérisation adaptées à ces

produits nanocomposites (iii) le développement de méthodes analytiques permettant de démontrer que la pénétration cutanée est plus importante et que la fonction barrière est restaurée. Ces méthodes permettent en parallèle une meilleure compréhension des mécanismes de diffusion et d'action des actifs cosmétiques vectorisés pour une formulation intelligente. Ces approches de formulation et de méthodes d'analyse sont présentées ci-dessous au travers de trois exemples de travaux récemment publiés.

- Développement de nanovecteurs stimuli-sensibles d'actifs cosmétiques (Van Gheluve et al, 2020) - (Van Gheluve et al, 2020)

La tendance actuelle en formulation cosmétique est la personnalisation du produit. Cette notion regroupe des produits dont le consommateur influence la composition ou pour lesquels il est acteur de la libération des actifs. Les industriels du domaine cosmétique s'intéressent donc fortement aux polymères stimuli-sensibles, qui changent de conformation suivant l'application d'un stimulus interne ou externe (température, lumière, pH, potentiel redox), entraînant la libération des actifs. NMNS a développé, dans le cadre du projet ARD 2020 Cosmétosciences MISTIC, des nanosystèmes polymères stimuli-sensibles qui libèrent rapidement leur contenu en molécules actives lorsque le potentiel réducteur de la peau augmente. L'intérêt est d'associer les propriétés des nanovecteurs (pénétration cutanée plus importante, protection de l'actif au sein d'une formule) à une libération contrôlée par la biologie du consommateur. Ils sont basés sur l'utilisation d'un polymère diblock, le PLA-PEG, agréé par les autorités compétentes pour un usage cosmétique, dans lequel une liaison lysée en présence d'espèces biologiques réductrices a été introduite. Ces substances sont synthétisées par la peau lors de certaines agressions externes ou dans certaines pathologies cutanées. C'est donc la peau du consommateur qui envoie le signal de libération de l'actif à partir du nanoréservoir. Nous avons développé une méthode de

synthèse originale en trois étapes afin d'obtenir un mélange de deux polymères complémentaires permettant la libération contrôlée des molécules actives encapsulées. Cette voie de synthèse limite les étapes coûteuses et chronophages de purification et de caractérisation intermédiaires, pour une industrialisation plus facile. La libération de l'actif encapsulé dans les nanosystèmes issus de ce mélange polymère est accélérée en milieu réducteur (Figure 3). Nous

étudions actuellement l'impact de la longueur des chaînes et du rapport molaire entre les deux polymères sur l'efficacité d'encapsulation et la cinétique de libération des actifs. Une évaluation biologique est également en cours afin de déterminer si la sensibilité au stimulus est toujours efficace au sein du tissu. Il est nécessaire pour cela de choisir un modèle de peau reproduisant le métabolisme cutané (peau reconstruite ou peau en survie) ou des modèles pathologiques et des systèmes spécifiques simulant l'agression de la peau. Les premiers travaux ont concerné l'encapsulation d'actifs cosmétiques mais ces nanosystèmes peuvent présenter

un intérêt dans plusieurs pathologies cutanées dans lesquelles le potentiel redox est altéré, notamment dans certains cancers de la peau où la concentration en espèces réductrices intracellulaire peut être jusqu'à 1000 fois supérieure à la normale.

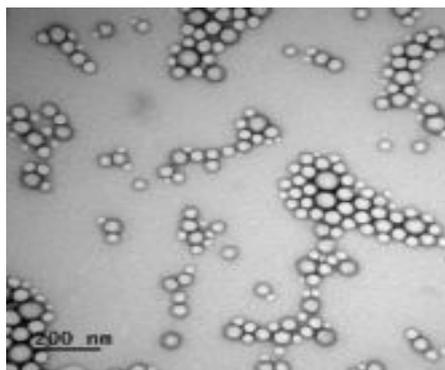
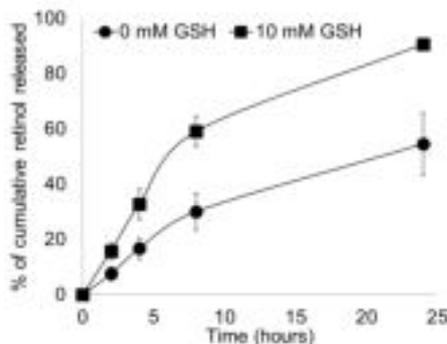


Figure 3 : Cinétique de libération *in vitro* du rétinol encapsulé dans les nanosystèmes sensibles au potentiel redox en présence et en l'absence de stimulus (glutathion) et image TEM.

- Contrôle physico-chimique des formules cosmétiques complexes : Quantification des actifs cosmétiques par spectroscopie vibrationnelle - (Miloudi et al., 2018)

Les évolutions récentes en formulation cosmétique ont conduit à un nombre croissant de formes vectorisées ou encapsulées d'ingrédients cosmétiques. Ces stratégies permettent une stabilité accrue de l'actif cosmétique, une meilleure sensorialité, une libération contrôlée ou une meilleure pénétration de l'actif dans la peau. Ces nouveaux produits consistent en une formule cosmétique complexe composée de nombreux ingrédients, fonctionnels ou sensoriels enrichis en plus de micro ou nanosystèmes, qui sont eux-mêmes des structures multi-ingrédients.

Le contrôle qualité analytique dans ces échantillons complexes au moyen de techniques de référence comme la chromatographie liquide peut être fastidieux et chronophage à cause de la combinaison d'étapes préanalytiques (extraction, dilution), augmentant également les risques d'une perte supplémentaire de précision. De plus, la quantité de déchets chimiques générés par ces méthodes est en contradiction avec les préoccupations actuelles de l'industrie cosmétique qui lutte pour des pratiques durables. Ainsi, des méthodes alternatives rentables et respectueuses de l'environnement sont nécessaires.

NMNS possède une expertise reconnue dans les techniques de spectroscopies vibrationnelles (infrarouge à transformée de Fourier et spectroscopie de diffusion Raman) en couplage avec des approches statistiques de traitement des données (méthodes chimiométriques). Les travaux récents portent sur la mise en place de protocoles analytiques non-destructifs, sans marquage et sans préparation des échantillons, pour caractériser et quantifier les espèces chimiques présentes dans les produits cos-

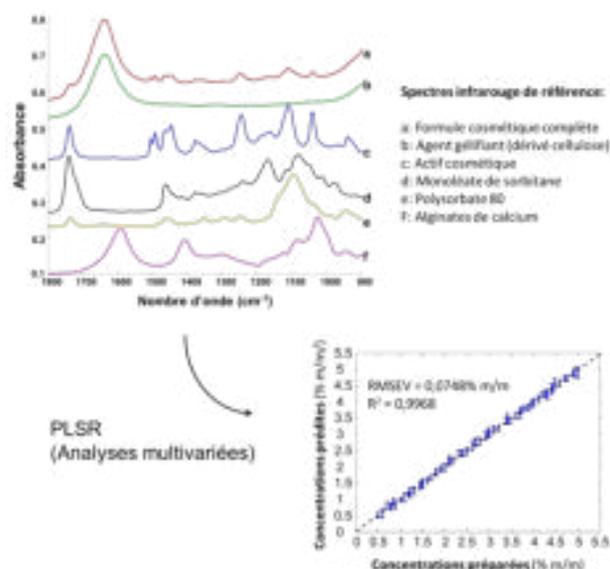


Figure 4 : Spectres de référence pour les ingrédients retrouvés dans le produit cosmétique analysé et régression PLS obtenue pour la quantification de l'actif cosmétique.

métiques (Projet ARD Cosmétosciences COSMICC 2014-2018 & MISTIC 2018-2020). Les protocoles de traitement des données spectrales par des méthodes multivariées (exemple : PLSR) qui sont développées permettent d'extraire une information spectrale spécifique aux actifs à partir des bases de données enregistrées pour construire des modèles prédictifs robustes (Figure 4). Ces avancées sur l'application des techniques vibrationnelles pour les analyses quantitatives laissent entrevoir le potentiel des techniques de spectroscopies optiques moléculaires pour un transfert industriel, pour le contrôle de produits finis ou le suivi en ligne des procédés industriels.

- Imagerie Raman appliquée à l'étude de la pénétration d'actifs dans la peau - (Stella et al, 2020)

Les tests d'efficacité des cosmétiques réalisés sur des biopsies cutanées (*ex vivo*) ou sur peaux reconstruites (*in vitro*) sont considérés comme les plus représentatifs de l'activité *in vivo*. Notamment, la détermination du profil de pénétration d'un actif en solution ou intégré à une formule, permet de déterminer s'il atteint sa cible tissulaire ou cellulaire. Ces profils peuvent être établis par dosage de l'actif dans les différentes couches de la peau préalablement isolées par exemple par tape stripping. Cependant cette méthode mécanique « d'arrachage successif » entraîne des imprécisions considérables dans les profondeurs de pénétrations mesurées. L'imagerie par fluorescence sur des coupes transversales reste une alternative très prisée qui requiert néanmoins

le recours à des fluorochromes qui ne représentent pas de manière fidèle la pénétration des actifs. Les besoins actuels formulés par les industriels de la cosmétique et les prestataires de service du test concernent des méthodes rapides, économiques, permettant une présentation visuelle des résultats. NMNS développe l'imagerie spectrale Raman (ISR) comme outil d'objectivation. L'ISR, qui se base sur la diffusion inélastique de la lumière au niveau de l'échantillon, permet de délivrer des cartographies chimiques à partir de coupes tissulaires de manière non destructive et sans aucune préparation particulière (coloration histologique, immunomarquage, etc). Ainsi, la force et l'originalité de la technique résident dans la richesse de l'information collectée.

Elle renseigne sur la distribution des espèces moléculaires au sein du tissu afin de dresser des cinétiques de pénétration d'actifs cosmétiques (profondeur et vitesse de diffusion) mais permet également d'apprécier l'homogénéité de leur distribution dans le tissu en mettant en évidence d'éventuelles zones d'accumulation (projet BIOACTIS, ARD-2020 Cosmétoscience 2018-2019 ; projet UFO APR-IR 2020). Des méthodes mathématiques de « démelange » des signatures spectrales (MCR-ALS) permettent de séparer les signaux des constituants de la peau de ceux des actifs cosmétiques pour reconstruire des images en fausses couleurs (projet APR-IR 2017 MISTIC-O en collaboration avec l'équipe INSERM iBRAIN 1253). Ainsi la distribution de l'actif dans la peau peut être visualisée à l'échelle micrométrique (Figure 5). De plus, les profils de pénétration correspondants peuvent être extraits pour mieux apprécier les cinétiques de diffusion.

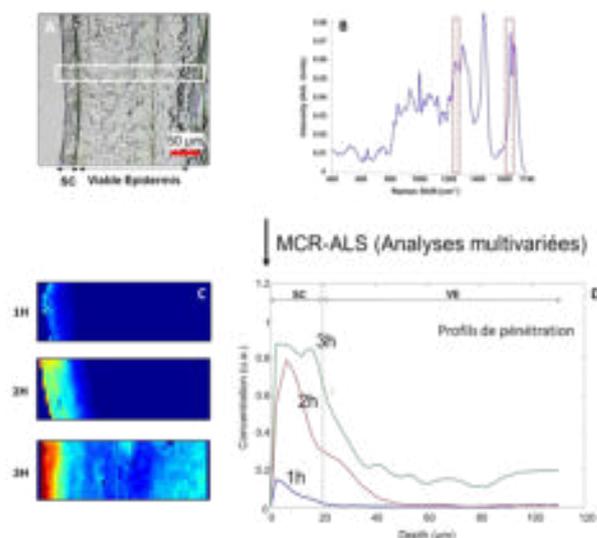


Figure 5 : Imagerie Raman appliquée à l'étude de pénétration d'un actif cosmétique sur coupes tissulaires A : Sélection de la zone d'intérêt sur l'image visible, B : Exemple de spectre Raman de la peau exposée à l'actif (bandes de l'actif encadrées en rouge), C : Cartographies de distribution de l'actif obtenues par MCR-ALS et D : Profils de pénétration extraits à partir des images.

Références bibliographiques

- Alric *et al.* (2016) *RSC Adv.* 6:37099-37109
- Alric *et al.* (2018) *J. Nanobiotechnology.*
- Ben Djemaa *et al.* (2018) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 131:99 – 108.
- Ben Djemaa *et al.* (2019) *Biomacromolecules* 20(8):3076–3086.
- Bruniaux *et al.* (2019) *Int. J. Pharm.* 569:118572.
- Miloudi *et al.* (2018) *Analyst* 143(10): 2377-2389
- Nguyen *et al.* (2020) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 157:74–84.
- Perillo *et al.* (2017) *J. Coll. Int. Sci.* 499:209-217.
- Stella *et al.* (2020) *J. Biophotonics* 13:e202000136.
- L. Van Gheluwe *et al.* (2020) *Polymers* 12, 2350.



Contacts : Igor Chourpa, directeur de NMNS – igor.chourpa@univ-tours.fr
 Franck Bonnier, correspondant recherche internationale de NMNS – franck.bonnier@univ-tours.fr

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

La loi n° 2015-991 du 7 août 2015, également connue comme la Loi NOTRe (Nouvelle Organisation Territoriale de la République) fait partie de l'acte III de la décentralisation et vise notamment à renforcer les compétences des Régions et des établissements publics de coopération intercommunale (EPCI).

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

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



Une présentation générale des outils et des acteurs du développement en région Centre-Val de Loire a été faite par Catherine Dagorn-Scaviner dans la lettre n°72 de Juin 2020. A la suite de cette introduction, une présentation du cluster pharmaceutique Polepharama par Denis Marchand (Chargé de projets Innovation Biomédicaments à Polepharma), de l'Agence régionale Dev'Up par Lucie Chamaret et du pôle de compétitivité Atlanpole Biotherapies par Fabienne Suquet ont initié cette série d'articles dans les lettres n°72 et 73. Cette série d'articles se poursuit donc dans la lettre n°74 avec la présentation du pôle de compétitivité Vegepolys Valley.

Vegepolys Valley, accompagner les acteurs des filières du végétal

1. Une fusion de pôles de compétitivité du végétal



Le 27 juin 2019, VEGEPOLYS et CÉRÉALES VALLÉE-NUTRAVITA ont fusionné comme proposé dans leur candidature en 2018 à la "Phase IV" des pôles de compétitivité engagé par l'État. Cette fusion a donné naissance à VEGEPOLYS VALLEY, un nouveau pôle doté d'une ambition internationale et d'une dimension nationale. **Séverine Darsonville**, agricultrice implantée dans le Puy-de-Dôme et ad-

ministratrice Limagrain qui suit de près la R&D, en a été élue présidente.

VEGEPOLYS VALLEY s'étend désormais sur 4 régions : Auvergne-Rhône-Alpes, Bretagne, Centre-Val de Loire et Pays de la Loire. Depuis son siège angevin et les 6 autres sites, le pôle mobilise 28 collaborateurs pour **plus de 500 adhérents sur toute la chaîne de valeur du végétal, de la génétique aux usages**. Les membres innovent pour le végétal, sur le végétal et par le végétal. Ce réseau public-privé, pluri-filières, pluri-métiers, réunit toutes les expertises de l'amont à l'aval en passant par la production : entreprises (80 % de PME), centres de recherche et de formation, syndicats et organismes professionnels et des chambres consulaires.

● **SIÈGE SOCIAL ET AGENCE :**
ANGERS

● **UN ETABLISSEMENT ET AGENCE**
CLERMONT-FERRAND

● **ANTENNES :**
SAINT-POL-DE-LÉON
ORLEANS

● **BUREAUX :**
LYON
RENNES
NANTES



Quelques chiffres clés :

+ 750 projets labellisés
+ de 2,2 milliards d'euros de montant de projets
+ de 500 adhérents

Face aux enjeux environnementaux, économiques et sociétaux, VEGEPOLYS VALLEY a pour ambition de mettre au point des agricultures plus compétitives, plus qualitatives, respectueuses de l'environnement et de la santé. Ainsi, le **pôle stimule et accompagne la co-conception des innovations de l'amont à l'aval**. L'innovation se décline principalement en 7 axes :

3 axes pour la production végétale :

- **Innovation variétale et performance des semences et plants**

Créer des variétés bas-intrants et répondant aux attentes de l'utilisateur et du consommateur, en s'appuyant sur des outils de génomique, de phénotypage haut débit haute précision et de gestion des données pour accélérer leurs obtentions.

- **Santé du végétal**

Assurer la bonne santé des cultures et des récoltes via l'optimisation de la nutrition des plantes et des stratégies de lutte préventive et curative contre les ennemis des cultures et des récoltes, en faisant appel aux différents leviers : biologique, agronomique, technologique.

- **Nouvelles technologies et pratiques pour les systèmes de production**

Développer des briques technologiques et outils viables (coût, énergie, performances, acceptabilité sociale, interopérabilité, etc.) permettant de consolider les décisions et de faciliter les actions de l'utilisateur dans ses opérations de culture, récolte et post-récolte.

• 4 axes pour le développement des usages du végétal :

- **Végétal pour l'alimentation humaine et animale**

Valoriser les productions végétales pour alimenter l'homme et l'animal en assurant la disponibilité de l'aliment, son acceptabilité, ses qualités sanitaires, organoleptiques et nutritionnelles.

- **Nutrition prévention Santé, Bien-être**

Développer des solutions nutritionnelles, prévention santé, bien-être pour l'homme et l'animal à base de végétaux et proposer une validation scientifique de l'activité biologique du végétal.

- **Agromatériaux et Biotransformation**

Assurer la valorisation des productions végétales par la bioéconomie, la valorisation des coproduits végétaux dans des applications autres qu'alimentaires.

- **Végétal Urbain**

Concevoir des systèmes de production agricoles et d'aménagements végétalisés adaptés au milieu urbain, répondant à la fois aux objectifs économiques, et au bien-être et cadre de vie des urbains

2. Une offre de services pour répondre aux besoins de ses acteurs

Le pôle est structuré en 4 grands domaines d'accompagnement :

Projets d'innovation

- Émergence de projets (rendez-vous individuels, ateliers d'émergence ouverts ou fermés, groupes de réflexion...)
- Accompagnement au montage de tous projets innovants
- Un parcours vers les financements européens
- Labellisation et soutien de projets
- Suivi de la réalisation et valorisation des résultats des projets accompagnés
- Montage et animation de projets de production de connaissances pour déverrouiller des problématiques collectives dans le secteur du végétal (service précompétitif avec financement des régions Bretagne et Pays de la Loire)

Développement des entreprises et des filières

- Intelligence économique : veille, étude de marché, prospective
- Approche consommateur : conception, prototype, tests

- Performance de l'entreprise : RSE, Lean management, stratégie globale, financement privé
- Développement des compétences : offre/demande de formation et emploi (commission emploi-formation)

Réseau et communication

- Mises en relation : business, partenariat, R&D
- Animations : journées thématiques, conférences, colloques, webinaires
- Promotion et valorisation des innovations et des acteurs
- Rayonnement et attractivité des territoires

International

- Projets européens d'innovation et d'interclustering
- Accompagnement sur les marchés : missions, salons, VIE...
- Développement des réseaux internationaux : Plant InterCluster, Platform S3
- Voir la carte interactive de missions passées à l'International : <https://www.vegepolys-valley.eu/en/international-actions/>

3. Une antenne historique en Centre-Val de Loire

L'antenne régionale a été créée en 2011 à la demande des professionnels agricoles, de la Chambre Régionale d'Agriculture, du Crédit Agricole Centre-Loire et du Conseil régional. Elle compte actuellement plus de 70 adhérents et bénéficie du soutien financier du Conseil Régional Centre-Val de Loire. Afin d'être au plus proche de son territoire et de faciliter les échanges entre les différentes parties prenantes du réseau, l'antenne possède un comité d'orientation propre composé de représentants professionnels, académiques et institutionnels.

Les actions de l'antenne sont inscrites dans les plans de développement de la région. Elle est ainsi impliquée dans les stratégies de filières du Centre-Val de Loire (CAP filières - <http://www.cap-filieres.fr>), pour sensibiliser et mener des actions autour de l'innovation. L'antenne est aussi impliquée aux côtés des acteurs académiques de la région notamment via les RTR et ARD, et porte une action dans la COP régionale sur la question de la Formation-Recherche en Agrobiosciences.

L'antenne Centre-Val de Loire est composée d'un responsable partagé avec l'antenne Auvergne-Rhône-Alpes, d'un chargé de mission et d'une assistante dédiés à la région et basés à Orléans et de la contribution des services basés à Angers et Clermont-Ferrand.

Quelques projets récents accompagnés en Centre-Val de Loire :

- **AGROGNON** – Mettre en place l'agroécologie en production d'alliacées en région Centre Val de Loire pour répondre aux enjeux des agriculteurs et de la filière (Projet PEI - 2020-2023)
Groupe opérationnel : Coop BCO, Axérial, Coop CRISTAL UNION, PADV : pour une agriculture du Vivant, Coop U ENSEIGNE, Association Hommes et Territoires, Chambre d'Agriculture du Loiret, ESA Angers, SEP SAVELORGES, Earl de la Renardière, David Mercier, Damien Jamet, Earl Morisseau, Earl Du MOULIN BRULE, GAEC BEULIN MERCIER, Earl DU CHENET, Earl DE MONTJUFROY
- **Allé'Fraise** – Développement de l'allélopathie pour la transition agroécologique de la production de fraise en Centre-Val de Loire (Projet APR IR - 2020-2023)
Groupe opérationnel : CETU Innophyt, IRBI, Ferme des Arches, Coop BCO, Chambre d'agriculture 41, Cadran de Sologne

- **CAP VERT** - Intégration de nouvelles technologies pour la production de salades éco-efficientes pour la 4ème gamme – Vers l'aéroponie mobile (semi)fermée (Projet individuel FEDER – 2019-2022)
Porteur : LES CRUDETTEs
- **EVOLU** - Extraction Verte Originale en phase liquide par Ultrasons de hautes fréquences (projet lauréat du Concours Innovation du PIA en 2018)
Porteur : GENIALIS
- **MATBIO** - Impact des micro-organismes sur le comportement des MATériaux BIOSourcés pour le bâtiment durable (Projet APR IR - 2020-2023)
Groupe opérationnel : LaMé, LBLGC, CBM, CETRAHE, BV21, GDA Loches-Montrésor, CentreScience, EnviroBat Centre
- **ProBioSec** – Production de Biostimulants pour la tolérance des plantes à la Sécheresse (Projet APR IR - 2020-2023)
Groupe opérationnel : LBLGC, ICOA, CDHRC, IFV, CAAHMRO, ARBOCENTRE, VinOpôle Centre-Val de Loire

4. Focus sur un projet « Nutrition prévention Santé, Bien-être »

Projet OAT GAM - Filière d'excellence Auvergnate sur les beta-glucanes d'avoine

Appel à projet : Fond Régional Innovation Auvergne
2013 -2016

Budget : 930k €

Consortium : CELNAT ; HERBAL T ; IPC CLERMONT ; VETAGRO SUP

Contexte :

L'intérêt majeur de l'avoine réside en ses vertus santé exceptionnelles dues à ses fameuses fibres solubles, les bêta-glucanes. Leurs actions de régulation du cholestérol sanguin et de la glycémie ont été scientifiquement prouvées et bénéficient d'allégations réglementaires établies. Pour prétendre aux effets santé et allégations, une consommation quotidienne de 3 g de bêta-glucanes est nécessaire. Or, seul le son d'avoine est suffisamment riche pour conférer la dose active, ce qui limite les applications pour bénéficier de la portée santé de cette céréale.

Objectifs :

Le projet OAT GAM vise à étendre les bénéfices santé de l'avoine à une large variété d'applications et de produits alimentaires. Pour atteindre cet objectif, il est nécessaire de développer un extrait concentré en bêta-glucanes, standardisé et d'efficacité objectivée. Chaque étape de la chaîne de production sera optimisée et le développement de méthodes analytiques permettra la caractérisation des produits. Les partenaires envisagent des applications notamment sur les marchés des produits céréaliers, des ingrédients et des compléments alimentaires.

Soutiens financiers :

Conseil Régional Auvergne, FEDER Auvergne, Bpifrance



Aurélien LEPENNETIER

Responsable Agence Centre-Val de Loire – Auvergnés-Rhône-Alpes

aurelien.lepennetier@vegepolys-valley.eu

Projets ARD CVL 2020-2023

Depuis 2014, la Région Centre-Val de Loire s'est résolument inscrite dans une politique de spécialisation qui lui permet de mettre en avant et de renforcer ses compétences et ses points forts spécifiques en termes de recherche et de développement. L'objectif est de construire de nouvelles réponses aux grands enjeux du développement socio-économique et de l'urgence climatique et environnementale, au bénéfice des citoyens, des entreprises et des territoires. C'est le choix fait à travers le dispositif Ambition Recherche Développement (ARD) 2020. La Région s'appuie ainsi sur la politique de cohésion européenne, qui soutient le renforcement des capacités de recherche et d'innovation des régions à travers le concept de spécialisation intelligente : l'Union Européenne demande aux Régions de faire des choix argumentés et de concentrer leurs efforts en matière de recherche et d'innovation sur des secteurs ciblés, dans lesquels la Région concernée disposera d'un avantage comparatif lui permettant d'atteindre le niveau d'excellence suffisant pour devenir compétitive au niveau mondial. D'où la définition de ces Domaines Potentiels de Spécialisation (DPS) qui sont inscrits dans la Stratégie Régionale de l'Innovation (SRI) : Biotechnologie et services appliqués à la santé (DPS-2) et à la cosmétique (DSP-3).



Les résultats obtenus par les programmes ARD 2020 sur la période 2013-2020 ont démontré qu'une remarquable dynamique scientifique s'était mise en place. En s'appuyant sur des collaborations et des cofinancements public-privé, ces programmes ont contribué à l'impact socio-économique et environnemental des Domaines Potentiels de Spécialisation qui leur sont associés. Nous avons encore plus besoin de la recherche pour trouver les nouvelles réponses aux défis auxquels nous faisons face aujourd'hui : crise sanitaire, climatique, énergétique, Ces défis nous concernent tous, dans toutes les régions et tous les pays. En orientant vers eux notre recherche, nous affichons aussi notre ambition de participer à la mise en commun du bien universel que doivent constituer les avancées scientifiques.

Pour toutes ces raisons, la Région souhaite prolonger la démarche Ambition Recherche Développement, et la placer dans une perspective de long terme sous la dénomination « Ambition Recherche Développement Centre-Val de Loire » (ARD CVL).

L'appel à projets ARD CVL a donc été lancé en 2019 auprès des établissements de recherche pour qu'ils proposent des programmes qui positionnent au niveau national et international des pôles de recherche d'excellence, porteurs de développement socio-économique régional.

Au titre du cahier des charges de cet appel, il était attendu que les propositions à la Région comprennent notamment :

- Un volet dynamique partenariale nationale et internationale, s'appuyant sur un état des lieux pré-

cis du positionnement actuel du programme par rapport aux programmes et aux pôles compétiteurs et/ou partenaires potentiels en France et à l'étranger, et sur une stratégie et une trajectoire pour renforcer ce positionnement.

- Un volet recherche incluant des projets qui impliquent nécessairement au moins un partenaire non académique (entreprise, établissement public, ...) participant à la recherche et susceptible de bénéficier directement de sa valorisation.

- Un volet d'actions transversales qui contribueront à l'animation et la dynamique des écosystèmes propres à chaque programme (actions de diffusion de la culture scientifique, de formation, de gouvernance, de valorisation socio-économique, ...)

Au terme de cet appel (le 7 janvier 2020), huit dossiers ont été soumis à la Région. En ce début 2021 deux programmes ont démarré et ont été soutenus pour un montant total de 8 680 K€ : BIOMÉDICAMENTS et COSMETOSCIENCES. Trois autres dossiers sont toujours en cours d'analyse.

- * **L'ARD CVL BIOMÉDICAMENTS** - Porteur coordinateur : l'université de Tours avec plusieurs partenaires académiques : INRAE, CNRS, université d'Orléans, l'INSERM, le CHRU, et des partenaires non-académiques : POLEPHARMA, MABDESIGN, Le STUDIUM, l'IMT, le BIO3.

- * **L'ARD CVL COSMETOSCIENCES** - Porteur Coordinateur : université d'Orléans avec plusieurs partenaires académiques : CNRS, université de Tours et des partenaires non-académiques : Le STUDIUM, le pôle de compétitivité COSMETIC VALLEY.

L'ARD Biomédicaments constitue un atout majeur pour développer l'industrie pharmaceutique en région CVL et assurer sa nécessaire reconversion vers les biotechnologies, sur lesquelles s'appuient l'essentiel des nouveaux traitements. Il est un facteur d'attractivité pour maintenir ou ramener vers notre région des productions de médicaments à caractère stratégique. Les projets de recherche qu'il propose impliquent start-up, PME ou grands groupes. L'un d'entre eux vise par ailleurs à résoudre les difficultés d'approvisionnement associées à un ingrédient issu de végétaux rares.

L'ARD Cosmétosciences vise à construire le socle scientifique permettant de positionner encore plus fortement l'industrie cosmétique sur les thèmes de l'éco-conception et de la sécurité pour le consommateur. C'est à cette condition qu'elle pourra maintenir voire renforcer ses positions sur le marché mondial, dans un contexte de concurrence croissante auquel l'affirmation de l'excellence de la tradition française ne peut être la seule réponse. Plusieurs des projets de recherche proposés visent à développer le recours à des ingrédients naturels et disponibles localement.

Rédigé par Catherine Dagorn-Scaviner

L'ARD Cosmétosciences



LE STUDIUM
Loire Valley
Institute for Advanced Studies



université
de TOURS

Présentation et objectifs de Cosmétosciences

L'industrie cosmétique française qui rassemble 3500 entreprises dont plus de 80% PME, est le second contributeur à notre balance commerciale après l'aéronautique. C'est un secteur hautement stratégique pour l'économie nationale qui évolue sur un marché mondial en croissance sur lequel de plus en plus de pays se positionnent. La France était le premier exportateur mondial de cosmétiques en 2008 avec plus de 25 % de parts de marché export. Même si elle reste leader, ses parts de marché ont diminué de 10 % en 10 ans face à une concurrence forte et grandissante des entreprises des pays asiatiques notamment la Corée, Taiwan, Japon, Chine... Le développement de la recherche appliquée à la cosmétique, les partenariats publics/privés et le transfert de technologies dans le domaine sont plus que jamais essentiels pour asseoir les valeurs de la Marque France, accompagner l'innovation de nos PME et garder notre place de leader.

La Région Centre-Val de Loire ayant placé la recherche en cosmétique au cœur de sa stratégie régionale de l'innovation pour une spécialisation intelligente, le programme Cosmétosciences a vu le jour en 2015 en intégrant le dispositif Ambition Recherche & Développement (ARD) 2020. Porté par l'université d'Orléans il associe l'Université de Tours, le CNRS, le pôle de compétitivité de la filière parfumerie-cosmétique Cosmetic Valley et le studium Loire Valley pour les relations internationales.

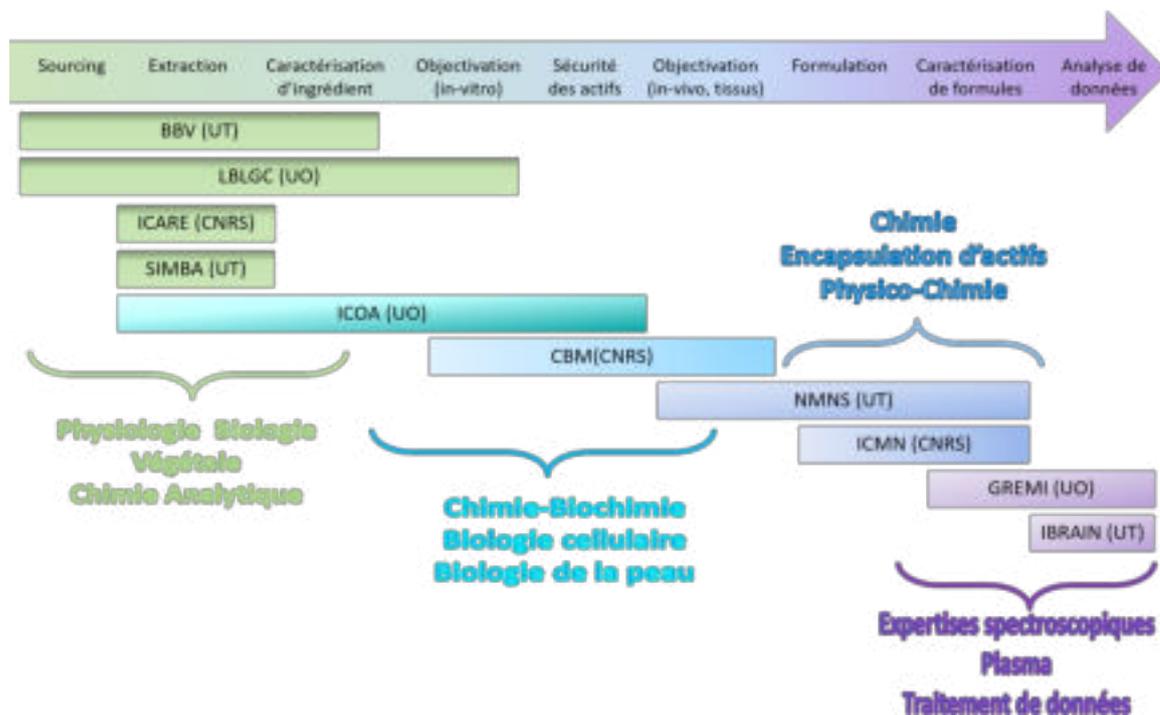
La Dynamique Cosmétosciences

Cosmétosciences fédère **23 équipes de recherches issues de 10 laboratoires académiques** de Université d'Orléans, Université de Tours et CNRS dont les compétences couvrent toute la chaîne de valeur du produit cosmétique de la sélection de la matière végétale au produit fini.

Depuis 2015, 40 projets collaboratifs de re-

Au cours de sa première phase (2015-2016) Cosmétosciences ambitionnait d'impulser une dynamique de Recherche partenariale entre académiques et industriels, de Formation et d'Innovation en soutien au développement de la filière Parfumerie et Cosmétique avec 3 volets d'actions autour du fil conducteur « de la plante à la peau ». Cette dynamique d'innovation a été renforcée au cours de la 2ème phase de financement (2017-2019) avec le développement de 5 thématiques de recherche : Cosmétopée et cosmétique durable, Glycosciences, Innovation en formulation, Innovation en outils cellulaires et Innovation technologiques. Les objectifs de la nouvelle phase (2020-2023) sont (i) de positionner la région Centre-Val de Loire comme région pilote de la dynamique de recherche et d'innovation en cosmétique sur le territoire national, européen et international en développant de nouveaux partenariaux afin de porter des projets ambitieux à l'échelle nationale et internationale et renforcer le positionnement de la cosmétique « made in France » (ii) de favoriser l'implication concrète d'industriels PME et TPE dans les projets de recherche pour un transfert et une valorisation socio-économique à court terme des résultats générés (iii) promouvoir la diffusion de la culture scientifique, technique et industrielle auprès du grand public et des nouvelles générations.

cherche ont émergé associant les différentes équipes de recherche à 35 entreprises de la filière cosmétique, dont 30 basées en région Centre-Val de Loire : Alban Muller, AMI Chimie, Botanicosm'Ethic, Caudalie, Certesens, CDHR Centre, Chimex, Codina La Bohème, Ecosystème, Evonik Advanced Botanicals, Génialis, Glycodiag, GreenPharma, Inel-Thermo Fi-



sher Scientific, IKActive, Laboratoires Eriger, Livenat, LVMH Recherche, Nippon Shikizai, Novaxia, Pier Auge, PMA 28, Solabia-Bioeurope, Spincontrol, Starlight, Stéarinerie Dubois, The Innovation Compagny, Transderma Systems, Woman Remedials et 6 hors région Bio-EC, Couleurs Gaïa, Dénitral, Extrasynthèse, Firmenich, Roquette Frères.

Au cours de ces projets, 73 chercheurs non permanents (postdoctorants, doctorants, CDD) ont été embauchés, 37 stagiaires issus principalement des formations des Universités d'Orléans et Tours mais aussi d'autres universités nationales et internationales ont été formés dans les différentes équipes de recherche ou au sein des entreprises partenaires. L'employabilité de ces jeunes diplômés est excellente puisque plus de 74 % d'entre eux ont trouvé un emploi dont 24 % en région Centre-Val de Loire. La plupart sont recrutés par des industries cosmétiques régionales ou nationales telles que Glycodiag, Clarins, Sisley ou intègrent d'autres équipes de recherche académiques.

De plus, 8 chercheurs internationaux venant d'Italie, Japon, Pakistan, Singapour, Togo, Australie, Espagne, Madagascar ont été accueillis en région pour des séjours allant de 15 jours à 18 mois afin d'apporter de nouvelles compétences aux projets de recherche et de créer de nouvelles collaborations.

L'effectif cumulé entre 2015 et 2020 dédié à la recherche en cosmétique en région CVL a atteint 120 Equivalents Temps Plein et la production de près de 100 publications. Cette dynamique permet maintenant aux chercheurs de faire valoir leurs compétences et leur expertise auprès de nouveaux collaborateurs académiques et industriels pour le montage ou la participation à des projets d'envergure nationale ou

internationale.

La phase 2 du programme Cosmétosciences a également permis en 2017 la création du We Lab Cosmetic®, premier laboratoire d'entrepreneuriat de France, dédié au secteur de la cosmétique. Cette structure permet à tout porteur (étudiant, indépendant) d'une idée cosmétique (cosmaker®) de réaliser une preuve de concept technique de son idée. Les locaux du We Lab Cosmetic basés sur le campus de l'université d'Orléans sont composés de 3 laboratoires pour (i) l'extraction et l'analyse du végétal, (ii) la formulation et l'étude de la stabilité et (iii) l'évaluation d'activité biologique et de toxicité par des tests cellulaires. Le We Lab Cosmetic propose des accompagnements techniques individuels pour les entrepreneurs néophytes et des ateliers collectifs sur différents sujets tels la réglementation, les montages financiers, l'industrialisation, ... Grâce au réseau de partenaires tissé par We Lab Cosmetic®, le cosmaker® peut ensuite être accompagné par différents acteurs de l'écosystème régional pour continuer à développer son projet. Ainsi 27 projets d'entrepreneuriat ont été accompagnés ayant contribué à la création de 5 startups. Le We Lab Cosmetic anime également des ateliers découverte pour les scolaires et propose des projets pédagogiques entre étudiants de différentes formations locales en chimie, biologie, biotechnologie et entreprises.

Afin de promouvoir l'ensemble de ses actions Recherche, Formation et Innovation, l'ARD Cosmétosciences a organisé depuis 2015 plus de 50 évé-

We Lab Cosmetic
INVENTONS LA COSMÉTIQUE DE DEMAIN

nements à destination du grand public, d'étudiants, des industriels de la profession et des chercheurs. De plus, en partenariat avec Centre Sciences (Centre de diffusion de la Culture Scientifique Technique et Industrielle de la région CVL), une malle pédagogique

et une exposition panneaux « les secrets de la cosmétique » ont été créées, permettant de développer et d'animer des ateliers de sensibilisation en milieu scolaire.

La recherche dans Cosmétosciences 2020-2023

Les 5 projets de recherche de cette nouvelle phase s'appuient sur les résultats et compétences acquises depuis 2015, tout en intégrant de nouvelles équipes de recherche et partenaires industriels. Les projets s'engagent dans le développement de procédés et de technologies écoresponsables sur toute la chaîne de valeur de création d'un produit cosmétique. Pour, d'une part, répondre aux attentes des consommateurs en terme de naturalité et de sécurité des produits cosmétiques et d'autre part, préserver la biodiversité et réduire l'impact environnemental des procédés.

► Le projet INNOCOSM : **Nouvelles voies d'obtention de phytoactifs à visée cosmétique** porté par le laboratoire BBV en partenariat avec le LBLGC, l'ICOA et la société Evonik a pour objectif le développement de systèmes biotechnologiques originaux basés sur la culture *in vitro* et la valorisation de co-produits végétaux pour l'établissement d'ingrédients cosmétiques. Il apportera de nouvelles voies d'approvisionnement en végétaux sécurisées, traçables, reproductibles et indépendantes de la saison pour des plantes emblématiques de la région CVL et le développement de circuits d'économie circulaire par la valorisation de coproduits pour de nouveaux ingrédients cosmétiques naturels.

► Le projet COSMETOPOP : **Valorisation des exsudats racinaires de peuplier à des fins cosmétiques** porté par le LBLGC en partenariat avec GlycoMev (université de Rouen), Alban Muller et Glycodiag explorera les potentialités conservatrices (antimicrobiennes) et de préservation du microbiote cutané des mucilages d'exsudats de racines de peuplier. Ainsi, seront développées des méthodes de culture hors sol sans impact sur la biodiversité, de nouveaux ingrédients bio-mimétiques à partir de molécules dont la fonction protectrice au sein de la plante sera mise en œuvre pour la protection du microbiote cutané, ainsi que de nouveaux préservateurs naturels de formules limitant l'usage de conservateurs chimiques.

► Le projet PIERIC : **Procédés Intégrés Eco-Responsables pour des Ingrédients Cosmétiques** porté par l'ICOA en partenariat avec le LBLGC, ICARE, NMNS, SIMBA, Alban Muller et Certesens a pour objectif de proposer des stratégies de production plus éco-responsables d'ingrédients afin de diminuer l'impact environnemental de procédés d'extraction.



Ainsi, des solvants biosourcés, naturels seront utilisés avec des technologies performantes d'extraction afin d'améliorer l'efficacité et la spécificité. La formulabilité de ces nouveaux solvants, des extraits et la sensorialité des ingrédients produits seront évalués.

► Le projet MINIONS : **Méthodes non Invasives pour la personnalisation des Soins dermo-cosmétiques** porté par NMNS en partenariat avec le CBM, GREMI, IBRAIN, Spincontrol, Transderma System et Laboratoires Eriger a pour objectifs l'élaboration d'une approche par spectroscopie Raman et imagerie ultrasonore pour collecter *in vivo* des informations sur la peau et l'étude des modifications des interactions peau / actif cosmétique par l'utilisation de spray plasma afin d'agir sur leur pénétration. Ce projet proposera une nouvelle méthode non invasive (sans prélèvement ni déchets) d'évaluation de la peau et de la pénétration des actifs ainsi que de nouveaux modes d'application des actifs pour une personnalisation du diagnostic cutané et des soins cosmétiques.

► Le projet EXCEL : **Extinction cellulaires sélectives pour la sécurité de composants cosmétiques** porté par l'ICOA en partenariat avec le CBM et Starlight a pour objectif de développer des sondes spécifiques permettant d'évaluer les effets des actifs dans une démarche sécuritaire sur deux cibles une enzyme responsable de la formation de sensibilisants et les récepteurs nucléaires aux œstrogènes. Ce projet permettra de nouvelles solutions spécifiques d'évaluation de l'innocuité des ingrédients cosmétiques afin de contrôler l'absence d'effet sensibilisant et d'effets perturbateurs endocriniens de molécules d'intérêt cosmétique.

Conclusion

Cosmétosciences est le seul programme de recherche en cosmétique structuré à l'échelle d'une région en Europe dont les compétences et la visibilité se renforcent progressivement. Ce programme qui s'insère dans une dynamique régionale, avec une ouverture nationale et internationale forte, contribue activement au rayonnement de la Région Centre Val de Loire, à la valorisation socio-économique des résultats de la recherche académique, à la formation et à l'insertion professionnelles de jeunes diplômés et à l'innovation de la Cosmétique « made in France ».

Contact : Pr Émilie Destandau, coordinateur scientifique

emilie.destandau@univ-orleans.fr

Site web : <https://cosmetosciences.org/>

 <https://www.linkedin.com/company/cosmetosciences>

 <https://twitter.com/cosmetosciences?lang=fr>

 <https://www.facebook.com/Cosmeto-Sciences-454169148112462/?fref=ts>

L'ARD Biomédicaments



Présentation

La région Centre Val de Loire porte de longue date des forces importantes de recherche publique et privée sur les biomédicaments ainsi que de nombreuses entreprises de fabrications de médicaments. Cette dynamique s'est renforcée récemment :

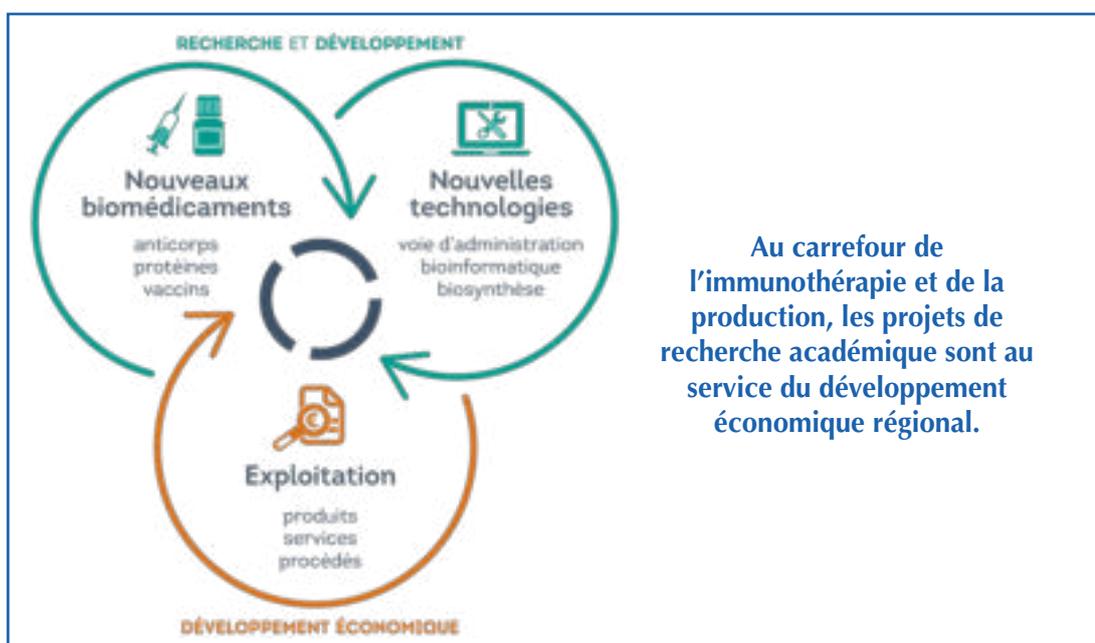
- Dès 2011, sous l'impulsion du Professeur Hervé Watier, le laboratoire d'excellence (LabEx) MA-Improve a été créé. Dédié aux anticorps monoclonaux thérapeutiques, porté par l'université de Tours et fondé sur un partenariat avec l'université de Montpellier associant l'INSERM, le CNRS, l'INRAE, l'ICM, les CHRU de Tours, Montpellier, Nîmes et Groupe IMT, il a été renouvelé en 2020, dans ses deux volets « recherche » et « formation ».
- Ce second volet « Formation » a été en partie conçu en lien avec le projet de Bio3 Institute, financé en 2012 par le volet « Investir pour la formation en alternance » des investissements d'avenir.
- Le programme « Biomédicaments » a été élaboré en 2012-13 en réponse à l'appel à manifestation d'intérêt « Ambition R&D 2020 (ARD2020) » lancé par le conseil régional Centre Val de Loire

pour renforcer les collaborations entre laboratoires de recherche publique et privée. Il a ainsi permis le développement en région du pôle de recherche et de développement sur les biomédicaments et l'identification de la spécialisation régionale sur les Biotechnologies appliquées à la santé.

- Prolongé en 2017, ce programme ARD2020 Biomédicaments a permis en 6 ans de créer une forte dynamique en capitalisant sur trois piliers : recherche, formation et partenariat socio-économique. Parmi ses réalisations, citons le financement de 13 projets de recherche permettant de renforcer les collaborations en région et d'obtenir un fort effet de levier des financements, la création de huit start-ups et la diversification de deux entreprises.
- L'ARD 2020 Biomédicaments a été poursuivi en 2020 par le programme Ambition Recherche Développement Centre Val de Loire (ARD CVL, 2020-2023) Biomédicaments, financé par le Conseil Régional du Centre-Val de Loire. Ces deux phases du projet Biomédicament sont portées par l'Université de Tours et coordonnées par le Pr Hervé Watier.



Ces programmes rassemblent ainsi 35 équipes de recherche et 150 personnes issues de la très grande majorité des établissements d'enseignement supérieur et de recherche publique présents en région (Université de Tours, Université d'Orléans, CNRS, INRAE, INSERM) et le CHRU de Tours qui a inscrit les biomédicaments parmi ses axes d'excellence mais aussi Le Studium™ et de nombreux partenaires privés : Polepharma (1er cluster des industries pharmaceutiques), Mabdesign (filiale nationale des immunothérapies et biomédicaments), le Groupe IMT et plus de 50 entreprises. Tous travaillent ainsi conjointement pour faire avancer les connaissances sur les biomédicaments et développer ensemble les biomédicaments de demain (Fig 1).



Au carrefour de l'immunothérapie et de la production, les projets de recherche académique sont au service du développement économique régional.

Les nouveaux projets ARD CVL

En juillet 2020, le programme ARD CVL Biomédicaments a été validé, pour à ce jour cinq nouveaux projets de recherche et des actions transversales. Les projets de recherche sont les suivants :

- **SLAMAIT : Thérapie par Intracorp dans les Modèles Animaux de Sclérose latérale amyotrophique** (SLA, également appelée maladie de Charcot) Porté par Hélène Blasco (UMR Université INSERM U1253, Ibrain, équipe « Neurogénomique et physiopathologie neuronale »), ce projet vise à caractériser et valider pour la première fois des modèles murins de SLA dans le cadre d'essais précliniques de biomédicaments menés avec la société Key-Obs, et tester in fine de nouveaux candidats biomédicaments et mimétiques chimiques dérivés, avec des développements dans le domaine du mode d'administration notamment

autour de la pharmacie galénique des molécules chimiques avec Intsel Chimos. Ce projet offre des perspectives importantes de thérapies innovantes contre la SLA mais aussi dans tout le processus de développement de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur les biomédicaments.

- **SELMAT : Méthodes in silico pour la sélection et la maturation d'anticorps : développement, validation et application à différentes cibles thérapeutiques.** Porté par Eric Reiter (UMR INRAE-Université-CNRS IFCE Physiologie de la reproduction et des comportements, équipe Biologie et bioinformatique des systèmes de signalisation), ce projet a pour objectif d'accompagner le développement par la société MAbSilico de deux méthodes innovantes positionnées dans son cœur de métier : i) la maturation d'affinité d'anticorps in silico et ii)

l'identification in silico, à partir d'un répertoire immunitaire, d'anticorps capables de reconnaître une cible d'intérêt. Ces deux méthodes de rupture représenteront des avancées majeures car permettant un développement d'anticorps, nettement plus rapide, plus efficace et moins coûteux que les approches actuelles) pour deux des étapes clés de la chaîne de développement des anticorps thérapeutiques. De même, elles faciliteront et accéléreront le développement, dans les équipes académiques, d'anticorps contre des cibles d'intérêt.

- **ETOPOCentre : Sécurisation de l'approvisionnement en ETOPOSIDE par bioproduction en Région Centre Val de Loire.** Porté par Vincent Courdavault et Nathalie Guivarc'h (Equipe Biomolécules et Biotechnologies Végétales 2106 de l'Université de Tours, ce projet vise à développer un nouveau procédé biotechnologique d'ingénierie métabolique pour assurer la bioproduction d'étoposide, un anticancéreux d'origine végétale de première importance mais pour lequel existe une pénurie récurrente. Il repose sur la création de cellules usines « levuriennes » assurant la bio-conversion d'un précurseur abondant en étoposide. ETOPOCentre impliquera également la mise en place d'une filiale locale de culture de plantes utilisables en dépollution des eaux et dont les produits de coupe fourniront des quantités non limitantes du précurseur à transformer, via le développement d'un protocole de purification compatible avec une utilisation industrielle. Ce projet permettra la diversification du panel d'activités du groupe Axantis, partenaire direct d'ETOPOCentre.

- **ADCITMER : Validation du potentiel thérapeutique de l'ADCITMER dans le traitement du Carcinome à Cellules de Merkel (CCM).** Porté par le Pr Mahtab Samimi (UMR INRAE -Université de Tours Infectiologie et santé publique, Equipe « Biologie des infections à Polyomavirus »), ce projet vise à obtenir une caractérisation extensive du produit ADCITMER - Antibody Drug Conjugate, développé par la société MacSAF ciblant une protéine membranaire fréquemment exprimée dans les cancers à cellules de Merkel couplée à un anti-mitotique, la MMAE. L'objectif est à terme de permettre la réalisation d'une étude clinique de phase I pour le traitement de ce cancer cutané agressif.

- **HUMABDIAG : Isolement à haut débit de séquences d'immunoglobulines humaines pour la production d'anticorps monoclonaux pour la standardisation et l'étalonnage des tests diagnostiques en santé humaine.** Porté par le Pr. Hervé Watier (Laboratoire d'Immunologie, CHRU de Tours), ce projet vise à faciliter le recours à des anticorps monoclonaux pour l'étalonnage et le contrôle des tests sérologiques grâce à l'analyse

à haut débit du répertoire des lymphocytes B de patients couplée à une sélection in silico des séquences d'anticorps d'intérêt. Ce projet implique la société Théradiag qui vient d'installer un établissement secondaire en région et l'entreprise MAbSilico. La preuve de concept sera faite sur des anticorps anti-SARS-CoV-2, puis élargie au développement d'anticorps anti-biomédicaments.

Concernant les actions transversales phares, elles sont à ce jour au nombre de quatre :

- **SPARK, Scan Plan Act Revolutionary Kit** est une méthode originale d'innovation ouverte. Son objectif est de booster les projets, en facilitant le dialogue entre recherche publique et entreprises, pour créer des produits et/ou des services utiles à la société. L'objectif est de penser les résultats de la recherche d'un point de vue marché pour améliorer la transférabilité/commercialisation des produits et/ou services. Cette méthode a été importée d'Italie où elle a fait ses preuves, dans le cadre du programme Européen Interreg ELISE, qui permet l'échange de bonnes pratiques de politiques publiques entre régions européennes. La première saison a permis d'accompagner 3 projets avec succès, et la saison 2 permettra d'en accompagner 5.

- Pour permettre une veille technologique la plus exhaustive possible, **Big DATA** vise à doter l'antenne tourangelle de MabDesign d'un outil informatique et lui permettre de développer et tester son propre algorithme dans le domaine des anticorps monoclonaux, de l'immunothérapie, des biomédicaments plus largement et de la bioproduction. L'objectif est à terme de mettre in fine cette veille à disposition des utilisateurs.

- **En termes de formation**, la création par l'IMT et l'université de Tours de modules de formation répondant spécifiquement aux besoins des industriels est prévue. Elle permettra d'enrichir l'offre de formation en bioproduction et de renforcer la place centrale qu'occupe le Bio3 Institute dans le programme (en cohérence avec les formations MAbBoost et MAbInnovation prévues dans le LabEx MAbImprove).

- **En termes de dynamique partenariale internationale**, une étude dite « Tremplin » d'état des lieux et d'analyse stratégique a été réalisée par l'Université de Tours et l'ensemble des partenaires avec l'aide d'un cabinet extérieur, pour proposer une stratégie de dynamique partenariale nationale et internationale ambitieuse. Les résultats sont présentés ci-après.

L'action « Tremplin » a porté sur les 35 équipes de recherches pouvant être impliquées dans la thématique « Biomédicaments » au sens large, impliquant l'ensemble de ces médicaments, des anticorps aux vaccins et autres molécules. Elle a confirmé la force de la dynamique partenariale impliquant un grand nombre de laboratoire dans une approche translationnelle forte et avec de nombreux résultats acquis. Depuis 2013, ce sont plus d'une centaine de collaborations, plus de 400 publications, 17 colloques internationaux et de nombreuses mobilités internationales qui ont été réalisées. Les compétences socles sur lesquelles s'appuyer portent sur les vaccins, la vectorisation, les anticorps et les systèmes d'expression. Des compétences montantes sont à développer autour de l'analytique et de la bioinformatique.

L'objectif est donc de permettre à ces 35 équipes d'affirmer leur force commune à l'échelle nationale et internationale pour favoriser les partenariats. Pour cela, les partenaires se sont fixés trois grands objectifs répondant chacun à des besoins spécifiques identifiés dans l'étude :

1. **Structuration et fédération régionale** plus poussée des laboratoires de recherche autour de projets répondant aux enjeux clés, pour être plus lisible, plus visible et créer un environnement favorable

2. **Structuration et accompagnement d'un maillage national et international** pour atteindre une masse critique, un des facteurs clés de succès pour l'intégration des équipes de recherche dans des consortia en réponse à des appels à projets nationaux et européens
3. **Améliorer les outils de transfert et développement vers le monde industriel**, pour renforcer la compétitivité des équipes de recherche et leur visibilité, et faciliter l'industrialisation des projets. En particulier, l'objectif prioritaire est de faire évoluer le Bio3 Institute vers un outil de type Intégrateur Industriel. Les premiers résultats sont encourageants.

Cette dynamique sera un des éléments déterminants du succès du mécanisme global coconstruit avec l'ensemble des partenaires pour un fonctionnement efficace et efficient sur le territoire, tenant compte de l'ensemble de l'existant, de l'animation du domaine de spécialisation à l'ensemble des dispositifs financés par les investissements d'avenir, en intégrant les réseaux thématiques de recherche régionaux et les fédérations de recherche et en s'appuyant sur les services et dispositifs existants des établissements de recherche.

Conclusion

La crise sanitaire actuelle a montré à la fois l'importance des biomédicaments (au premier lieu desquels les vaccins) et la nécessité pour la France de se doter des outils nécessaires dans le domaine clé de la bioproduction qui pose encore de nombreuses questions socioéconomiques. C'est pour cette raison qu'a été lancé l'appel à projets du « Grand Défi Bioproduction ». L'objectif est maintenant pour l'ensemble du pôle régional de R&D « Biomédicaments » de se positionner encore davantage comme acteur majeur de ce domaine, aux niveaux national, européen et international.

Contacts :

Catherine Beaumont, Vice-présidente « recherche » pour la biologie et la santé, les sciences et la technologie de l'Université de Tours, catherine.beaumont@inrae.fr

Hervé Watier, Coordinateur ARD Biomédicaments et LabEx MAbImprove, herve.watier@univ-tours.fr

Christelle Rivas, Chargée de mission - Biomédicaments, christelle.rivas@univ-tours.fr

www.lesbiomedicaments.fr

ard.biomedicaments@univ-tours.fr



Theradiag, un partenaire en région Centre-Val de Loire pour le développement de réactifs innovants



Theradiag, société française créée en 1986, est fabricant de kits de diagnostic In Vitro à usage des laboratoires de biologie clinique privés et hospitaliers. La société est considérée comme le chef de file mondial du marché du monitoring des biomédicaments et

elle est aussi présente sur le marché du diagnostic des maladies auto-immunes et de la sérologie virale et bactérienne.

Theradiag a acquis une longue expérience commerciale sur le marché des tests de Diagnostic In Vitro (IVD) tant en France qu'à l'international (51% du chiffre d'affaires 2019) via un réseau de distributeurs et directement auprès de grands comptes à l'étranger. Cette expérience a permis d'établir une position commerciale forte sur certains de ces marchés qui se traduit, entre autres, par un réseau international de distributeurs couvrant plus de 46 territoires distincts notamment en Europe, en Asie, au Moyen-Orient et aux Etats-Unis et par une force commerciale directe en France métropolitaine.



Theradiag est une société complètement intégrée, certifiée ISO 13 485 version 2016.



Le siège social de Theradiag est implanté à Croissy Beaubourg. Un établissement secondaire à Tours a été créé en 2020 avec la volonté de se rapprocher d'un écosystème favorable au développement d'anticorps monoclonaux d'intérêt comme nouvelle source de matières premières pour les kits de diagnostic.

Une première collaboration s'est mise en place avec les équipes BIP d'Antoine Touzé et Bio-MAP de Nicolas Aubrey de l'UMR ISP pour la production de protéines virales du COVID-19 dans le cadre du développement d'un test de sérologie par Theradiag.



Sylvain LECOMTE

slecomte@theradiag.com

Theradiag

14 rue Ambroise Croizat

CS90136

Croissy Beaubourg

77435 Marne la Vallée

cedex 2

info@theradiag.com

Tél. : 01 64 62 10 12

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

- **ABC TRANSFERT** Tours (créée en 1990)

Dirigée par Thierry Girard - Président – Directeur commercial et Marketing

30 Rue André Theuriet, 37000 Tours, France

+33 7 89 89 11 55

« Conception et développement de transfert aseptique »

<https://abctransfer.fr>

- **ACM Pharma** (créée en 1990)

Dirigée par Eric Petat - Groupe Teranga

30-36 av du 21 août 1944, 45270 Bellegarde

Tél : 02 38 90 41 01

« Laboratoire de microbiologie des industries de santé »

www.acmpharma.com

- **AdEchoTech** (créée en 2008)

Dirigée par Eric Lefebvre

Siège : Le Vivier, 41310 Huisseau en Beauce

Tél : 0820 20 50 66

« Télé-échographie robotisée »

www.adechotech.fr

- **Aerodrug** - DTF (créée en 2008)

Département « aérosol » de la société DTF

Dirigée par Laurent Vecellio

Université de Tours, Faculté de Médecine, Bât. M,

10 boulevard Tonnelé, 37032 TOURS Cedex

« Recherche et développement en aérosolthérapie »

www.aerodrug.com

- **Agro-Bio** (créée en 1975)

Dirigée par Michel Canton - Groupe Stago

2 allée de la Chavannerie, 45240 La Ferté St-Aubin

Tél : 02 38 64 83 50

« Immunotechnologie et anticorps ».

www.agro-bio.fr

- **Bioeurope**

Président : Gérard Josset

aline.lorent@solabia.fr

Route d'Oulins, 28 260 Anet

Tél : 02 37 62 82 00

« Recherche et développement d'ingrédients actifs pour la cosmétique par biotechnologie (fermentation, enzymologie), extraction végétale, chimie fine. Développement de peptones (substrat azoté), d'actifs cosmétiques (extraction végétale, chimie, génie enzymatique, fermentation) ».

<http://www.solabia.fr/>

- **Artimmune** (créée en 2009)

Dirigée par Fabrice Trovero

Siège : 13 avenue Buffon, 45100 Orléans

Tél : 02 38 69 48 63

« CRO : Expertise et services de recherche pour des projets pré-cliniques en immunologique. Domaines : pathologie respiratoire, allergie et inflammation »

www.artimmune.com

- **Axyntis Orgapharm**

Dirigée par David Simmonet

Filiale d'un groupe situé en France

25 rue du moulin de la canne 45300 Pithiviers

Chimie fine en France 460 salariés

Tél 02 38 06 20 00

<https://www.axyntis.com/fr>

- **Biocreation Cosmetic** (créée en 2008)

Dirigée par Carole Geraci

Siège : Chemin départemental 5, 28480 St Denis d'Hauthou

Tél : 02 37 53 32 01

« Mises au point de formulations cosmétiques »

www.biocreation-cosmetic.fr

- **BRT** (créée en 2007)

Gérant : Franck Bruno

13 rue des livraindières, 28 100 Dreux

fbruno@club-internet.fr

Tél : 02 37 63 55 15

« Entreprise dont l'objectif est de faire produire à grande échelle par la luzerne des protéines spécifiques, dites « de choc thermique » (qui aident le système immunitaire à se défendre et protègent les autres protéines soumises à un stress), les extraire, les purifier et les commercialiser en vue d'une utilisation dans la production de médicaments. »

- **Cebiphar** (créée en 2008)

Dirigée par Eric Petat - Groupe Teranga

1, rue de la Bodinière, 37230 Fondettes

Tél : 02 47 42 48 48

« CRO : Développement et contrôle de produits pharmaceutiques humains et vétérinaires »

www.cebiphar.com

- **CERB** (créée en 1973)

Dirigée par Serge Richard

Siège : Chemin de Montifault, 18800 Baugy

Tél : 02 48 23 00 23

« CRO : études précliniques en pharmacologie et toxicologie »

www.cerb.fr

- **Chimex** (créée en 1996)

Dirigée par Didier Choisi - sous-traitant interne de L'Oréal

101 avenue Gustave Eiffel, Notre Dame d'Oé, 37097 Tours

Tél. : 02 47 62 83 83

« Conçoit des procédés industriels innovants à forte valeur sociale et environnementale en chimie fine, biotechnologies et intensification des procédés »

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

- **CHIESI SAS** (créée en 1999)

Site industriel dirigé par Franck Vilijni Filiale PROMEDICA,
ZI des gailletoux, 13 rue Mickael Faraday,
41 260 La Chaussée-Saint Victor
f.vilijn@chiesi.com
blois@chiesifrance.com
Tél. : 02 54 74 33 05

« Fabrication et exploitation commerciale de produits pharmaceutiques et cosmétiques. Laboratoire spécialisé dans les produits de traitement des maladies respiratoires : spécialisée dans le packaging des formes sèches, liquides et aérosols et produit plus de sept millions d'unités par an dont environ 70% pour l'international »
www.madeinchimex.com

- **Cynbiose Respiratory**

Dirigée par Samuel Salot
« CRO : specialized in respiratory diseases and aerosol therapy services ».
Tél : 0662743566
49 Bld de Preuilly 37000 Tours
www.cynbiose-respiratory.com

- **3 C FRANCE**

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

- **Delpharm Tours**

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

- **Dianael**

Dirigée par Philippe Bernard
31 bld Foch La Ferté Saint Aubin
Tél 08 92 97 61 73

- **Euraxi Pharma** (créée en 1986)

Dirigée par Olivier Unger
10 Rue Gutenberg, 37300 Joué-lès-Tours
Tél : 02 47 74 30 30
« CRO : recherche clinique »
www.euraxi.fr

- **Eydo Pharma** (créée en 2011)

Présidente : Elisabeth Rossines
Village Entreprise B, Allée des grandes bruyeres,
41 200 Romorantin
aromatechnologies@wanadoo.fr
Tél : 02 54 76 39 61
« Fabrication d'huiles essentielles à base de produits naturels »
<https://www.eydo.eu/fr/>

- **Glycodiag** (créée en 2005)

Dirigée par Ludovic Landemarre
Université d'Orléans, Rue de Chartres,
Bât. Physique Chimie, Porte 102, 1er étage,
45067 Orléans Cedex 2
Tél : 02 38 41 72 85
« Spécialiste de l'analyse des sucres complexes »
www.glycodiag.com

- **GreenPharma** (créée en 2000)

Dirigée par Philippe Bernard
Siège : 3, allée du titane, 45100 Orléans
Tél : 02 38 25 99 80
« Molécules actives et ingrédients issus de substances naturelles pour les domaines cosmétiques, pharmaceutiques, agrochimiques, environnementaux, et nutritionnels »
www.greenpharma.com

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

Présidente : Marie-Christine Maurel
marie-christine.maurel@repropharm.com
Centre INRA Val de Loire, 37380 Nouzilly
Tél : 02 47 42 79 35
« Produits pharmaceutiques innovants pour la reproduction Humaine »
www.igyxos.com

- **Kaerus Bioscience France** (créée en 2017)

Président : Alex Vagner
alex.vagner@kaerusbio.com
77 boulevard Alexandre Martin, 45 000 Orléans
Tél : 06 03 53 50 50
« Activité de recherche pour la lutte contre le syndrome de l'X fragile, maladie rare causant un fort retard mental »

- **Key-Obs** (créée en 2000)

Dirigée par Jean-Charles Bizot et Fabrice Trovero
Siège : 3 allée du Titane, 45100 Orléans
Tél : 02 38 64 60 68
« Études précliniques dans le système nerveux central. Modèles in vivo, souris transgéniques »
www.key-obs.com

- **Kinnov Therapeutics**

Dirigée et créée en 2015 par Philippe Bernard
3, allée du titane, 45100 Orléans
www.kinnov-therapeutics.com

- **Kymeris Santé** (créée en 2017)

Dirigée par Richard Mc Crae
8 rue Honoré de Balzac, 37000 Tours
« Recherche et développement dans les vaccins oncologiques »
<http://mabimprove.univ-tours.fr/fr/partenaire/kymeris-sante/>

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

dirigé par Celie Troussard, présidente
16 rue Blaise Pascal, 45800 St Jean de Braye
Tél : 02 38 86 37 85
« Laboratoire cosmétique et capillaire »
www.laboratoires-nao.fr/

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

dirigé par Agnès Ducrocq
111 Bld Duhamel du Monceau, 45160 Olivet
Tél : 02 38 25 33 75
« Soins cosmétiques dédiés à la grossesse et la maternité »
www.teane.com

- **MabSilico** (créée en 2017)
Dirigée par Vincent Puard
Centre INRA Val de Loire, 37380 Nouzilly
Recherche par mobilisation d'anticorps thérapeutiques
Vincent.puard@mabsilico.com
www.mabsilico.com
- **Martin Dow healthcare** (créée en 1995, antenne installée à Gien en 2015)
Directeur commercial : Philippe Alphonse
Fabrication de compléments alimentaires en sous-traitance à Gien (45)
<https://martindow.fr/pharmaceuticals/>
- **Melkin Pharmaceuticals**
Dirigée par Fabrice Trovero
13 av Buffon 45100Orléans, SAS créée en 2015
Tél 08 92 97 63 61
<http://www.melkin-pharma.com/>
- **Mc SAF** (créée en 2015)
Dirigée par Didier Massuart
Siège : 1 rue Claude Thion, 37000 Tours
Tél : 02 47 25 01 54
« Chimie bio-organique et chimie des bio-conjugués - synthèse à façon, optimisation chimique, ciblage de biomolécules d'intérêt »
www.mcsaf.fr
- **Novaxia** (créée en 1996)
Dirigée par Brigitte Legrain
Siège : 6, rue des Champs Godin,, 41220 St Laurent Nouan
Tél : 02 54 87 24 07
« Histologie et immunologie au service de la R&D de l'industrie pharmaceutique et cosmétique »
www.labo-novaxia.com
- **NucleoSyn** (créée en 2006)
Dirigée par Jean-Christophe Truffert - rachetée par Biosolve
Siège : 16 rue Léonard de Vinci, 45100 Orléans.
Tél : 02 38 25 33 70
« Analyse de gènes, ingrédients entrant dans la composition de médicaments et de Kits diagnostic »
shop.biosolve-chemicals.eu
- **OXYSTRESS technologies** (créée en 2019)
Présidée par Samil Meziane
Siège : Allée Georges Charpak, 18 100 Vierzon.
smeziane@ie-antioxydants.com
« Fabrication d'équipements d'irradiation médicale, d'équipements électromédicaux et électrothérapeutiques »
- **PSASS** (créée en 2016)
Dirigée par Frédéric ROS
1^{ère} société de service innovant dans le domaine des pathologies des troubles du sommeil.
Tél : 06 49 23 38 66
<https://psass.fr/>
- **RepropharmVet** (créée en 2017) à partir de Repropharm
Dirigée par Marie-Christine Maurel
Siège : Centre INRA Val de Loire, 37380 Nouzilly
Tél : 02 47 42 79 35
« Biotechnologies de la reproduction des animaux d'élevages »
www.repropharmvet.com
- **Ragt 2N** (créée en 2000)
22 B, Le Bourg, 28200 Villampuy et route d'Epincy, 28150 Louville La Chenard.
« Stations de recherche en semences »
www.ragt-semences.com
- **SkyMab Biotherapeutics** (créée en 2019)
Présidente : Andrée Nguyen
aiphi.nguyen@yahoo.fr
8 rue Honoré de Balzac, 37 000 Tours
Tél : 06 58 90 26 78
« Recherche, conception, développement, production, et commercialisation d'anticorps à des fins thérapeutiques ou diagnostics de pathologies sévères non desservies par le marché »
- **Synerlab Développement** (repris en 2012)
Dirigée par Pierre Blazet Patrick Thirion et Emmanuelle Brun
Siège : 1 rue Charles de Coulomb, 45100 Orléans
Tél : 02 38 25 02 25
« Développement pharmaceutique des formes orales solides, des premières étapes de formulation jusqu'à la fabrication à l'échelle pilote incluant la production de lots pour essais cliniques, allée du Titane Orléans »
www.synerlab.com/synerdev/accueil
- **Synthelis** (créée en 2015)
Dirigée par Bruno Tillier
Centre INRA Val de Loire, 37380 Nouzilly
« Production, purification et caractérisation de protéines membranaires et de protéines difficiles à produire »
www.synthelis.fr
- **Transderma systems** (créée en 2004)
Dirigée par Alain Boucaud
23 rue Jacques Monod 37200 Tours
Tél : 02 47 36 62 55 et 08 92 97 63 20
« Évaluation et validation de produits cosmétiques »
www.transderma.fr
- **UCIB**
Dirigée par Geoffroy Madelin - Groupe SOLABIA
Route d'Oulins, 28260 Anet
Tel : 02 37 62 82 00
« Chimie fine, synthèse chimique et enzymatique, hydrolyse enzymatique, bioconversion »
www.solabia.fr
- **ViroCoVax** (créée en 2016)
Dirigée par Edouard Sèche
8 rue Honoré de Balzac, 37000 Tours
Tél 0892976221. e.seche@virocovax.com
« Recherche et développement dans les vaccins »
Tél : 08 92 97 64 44.
- **Y.rina**
Production d'ARN messager en levure
30 rue André Theuriet
37000 Tours
Phone : +33(0)954 11 2805
Cell : +33(0)6 69 08 4898
dominique.blancherd@yrinabio.com

Contact : Lucie Chamaret
lucie.chamaret@devup-centrevalde Loire.fr

Liste des thèses soutenues en 2020

Site d'Orléans

- **ABBOUD Skander** : Développement de méthodologies chimio-enzymatiques pour la synthèse de protéines par ligation chimique sur support solide - Direction : AUCAGNE Vincent (CBM).
- **BERGOUG Mohammed** : Étude de la SUMOylation de la neurofibromine, la protéine responsable de la neurofibromatose de type 1 - Direction : BENEDETTI Héléne (CBM).
- **BESSAAD Abdelwahab** : Les récoltes intensives de bois-énergie : risque environnemental et gain économique - Codirection : KORBOULESWKY Nathalie & TERREAUX Jean-Philippe (EFNO).
- **EJJOUMMANY Abdelaziz** : Design et fonctionnalisation d'hétérocycles originaux de type bicycliques [5-5] et tricycliques [6-5-6] à visée thérapeutique potentielle - Codirection : ROUTIER Sylvain & BURON Frédéric (ICOA) & AKSSIRA Mohammed (Casablanca, Maroc), cotutelle.
- **EL ABBOUCHI Abdelmoula** : Synthèse et évaluation in vitro de nouveaux dérivés de l'acide éthacrynique comme agents anticancéreux - Codirection : SUZENET Franck & GUILLAUMET Gérald (ICOA) & EL KASSOULI Saïd (Fes, Maroc) cotutelle.
- **EL KHAMLI CHAYMA** : Mécanismes de transduction du récepteur 5-HT7 de la sérotonine : bases moléculaire et caractérisation d'outils pharmacologique - Codirection : MORISSET-LOPEZ Séverine (CBM, Orléans) & REITER Eric (PRC, Tours).
- **GODEAU Ugoline** : Améliorer la pertinence et l'efficacité des modèles statistiques en écologie : extension des fonctions sigmoïdes dans le cadre de l'étude de la distribution de la biodiversité - Direction : GOSSELIN Frédéric (EFNO).
- **HERVIN Vincent** : Synthèse d'analogues de nucléosides et d'hétérocycle visant l'inhibition des Mur ligases bactériennes - Codirection : ROY Vincent & AGROFOLLIO Luigi (ICOA).
- **JOUAD Kamal** : Développement de dendrimères PAMAMs à base de fluorophores organiques pour l'imagerie optique dans le proche infrarouge - Codirection : SUZENET Franck (ICOA) & EL KASSOULI Saïd (Fes, Maroc) cotutelle.
- **LARGILLIÈRE Justine** : Architecture moléculaire et dynamique de protéines histone-like de bactérie et d'archée - Direction : LANDON Céline (CBM).
- **LAURENT Mazarine** : Synthèse et fonctionnalisation de nouveaux hétérocycles fusionnés à motif quinuclidine - Codirection : BURON Frédéric & ROUTIER Sylvain (ICOA)
- **LE Thao Nhi** : Le frelon asiatique (*Vespa velutina nigrithorax*) : Stratégies d'études sur l'identification de nouvelles molécules actives pour la dermacosmétique - Direction : MAUNIT Benoît (ICOA).
- **LEFEBVRE Thibault** : Production d'extraits non colorés de plantes enrichis en composés bioactifs. Investigation des techniques d'extraction modernes (US, MO, SFE, PLE) - Codirection : DESTANDAU Emilie & LESELLIER Eric (ICOA).
- **MAJDOUB Saida** : Visualisation de l'amyline avec des sondes métalliques pour une imagerie du diabète - Direction : JAKAB TOTTH Eva (CBM).
- **MESSAILI Souhila** : Criblage de molécules naturelles d'intérêt cosmétique par combinaison d'outils analytiques, bioinformatiques et métabolomiques - Direction : DESTANDAU Emilie (ICOA).
- **SAOUESSI Melek** : Modélisation de la dynamique fonctionnelle de l'acétylcholinestérase humaine vue par diffusion quasi-élastique de neutrons - direction : KNELLER Gérald (CBM).
- **SHUKLA Ushma** : Dispersion épizoophage des graines par les ongulés sauvages dans des paysages changeants : le cerf élaphe comme étude de cas - Codirection : BALTZINGER Christophe & REINEKING Björn (EFNO).
- **SOKLOU Kossi Efoouako** : Synthèse d'hétérospiropcycles par hydroaminations et hydroalkoxylations d'alcyones catalysées par l'or (I) - Méthodologie et application au développement de fragments spirocycliques pour la chimie médicinale. - Codirection : PLE Karen & ROUTIER Sylvain (ICOA).
- **WANG Pinpin** : Evaluation de l'activité de NS1, une protéine non structurale dérivée du virus de l'influenza A pour une traduction améliorée de l'ARNm de BMP2 pour la régénération osseuse - Direction : PICHON Chantal (CBM).

Site de Tours

- **ABDELRHMAN MAKKI ABDELBAGI Alaa** : Analyse de solutions thérapeutiques pour le traitement anticancéreux par spectroscopie vibrationnelle - Codirection : BONNIER Franck & ELHADI Mohammed (NMNS).
- **ALZAIN Abdulrahim** : Conception, synthèse, évaluation biologique et analyse 3D-QSAR de nouvelles imidazo[1,2-a:4,5-c']dipyridines bioinspirées à activités antiproliférative, anti-migration et anti-invasion dans le cancer du sein triple négatif - Direction : ENGUEHARD-GUEIFFIER Céline (ISP).

- **BANLIAT Charles** : Protéines et phospholipides du fluide tubaire participant au dialogue embryo-maternel et à la qualité de l'embryon pré-implantatoire chez le bovin – Direction : SAINT-DIZIER Marie (PRC).
- **BARBE Alix** : Expression de quatre adipocytokines, chémérine, adiponectine, visfatine et adipoline au niveau plasmatique et dans les tissus métaboliques et reproducteurs chez les truies Large White et Meishan et en réponse à diverses conditions nutritionnelles chez la poule reproductrice – Direction : DUPONT Joëlle (PRC).
- **BESSA FERREIRA Victor Hugo** : Relation entre personnalité, cognition et utilisation du parcours chez le poulet élevé en plein-air (*Gallus gallus domesticus*) – Codirection : LETERRIER Christine & GUSDON Vanessa (PRC).
- **BREGEON Mégane** : Physiologie des couches interne et externe de la membrane vitelline de l'œuf de poule : apports des études protéomiques et structurales – Direction : REHAULT-GODBERT Sophie (BOA).
- **CHAMI Anna** : Agrégation de la protéine TDP-43 dans la Sclérose Latérale Amyotrophique : sélection d'intracorporels ciblant la protéine et étude de modifications post-traductionnelles – Codirection : VOURC'H Patrick & BLASCO Hélène (iBrain).
- **CHAZEIRAT Thibault** : Régulation de la cathepsine V par l'héparane-sulfate dans les mucopolysaccharidoses – Direction : ROULEUX-BONNIN Florence (GICC).
- **CLEMENTY Nicolas** : Toxicité myocardique des chocs électriques – Direction : BABUTY Dominique (T2I).
- **COSTE Elodie** : microARNs des cellules stromales mésenchymateuses de la niche hématopoïétique : Régulation du métabolisme oxydatif, des voies de signalisations et de l'hypoxie – Direction : LECAILLE Fabien (CEPR).
- **DAVID Céline** : Caractérisation des troubles du langage chez les enfants sourds implantés cochléaires – Codirection : GOMOT Marie & FERRE Sandrine (iBrain).
- **DESMARCHAIS Alice** : Effets in vitro et in vivo du bisphénol S sur la compétence ovocytaire chez la brebis et rôle du statut métabolique – Direction : ELIS Sébastien (PRC).
- **DEVEUVE Quentin** : Le clivage de la région charnière des anticorps monoclonaux thérapeutiques : relation entre leur structure et la sensibilité aux protéases, conséquences fonctionnelles et développement d'un nanobody spécifique des formes clivées – Codirection : THIBAUT Gilles & LAJOIE Laurie (GICC).
- **DRENEAU Julie** : Rôle central de l'apolipoprotéine E dans les différentes étapes du cycle de vie du virus de l'hépatite C - Direction : MEUNIER Jean-Christophe (MAVIVH).
- **DROUIN Aurélie** : Étude de la capacité d'échappement de la glycoprotéine d'enveloppe du VIH-1 à la restriction de l'infection médiée par la protéine IFITM3 - Codirection : BRAIBANT Martine & BOUVIN-PLY Mélanie (MAVIVH).
- **DUMET Christophe** : Analyse et exploitation des données associées aux variants d'IgG décrits dans les brevets - Direction : WATIER Hervé (GICC).
- **EL-DOR Maya** : Étude de l'expression des NADPH oxydases et des mécanismes déclenchant l'apoptose induite par leurs inhibiteurs dans les leucémies aiguës myéloïdes - Codirection : MAZURIER Frédéric & ZIBARA Kazem (GICC).
- **ELSAYED ELIWA ALI KASEM Hoda** : Étude des potentialités thérapeutiques de l'augmentation induite de la neurogenèse adulte dans un modèle murin de stress léger chronique et de dépression - Codirection : BELZUNG Catherine & SUGET Alexandre (iBrain).
- **FERRANDEZ Vicent** : Développement et validation d'un test d'évaluation des capacités attentionnelles en situation multitâche des candidats au poste de Navigateur Officier Systèmes d'Armes de l'Armée de l'air et de l'espace – Direction : ISINGRINI Michel & TOUSSAINT Lucette (CeRCA).
- **FEUILLATRE Ofélia** : Synthèse et bioconjugaison de nouveaux linkers chimiques pour le développement de nouveaux anticorps conjugués homogènes – Direction : VIAUD-MASSUARD Marie-Claude (GICC).
- **FIGON Florent** : Photobiochimie et biologie cellulaire des ommochromes : implications dans le changement de couleur – Direction : CASAS Jérôme (IRBI).
- **FONTAINE Delphine** : Régulation du canal SK3 par les éther-lipides endogènes des cellules cancéreuses – Codirection : VANDIER Christophe & CHANTOME Aurélie (N2C).
- **GARRIDO Amanda** : Synthèse et évaluation biologique de composés anti-cancéreux en série imidazo[2,1-a]phtalazine – Codirection : ENGUEHARD-GUEIFFIER Céline & DELAYE Pierre-Olivier (ISP).
- **GRANDHAYE Jérémy** : Conséquences d'une supplémentation maternelle en pépins de raisin chez la poule reproductrice – Direction : FROMENT Pascal (PRC).
- **GUERRERO SASTOQUE Lina** : Mécanismes cognitifs et cérébraux associés au maintien de la mémoire épisodique et de la mémoire de travail au cours du vieillissement – Direction : ANGEL Lucie & ISINGRINI Michel (CeRCA).
- **HINGRAY Coraline** : EPIPSY : Intrications entre Épilepsie & Psychiatrie – Codirection : EL HAGE Wissam & MAILLARD Louis (iBrain).
- **HERRSCHER Charline** : Étude du mécanisme d'endocytose du Virus de l'Hépatite B (VHB) – Direction : BLANCHARD Emmanuelle (MAVIVH).

- **KOUBA Sana** : L'interaction entre le canal calcique Orai3 et la protéine réticulaire STIM2 contribue à la prolifération et la survie des cellules cancéreuses prostatiques – Codirection : POTIER-CARTEREAU Marie & TREBAK Mohamed (N2C).
- **LAMASSIAUDE Nicolas** : Identification et caractérisation fonctionnelle des cibles pharmacologiques des lactones macrocycliques des invertébrés – Codirection : NEVEU Cédric & CHARVET Claude (ISP).
- **LIE Oriane** : **S-SETMAR** : Étude d'une protéine méconnue dans la biogénèse des glioblastomes – Codirection : AUGÉ-GOUILLOU Corinne & ZEMMOURA Ilyess (iBrain).
- **MAMBU Julien** : Dérégulation de la prolifération cellulaire par Salmonella Typhimurium et implication dans la pathogénèse – Direction : WIEDEMANN Agnès (ISP).
- **MARLET Julien** : Exploration des mécanismes de résistance du VHB à l'entécavir avec une approche phénotypique – Codirection : GAUDY-GRAFFIN Catherine & BRAND Denis (MAVIVH).
- **MAYOR Alexie** : Inhalation d'anticorps monoclonaux : stratégie de développement de formulations pour la nébulisation – Codirection : HEUZE VOURC'H Nathalie & RESPAUD Renaud (CEPR).
- **MBEKWE YEPNANG Ariane** : Expression de l'effet cluster pour données binaires – Codirection : GIRAU-DEAU Bruno & ELDRIDGE Sandra (U1246).
- **MONTAGUTELLI Elsa** : Aérosolthérapie et biomédicaments : impact de l'aérosolisation sur la stabilité et l'immunogénicité des protéines thérapeutiques – Codirection : VECÉLLIO-NONE Laurent & HEUZE VOURC'H Nathalie (CEPR).
- **NICOLAS Alexandre** : Formulation à libération prolongée de fragments d'anticorps – Codirection : VELGEROUSSEL & AUBREY Nicolas (GICC).
- **N'GUESSAN Koffi** : Caractérisation et ciblage de la protéinase 3 du neutrophile, l'auto-antigène de la polyangéite granulomateuse – Codirection : KORKMAZ Brice & DASSE Séry Romuald (CEPR).
- **PINARD Florent** : Influence de facteurs psycho-affectifs liés au Soi sur la mémoire épisodique au cours du vieillissement – Codirection : TACONNAT Laurence & VANNESTE Sandrine (CeRCA).
- **PIOLLET Marie** : Rôle du récepteur P2Y11 dans la dysfonction vasculaire et de la signalisation purinergique dans l'activation endothéliale en condition d'hypoxie/réoxygénation – Codirection : IVANES Fabrice & ANGOULVANT Denis (T2I).
- **POISSON Lucile** : Expression et rôles des canaux sodiques dépendants du voltage (NaV) dans la régulation du pH intracellulaire et les propriétés invasives des cellules cancéreuses colorectales humaines – Codirection : MOUSSATA Driffa & BESSON Pierre (T2I).
- **POUPEE Agathe** : Neospora caninum : nouvelle classe de biomédicament pertinent dans l'arsenal thérapeutique contre le cancer – Codirection : DIMMIER-POISSON Isabelle & LANTIER Louis (ISP).
- **POLOMSKI Marion** : Synthèse d'inhibiteurs ciblant les protéines STAT5 dans le traitement des leucémies myéloïdes : effets sur la chimiorésistance – Codirection : VIAUD-MASSUARD Marie-Claude & PRIÉ Gildas (GICC).
- **ROCHET Marion** : L'entraînement olfactif peut-il améliorer les performances olfactives et l'état émotionnel des sujets présentant des symptômes mineurs de dépression ? Identification « active » et « passive » des odeurs dans la dépression et la maladie d'Alzheimer. – Direction : ATANASOVA Boriana (iBrain).
- **ROSAS GONZALEZ Sarahi** : Réseaux de neurones convolutifs pour la segmentation et le pronostic en oncologie cérébrale – Codirection : TAUBER Clovis & ZEMMOURA Ilyess (iBrain).
- **RUET Alice** : Altération de l'état de bien-être du cheval domestique : Effets de pratiques d'hébergement liées au box individuel et relations avec l'équitation – Codirection : LANSADÉ Léa & ARNOULD Cécile (PRC).
- **SIRE Lucas** : Réponse des insectes aux dépérissements forestiers liés aux changements climatiques dans les Pyrénées françaises – Codirection : LOPEZ-VAAMONDE Carlos & HERNIOU Elisabeth (IRBI).
- **TRÔSCH Miléna** : Cognition sociale interspécifique du cheval à l'égard de l'être humain - Direction : LANSADÉ Léa & NOWAK Raymond (PRC).
- **TROUBAT Romain** : Processus neuroinflammatoires associés à la dépression : étude cliniques, approches comportementale et immunohistochimique - Codirection : CAMUS Vincent & LEMAN Samuel (iBrain).
- **VALAYER Alexandre** : Étude de la modulation des fonctions des cellules natural killer par les protéases neutrophiliques - Codirection : SI-TAHAR Mustapha & BARANEK Thomas (CEPR).
- **Van MEYEL Sophie** : Évolution de la vie de famille chez un insecte précoce: Importance des interactions sociales et de l'écologie - Direction : MEUNIER Joël (IRBI).
- **VAYNE Caroline** : Activation plaquettaire induite par les IgG anti-FP4 : mécanismes et conséquences pour la physiopathologie et le diagnostic des thrombopénies induites par l'héparine - Direction : GRUEL Yves (GICC).
- **VERGÉS Valentin** : Rôle de la farnésylation des protéines dans le développement des graines chez Arabidopsis – Codirection : GUIVARC'H Nathalie & DUCOS Eric (BBA).
- **WACQUIEZ Alan** : Caractérisation moléculaire du domaine de liaison à l'ARN de la protéine non-structurale 1 (NS1) des virus influenza A lors de l'interaction avec un ARN double-brin de haute affinité contenant des séquences sélectionnées in vitro – Codirection : MARC Daniel (ISP) & CASTAING Bertrand (CBM).



33^e COLLOQUE BIOTECHNOCENTRE

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



Château de Chambord

Thierry Moreau
PHOTOGRAPHIES



7 - 8 Octobre 2021

Center Parcs - Les Hauts de Bruyères - Rue
Lamotte 41 600 Chaumont-sur-Tharonne

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

