



APPEL A PROJETS EMERGENCE 2017-2018



Programme EMERGENCE 2017 : bilan final

1. Rappel : enjeux du programme EMERGENCE

Le programme EMERGENCE a pour objectif d'étendre la notion d'excellence de CAP 20-25 à l'ensemble du site Auvergnat afin d'englober de nouveaux enjeux et problèmes scientifiques. Pour cela, il soutient « *des projets à haute valeur ajoutée permettant la réalisation de projets exploratoires avec un niveau de risque élevé, susceptibles de mener à des découvertes potentiellement déterminantes* » (extrait du dossier CAP 20-25).

C'est donc un outil privilégié pour travailler à moyen terme sur la « porosité » et la dynamique du projet CAP 20-25, soit en permettant à de nouveaux laboratoires/équipes d'intégrer les périmètres actuels des 4 challenges scientifiques et du programme « Instrumentation », soit en élargissant le périmètre actuel de ces challenges et programme, soit encore en faisant émerger un nouveau challenge ou programme.

Ce n'est donc pas un « lot de compensation » pour les laboratoires actuellement non présents dans le périmètre de CAP 20-25, mais bien un outil de politique scientifique de site au service du projet I-SITE. Il doit permettre de favoriser l'esprit d'appartenance de la communauté scientifique à l'I-SITE et à terme de mieux l'intégrer dans ce projet. Ceci est particulièrement vrai pour la communauté SHS.

La dotation du programme est de 2 M€ sur 4 ans (2017-2020), soit en moyenne 500 k€ par appel à projets annuel.

2. Bilan final de l'appel à projet 2017

Dans la logique décrite ci-dessus, l'appel à projets 2017 a été lancé sous la forme d'un projet quasi « blanc » (*modulo* l'inscription dans la thématique générale de l'I-SITE). Il était simplement demandé de pouvoir identifier le verrou scientifique dans le cadre duquel s'inscrivent le projet déposé et les perspectives sociétales de moyen et long termes.

Il s'est donc adressé à l'ensemble des 44 unités de recherche du site, les projets soumis n'étant pas contraints de s'inscrire *a priori* dans le concept d' « *innovation multimodale* », de CAP 20-25.

Rappel du cahier des charges

Seuls les projets à risques, ayant un effet de levier pour le site et demandant un financement au titre du premier soutien étaient éligibles. Ces projets pouvaient par exemple viser à établir des preuves de concepts, ou à établir les premières bases pour préparer des réponses à des appels nationaux et internationaux.

Les projets situés dans le périmètre des 4 challenges scientifiques de l'I-SITE n'étaient pas éligibles à ce programme. A noter que ce point a été bien compris par la communauté scientifique, et que seuls 2 des 53 dossiers déposés n'ont pas été considérés par le COPIL pour cette raison. L'explication en a été donnée après coup aux porteurs de projets.

Les projets étaient d'une durée de 1 an (octobre 2017 à septembre 2018), avec une dotation maximale de 30 k€ par projet. Ce montant maximal est bien adapté pour des projets exploratoires et permet de couvrir un large spectre dans les projets retenus.

D'autres financements pouvaient être apportés par ailleurs en complément par d'autres institutions, le programme EMERGENCE servant alors d'effet levier.

Dans le cadre de ce budget, seules les dépenses de fonctionnement et d'équipement (hors bureautique) pouvaient être sollicitées. Des recrutements de contractuels pouvaient cependant être autorisés sur la durée du projet (soit une année). Cette dernière possibilité n'a été utilisée que par 1 seul des 22 projets retenus.

Les laboratoires présentant plusieurs projets devaient transmettre un interclassement motivé. Tous les directeurs d'unité n'ont pas souhaité le faire. Au vue de cette première expérience, cela ne s'est finalement pas avéré gênant,

Enfin, chaque projet pouvait impliquer un ou plusieurs laboratoires.

Critères utilisés et modalités d'expertise des dossiers

Chaque dossier a été expertisé, sur la base d'une grille commune, par deux membres du Comité de pilotage du programme, l'un des membres pouvant être proche de la discipline et l'autre plus éloigné.

Les critères utilisés dans la grille d'évaluation des experts ont été communiqués à l'ensemble de la communauté dans le document de l'appel à projets.

- Caractère exploratoire / premier soutien du projet ;
- excellence scientifique du projet proposé et de l'environnement scientifique qui le porte ;
- identification d'un verrou scientifique et de ses retombées sociétales de moyen et long termes ;

- rapport prise de risque / impact du projet par rapport à l'objectif de CAP 20-25 ;
- effet de levier pour le site ;
- cohérence du budget présenté avec les ambitions du projet.

L'ensemble des rapports a ensuite été communiqué à tous les membres du COPIL afin d'assurer transparence et collégialité dans le processus de décision. La sélection finale des dossiers retenus s'est faite, sur la base de ces rapports, lors d'une réunion du COPIL.

Calendrier

- 14 juin 2017 : envoi de l'appel à projet à l'ensemble des unités de recherche du site.
- 15 septembre 2017 : réception des dossiers par la DRV de l'UCA puis distribution des dossiers par rapporteur.
- 06 octobre 2017 : sélection des dossiers retenus par le COPIL.
- 09 octobre 2017 : communication des résultats aux porteurs de projets.
- 10 octobre 2017 : communication d'une synthèse des résultats à l'ensemble des directeurs de laboratoire du site.
- 15 octobre 2017 : démarrage effectif des projets.

Bilan de l'appel à projets 2017

Un **premier bilan à mi-parcours** a été demandé pour chaque projet lauréats en mai 2018 afin d'avoir un premier retour d'expérience avant de lancer sur cette base l'appel à projets 2018, et d'identifier en particulier les premiers effets leviers qui auraient déjà pu être générés. Ce premier bilan a été alors communiqué aux membres du Conseil CAP 20-25.

Puis, un **bilan final**, sous la forme d'un rapport plus complet, a été demandé en mai 2019 aux lauréats pour produire le présent document de synthèse de l'appel à projets 2017.

En 2017, 53 dossiers ont été déposés par 26 laboratoires ou établissements (il était demandé un maximum de 4 dossiers par laboratoire), répartis pour 10 dossiers en Sciences Fondamentales (SF : 19%), 4 en Sciences Pour l'Ingénieur (SPI : 8%), 7 en Sciences Humaines et Sociales (SHS : 13%) et 32 en Sciences de la Vie, Santé, Agronomie et Environnement (SVSAE : 60%). Pour une somme totale demandée de 1.366 M€.

Souhaitant assurer l'ouverture la plus large aux disciplines pour cette première édition, et compte tenu de la très bonne qualité d'ensemble des projets présentés, 22 dossiers ont été retenus, soit un taux de succès de 42%. Ces dossiers se répartissent pour 8 en SF (35%), 1 en SPI (5%), 2 en SHS (10%) et 11 en SVSAE (50%), pour une somme totale accordée de 0.550 M€ (ce qui implique que le montant moyen disponible pour chacune des trois prochaines années sera inférieur à 0.500 M€, afin de rester dans l'enveloppe globale des 2 M€ allouée à ce programme).

Les 22 projets retenus et leur bilan final associé sont donnés dans le tableau situé en Annexe.

Le tableau ci-dessous résume les résultats par laboratoire de l'appel à projets 2017.

	CHU	GReD	IMOST	NeuroDol	MEDIS	LMGE	UNH	EPIA	QUAPA	UMRF	GDEC	PIAF
Déposés	4	4	2	2	1	4	4	1	2	2	1	2
Retenus	1	2	1	1	0	2	1	1	1	0	0	1

	TSCF	IP	LIMOS	LMBP	LPC	LaMP	ICCF	GEOLAB	Territoires	CRCGM	LRL	PHIER
Déposés	1	4	1	1	2	2	4	1	2	3	2	1
Retenus	0	2	0	1	2	0	4	0	0	1	0	1

On constate que le secteur des Lettres, Langues, Sciences Humaines et Sociales n'a pas vraiment saisi l'opportunité de cet appel à projets et a peu déposé de dossiers. Un retour a eu lieu vers

ces laboratoires (directement et *via* la MSH) afin de mieux présenter les objectifs du programme EMERGENCE.

Les 22 projets ont été analysés, au moment de la phase de sélection, par les membres du COPIL en fonction de leur « distance » potentielle par rapport à l'I-SITE CAP 20-25, exprimée suivant 4 niveaux :

- N1 : « pourrait s'intégrer facilement dans le périmètre actuel d'un des challenges / programmes de CAP 20-25 » ;
- N2 : « pourrait être utilisé pour élargir le périmètre actuel d'un des challenges / programmes de CAP 20-25 » ;
- N3 : « pourrait servir de base pour définir (à terme, 3-4 ans) une nouvelle thématique dans l'I-SITE » ;
- N4 : « n'a a priori aucun rapport avec CAP 20-25, actuel ou futur ».

Une confirmation de la classification proposée a été demandé lors du bilan final aux porteurs des projets afin de vérifier qu'il y a avait bien une vision partagée sur le positionnement de chaque projet.

Dans cette analyse, il ressort que pour les 22 projets retenus N1, N2, N3 et N4 représentent respectivement 9%, 41%, 23% et 27% des dossiers, et qu'ainsi plus de 2/3 des 22 projets sélectionnés peuvent s'inscrire potentiellement dans le thème « Modes de vie et de production durables » et pourraient enrichir / élargir l'initiative CAP 20-25 à moyen terme.

Si l'on élargit cette analyse aux 53 projets soumis, N1, N2, N3 et N4 valent respectivement 10%, 45%, 25% et 20%.

La répartition pour les 22 projets sélectionnés entre les 4 grands domaines de recherche est donnée dans le tableau ci-dessous :

	SF	SPI	SHS	SVSAE
N1	-	-	1	1
N2	-	1	-	8
N3	4	-	-	1
N4	4	-	1	1

On constate (sans surprise) que la proximité avec l'I-SITE est notable en SVSAE et plus faible en SF.

Les réponses des 22 porteurs lors du bilan final de leurs projets sont reportées en Annexe. On peut dégager les grandes caractéristiques suivantes :

- mise en place de nouvelles collaborations avec des partenaires académiques (au niveau régional, national et international) : concerne 15 projets pour 2 nouvelles collaborations au niveau régional, 7 au niveau national et 7 au niveau international (un même projet pouvant conduire à plusieurs nouvelles collaborations) ;
- mise en place de nouvelles collaborations au niveau du site (développement de l'interdisciplinarité) : concerne 8 projets ;
- mise en place de nouvelles collaborations avec des partenaires publics (collectivités) ou privés : concerne 6 projets (dont un projet de laboratoire partagé et un de living lab) ;
- effet levier pour soumettre un projet de plus grande ampleur (ANR, ERC, IUF sénior, PEPS CNRS, projet Région, programme de coordination universitaire international) : concerne 11 projets ;
- embauche d'ingénieurs, de stagiaires de Master ou d'IUT : concerne 14 projets (2 ingénieurs, 2 IUT et 12 Masters) ;
- mobilité sortante pour des doctorants ou des titulaires : concerne 4 projets ;
- organisation de séminaires ou conférences, organisation de symposium : concerne 3 projets ;

- production de publications dans des revues à comité de lecture : concerne 11 projets (correspondant à 23 publications publiées ou à paraître) ;
- présentation de premiers résultats dans des Colloques : concerne 14 projets (correspondant à 30 exposés oraux ou présentations de Posters) ;
- acquisition ou la réalisation d'équipements nouveaux ou d'une preuve de concept : concerne 5 projets ;
- avancées scientifiques ou technologiques nouvelles : concerne 15 projets ;
- démarrage de nouvelles thèses : concerne 5 projets ;
- actions de communications dédiées (film, site web) : concerne 3 projets.

Ces réponses montrent que pour la quasi-totalité des 22 projets, des résultats scientifiques et des effets d'entraînement (en termes collaboratifs notamment) sont déjà visibles moins d'un an après la fin officielle du projet, illustrant ainsi l'utilité de cet appel à projet dans la formule utilisée en 2017. Elles sont de plus cohérentes avec les premières conclusions tirées lors du bilan à mi-parcours, et justifient ainsi *a posteriori* le choix de reconduire l'appel à projets 2018 dans les mêmes conditions qu'en 2017.

ANNEXE - Bilan final des projets EMERGENCE 2017



Intitulé du projet (Laboratoire)	« Distance » à l'I-SITE	Bilan final du porteur
<p>Evaluer la fonctionnalité d'un nouveau système d'expression génique modulable par une intervention nutritionnelle dans le système immunitaire murin et humain, en préambule à une application directe à court/moyen terme en immunothérapie cellulaire (CHELTER)</p>	<p>N2</p>	<p><u>Etapes prévues initialement et réalisées grâce au budget Emergence :</u></p> <p>1) Evaluer la fonctionnalité du système NUTRIREG dans le système immunitaire in vivo chez la souris :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Utilisation du modèle de souris transgéniques CARE-LUC exprimant un gène rapporteur (luciférase) sous le contrôle du promoteur utilisé dans le système NUTRIREG. - Modèle utilisé pour étudier l'activation de la voie GCN2-ATF4 via l'expression du gène luciférase en qPCR et activité luciférase dans les différentes cellules immunitaires du sang circulant, qui ont été triées par cytométrie en flux (plateforme de cytométrie du laboratoire d'Hématologie biologique du CHU de Clermont-Ferrand). - Cette première partie du travail nous a permis de montrer qu'il y avait une activation de la voie GCN2-ATF4 dans les lymphocytes T murins, mais que le faible nombre de cellules dans le sang circulant des souris ne nous permettrait pas de poursuivre les expériences. Nous avons donc travaillé dans la suite uniquement sur rate de souris. <p>2) Identifier des marqueurs sanguins reflétant l'activité de la voie GCN2/ATF4:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Des expériences préliminaires ont été réalisées chez des souris (lymphocytes T issues de rate). - Plusieurs gènes cibles naturellement induits par la voie GCN2-ATF4 dans les lymphocytes T en cas de carence en un acide aminé essentiel ont pu être identifiés chez ces souris. La dépendance de ces gènes cibles à la kinase GCN2 a pu être établie grâce à une lignée de souris GCN2 -/-. <p>3) Tester ces gènes identifiés chez l'homme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les gènes cibles orthologues dépendant de la voie GCN2 mis en évidence chez la souris ont été testés <i>in vitro</i> sur des cellules primaires T humaines. Ces cellules ont été cultivées dans des milieux de culture contrôlés (contenant tous les acides aminés) et carencés en leucine. - La dépendance de ces gènes à la kinase GCN2 a également pu être validée grâce à l'utilisation d'un inhibiteur pharmacologique spécifique. - Nous avons ainsi pu confirmer l'activation possible de la voie GCN2-ATF4 dans les lymphocytes T humains en cas de carence en un acide aminé indispensable, prérequis nécessaire pour une utilisation du système NUTRIREG dans ce sous-type cellulaire. <p><u>Le budget Emergence nous a permis de :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Financer l'ensemble des frais d'animerie pour les expériences menées chez la souris. - Financer l'ensemble des réactifs nécessaires aux expériences : kits de tri immuno-magnétique, kits d'extraction d'ARN, réactifs de PCR, milieux de culture, ... - Financer les tris cellulaires et expériences de CMF sur la plateforme de cytométrie. <p>Tout cela a permis de financer l'ensemble des expériences menées sur le projet de Master 2 de l'interne en oncologie Aurore Dougé.</p>

		<p><u>Perspectives :</u> L'ensemble des résultats obtenus va être valorisé dans le cadre d'une thèse d'université par Aurore Dougé. L'objectif final de ce projet est d'aboutir à moyen terme à des collaborations avec des laboratoires spécialisés en immunothérapie cellulaire et en particulier ceux impliqués dans l'ingénierie des cellules CAR-T.</p>
<p>Structuration d'une nouvelle discipline : le management des connaissances (ClerMa)</p>	<p>N1 : notre projet émerge sur la structuration du KM pourrait s'intégrer facilement dans deux axes de l'I-Site. L'axe 4 : le lien est fort entre la gestion des situations extrêmes et le management des connaissances. La question des communautés d'apprentissages et de la résilience autour des dispositifs de gestion des crises en matière d'éruption volcaniques pourraient être des points d'entrée L'axe 2 sur l'industrie du futur car la grille de lecture management des connaissances est la nouvelle grille de lecture de l'entreprise du XXIème siècle il y a aussi des liens évidents avec le Learn'Auvergne</p>	<p><u>Bilan à mi-parcours (juin 2018)</u> Nous avons embauché un ingénieur d'étude à ¼ de temps en charge d'assurer l'assistance logistique et communicationnelle du projet. Nous avons construit un site web permettant d'être une fenêtre ouverte actualisée sur nos travaux : http://kmclermont.org/ et nous avons créé un logo (visible sur le site) pour affirmer l'identité du projet. Conformément au planning prévisionnel, nous avons pu organiser deux séminaires de recherche : Le premier séminaire, le mercredi 8 novembre (17h-22h) a permis d'approfondir l'objectif du programme et de positionner les différents laboratoires par rapport au champ du management des connaissances. Ce séminaire a permis aussi de présenter l'outil d'analyse sémantique et de travailler sur la formulation des premières requêtes. Le second séminaire, le lundi 26 février (9h-17h) a donné lieu à une première série de discussions sur la structuration du champ du Management des Connaissances, à partir des premières cartographies réalisées par Diego Landivar et de son outil d'analyse sémantique. La matinée s'est articulée autour de l'approfondissement de l'outil d'analyse sémantique qui a permis les productions des cartographies qui illustrent la répartition des principaux mots-clés en fonction des disciplines. Nous avons aussi pu valider le choix de la base de données SCOPUS et améliorer notre compréhension de son mode de construction. Au total, neuf cartographies ont été produites et commentées par les participants durant l'après-midi du séminaire. Cette journée de travail n'a pu épuiser tous les ordres du jour étant donné la richesse des productions. Elle s'est terminée par des nouvelles propositions de requête en s'orientant aussi vers les auteurs. Nous préparons une première mise en forme des résultats par l'organisation d'un symposium consacré à la Structuration du Management des Connaissances lors du 9ème colloque International GECSO (Gestion des Connaissances, Société et Organisation) à Paris à la Cité Internationale Universitaire dans le cadre de la semaine du Management organisé par la FNEGE (Fonds Nationale pour l'Enseignement de la Gestion en Entreprise), du 22 au 24 mai 2018. <u>Trois projets de publications sont en cours :</u> l'un dans une revue comme Journal of Knowledge Management sur la structuration du champ du management des connaissances à partir d'une identification des différents programmes de recherche établis à partir d'un outil d'analyse sémantique des articles de recherche qui reposent sur les mots clés : Knowledge Management sur la base de donnée SCOPUS (janvier 2017). Un autre dans une revue de type plutôt scientométrique mais aussi Journal of Knowledge Management qui s'est spécialisée dans le KM sur les papiers scientométrique qui permet de positionner l'outil d'analyse sémantique que nous avons développé dans cette approche par rapport à d'autres outils scientométriques classiques dans le champ du management des connaissances. Le troisième qui est une réponse à un appel à article pour un numéro spécial consacré à l'histoire des disciplines en sciences de gestion pour la Revue Internationale de Psychosociologie et de Gestion des Comportements Organisationnels (RIPCO) pour la date 31 janvier 2019. Le projet émergence Structuration du KM a permis d'accroître les interactions entre les membres de trois laboratoires Clermontois le CRCGM, Acté et une équipe en ingénierie de la connaissance de l'IRSTEA. Ceci se concrétise par l'organisation d'un symposium dans un colloque internationale sur le management des connaissances AGECSO à Paris le 22 mai 2018 et par la mise en œuvre de la rédaction de trois articles académiques. En plus des contacts que nous avons avec la R&D Michelin sur ce projet, des relations ont été prises avec Air France et Danone sur cette thématique. <u>Bilan final (mai 2019)</u> Nous avons poursuivi le nettoyage de la base de donnée et réalisé de nouvelles cartographies (mots-clés, auteurs) au sein des trois disciplines : sciences de gestion, sciences sociales et informatiques. Nous engageons le travail de rédaction de deux articles l'un en français pour la revue RIPCO et l'autre en anglais pour la</p>

		<p>revue JKM. Pascal Lièvre intervient dans le cadre du symposium structuration du KM au sein du XII Colloque International GECSO à l'IAE de Clermont, UCA. Lièvre P., 2019, Proposition de pistes de structuration du KM, Projet Emergent Cap 20-25, I-Site Clermont, Symposium Structuration du KM, XII Colloque International GECSO, 18 19 20 21 juin IAE Clermont-Ferrand. Un projet de création d'un laboratoire partagé sur le KM avec la R&D Michelin est en cours de discussion.</p>
<p>TELETIQ : Intérêt des données de TELEphonie mobile et de sciences participatives pour l'estimation et la compréhension du risque de transmission de maladies liées à l'environnement. Application aux maladies transmises par les TIQués (EPIA)</p>	N2	<p>Ce projet comportait deux volets : un en modélisation sur l'estimation de l'exposition au risque tique et un en sciences humaines et sociales sur la compréhension du risque par les populations locales.</p> <p>Les avancées essentielles du projet ont été de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - comprendre les enjeux méthodologiques et la complexité à utiliser les données issues des Technologies de l'Information et de la Communication (téléphonie mobile, science participative) et de les mettre en relation avec des données de terrains (abondance de tiques en région ARA, recrutement d'un CDD 3 mois pour la collecte des tiques). - comprendre la perception socio-spatiale du risque par la population via des entretiens semi-directifs en milieu urbain et rural dans le Puy-De-Dôme - créer un outil rapprochant les deux disciplines précédentes via un outil de géo-visualisation participative. Un master 2 a été recruté pour un stage de 6 mois en webmapping et l'annotation participative de cartes. <p>Communications / réalisations</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un site web dédié au projet a été créé : https://www6.ara.inra.fr/teletiq - Organisation par l'UMR EPIA, des rencontres annuelles Tiques et Maladies à Tiques (TMT 2018) à Laschamps (63). - Réalisation d'un film de présentation du projet TELETIQ. Ce film sera présenté aux Journées portes ouvertes de l'INRA de Theix du 18 au 20 mai 2019 et lors des rencontres annuelles Tiques et Maladies à Tiques (TMT 2019) à Montpellier (22-23 mai 2019) (présentation orale). - Développement d'un outil WIKI-SIG couplant un outil cartographique et un outil participatif, appliqué au modèle de présence de la tique <i>Ixodes ricinus</i> en ARA, - Présentation orale : Dernas, S., Johany, F. (2018) Tick bite risk as a socio-spatial representation between health and landscapes. 28th Permanent European Conference for the Study of the Rural Landscape (PESCLR) : European Landscapes for quality of Life ?, Clermont-Ferrand (France), 3-7 sept. 2018, - Publication : Dernas, S.; Johany, F. Tick Bite Risk as a Socio-Spatial Representation - An Exploratory Study in Massif Central, France. Land 2019, 8, 46. https://doi.org/10.3390/land8030046, - Préparation d'un living-lab dans les Combrailles auprès des scolaires en lien avec les communes concernées : réflexion sur la communication et la prévention sur le risque tique. <p>Effets levier / d'entraînement</p> <ul style="list-style-type: none"> - Poursuite de la collaboration entre UMR Territoires et UMR EPIA avec UMR BioEPAR (projet Citique, sur les déclarations des piqûres de tiques) et dans le cadre du projet CLIMATICK (2018-2021) : création de plusieurs living-lab en France - Projet avec les services Parcs et jardins de la ville de Lyon [Suivi des parcs lyonnais pour évaluer le risque associé aux tiques pour les promeneurs et agents des parcs], initié en avril 2018 finalisé par une convention en 2019. - Montage (2018) puis démarrage (2019) du projet FREQRANDO de sciences participatives en collaboration avec la Fédération Française de Randonnées, pour recueillir des informations sur la fréquentation humaine des sentiers et chemins français en France métropolitaine et estimer l'exposition humaine aux piqûres de tiques. Cette thématique a été proposée dans le cadre d'un appel à projet H2020 (projet MOOD, déposé en avril 2019). - Deux projets ANR soumis en 2018 et 2019, non retenus. Liens de collaborations avec différents partenaires dont ceux du projet TELETIQ (UMR Territoires, UMR EPIA, UMR MIA-Paris (INRA AgroParisTech) et partenaire privé Orange Labs).
<p>Acides biliaires et transmission paternelle transgénérationnelle de pathologies. Identification des mécanismes cellulaires et moléculaires (GReD)</p>	N1 (nous sommes sur la transmission transgénérationnelle de pathologies telles que le diabète et l'obésité dans le contexte de troubles métaboliques pouvant faire intervenir des	<p>Contexte :</p> <p>Des études récentes ont décrit que des perturbations environnementales et/ou métaboliques transitoires chez les parents peuvent altérées la qualité des gamètes et être associées à des pathologies chez leurs enfants. Les mécanismes responsables de la transmission de pathologies sur plusieurs générations restent largement inconnus. Ainsi, une question majeure concernant l'impact de l'exposition environnementale est de définir les mécanismes conduisant à des effets "définitifs" après des expositions transitoires. Ainsi, au sein du testicule, l'une des cibles pour expliquer un effet «définitif» d'une exposition est donc la population de cellules germinales indifférenciées souches.</p> <p>Il existe un certain nombre de verrous qui rendent ce type d'études extrêmement complexes à mener. L'analyse de</p>

	<p>modulations du microbiote, mais également des atteintes épigénétiques.) Ou N2 (puisque nous pouvons élargir la connexion aux origines de ces transmissions avec des aspects liés à la reproduction et au développement.).</p>	<p>l'impact d'expositions est éthiquement difficilement réalisable chez l'homme sans données précliniques à fortiori sur plusieurs générations. De même, cela est difficile à gérer chez les modèles murins au regard des règles européennes de réduction du nombre d'animaux utilisés dans la recherche et la longueur de ces approches (environ 1 an de la génération F0 à F2 adultes chez les souris).</p> <p>Aussi, grâce au financement Emergence CAP 20-25, I-Site, nous avons lancé un nouveau programme de recherche sur la transmission parentale de maladies associées à une exposition aux acides biliaires afin de comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués au niveau des cellules germinales indifférenciées conduisant à un impact sur la descendance sur plusieurs générations.</p> <p>Levier et effet d'entraînement : Ces travaux démontrent que grâce au financement émergence, nous avons pu installer de manière efficace et fonctionnelle au sein de notre équipe un nouveau modèle génétique puissant, le nématode C. elegans. Le succès de cela est également dû au bénéfice des infrastructures du GReD nous permettant d'avoir accès à une plateforme d'imagerie performante. De plus, ces travaux ont validé notre hypothèse initiale et nous offre ainsi des perspectives de recherche majeures dans la compréhension de la transmission transgénérationnelle de pathologies. Nous sommes actuellement en cours de test dans la transmission de pathologies métaboliques sur le vers (obésité/diabète). Cela est très cohérent et synergique avec ce que notre équipe fait sur la souris. Le but étant in fine d'obtenir un continuum nématode ; souris et Homme. En effet, nous avons, grâce aux résultats obtenus sur C.elegans, transposé certains données (notamment sur la fenêtre d'exposition foetale/néonatale) sur des modèles souris (perspective initialement annoncée à long terme dans notre projet).</p> <p>Ces résultats devraient être présentés en 2019/2020 dans différents congrès nationaux (Nuclear Receptor Meeting ; VerMidi XXIII meeting, SFDoHAD) voire internationaux (non ciblés à ce jour).</p> <p>Ce projet initialement exploratoire avec une prise de risque majeure puisque cette approche n'a jamais été faite à ce jour a pu être réalisée grâce à ce financement Emergence.</p> <p>Ainsi, ce projet est pour nous un véritable levier qui nous a permis de valider nos hypothèses et de poser les bases pour favoriser nos chances de réussite aux appels d'offre nationaux ou internationaux notamment avec nos collaborateurs régionaux sur les thématiques des cellules germinales le Dr Palladino (ENS Lyon), les pathologie associées aux expositions environnementales Fervers (CRCL, Lyon) ou nationaux notamment avec l'équipe du Pr Jégou (Rennes) travaillant sur les échantillons de testicules humains et la compréhension des troubles urogénitaux. Nous pensons ainsi déposer une demande ANR voir InCA avec ce consortium dès l'appel d'offre d'Octobre 2019.</p> <p>En effet, l'utilisation de ce modèle C. elegans répond aux exigences de réduction du nombre d'animaux utilisés en recherche. En ce sens, l'InCa a proposé un appel d'offre spécifique pour l'utilisation de modèles alternatifs. Nous avons répondu mais malheureusement, nous n'avons pas été financés. Si l'originalité du projet a été mise en avant, le manque de publication de notre groupe avec C. elegans a été délétaire. L'obtention de ce financement Emergence, nous a permis de générer des données permettant d'envisager un papier assez rapidement ; ce qui devrait répondre à cette critique des financeurs.</p> <p>Cette nouvelle approche initiée avec C. elegans nous permet également d'enrichir notre réseau de collaboration. En effet, nous avons été sollicités par 3 groupes au niveau national souhaitant réaliser des expériences sur C. elegans en collaboration avec notre équipe dans les thématiques de la reproduction, du métabolisme. Une collaboration plus pérenne a ainsi été établie avec le Dr Pascal Froment (INRA, Tours) afin d'analyser les mécanismes au niveau génétique du rôle des impacts métaboliques sur la fertilité grâce au modèle C. Elegans. Là encore des dépôts communs de demande de financements sont prévus dès cette année 2019 (ANR).</p> <p>De plus cela nous a permis de renforcer des interactions avec l'équipe du Pr Catherine Williamson (Impérial Collège de Londres). Nous sommes actuellement moteur avec elle sur la réflexion dans l'établissement d'un consortium au niveau Européen (Réponse commune à l'appel d'offre Financement de réunions d'amorçage à la coopération de recherche - Ambassade de France au Royaume-Uni). Le but étant de constitué un réseau de 8 équipes d'experts dans les</p>
--	---	--

		domaines « maladies métaboliques » afin de répondre à des appels d'offre au niveau européen.
Vers l'identification des facteurs impliqués dans la régulation concertée de réseaux de gènes : l'empreinte parentale comme modèle (GRD)	N2	<p>Résultats : La concrétisation de ce travail, nous offre dès à présent une caractérisation exhaustive de notre système cellulaire et a permis d'élargir la confirmation initiale de la pertinence de celui-ci pour l'étude des gènes soumis à empreinte. De plus, l'étude de la composition de la chromatine atteste de la participation de la signature dite bivalente, associant la modification répressive H3K27me3 et permissive H3K4me3, dans le marquage des promoteurs de gènes soumis à empreinte lorsque ceux-ci sont transcriptionnellement inactifs. La réalisation d'analyse pan-génomique, nous permet aussi d'étendre nos observations à l'ensemble du génome murin. Enfin l'étude de l'organisation tridimensionnelle des loci soumis à empreinte indique que la conformation de ces loci est différente sur les deux allèles avec la présence d'interactions spécifiques de l'allèle actif et d'autres interactions spécifiques de l'allèle inactif. L'analyse intégrative de l'ensemble de ces données, visant l'identification de nouveaux acteurs impliqués dans la régulation des gènes soumis à empreinte, est actuellement en cours de réalisation.</p> <p>Capacité d'étude élargie : La conduite de ce programme a permis à notre équipe de s'approprier de nouvelles technologies telles que le ChIP-seq ou le 4C « Circularized Chromosome Conformation Capture » ainsi que la capacité de traiter ce type de données avec des outils bio-informatiques dédiés. L'extension de cette expertise nouvellement acquise, a été mise en œuvre dans d'autres programmes de recherche portés par notre équipe soit pour la continuité de ce projet via l'étude de la dynamique de l'ensemble de ces éléments au cours de l'acquisition d'une identité neurale ou pour notre axe de recherche qui s'intéresse à l'implication de la chromatine bivalente dans le processus de tumorigenèse.</p> <p>Effet levier : L'aboutissement de ce projet offrira une preuve de concept formelle de notre hypothèse de travail. Ce point sera un atout majeur pour une soumission d'un programme de recherche élargi lors de futur appel à projet. De plus, la mise en évidence de nouveaux acteurs, composant de la régulation des gènes soumis à empreinte, nous permettra de développer un nouvel axe d'étude, qui s'inscrit au niveau de l'Axe 3 du programme de recherche I-site, et vise à déterminer si l'altération de ces acteurs est à la base des pathologies de l'empreinte dont l'étiologie reste encore inconnue.</p> <p>Nouvelle collaboration : Suite aux données préliminaires obtenues dans le cadre de ce projet, notre équipe a été contactée par le Dr X. Tian (Phoenix, USA), désireux de collaborer avec nous pour développer des modélisations mathématiques adaptées à l'empreinte parentale. Les données haut débit générées par ce projet sur notre modèle cellulaire particulier ont ainsi permis d'initier cette collaboration.</p>
Vers une approche thérapeutique innovante pour combattre les infections à bactéries multi-résistantes (ICCF)	N3 : le projet s'inscrit dans les objectifs de la fédération « Systèmes microbiens » qui est en train de se mettre en place.	<p>Bilan du projet Le financement Emergence a permis l'évaluation des propriétés antibactériennes d'une partie de la chimiothèque locale issue des travaux de l'équipe Chimie Organique et Médicinale (COM) de l'ICCF. Le projet a également permis l'élaboration de nouvelles molécules antibactériennes grâce aux recrutements de 2 stagiaires (M2/IUT). Les travaux ont conduit à des résultats très prometteurs en termes d'activités antibactériennes, d'indice thérapeutique et de synergie entre deux familles de molécules. Les avancées réalisées au cours du projet Emergence permettent maintenant de discuter avec des industriels pour l'aspect valorisation. La collaboration entre le LMGE et l'ICCF est maintenant bien en place et le projet se poursuit. Les résultats obtenus sont actuellement complétés pour permettre la réponse aux AAP 2020 (ANR, région AuRA).</p> <p>Production : <u>1 publication</u> en 2018: <i>1,2,3-Triazolium-based cationic amphipathic peptoid oligomers mimicking antimicrobial helical peptides</i> R. Shyam, N. Charbonnel, A. Job, C. Blavignac, C. Forestier, C. Taillefumier and S. Faure <i>ChemMedChem</i> 2018, <i>13</i>, 1513. <u>1 communication orale</u> dans un congrès international : <i>Triazolium-based peptoid oligomers as potent and selective antimicrobial peptide mimetics</i> Radhe Shyam, Nicolas Charbonnel, Christelle Blavignac, Olivier Roy, Christiane Forestier, Claude Taillefumier and Sophie Faure, IMAP 2018, 8th International Meeting on Antimicrobial Peptides Edinburgh, UK, September 2 - 4, 2018.</p>

<p>Défiées : Vers une décarbonation des fumées industrielles économiquement et écologiquement soutenable (ICCF)</p>	<p>N3</p>	<p>Le financement du projet Emergence nous a permis d'initier de nouvelles recherches sur la problématique du captage du dioxyde de carbone. Nos travaux nous ont permis de démontrer la possibilité d'utiliser un solvant biosourcée (huile végétale) pour réduire la pollution atmosphérique par le CO2. Il nous faut maintenant passer à la deuxième étape de vérification de la stabilité thermique et chimique du solvant, de sa non-toxicité, de la corrosion dans le procédé de captage ... Plusieurs collaborations seront nécessaires pour obtenir une bonne évaluation du nouveau procédé de captages que nous avons trouvé grâce à ce projet Emergence de l'ISITE</p> <p>Grace à ce projet, nous avons initié un contact avec une équipe de recherche de l'université de Rouen. Nous avons accueilli un stagiaire de M2 de leur master. Nous avons également envoyé notre étudiante de thèse se former dans leur laboratoire plusieurs semaines.</p> <p>Le projet nous a permis d'investir dans la construction d'une nouvelle cellule spectroscopique qui nous autorise à mesurer in situ les réactions chimique présente dans le procédé de captage du CO2. Cela nous a permis de trouver un système capable de capter le CO2 à un coût moindre que les procédés de captage existant.</p> <p>Nos premiers résultats ont été présentés dans trois conférences: <u>une affiche</u> lors des journées thématiques thermodynamique des équilibres entre phases en décembre 2017, <u>une affiche</u> lors de la 19ième conférence EMEC (European Meeting on Environmental Chemistry à Royat en 2018, et une <u>présentation orale</u> dans le congrès international de la chimie verte (4th International Symposium on Green Chemistry - ISGC) à La Rochelle en 2019. Nous avons également un <u>article en préparation</u> que nous souhaitons soumettre en la revue phare de la chimie verte.</p>
<p>ENCAPSMET : Nouveau concept de proto-cellule bio-inspirées pour l'ENCAPSulation de METabolismes artificiels (ICCF)</p>	<p>N3 : on est ici à l'interface de grande thématiques Environnement/Procédés durables/Usine du futur (au sens de des procédés durables). Une thématique plus large pourrait englober procédés de développement durable et économe, économie circulaire depuis l'énergie jusqu'à la chimie et aux biotechnologies.</p>	<p>Bilan scientifique du projet Le projet ENCAPSMET visait :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) l'élaboration de microcapsules nanocomposites polymère/ Hydroxydes doubles lamellaires (HDL) pour l'encapsulation de systèmes multienzymatiques par le procédé d'émulsion eau dans eau dit Pickering, et 2) leur utilisation pour la mise en œuvre de procédés multienzymatiques innovants pour la synthèse one-pot de molécules d'intérêt. <p>Les challenges scientifiques du projet ENCAPSMET se situaient à 2 niveaux. Il s'agissait d'une part, d'assembler de façon structurée enzymes, polymères et nanoplaquettes de type HDL dans une configuration cœur-coquille Enzyme/Polymère/HDL en jouant sur le choix du système Enzyme/Polymère/HDL et la maîtrise des interactions physiques et chimiques entre les différents composants. La contrainte imposée était l'utilisation de nanomatériaux HDL, matériaux biocompatibles favorables à l'immobilisation de systèmes multienzymatiques ainsi que l'utilisation d'émulsions eau dans eau pour répondre au cahier des charges des procédés dits de « Chimie verte ». D'autre part, nous avons cherché à mettre au point des cascades bienzymatique innovante associant aldolases et transaminases (AL-TA) pour préparer de façon hautement performante et écocpatible, des aminoacides rares ou non naturels valorisables à partir de substrats simples et biosourcés. Pour illustrer notre approche, nous avons notamment choisi comme cible, la 4-Hydroxyisoleucine (HIL), un acide aminé hydroxylé présentant des potentialités antidiabétiques. Nous nous sommes ainsi attachés à valider le procédé de synthèse en solution avant de pouvoir l'optimiser via l'encapsulation des enzymes.</p> <p>Etude des cascades bienzymatiques : Afin d'identifier les biocatalyseurs adaptés aux différentes cibles synthétiques et cerner le champ d'application de cette nouvelle méthodologie de synthèse, nous avons testé et combiné 22 aldolases (AL) et 8 transaminases (TA) récemment découvertes au laboratoire par exploration génomique et sélectionnées pour leur spectre de substrat exceptionnellement large. Après une phase de criblage de ces enzymes avec une variété de substrats, nous avons mis en évidence une série de couples AL-TA permettant d'accéder à diverses cibles synthétiques et offrant notamment un accès à l'HIL. De façon très intéressante nous avons montré qu'un couple AL-TA permet d'accéder de façon très sélective (82%) à l'isomère bioactif de HIL parmi 8 stéréoisomères possibles. Nous avons ainsi pu clairement démontrer l'efficacité et le potentiel synthétique de ce nouveau procédé de synthèse bienzymatique que nous souhaitons désormais optimiser par encapsulation des biocatalyseurs.</p> <p>Elaboration des microcapsules : Deux systèmes originaux d'émulsions eau dans eau ont été étudiés Gelatine/Dextran et polyéthylène-oxyde (PEO)/Dextran avec ou sans nanoparticules d'HDL pour des conditions variables de rapport entre les deux polymères</p>

(1/3 → 3/1), de taux d'HDL (0,5% - 2%), de pH et de force ionique. Les nanoplaquettes HDL $Mg_2Al(OH)_6(CO_3)_{0,5} \cdot 2H_2O$ utilisées présentaient des tailles comprises entre 50 à 150 nm. Dans un premier temps, nous avons choisi de tester l'encapsulation d'une seule enzyme, la BCAT (Branched-chain amino acid aminotransaminase) qui est la TA ayant montré la plus grande efficacité dans la cascade AL-TA permettant de produire l'HIL.

La faisabilité du procédé Pickering avec des HDL a été démontrée. La présence de nanoplaquettes d'HDL stabilise la formation de microvésicules de gélatine/dextran et de dextran/PEO dont les tailles sont comprises entre 400 nm et 200 nm. Les interactions moléculaires entre les plaquettes d'HDL et la gélatine contrôlent ces assemblages.

Pour les systèmes complexes Enzyme/Polymères/HDL, après screening de différents systèmes et optimisation des conditions expérimentales, l'objectif initial n'a pas été atteint car les assemblages BCAT/Polymère1/Polymère2/HDL n'ont pas pu être structurés sous la forme de microvésicules cœur-coquille. La hiérarchisation des interactions moléculaires BCAT-Gélatine > Gélatine-HDL > HDL-Dextran n'a pas pu être réalisée du fait de fortes affinités entre les HDL, l'enzyme BCAT et la Gélatine malgré le contrôle des charges de surfaces (pH, force ionique).

Toutefois l'encapsulation d'enzyme et d'HDL dans des microvésicules de polymères a bien été obtenue. La co-immobilisation de nanoplaquettes d'HDL avec la BCAT au sein des microbilles de gélatines devrait empêcher le relargage du biocatalyseur et favoriser une meilleure stabilité mécanique. La réticulation par le glutaraldéhyde, agent de couplage chimique, a permis de renforcer cette stabilisation et la purification de ces microréacteurs. Des premiers tests de mesure d'activité enzymatique de la BCAT confiné sont actuellement en cours. Les microréacteurs devraient être rapidement étendus à d'autres systèmes enzymatiques.

Ces résultats inattendus ouvrent des perspectives nouvelles sur l'élaboration de microréacteurs de synthèse pour les procédés de chimie verte.

Production scientifique

Les résultats des travaux ont été présentés sous forme de communication orale dans deux conférences internationales :

1. A. Borgini, T. Gefflaut, C. Guerard-Helaine, V. Helaine, M. Lemaire, C. Vachias, V. Prévot, C. Forano, Stabilization of Gelatin-Dextran/LDH vesicles by a w/w Pickering emulsion process. A strategy toward the encapsulation of artificial metabolism, Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials, 11-15 March, Sitges, Spain
2. A. Borgini, C. Gastaldi, T. Gefflaut, C. Guerard-Helaine, V. Helaine, M. Lemaire, C. Vachias, V. Prévot, C. Forano, Water/Water Pickering emulsions stabilized by Layered Double Hydroxides nanoparticles for enzyme encapsulation, Euroclay 2019, 1-5 July, Paris, France.

Un article scientifique est en préparation.

Budget

Concernant le budget, il est très difficile de chiffrer précisément la part labo du fait de la globalisation des dépenses produits chimiques et analyses.

La conclusion à tirer concerne le besoin nécessaire en masse salariale. Un projet innovant et exploratoire demande un investissement temps expérimental important.

Retombées

Le projet Emergence Encapsmet a permis la formation à la recherche de deux stagiaires de master 2 et d'un stagiaire ingénieur.

Il a renforcé notre activité de recherche interne à l'ICCF dans le domaine interdisciplinaire des nanomatériaux pour la biocatalyse, positionnement de recherche unique au niveau national et permet d'engager une collaboration avec le prof. Michael Muller de l'université de Freiburg.

Il a contribué au dépôt de 2 ANR :

- une ANR franco-allemande sur les réactions enzymatiques en cascade aldolase-transaminase (ANR-DFG 2017/2018: BECAP: Branched ketols and aminoalcohols synthesis by enzyme catalyzed processes. Coordinateurs: Marielle Lemaire et Michael Müller (institute of pharmaceutical sciences, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg),
- une ANR Chimie durable et Procédés associés (Design of Efficient Metal-ENzyme hybrid catalytic microreactor: Towards the valorization of bio-based alcohols, coordinatrice V. Prévot) qui à ce stade n'ont pas encore été financées.

Perspectives

Une thèse MESR 2019 a été priorisée à l'ICCF pour la poursuite du projet de recherche entre les deux thématiques HDL et

		biocatalyse et qui devrait permettre une orientation vers la catalyse hybride associant catalyse chimique et enzymatique.
PREMISOL : PREvention de la Migration des phtalates à partir des dispositifs médicaux en PVC par SOL gel hybride (ICCF)	N3	<p>Collaboration Le début de nos travaux avait permis, dans un premier temps, une prise de contact avec la société Lider (filiale du groupe Velfor) spécialisée dans la fabrication de poches souples à usage médical destinées à la vente aux industriels pharmaceutiques (exemples : poches à urine, poches à dialyse, poches à sang, etc.). Nos échanges avec Lider ont permis d'envisager de futures collaborations, au regard des résultats finaux issus de notre projet. Cette voie d'échanges est une approche intéressante en raison d'un ancrage « à la source » par rapport aux firmes commercialisant les dispositifs médicaux (DM), cible ultime de nos travaux.</p> <p>Résultats Le financement Emergence nous a permis le recrutement d'un master 2, dont le contrat s'est poursuivi pendant 1 an. Nous avons mis au point une formulation homogène d'un sol hybride, en faisant varier et en optimisant les conditions de synthèse (nature des précurseurs et du solvant, ratio des parties organique et inorganique, température, vieillissement du sol, dilution, etc...) et de dépôt sur le substrat (vitesse de dépôt, nombre de dépôts, temps de séchage). Le prototype obtenu a été évalué par microscopie électronique couplée à de l'EDX (Energy-Dispersive X-ray Spectroscopy), confirmant un recouvrement maximum du substrat PVC plastifié. Les premiers essais de migration dans un simulant éthanolique, utilisé comme référence pour refléter les émulsions lipidiques selon le Règlement 10/2011 et donc capable d'extraire les plastifiants des dispositifs médicaux, n'ont pas été concluants. Le simulant éthanolique s'est révélé trop agressif vis-à-vis du PVC fonctionnalisé et a détérioré le revêtement sol-gel hybride. Il n'est donc pas adapté à ce type de matériau. D'autres essais sont actuellement en cours, avec optimisation de certains paramètres (simulant, optimisation de l'extraction, etc...) dans le but de caractériser/confirmer l'effet barrière contre la migration des plastifiants de notre revêtement hybride.</p> <p>Perspectives * Court terme : A l'issue de ces tests migratoires, les caractérisations chimique et mécanique avant et après migration seront réalisées pour évaluer les propriétés d'adhérence, de souplesse et de résistance de notre prototype. Enfin, le budget du projet nous a permis de nous équiper en matériel nécessaire à la réalisation de tests de cytotoxicité, qui seront réalisés sur le PVC revêtu afin de déterminer sa biocompatibilité, essentielle en vue d'une application clinique ultérieure. * Moyen terme : Notre projet Premisol avait été envisagé comme un travail préliminaire à un projet de plus grande envergure soumis à l'ANR Jeunes Chercheurs-Jeunes Chercheuses 2017-2018 mais n'avait pas été retenu. Un travail de restructuration et d'optimisation est en cours, permettant une approche transversale au sein des 2 thématiques de notre équipe recherche en vue d'une transposition industrielle pour la conception de DM innovants.</p> <p>Communication/Valorisation Nos premiers résultats sur le développement et l'optimisation d'un revêtement sol-gel hybride homogène et recouvrant ont été soumis et acceptés pour être présentés (<u>sur affiche</u>) lors de la 20e Conférence Internationale sur le Sol Gel à Saint-Petersbourg en août 2019. Ces résultats, associés à ceux des essais de migration, des caractérisations spectroscopiques et mécaniques ainsi qu'à ceux des essais de biocompatibilité feront l'objet <u>d'un ou de plusieurs articles scientifiques</u> pour soumission dans des revues spécialisées dans le domaine des matériaux ou des revues d'application clinique des dispositifs médicaux.</p>
Conception et validation préclinique de nanobodies de camélidés radiomarqués par le gallium-68 pour l'imagerie du marqueur HER3 dans l'approche théranostique des cancers du sein triples négatifs (IMoST)	N3 : le projet pour lequel nous avons obtenu le financement a consisté à développer un nouveau ligand radio-marqué pour explorer une cible dans le cancer du sein. Le vecteur, un nanobody pourrait être utilisé pour explorer les pathologies du cartilage, thématique forte de notre unité et	<p>Résultats :</p> <p>a. WP 1 : Production des nanobodies L'immunisation des camélidés afin de produire les nanobodies est réalisée par la société Caminnov. Suite à plusieurs soucis techniques, il y a eu des retards au niveau de la livraison des nanobodies. Nous avons pu, à ce jour, recevoir un premier lot de 4 nanobodies au mois de mai 2018 puis un second lot au mois de septembre 2018 comprenant 5 nanobodies.</p> <p>b. WP 2 : Radiomarquage des nanobodies Une première étape de radiomarquage a été mis en œuvre dans l'objectif de réaliser des études préliminaires d'affinité <i>in vitro</i> et d'imagerie d'HER3 <i>in vivo</i> sur des modèles précliniques, en vue d'une première sélection du nanobody le plus prometteur pour un radiomarquage par le gallium-68 par la suite. Pour cela, quatre candidats nanobodies anti-HER3 potentiels et un nanobody non spécifique de la protéine d'intérêt (qui sert de contrôle négatif) ont été radiomarqués par le technétium-99m au niveau du tag histidine présent sur l'extrémité C-terminale des structures grâce à l'utilisation</p>

	<p>particulièrement en lien avec celles du challenge 3. Une cible membranaire spécifique des chondrocytes, par exemple, devra être au préalable identifiée. Nous avons le savoir-faire (collaboration) concernant la production de nanobodies spécifiques d'une cible choisie et le savoir-faire pour toutes les étapes de validation (radiochimie, biologie préclinique et transfert clinique).</p>	<p>de kits commerciaux générant le [$^{99m}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3$]$^+$. Les conditions optimisées retenues ont été de chauffer à 60 °C pendant 1 h à 1 h 30 dans le but d'atteindre les 90% d'incorporation. Une purification efficace sur colonne d'exclusion stérique NAP-5 a pu être mise en place pour éliminer le complexe [$^{99m}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3$]$^+$ n'ayant pas réagi, permettant d'obtenir les nanobodies radiomarqués avec plus de 95% de pureté radiochimique et des rendements radiochimiques corrigés de la décroissance allant de 20 à 98%. Cette stratégie a présenté l'avantage de pouvoir réaliser le radiomarquage sans modification du site de reconnaissance du nanobody concerné pour la protéine HER3 et de limiter ainsi les risques de pertes d'affinité. Actuellement, les conditions de radiomarquage par cette technique sont maîtrisées, et pourront être utilisés dès que des nanobody reconnaissant HER3 seront sélectionnés.</p> <p>Dans l'optique de réaliser le marquage au gallium-68 du candidat le plus prometteur lors du pré-screening réalisé après marquage au technétium-99m, nous avons entrepris la synthèse d'un groupement prosthétique portant une cage chélatante et pouvant se lier de façon régiospécifique à une cystéine introduite sur l'extrémité C-terminale des structures protéiques. Cette synthèse a reposé sur la formation de deux synthons clés : un synthon pégylé (rendement : 17% en quatre étapes) et un synthon oxadiazole thione méthylé (rendement 57% en trois étapes). Après un couplage de ces deux entités et une étape finale d'oxydation, le groupement prosthétique souhaité a été obtenu avec succès avec un rendement de 39% et sera utilisé ultérieurement pour réaliser le marquage au gallium-68 du nanobody sélectionné.</p> <p>c. WP 3 : Affinité <i>in vitro</i></p> <p>i. Caractérisations des modèles <i>in vitro</i> :</p> <p>La sélection des nanobodies sera faite sur 4 lignées cellulaires humaines de cancer du sein exprimant plus ou moins HER3. La sélection des lignées cellulaires a été effectuée après une caractérisation de leur expression pour la cible HER3 ainsi que l'expression des autres récepteurs de la même famille (HER1, HER2 et HER4). Cette caractérisation a été faite par différentes techniques (cytométrie en flux, western blot et immunofluorescence).</p> <p>ii. Affinité <i>in vitro</i> des VHHs pour la cible HER3 :</p> <p>Des tests de cytométrie en flux et des tests Elisa ont été initiés sur les deux lots de nanobodies fournis par la société Caminnov sur les quatre lignées cellulaires. Ces premiers résultats ont mis en évidence une reconnaissance non spécifique des nanobodies pour HER3 ainsi que des expérimentations non reproductibles.</p> <p>Pour vérifier leur spécificité pour la cible, une étude SPR (<i>Résonance</i> plasmonique de surface) a été réalisée. Pour cela, une mise au point de la technique a été réalisée puis les échantillons ont été analysés. Afin de connaître l'affinité des VHHs pour leur cible, une protéine recombinant humaine HER3 a été fixée au niveau de la sensor chip. Aucun des 9 nanobodies n'a montré d'affinité pour le récepteur, les profils étaient similaires avec celui du nanobody non spécifique.</p> <p>d. WP 4 : Biodistribution sur modèles murins</p> <p>Ce workpackage n'a pu être initié du fait qu'aucun nanobodies reçu à ce jour ne cible spécifiquement HER3.</p> <p>II. Conclusion du projet</p> <p>Actuellement nous n'avons pu sélectionner aucun VHHs reconnaissant la protéine HER3. Néanmoins, nous avons pu identifier plusieurs biais au niveau de l'immunisation des camélidés et de la sélection des VHHs au niveau de la nque recombinante expliquant cet échec. Nous avons pu revoir les procédures avec la société Caminnov et ainsi relancer une immunisation sur les camélidés ainsi qu'un nouveau screening de la banque recombinante donnant de nouveaux espoirs d'obtenir des VHHs dirigés contre HER3.</p> <p>III. Bilan financier :</p> <p>La majorité des dépenses a été réalisée pour l'achat d'un détecteur de plaques CCM radioactives. Le reste du budget a été utilisé pour le financement d'un Master 2 de radiochimie ainsi que l'achat de consommable pour les études biologiques et chimiques/radiochimiques.</p>
<p>Polaritons : New Physics for new devices. Utilisation des polaritons pour étudier des phénomènes de physique du solide, et des objets cosmologiques (trous noirs). Applications à une nouvelle électronique à faible consommation (IP)</p>	<p>N4</p>	<p>Grâce au support du projet « <i>Polaritons : New Physics for New Devices</i> », nous avons pu publier les articles suivants (qui remercient le programme Cap-2025) :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. D. D. Solnyshkov, O. Bleu, G. Malpuech, Topological optical isolator based on polariton graphene, Appl. Phys. Lett. 112, 031106 (2018). 2. O. Bleu, D. D. Solnyshkov, G. Malpuech, Measuring the quantum geometric tensor in two-dimensional photonic and exciton-polariton systems, Phys. Rev. B 97, 195422 (2018). 3. O. Bleu, G. Malpuech, Y. Gao, D. D. Solnyshkov, Effective Theory of Nonadiabatic Quantum Evolution Based on the Quantum Geometric Tensor, Phys. Rev. Lett. 121, 020401 (2018).

		<ol style="list-style-type: none"> 4. O. Bleu, G. Malpuech, D.D. Solnyshkov, Robust quantum valley Hall effect for vortices in an interacting bosonic quantum fluid, <i>Nature Comm.</i> 9, 3991 (2018). 5. O. Jamadi, F. Reveret, P. Disseix, F. Medard, J. Leymarie, A. Moreau, D. Solnyshkov, C. Deparis, M. Leroux, E. Cambriel, S. Bouchoule, J. Zuniga-Perez & G. Malpuech, Edge-emitting polariton laser and amplifier based on a ZnO waveguide, <i>Light: Science & Applications</i> 7, 82 (2018). 6. S. Dufferwiel, T. P. Lyons, D. D. Solnyshkov, A. A. P. Trichet, A. Catanzaro, F. Withers, G. Malpuech, J. M. Smith, K. S. Novoselov, M. S. Skolnick, D. N. Krizhanovskii & A. I. Tartakovskii, Valley coherent exciton-polaritons in a monolayer semiconductor, <i>Nature Comm.</i> 9, 4797 (2018). 7. M. Miličević, O. Bleu, D. D. Solnyshkov, I. Sagnes, A. Lemaître, L. Le Gratiet, A. Harouri, J. Bloch, G. Malpuech, A. Amo, Lasing in optically induced gap states in photonic graphene, <i>SciPost Phys.</i> 5, 064 (2018). 8. O. Jamadi, F. Réveret, D. Solnyshkov, P. Disseix, J. Leymarie, L. Mallet-Dida, C. Brimont, T. Guillet, X. Lafosse, S. Bouchoule, F. Semond, M. Leroux, J. Zuniga-Perez, and G. Malpuech, Competition between horizontal and vertical polariton lasing in planar microcavities, <i>Phys. Rev. B</i> 99, 085304 (2019). 9. N. Carlon Zambon, P. St-Jean, M. Miličević, A. Lemaître, A. Harouri, L. Le Gratiet, O. Bleu, D. D. Solnyshkov, G. Malpuech, I. Sagnes, S. Ravets, A. Amo, J. Bloch, Optically controlling the emission chirality of microlasers, <i>Nature Photonics</i>, https://doi.org/10.1038/s41566-019-0380-z (2019). <p>ainsi que dans la préparation des manuscrits suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. D. D. Solnyshkov, C. Leblanc, S. V. Koniakhin, O. Bleu, G. Malpuech, Analog Kerr Black hole and Penrose effect in a Bose-Einstein Condensate, soumis à <i>Physical Review B</i> 2. Zhaoyang Zhang, Feng Li, Guillaume Malpuech, Yiqi Zhang, Olivier Bleu, Sergei Koniakhin, Changbiao Li, Yanpeng Zhang, Min Xiao, Dmitry Solnyshkov, Particle-like behavior of topological defects in linear wave packets in photonic graphene, soumis à <i>Physical Review Letters</i> 3. A. Gianfrate, O. Bleu, L. Dominici, V. Ardizzone, M. De Giorgi, D. Ballarini, K. West, L. N. Pfeiffer, D. D. Solnyshkov, D. Sanvitto, G. Malpuech, Direct measurement of the quantum geometric tensor in a two-dimensional continuous medium, soumis à <i>Nature</i> 4. S. V. Koniakhin, O. Bleu, G. Malpuech, D. D. Solnyshkov, 2D Quantum Turbulence in Polariton Condensates, soumis à <i>Physical Review B</i> 5. S. V. Koniakhin, O. Bleu, D. D. Stupin, S. Pigeon, A. Maitre, G. Lerario, Q. Glorieux, A. Bramati, D. Solnyshkov, G. Malpuech, Stationary quantum vortex street in a driven-dissipative quantum fluid of light, soumis à <i>Physical Review Letters</i> 6. Jiahuan Ren, Liao Qing, Feng Li, Yiming Li, Olivier Bleu, Guillaume Malpuech, Hongbing Fu, Jiannian Yao, Dmitry Solnyshkov, Direct measurement of the Berry curvature and the quantum metric in an optically active system, soumis à <i>Science Advances</i> <p>Ces travaux ont été présentés lors de conférences suivantes (exposés invités ou oraux) :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. « Topological polaritonics », PIERS2018, Japan 2. « Photonique topologique et isolation optique », colloque IUF « Transmission » 2018 à Strasbourg 3. « Quantum spin Hall effect analog for vortices in an interacting bosonic quantum fluid », PLMCN2018, Chine 4. « Room-temperature edge-emitting ZnO polaritons lasers based on monolithic waveguides », PLMCN2018, Chine 5. « Topological polaritonics » (13th International Symposium on Nanophotonics and Metamaterials, St. Petersburg 2018) 6. « Analogue physics with exciton-polaritons », JMC2018 à Grenoble. <p>Ainsi qu'aux séminaires invités :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. « Analogue physics with polaritons », University of Nottingham, 2018 2. « Analogue physics with polaritons », University of Sheffield, 2019 <p>Nous allons présenter ces résultats lors de conférences à venir avec des exposés invités suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. « Polariton analogs of TMD materials », International Workshop « Spintronics and Valleytronics of Two-dimensional Materials, Corée du Sud, 2019 2. « Direct measurement of the quantum geometry in optics », METANANO2019, Russie, 2019 3. « Numerical methods for topological polaritonics », METANANO2019, Russie, 2019
--	--	--

		<p>4. « Quantum analog of Kerr black hole and Penrose effect in polariton condensates », ECT International Workshop « Simulating gravitation and cosmology in condensed matter and optical systems », Italie 2019</p> <p>5. « Topological polaritonics », Synthetic Topological Matter, Allemagne 2019</p> <p>6. « Topological polaritonics », PIERS 2019</p> <p>7. « On the discovery of topological lasers », PLMCN2019, Russie 2019</p> <p>8. « Guided polariton lasers », Hybrid Nanophotonics, Grèce 2019</p>
Développement d'une filière de bioprocédés de 3ème génération pour la valorisation du CO2 sous forme de molécules d'intérêt pour les industries chimiques et pharmaceutiques (IP)	N2 : car il y a possibilité de valorisation matière et énergie des co-produits, par exemple en énergie pour la mobilité.	<p>Le programme Emergence a permis plusieurs dépôts de projets dont un <u>succès</u> (PEPS CNRS ingénierie verte 2018 TechBioMeth de l'INSIS) et <u>deux en cours</u> : un projet AURA (non retenu en 2018 et en phase 2 en 2019) et un projet ANR en collaboration avec l'INRA de Narbonne (3ème en liste complémentaire en 2018 et en phase 2 en 2019). La valorisation scientifique est repoussée, les données collectées pouvant donner lieu à un <u>dépôt de brevet</u>.</p> <p>Au niveau du site clermontois, le dépôt de l'ANR a fait émerger une collaboration avec J.-F. Brugère (LMGE) qui se poursuit dans le cadre d'un stage de master 2. Le développement des procédés de 3ème génération pour la valorisation du CO2 sera une thématique forte du <u>futur laboratoire commun</u> « BiogasLab » en cours de création entre l'UCA et l'entreprise Bio-Valo. Dans le cadre de ce laboratoire partagé, il est envisagé avec des partenaires industriels d'installer un électrolyseur pour produire du H2 à partir de panneaux solaires et de développer une unité pilote afin de valoriser le CO2 du biogaz issu de méthaniseurs sur le site de Bio-Valo. Le projet a été présenté à d'autres industriels (ENGIE/GRDF, Air Liquide) dont certains sont prêts à investir sur ces technologies.</p>
Déformations formelles *-modulaires : approche interdisciplinaire combinant algèbre et théorie des nombres basée sur une collaboration internationale avec la Corée (LMBP)	N4	<p>Rappel des objectifs scientifiques du projet. La philosophie générale du projet reposait sur une approche interdisciplinaire combinant algèbre et théorie des nombres, basée sur une collaboration internationale avec la Corée. L'idée directrice était de relier un outil essentiel dans l'étude des formes modulaires en théorie des nombres (les crochets de Rankin-Cohen) avec certaines constructions fondamentales en théorie algébrique des déformations (théorème de Connes-Moscovici) et en théorie non commutative des invariants.</p> <p>Sa mise en œuvre se concentrait sur quelques objectifs mathématiques identifiés, dont :</p> <p>(1) la possibilité d'utiliser les déformations de type Connes-Moscovici pour définir et classifier des crochets de Rankin-Cohen sur des algèbres plus générales que les formes modulaires (en particulier les formes quasi-modulaires et les formes de Jacobi).</p> <p>(2) la possibilité d'étendre à des formes modulaires de poids non nécessairement pair (et donc aussi à des formes de Jacobi) l'isomorphisme classique entre les espaces de suites de formes modulaires et les algèbres d'invariants d'opérateurs pseudo-différentiels formels.</p> <p>Résultats obtenus. Ils sont significatifs sur chacune des deux questions mentionnées, et ont respectivement donné lieu à la rédaction de deux articles :</p> <p>[1] Y. Choie, F. Dumas, F. Martin et E. Royer, Rankin-Cohen deformations of the algebra of Jacobi forms, hal-01673663v1, arXiv:1801.00582v1 (35 pages, soumis pour publication)</p> <p>[2] F. Dumas et F. Martin, Invariants of formal pseudodifferential operator algebras and algebraic modular forms (27 pages, en phase de dernière relecture avant d'être déposé et soumis).</p> <p>Ces travaux ont été exposés dans divers cadres :</p> <p>Hong Kong University, Juillet 2018, Emmanuel Royer, Formal deformations: from modular to Jacobi through quasimodular forms</p> <p>Xi'an Jiatong university (Xi'an, Chine), Décembre 2018, Emmanuel Royer, What is a Rankin-Cohen bracket? Promenade from Number Theory to Algebra</p> <p>Institut Henri Poincaré (Paris, groupe de travail inter-universitaire en algèbre), mars 2019 F. Dumas, Transvectants, crochets de Rankin-Cohen et déformations formelles.</p> <p>Shanghai Jiaotong university et Tongji university (Shanghai, Chine), Avril 2019, Emmanuel Royer, Deformations in the theory of *-modular forms.</p> <p>Institut Henri Poincaré (Paris, Séminaire d'algèbre), avril 2019 F. Dumas, Déformations de Rankin-Cohen d'algèbres polynomiales en théorie des formes modulaires.</p>

		<p>Visite à l'université de Pohang et prolongements. La collaboration avec la partenaire coréenne du projet (prof YoungJu Choie, université de Pohang) comprenait une visite à Pohang de F. Dumas, F. Martin et E. Royer ; elle a eu lieu du 26 octobre au 5 novembre 2018. Elle a permis :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la résolution d'une question figurant comme une conjecture dans l'article [1], qui ouvre de nouvelles perspectives grâce au caractère très général des arguments algébriques introduits (travail de développement en cours) ; - un échange d'expertise en théorie analytique des nombres sur les liens entre les crochets de Rankin-Cohen de séries d'Eisenstein et les structures euclidiennes (type Petersson) sur certains espaces de formes *-modulaires (travail en phase encore prospective).
PASSCAL : Prediction of Aquatic Systems Structure by microCALorimetry (LMGE)	N2	<p>Le projet PASSCAL a subi de fortes contraintes liées aux travaux dans le LMGE. Cependant, le projet PASSCAL a permis d'obtenir des résultats novateurs qui feront l'objet de deux publications. Le premier article est en soumission et fera l'objet d'une communication orale dans un congrès international, l'autre est en préparation et fera l'objet d'une communication dans un workshop national.</p> <p>Premier article : (en soumission) <i>"The Threshold Elemental Ratio of an ectotherm decreases then increases with rising temperature"</i> RUIZ Thomas, KOUSSOROPLIS Apostolos-Manuel, DANGER Michael, MOREL-DESROSIERS Nicole, AGUER Jean-Pierre BEC Alexandre</p> <p>Ce premier article fera l'objet d'une communication orale lors du congrès du SEFS à Zagreb en juillet 2019 : <i>Warming bends the threshold elemental ratio of a homeostatic consumer</i> RUIZ Thomas, KOUSSOROPLIS Apostolos-Manuel, DANGER Michael, MOREL-DESROSIERS Nicole, AGUER Jean-Pierre BEC Alexandre</p> <p>Symposium for European Freshwater Sciences, 30 juin-5 juillet 2019, Zagreb, Croatie</p> <p>Second article : (en préparation) Titre non encore trouvé RUIZ Thomas, KOUSSOROPLIS Apostolos-Manuel, DANGER Michael, MOREL-DESROSIERS Nicole, AGUER Jean-Pierre, BEC Alexandre</p> <p>Ce second article fera l'objet d'une communication orale lors des VI^{èmes} Journées du GRET : <i>Food quality limitations: one currency to rule them all ?</i> BEC Alexandre</p> <p>VI^{èmes} Journées du GRET, 11-13 juin 2019, Metz, France</p>
La plastisphère des eaux continentales (LMGE)	N2 : d'intègre à la Fédération de recherche en Environnement.	<p>Le projet Emergence nous a permis à ce jour de faire 2 communications à congrès.</p> <p>Un rapport complet sera disponible fin juin 2019 sous la forme d'un rapport de master 2 financé par ce programme.</p> <p>En termes de structuration, on peut noter :</p> <ul style="list-style-type: none"> - au niveau national : une implication (LMGE, ICCF) dans le GDR « <i>Polymères et Océans</i> » qui a été labellisé récemment - au niveau local : la prise en compte de la problématique micro-plastiques dans une des actions de la fédération Environnement qui devrait s'intituler « <i>Devenir, impact et procédés innovants de remédiation de polluants émergents : Effet croisé de la multi-contamination phytosanitaires - (micro/nano)-plastiques</i> ». - Une nouvelle collaboration sur cette thématique entre le LMGE et l'ICCF. <p>Premières rencontres nationales du GDR « Polymères et Océans » : Les plastiques représentent une source de pollution considérable et leur étude est devenue un enjeu de société majeur. De par leur omniprésence, les polymères impactent toute la chaîne trophique et la compréhension de leur dynamique de dégradation abiotique ou biotique est devenue une priorité. De nombreux travaux se concentrent sur leur devenir et leur colonisation par les microorganismes en milieu marin (i.e. gyres) (Debroas et al., 2017; Zettler et al., 2013) mais, paradoxalement, leur dynamique de dégradation dans les milieux d'eau douce n'a été que rarement étudiée. Nous avons donc initié une analyse globale des processus de colonisation et dégradation des plastiques dans un écosystème lacustre</p> <p>Une expérimentation en milieu naturel a été réalisée pour étudier de façon temporelle la formation du biofilm à la</p>

		<p>surface de film de polyéthylène et l'impact de ce biofilm sur la structure du polymère. Les substrats plastiques ont été placés, dans des sacs à maille fine (0.5 mm), dans la zone euphotique (1,5 m) d'un écosystème lacustre (Aydat, Puy de dôme) et prélevés après 7, 60 et 120 jours d'incubation. Deux types de plastiques présentant des niveaux de vieillissement différents (non vieilli et vieilli artificiellement par thermo et photochimie) ont été utilisés et des contrôles de formation du biofilm sur des pierres et des prélèvements des microorganismes planctoniques ont été réalisés à chaque temps de collecte.</p> <p>La caractérisation de l'état d'oxydation des films avant et après incubation a été réalisée par spectroscopie FTIR et les changements de propriétés de surface (hydrophobie/hydrophilie) ont été évalués par mesure au tensiomètre de l'angle de contact. Les communautés microbiennes totales (ADN) et actives (ARN) ont été déterminées par séquençage haut-débit du gène codant pour l'ARN 16S et 18S (région V4).</p> <p>Les résultats obtenus permettront de décrire pour la première fois la biodiversité et l'activité de la plastisphere dans les eaux d'un lac et seront comparés avec celles présentées dans la littérature sur les biofilms marins.</p>
<p>p-B Hadronthérapie : Etude de la faisabilité de traitement de tumeurs radiorésistantes par fusion proton-bore avec le faisceau de protons basse énergie Médicyc (Nice), et de monitoring du traitement avec le détecteur DPGA (LPC)</p>	<p>N4</p>	<p>Le projet a permis de financer un stage de M2, dans le but d'effectuer les premières simulations. Ce stage, intitulé « Premières simulations pour l'étude d'une nouvelle approche de traitement des tumeurs radio résistantes en protonthérapie par fusion proton bore avec le DPGA » a étudié la production de particules α et d'émetteurs β^- dans une cible de PMMA comprenant un insert rempli d'une solution contenant du bore. Le stage a permis de montrer que l'introduction des composés borés dans l'eau (sous forme de BSH, une molécule déjà utilisée en condition clinique) avait plutôt tendance à diminuer la production d'émetteur β^+ d'intérêt pour le contrôle en ligne du faisceau de protons, notamment celle d'oxygène 15.</p> <p>Suite à ces simulations, malgré leur résultat a priori défavorable, nous avons fabriqué différentes cibles en PMMA avec des inserts remplis de solutions (A. Gauthier, ICCF) contenant du bore. Les cibles contenaient respectivement de l'eau (comme référence), une solution saturée en NH4BF4, une solution de NH4BF4 à 10% de la saturation, une solution de NH4BF4 à 1% en masse (par rapport à l'eau), une solution de BSH à 1.2% en masse (par rapport à l'eau). Une dernière cible contenait un insert rempli de poudre de bore.</p> <p>La prise de données a eu lieu sur la ligne Médicyc de Nice (faisceau de proton à 65 MeV) en novembre 2018. Les données ne sont pas encore analysées.</p> <p>Suite à ces expériences, une rencontre est prévue, courant juin/juillet 2019, avec des collègues grenoblois travaillant sur la thématique de la fusion proton-Bore, afin de voir si nous ne pourrions pas collaborer (Grenoble sur l'aspect de l'augmentation de la dose à la tumeur via la production de particules α, et Clermont toujours sur l'axe du contrôle en ligne du positionnement du faisceau).</p> <p>Le projet a également permis de faire les premiers tests sur le nouveau système d'acquisition (dans l'idée d'abandonner le VME pour une architecture différente, plus rapide, basée sur le μTCA). Fin 2018, des premiers essais ont eu lieu, permettant d'acquérir des données à une fréquence bien plus élevée (de 25 Hz en VME à 2 kHz en μTCA). L'analyse des données montre qu'il reste des problèmes (mauvais timing des données) à résoudre, avant de pouvoir utiliser cette acquisition.</p>
<p>μ_SoLid : Recherché de neutrinos stériles de basse masse auprès d'un réacteur nucléaire de recherche, à l'aide d'une technologie de détection innovante (LPC)</p>	<p>N4</p>	<p>Les activités du projet SoLid permises par le financement Emergence</p> <p>Le projet initial de veto à muons que la collaboration envisageait et qui formait une part de la demande SoLid de l'AAP a été abandonné. Une étude de simulation a montré qu'il n'était pas nécessaire. En revanche, le financement a permis d'étendre notre contribution déjà forte aux mesures des conditions environnementales du réacteur. Nous avons acquis et promu un détecteur qui mesure le taux de Radon dans l'enceinte du réacteur. Les produits de désintégration du Radon induisent un bruit de fond spécifique dans l'expérience qui dépend de l'opération du réacteur et dont il convient de contrôler la variabilité. Le détecteur a été développé par un service de spin-off du CERN. Le groupe de Clermont a été l'utilisateur beta du prototype et nous avons contribué par les demandes caractéristiques de l'expérience aux développements de l'interface du produit. Le monitoring doit être effectué en continu et l'opération du prototype a indiqué qu'il était nécessaire de doubler le système de mesure. Deux détecteurs de radon ont donc été achetés et sont en fonctionnement aujourd'hui auprès de BR2. La deuxième action que le financement Emergence a permise concerne les échanges avec nos collaborateurs. Nous avons pu répondre favorablement à la demande de la collaboration SoLid d'organiser la prochaine semaine de collaboration à Clermont.</p> <p>Enfin, le financement Emergence nous permettra d'accueillir à l'automne 2019 un étudiant de Master de Physique</p>

		Nucléaire de l'Université de Kiev en stage à Clermont pour sa Master thesis. Nous avons introduit une nouvelle technique de reconstruction des signaux du détecteur (pour maximiser le signal de Physique) qui a été adoptée par la collaboration. Compte tenu du temps limité que les permanents du groupe peuvent consacrer au projet, l'accueil de cet étudiant sera crucial pour que le groupe tire tout le bénéfice des idées qu'il a avancées et des algorithmes qu'il a développés.
Comment les neurones sensitifs détectent la présence de microorganismes (NEURO-DOL)	N1	Plusieurs choses sont en cours: - J'ai eu en Avril-Juin 2018 une étudiante stagiaire IUT, Elizat Crozat, qui a travaillé sur le projet pour 10 semaines. De plus, cette dotation a déjà permis d'upgrader le poste d'imagerie calcique disponible (nouveau système de perfusion et chambre de culture cellulaire). Par la suite, un second étudiant de M2 Biologie-Santé, Christian Boyer, est venu travailler en partie sur ce projet en Janvier-Juin 2019. Grâce à son travail sur le poste d'imagerie calcique, une publication pourrait bientôt voir le jour dans le journal CMGH. - Un travail collaboratif avec une entreprise locale a aussi débuté grâce à cette nouvelle technique disponible au laboratoire, concrétisé par une thèse en cotutelle, débuté en Octobre 2018. - Les premiers résultats ont être exploité dans un abstract soumis à un congrès international (FNM - http://www.fnm2018.org/), avec une présentation poster. - Enfin, une collaboration avec une équipe de l'INRA de Jouy-en-Josas et le Pr Hervé Blottière a débuté avec une tentative de soumission d'un projet blanc ANR en 2018 qui a été infructueux mais ce projet sera redéposé en 2019, amélioré par les résultats préliminaires obtenus en 2019.
I-PhiA : histoire de la Philosophie Analytique. L'ambition du projet est de faire de Clermont-le lieu francophone de référence dans l'histoire de la philosophie analytique (PHIER)	N4	Dans le cadre du projet EMERGENCE I-PHIA : <ol style="list-style-type: none"> 1. Une conférence a été organisée en mars 2018 http://phier.uca.fr/article208.html qui débouche sur la publication d'un numéro spécial dans Les Etudes Philosophiques et qui renforce la coopération avec Grenoble (le volume est co-édité avec un collègue grenoblois) et le réseau de philosophie analytique en AuRA. Sortie prévue automne 2019. 2. La participation de S. Gandon à la conférence Logic Today de St-Petersburg a été financée. 3. Une participation au travail dans les archives Bateson (Californie) de Julien Claparède (doctorant au PHIER seconde année) a été financée (autre soutien : école doctorale, institut des Amériques). 4. Un séminaire de recherche à l'ENS Lyon a été organisé à l'automne 2018 (6 séances). 5. Dans le cadre du réseau de philosophie analytique en AuRA, co-tutelle de thèse d'un étudiant chinois Xu Sheng avec J.-M. Roy. 6. Dans la continuité de cette collaboration, séjour de quinze jours à l'ECNU de Shanghai dans le cadre Proser de l'ENS de Lyon. Mise en place d'un programme d'histoire de la philosophie analytique en Chine. Projet d'une conférence à Shanghai pour le centenaire du voyage de Russell en Chine en 2020. 7. Dans le sillage de EMERGENCE I-PHIA, invitation pour un séjour court recherche en 2019 d'un professeur américain, C. Pincock, spécialiste de philosophie des mathématiques et d'histoire de la philosophie analytique. Deux journées d'études organisées en mai 2019. 8. Programme MSH TREM (2019-2020) en histoire des mathématiques (différent mais relié au thème de I-PHIA) en collaboration avec le laboratoire de mathématiques de Clermont. 9. Dépôt d'une candidature IUF sénior en 2019. <p>De mon point de vue, le dispositif I-PHIA est intéressant parce qu'il est léger à demander et à gérer. La personne gestionnaire est très efficace et disponible. Dispositif. Un programme d'un an est vraiment trop court. J'ai demandé 10000 euros, mais j'aurai préféré avoir à gérer 4000 euros par an sur deux ans.</p>
Mesure en dynamique moléculaire du débit d'eau dans une aquaporine transmembranaire (PIAF)	N2 puis N1	Outcomes • 2 posters (JoBIM, Marseille 2018 and PMB, Montpellier 2018). • Setup of a collaboration with Tunisia (INAT, Tunis) with a Region AURA funding in the frame of « soutien aux coopérations universitaires et scientifiques internationales (SCUSI) ».

		<ul style="list-style-type: none"> • Setup of a thesis project in collaboration with GDEC (L. Bonhomme) supported by a Region AURA in october 2018, • Preparation of an ANR project, 2018, 2019. • Obtention of a GENCI grant (25 K€ in 2019) based on the prototyping developed in this Emergence project. <p>Results</p> <p>Our first approach was to evaluate the feasibility of transferring our code and data from our piafdb server to UCA mesocentre facility. Then we addressed the question of calculation performance on UCA Mesocentre and came to some quantitative conclusions.</p> <p>Testing code on UCA Mesocentre. During this preparatory project we used two atomic models: - model A, 466,938 atoms (box size of 140 Å x 140 Å x 340 Å) including two identical homotetrameric AQPs inserted in a lipidic double-layer membrane with explicit water solvent and ionic composition. This is bigger because it includes intracellular AQP loops increasing box size and solvent molecules number.</p> <p>- model B, with a set of 253,038 atoms (box size of 120 Å x 120 Å x 185 Å) where extramembrane AQP loops are missing as well as the amount of solvent corresponding to the volume reduction.</p> <p>Testing core numbers and trajectory duration. Two experiments were implemented: model A with 150 ns duration on SMP (Table 1); and a model B with 150 ns duration on 2xGPU node (Table 2). Both benchmarks were using two SoPIP2 AQP from <i>Spinacia oleacea</i> inserted in the double-membrane system.</p> <p>What we came to is an estimation of the scalability for the whole calculations between SMP facility and our 2xGPU node. With 2xGPU node, there is an important speed gain (400%) leading to overachievement at 80 ns.day⁻¹ (Table 2). The optimum was obtained with 32 CPU serving 2xGPU P100.</p> <p>With that setup, performance is peaking at 80ns.day⁻¹, quadrupling what we can afford on SMP facility of UCA mesocentre, while RAM usage is controlled (~200Mb) and disk usage at ~1 Gb.ns⁻¹. For the production workflow we will therefore use only model B.</p>
--	--	---

<p>Effet de la structure de l'aliment sur les mécanismes cérébraux impliqués dans la digestion chez le modèle rat (QUAPA)</p>	<p>N3</p>	<p>Ce projet a été mené en 3 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) vérification de l'acceptabilité des 2 aliments, objectivation de la différence de structure des 2 aliments au niveau gastrique, étude de la toxicité du MnCl₂, étude de la mise à disposition du MnCl₂ au niveau cérébral (ii) développement d'un protocole d'IRM permettant la détection des zones activées, en 3D, en corrigeant les hétérogénéités des champs RF b1 et magnétique B0, la durée totale d'acquisition ne devant pas dépasser 2h (iii) application de ce protocole à la mesure des activités cérébrales pendant la digestion gastrique chez 2 groupes de rats ayant ingéré des aliments de structure différente. <p>Résultats</p> <p>La phase (i) concernait la validation d'un certain nombre de prérequis. Ainsi, nous avons vérifié l'égale acceptabilité de nos 2 aliments (croquette classique versus croquette réduite en poudre). La comparaison des courbes de prise alimentaire et de poids la confirme.</p> <p>Notre hypothèse portant sur des activités cérébrales différentes pendant la digestion gastrique, en fonction de la structure de l'aliment, nous avons vérifié que nos 2 aliments, une fois dans l'estomac, présentaient bien une structure différente. Pour cela, nous avons réalisé une imagerie optique microscopique des contenus gastriques juste après ingestion (et donc avant digestion) dans les 2 conditions. L'analyse des particules observées sur les images montre qu'il y a 36% de particules de diamètre > 18µm en plus pour le régime croquettes entre les moyennes des 2 régimes. Cet écart est significatif à p < 0.001 (Fig. 1).</p> <p>La méthode MEMRI repose sur la mise à disposition au niveau cérébral de MnCl₂, l'ion Mn²⁺ présentant le double avantage d'être un analogue de l'ion Ca²⁺ et donc de se fixer sur les neurones activés et d'être visible en IRM, via l'augmentation du temps de relaxation longitudinal T1. Le manganèse présente par contre l'inconvénient d'être un neurotoxique, et la quantité injectée (ici en IP) doit donc être un compromis entre préservation de l'état de l'animal, en particulier de sa prise alimentaire, et sensibilité suffisante à l'IRM. L'étude des courbes de prise alimentaire post IP et l'analyse du comportement des animaux a permis de fixer la dose optimale à 30mg/kg de MnCl₂.4H₂O.</p> <p>La méthode MEMRI consiste en une injection (ici en IP) de MnCl₂, puis une stimulation (ici la digestion d'un aliment plus ou moins structuré), puis l'IRM cérébrale pour détecter <i>a posteriori</i>, grâce à la fixation du Mn²⁺, les zones activées pendant la stimulation. Une étude de pharmacocinétique était nécessaire pour déterminer le délai optimal (maximum de Mn²⁺ disponible au niveau cérébral) entre injection et stimulation. La mesure du T1 cérébral (figure 2) à différents temps post IP a permis de conclure sur un délai optimum entre IP et stimulation de 30h.</p>
---	-----------	--

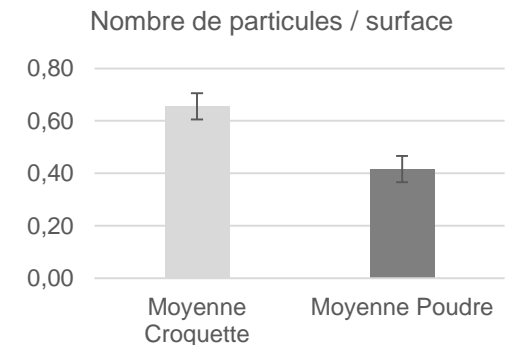


Figure 1: différence de structure des digestats gastriques

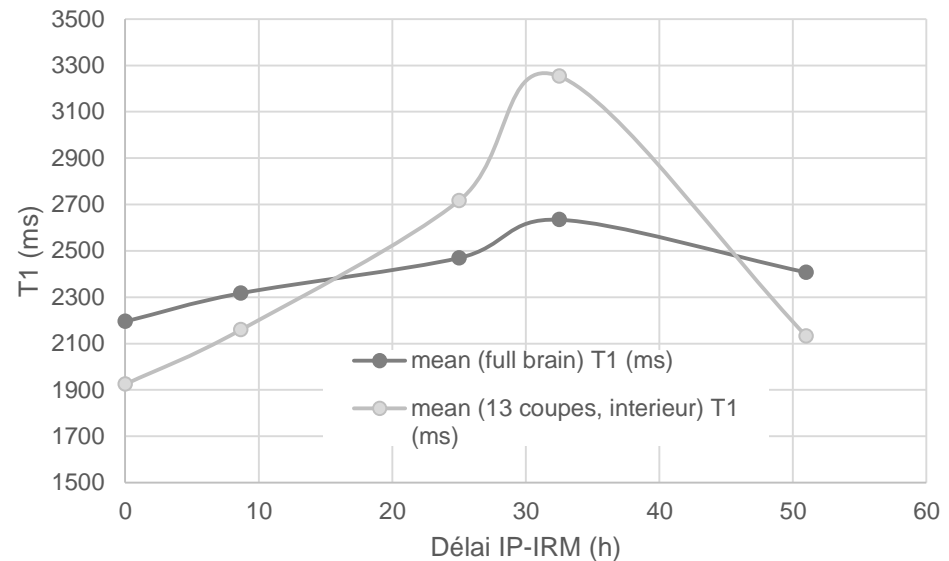


Figure 2 : temps de relaxation longitudinale T1 pour le cerveau entier (gris foncé) ou pour une zone centrale (gris clair) en fonction du délai post injection

La phase (ii) correspond au développement du protocole d'IRM. Elle a nécessité plusieurs mois de travail et de nombreuses acquisitions sur fantômes et *in vivo* (15 rats). Nous sommes arrivés à la définition d'un protocole IRM dont les grandes lignes sont les suivantes :

Utilisation d'une configuration antenne volumique pour l'excitation et antenne de surface pour la réception.

Correction des hétérogénéités de champ b_1 par l'acquisition de 2 images aux angles 40 et 120° (2D).

Cartographie T1 par l'acquisition de 4 images 3D (résolution isotrope 0.2 mm³) aux angles 3.7, 6.4, 21.3 et 37.3°.

Correction des hétérogénéités du champ magnétique B_0 par l'acquisition de 2 images à temps d'écho différents (2D).

Au final, ce protocole nous permet une cartographie quantitative (corrigée des b_1 et B_0) du T1 dans les cerveaux de rat, à la résolution de 0.2 mm, en moins de 2h d'acquisition.

La phase (iii) est la phase expérimentale du projet. Chaque animal étant son propre témoin, avant l'injection de MnCl₂, nous avons imagé les cerveaux de l'ensemble des 15 rats. Nous avons ensuite imagé les cerveaux de ces 15 rats (5 rats à jeun, 5 rats régime croquette, 5 rats régime poudre) 25h après l'injection de MnCl₂. Pour les régimes poudre et croquette, l'alimentation est *ad libitum*, pour le groupe à jeun, il n'y a plus d'alimentation après l'injection.

Analyse des résultats

L'analyse des résultats de la phase expérimentale est toujours en cours. Cette analyse n'est pas triviale et a également nécessité une phase de développement. Les principales étapes du traitement sont un recalage géométrique de l'ensemble des images de cerveau, le calcul des cartes b_1 , B_0 et T1. La correction des cartes T1 des hétérogénéités b_1 et B_0 , puis à partir des cartes T1 corrigées, la mise en évidence de différences d'activations cérébrales entre le groupe à jeun et les groupes *croquette* et *poudre*, et enfin la mise en évidence de différences d'activations cérébrales entre les groupes *croquette* et *poudre*.

Perspectives

Les perspectives à ce projet passent bien sûr dans un premier temps par la finalisation de l'analyse des résultats et leur

		<p>valorisation. Toutefois, les développements importants que ce projet Emergence a permis ont d'ores et déjà été réappliqués dans une seconde étude visant à comparer la réponse cérébrale au stress de rats axéniques versus normaux, l'effet levier est donc enclenché. Dans ce second cas également, le traitement est en cours.</p> <p>En résumé, ce projet Emergence nous a permis de développer et stabiliser une méthode de mise en évidence des activations cérébrales chez le rat. Cette application d'IRM fonctionnelle manquait au catalogue de notre plateforme qui est portant parfaitement équipée pour ce type d'investigation avec un IRM à très haut champ (11.7T) et un dispositif de suivi physiologique compatible.</p>
<p>La biopsie liquide pour des études de métabolomique de nouvelle génération : une nouvelle approche pour explorer le métabolisme tissulaire. Preuve de concept : BiopsieLiquidOmique (UNH)</p>	<p>N2</p>	<p>Le déroulé opérationnel</p> <ul style="list-style-type: none"> o Formalisation de la collaboration avec le Plateforme de Métabolomique MetaboHUB Ile-de-France, CEA-INRA pour la réalisation des analyses de métabolomique sur les échantillons de plasma veineux et artériel, et des biopsies musculaires (déjà disponibles). o Premiers calculs de différences artério-veineuses et traitement de données. Analyses statistique de base. o Formalisation de la collaboration avec les chercheuses de l'unité ToxAlim (INRA Toulouse) N. Poupin (mathématicienne) et M. Tremblay-Franco (statisticienne spécialisée en métabolomique) pour la réalisation des analyses statistiques approfondies et multivariées. Début des analyses de modélisation mathématique. o Les premiers résultats étant encourageants, j'ai demandé par la suite un complément de financement à l'INRA afin de réaliser des analyses de transcriptomique, visant à confirmer les hypothèses générées par les résultats de métabolomique. La demande a été acceptée fin 2018. o Réalisation des analyses de transcriptomique sur les biopsies musculaires. o Intégration de l'ensemble de données. <p>Résumé des résultats</p> <p>Conséquence de l'effet anabolisant du repas, chez les animaux sains, nous avons observé une augmentation des taux de métabolites dans le muscle et en phase postprandiale liés au métabolisme énergétique (citrate, malate), au métabolisme du glucose (lactate, glucose-1,6biP, lactoylglutathione), des acides aminés (AA; méthionine, glutamate, aspartate) et des nucléotides (GTP, inosine, guanosine). En revanche, ces métabolites présentaient un profil postprandial atténué chez les miniporcs insulino-résistants, ce qui illustre la perte de réponse au repas induite par cette maladie métabolique. Ceux-ci comprennent l'incapacité d'absorption et d'utilisation du glucose par la glycolyse, une moindre stimulation de la synthèse protéique en raison du manque d'entrée des AA dans le muscle et de la perte nette d'autres ressources en azote (nucléotides). Pour certains de ces métabolites (lactate, AA), les modifications observées dans les biopsies correspondaient aux différences artério-veineuses à travers le muscle, ce qui confirme qu'elles étaient activement absorbées, tandis que pour d'autres (nucléotides), les profils modifiés dans le muscle étaient la conséquence des changements métaboliques intramusculaires. L'un des métabolites annotés, l'éthylmalonate, a montré un profil postprandial exacerbé à l'état d'insulino-résistance. Ce métabolite est un sous-produit de la dégradation de l'alloseucine, un AA à chaîne ramifiée rare, dont on sait que le métabolisme est altéré dans les états d'insulino-résistance.</p> <p>Dans l'ensemble, notre approche de métabolomique artério-veineuse à haut débit sur le muscle nous a permis d'explorer plus en détail les changements métaboliques postprandiaux observés dans les biopsies musculaires de miniporcs insulino-résistants. Cette stratégie nous a permis également de mettre en évidence les métabolites dont les concentrations musculaires résultaient altérées comme une conséquence des échanges artério-veineux. Ces métabolites en particulier sont donc des candidats parfaits pour la biopsie liquide métabolique, car leurs concentrations circulantes peuvent être modifiées conséquence de leur captage ou relargage par le muscle. Les analyses de modélisation métabolique bientôt finies pourront nous aider à élargir la liste de candidats et à générer de nouvelles hypothèses.</p> <p>Valorisation des résultats</p> <p>Séminaire INRA « <i>Omiques pour les physiologistes</i> ». Paris, avril 2018. Communication orale. Le métabolisme tissulaire exploré par différences artério-veineuses à haut débit : cas du muscle en état catabolique.</p> <p>Workshop INRA-DiFe « Sarcopenia or when the muscle no longer adapts to its environment », Berlin, Allemagne. Juin 2018 : une partie des résultats a été présenté lors d'une invitation à participer à cette réunion en forme de</p>

		<p>communication orale : “Omics”- and data-driven strategies for new biomarkers in nutrition and health. 12e Journées Scientifiques du Réseau Français de Métabolomique et Fluxomique, Mai 2019, Clermont-Ferrand. Communication orale. Impaired postprandial skeletal muscle metabolism in a minipig model of insulin resistance: insights from arteriovenous and biopsy-based metabolomics analyses. 5th international congress of Translational Research in Human Nutrition. Juin 2019, Clermont-Ferrand. Communication orale. Insights from metabolomic and molecular signatures to detect, in a blood sample, muscle anabolic resistance associated with catabolic situation. Case model of glucocorticoids effect in mini-pigs. Une publication est en cours de préparation.</p> <p>Effet levier Les premiers résultats obtenus grâce au financement EMERGENCE ont permis le développement de la preuve de concept de la “biopsie liquide métabolique”. Sur cette base, j’ai pu soumettre en 2018 un projet en forme d’une ERC Consolidateur, qui malheureusement n’a pas été financé. Suite aux nouveaux résultats et au financement complémentaire obtenu de la part de l’INRA, j’ai pu retravailler le projet et le soumettre cette année à l’ANR. Le projet a été bien évalué lors de l’étape de lettre d’intention. Le 21 mai j’ai reçu le retour des évaluations extérieures : elles sont très positives et encourageantes. Les résultats finaux seront communiqués en juillet. Plusieurs collaborations, avec la plateforme de métabolomique CEA et l’équipe de l’INRA de Toulouse ont pu être consolidées. D’autres collaborations, notamment au niveau international grâce à l’intervention dans la Workshop à Berlin sont également en construction.</p>
--	--	---