

PROPOSITION DE SUJET POUR UN CONTRAT DOCTORAL

<p>Laboratoire LIENSs UMR CNRS-ULR 7266 – Équipe BCBS</p>
<p>Titre de la thèse : Étude à l'échelle moléculaire et cellulaire de l'effet anti-infectieux de principes actifs issues de ressources marines algales et végétales.</p>
<p>Direction de la thèse <i>directeur-trice-s (grade, HDR) et éventuels co-directeur-trice-s</i></p> <p>Thierry MAUGARD, Professeure de Biochimie et de Biotechnologies CLEX (LIENSs)(Directeur de Thèse, 50%) Sophie SABLE, Maitresse de conférences en Microbiologie, HDR (LIENSs) (Directeur de Thèse, 50%)</p>
<p>Adéquation scientifique avec les priorités de l'établissement</p> <p>Le projet de thèse repose sur la valorisation de ressources naturelles, constituées par des ressources végétales et marines de notre littoral, pour des visées en santé humaine. Ce projet s'inscrit dans les priorités scientifiques de La Rochelle Université et de l'Institut LUDI (Littoral Urbain Durable Intelligent) notamment au travers de sa dynamique en recherche du domaine « Transition environnementale » et des Projets « Santé et Biodiversité ». Il est en adéquation avec la dynamique de recherche du LIENSs qui a la volonté de développer une recherche autour de « La valorisation des ressources du littoral ». Ces ressources naturelles de notre littoral, orientées vers l'extraction de nouvelles molécules utiles en tant qu'anti-infectieux, constitueront des « Solutions Fondées sur la Nature ».</p> <p>Ce projet propose ainsi une vision intégrée et décloisonnée grâce à une dynamique pluridisciplinaire de la recherche entre plusieurs partenaires :</p> <ol style="list-style-type: none">1) Le projet impliquera principalement l'équipe BCBS de l'UMR LIENSs dont les recherches portent sur l'élaboration par biotechnologie de principes actifs issus des ressources marines et végétales avec l'étude des mécanismes d'action. Plus précisément, le projet s'inscrit dans la stratégie de l'axe 3 de l'équipe BCBS, qui se focalise sur la conception et l'étude de substances naturelles bioactives pour leurs capacités à devenir des anti-infectieux innovants. Les disciplines mises en jeu de notre laboratoire seront ainsi la biochimie, microbiologie, biotechnologie, biologie cellulaire et moléculaire.2) Le projet de thèse impliquera également le Dr. Zoulikha REZZOUG du LASIE, notamment pour son expertise dans le traitement des biomasses (DIC, micro-ondes etc...) et la mise en place de procédés d'éco-extraction de molécules issues du végétal, permettant de réduire considérablement la consommation énergétique et d'éliminer les solvants pétroliers.3) La société Valbiotis sera également partenaire du projet et mettra à disposition ses experts et sa plateforme de recherche en chimie analytique. Elle contribuera donc à la partie caractérisation des molécules bioactives extraites des ressources marines et végétales dans le cadre du projet. <p>Le projet de thèse consiste à travailler avec des ressources de la nature, notamment des ressources marines de notre littoral, pour relever les défis sociétaux, en apportant des avantages pour le bien-être humain (anti-infectieux).</p> <p>Ce projet rejoindra l'un des objectifs du LUDI, qui est de favoriser la formation par la recherche d'étudiants inscrits dans des masters de cette composante, par une poursuite en thèse dans un des laboratoires de l'institut. A partir de janvier prochain, un étudiant réalisera son stage de Master 2 sur cette thématique au laboratoire (Axel Pitard, M2 parcours Biotechnologies). Il serait un excellent candidat pour ce doctorat. Le projet doctoral projette également de recruter 3 étudiants de Master 2, ces derniers pourraient également provenir du vivier de plusieurs de nos promotions de Master de Biotechnologies.</p>
<p>Descriptif du sujet <i>(enjeux scientifiques, applicatifs, sociétaux...)</i></p> <p>Contexte : Bien que certaines pathologies aient été éradiquées dans certains pays, comme le paludisme en France, de nouvelles maladies infectieuses émergent (le SIDA dans les années 1980, le SRAS au début des années 2000, la COVID-19 en 2019) et des maladies plus anciennes persistent, comme la tuberculose, la listériose, et la salmonellose. En</p>

parallèle, une préoccupation majeure est l'augmentation des infections résistantes aux antimicrobiens, en particulier aux antibiotiques, ce qui est en partie lié à l'usage excessif de ces derniers, ainsi qu'à des lacunes dans la prévention et le contrôle des infections. En France, un pays figurant parmi les plus gros consommateurs d'antibiotiques en Europe (Rapport Spares 2021, source Santé Publique France), ce phénomène est particulièrement préoccupant : le taux de bactéries résistantes est passé de 4 % en 2002 à environ 10 % en 2018. De plus, la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques est en déclin, avec seulement un nouvel antibiotique commercialisé entre 2008 et 2012, contre seize dans les années 1980, selon l'Agence Régionale de Santé de Nouvelle Aquitaine.

Dans ce contexte, les infections microbiennes et virales demeurent une des premières causes de décès dans le monde. Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), environ 13,7 millions de décès en 2019 étaient dus à des infections microbiennes, dont 7,7 millions liés à des infections bactériennes graves. Les infections virales, notamment les hépatites B et C, restent également une cause majeure, avec environ 1,3 million de décès annuels en 2022, en dépit de traitements disponibles. Les enfants en particulier sont touchés, les maladies infectieuses étant l'une des premières causes de décès dans cette tranche d'âge. En outre, les infections peuvent accroître les risques de développer d'autres maladies chroniques, comme certains cancers, les maladies cardiovasculaires, métaboliques, et neurodégénératives. Le mode de transmission des pathogènes est très varié, et certaines infections deviennent de plus en plus contagieuses dans un monde globalisé.

Enjeux scientifiques et applicatifs : Dans ce contexte, la lutte contre les maladies infectieuses représente un défi majeur en matière de santé publique, amplifié par la résistance croissante aux antibiotiques et antiviraux issus de la chimie de synthèse. Le besoin d'identifier de nouvelles thérapeutiques alternatives, moins dépendantes de molécules synthétiques, est aujourd'hui crucial. Les molécules bioactives naturelles, notamment celles extraites des ressources marines algales et végétales, offrent un potentiel significatif pour le développement de nouvelles stratégies anti-infectieuses. Ces composés, notamment les polyphénols, possèdent des propriétés antivirales, antibactériennes et anti-inflammatoires prometteuses.

Enjeu sociétal : Le développement de nouvelles formulations basées sur des extraits naturels de polyphénols s'inscrit dans une démarche de santé globale et de durabilité. Ce projet vise non seulement à répondre à des enjeux de santé publique en proposant des alternatives aux anti-infectieux classiques, mais également à sensibiliser la population à l'importance des molécules bioactives naturelles. A terme, l'ambition de ce travail est de développer deux types de produits innovants : 1) un **dispositif médical virucide en spray nasal**, à utiliser en prévention contre les infections virales (notamment les infections respiratoires) et 2) un **complément alimentaire bactéricide sous forme de gélules**, visant la prévention d'infections bactériennes. Ces solutions naturelles et efficaces pourraient être proposées en tant qu'alternatives ou compléments aux traitements anti-infectieux conventionnels. En outre, le développement de tels produits contribuera à la transition vers une médecine plus respectueuse de l'environnement et de la santé humaine.

Impact scientifique et diffusion : Le projet doctoral vise à répondre à deux objectifs principaux :

1. **Découverte de nouveaux anti-infectieux naturels** à partir de ressources marines et végétales.
2. **Compréhension des mécanismes d'action de ces molécules** à l'échelle moléculaire et cellulaire.

Les résultats de ce travail devraient permettre une avancée significative dans la compréhension des interactions entre les polyphénols et les agents infectieux, tout en ouvrant la voie à des applications concrètes dans le domaine de la santé. Une politique active de diffusion des résultats scientifiques sera mise en place, avec des publications régulières dans des revues spécialisées et des actions de vulgarisation auprès du grand public (conférences, séminaires, journées portes ouvertes).

Contexte partenarial (cotutelle internationale, EU-CONEXUS, partenariat avec un autre laboratoire, une entreprise...)

Le Projet de thèse s'inscrit dans le cadre du Laboratoire Commun PHYTOMAR'INNOV entre la société Valbiotis et le laboratoire LIENSs, financé par l'ANR pour une durée de 5 années. Ce projet vise la création durable d'un laboratoire d'excellence pour l'éco-conception de principes actifs innovants, composés de molécules issues de ressources marines algales et végétales, permettant la conception de produits pour la prévention de maladies infectieuses notamment virales et bactériennes. Il est réalisé également en partenariat avec le LASIE et bénéficiera de son expertise notamment pour ses travaux dans le traitement des biomasses (DIC, micro-ondes etc...) et la mise en place de procédés d'éco-extraction de molécules issus du végétal, permettant de réduire considérablement la consommation énergétique et d'éliminer les solvants pétroliers.

Impacts (scientifiques, technologiques, socio-économiques, environnementaux, sociétaux...)

1. Impacts scientifiques : Les maladies infectieuses, bien qu'en partie maîtrisées dans certaines régions, continuent de poser des défis majeurs à la recherche scientifique, notamment en raison de l'émergence de nouveaux pathogènes et de la résistance croissante aux traitements conventionnels. Ce projet de thèse aura un impact significatif sur l'avancement des connaissances en matière de substances naturelles bioactives, en particulier les polyphénols issus des ressources marines algales et végétales, et leur mécanisme d'action à l'échelle moléculaire et cellulaire. Il fournira également de nouvelles perspectives pour la compréhension des interactions entre agents infectieux et hôtes, avec des applications potentielles dans le traitement et la prévention des maladies infectieuses.

2. Impacts technologiques : Les résultats attendus du projet de thèse permettront le développement de nouvelles formulations anti-infectieuses sous forme de dispositifs médicaux (spray nasal) et de compléments alimentaires (gélules). Ces produits pourraient devenir des outils innovants pour lutter contre les infections virales et bactériennes. En outre, les technologies développées pour l'extraction et la formulation des actifs naturels pourront être transférées à d'autres secteurs industriels, comme la cosmétique, l'agriculture ou l'alimentation animale et végétale, augmentant ainsi leur impact technologique.

3. Impacts socio-économiques : Le projet pourrait générer des retombées économiques importantes en facilitant la création de nouveaux produits à haute valeur ajoutée. La commercialisation de dispositifs médicaux et de compléments alimentaires anti-infectieux naturels pourra répondre à une demande croissante de solutions de santé alternatives, moins dépendantes des molécules de synthèse. Par ailleurs, la création de partenariats industriels en fin de thèse avec des entreprises telles que Danone ou Nestlé Health Science pourrait mener à la pérennisation du projet et à la mise en place d'une Chaire Industrielle. Cela permettrait d'attirer des financements supplémentaires et de lancer des études précliniques et cliniques (phase 1), renforçant ainsi la compétitivité et l'innovation dans le secteur de la santé.

4. Impacts environnementaux : L'utilisation de ressources naturelles marines et végétales pour le développement d'anti-infectieux représente une approche durable, réduisant la dépendance aux substances chimiques de synthèse et limitant ainsi l'empreinte environnementale de la production de médicaments. De plus, la valorisation des algues et des plantes marines comme source de molécules bioactives participe à une gestion plus responsable et éthique des ressources marines, tout en encourageant la biodiversité. Le projet s'inscrit donc dans une démarche éco-responsable, en phase avec les objectifs de réduction de l'empreinte écologique des industries pharmaceutiques et agroalimentaires.

5. Impacts sociétaux : Ce projet répond à des enjeux majeurs de santé publique en proposant des alternatives naturelles et efficaces aux traitements anti-infectieux traditionnels, notamment face à la montée de l'antibiorésistance. Les produits développés offriront des solutions accessibles pour la prévention des maladies infectieuses, contribuant à une amélioration de la qualité de vie des populations. Le projet inclura également une composante importante de diffusion des connaissances auprès des citoyens à travers des initiatives de vulgarisation scientifique (conférences, séminaires, ateliers pédagogiques), contribuant à sensibiliser le public sur l'importance des alternatives naturelles dans la lutte contre les infections.

Programme de travail du doctorant (tâches confiées au doctorant)

Tâche 1 : Étude bibliographique : Le doctorant commencera par une revue de la littérature scientifique afin de constituer un état de l'art sur plusieurs axes pertinents pour le projet :

- Activités anti-infectieuses de molécules d'origine naturelle (végétale et algale) tels que les polyphénols (antivirales et antibactériennes).
- Méthodes d'identification de la bio-activité des polyphénols.
- Méthodes de formulation (liquide et poudre) des polyphénols pour leur application sous forme de compléments alimentaires ou dispositifs médicaux.

Cette tâche servira de base solide pour orienter les expérimentations ultérieures et pour identifier les lacunes dans les connaissances existantes.

Tâche 2 : Sélection des matières premières : Le doctorant procédera à l'identification et à la sélection des ressources algales et végétales à fort potentiel anti-infectieux. Cette sélection se fera selon des critères scientifiques et réglementaires :

- Identification des plantes et algues présentant une forte teneur en polyphénols d'intérêt.
- Conformité avec la législation des compléments alimentaires et dispositifs médicaux.
- Possibilité d'exploitation industrielle (approvisionnement durable).
- Existence d'une monographie de contrôle dans la Pharmacopée Européenne

Dans le cadre du Laboratoire Commun PHYTOMAR'INNOV, un post-doctorant va être recruté afin de mettre en place les conditions d'éco-extraction des principes actifs d'intérêt, leur caractérisation approfondie et leur quantification à l'aide de méthodes analytiques avancées (HPLC-UV, HPLC-MS, RMN, électrophorèse capillaire, ...). Le doctorant collaborera avec ce post doctorant pour assurer la préparation et la caractérisation des extraits de ces matières premières, jusqu'à la combinaison d'extraits afin de favoriser les synergies entre les différents extraits obtenus et ainsi optimiser l'activité anti-infectieuse.

Tâche 3 : Évaluation de l'activité antibactérienne des principes actifs. Le doctorant testera les extraits de polyphénols sélectionnés pour leurs activités antibactériennes et il recherchera les cibles cellulaires des molécules d'intérêt. Les tests incluront :

- Utilisation de modèles bactériens tels que *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* serovar Typhimurium, et *Listeria monocytogenes*.
- Mesure de l'activité anti-croissance (CMI/CMB).
- Étude des effets anti-adhésion et/ou anti-biofilm par utilisation de la microscopie confocale à balayage laser.
- Évaluation des effets sur l'expression de facteurs de virulence chez les cibles bactériennes : mesure d'expression de gènes par RT-qPCR.

Le doctorant analysera les mécanismes d'action des principes actifs pour comprendre comment ils inhibent la croissance bactérienne et la formation de biofilms.

Tâche 4 : Évaluation de l'activité anti-virale des principes actifs. Le doctorant poursuivra par des tests d'activité antivirale, en particulier :

- Mesure de l'inhibition de l'interaction ACE2/protéines de surface (spike) des coronavirus.
- Tests de neutralisation sur des pseudovirus du SARS-CoV, MERS-CoV, et SARS-CoV-2.

Pour les tâches 3 et 4, il s'agira de tester séparément chacun des extraits optimisés et concentrés, puis de faire l'évaluation de l'activité anti-infectieuse d'une combinaison optimale. Il est connu que l'association de produits naturels permet une synergie d'action, en augmentant le nombre de cibles thérapeutiques suite à la présence de plusieurs principes actifs. La combinaison que nous proposerons recherchera les synergies d'action entre les différents extraits polyphénoliques, et la mise en évidence des synergies d'action sera réalisée grâce à la méthode des isobogrammes permettant la distinction entre additivité, antagonisme et synergie. La réalisation d'isobogrammes permettra de rapidement mettre en évidence l'intérêt d'une association de composés, et d'optimiser l'efficacité de ceux-ci.

Tâche 5 : Rédaction de la thèse. Le doctorant sera chargé de rédiger des rapports intermédiaires tout au long du projet et commencera la rédaction de sa thèse dans les derniers mois. Cette tâche inclura :

- La présentation des résultats obtenus dans les différentes phases du projet.
- L'analyse critique des résultats et la mise en perspective des découvertes faites par rapport aux objectifs initiaux.
- La préparation des publications scientifiques et des communications dans des congrès spécialisés.

Calendrier de réalisation

Mois	1-3	4-6	7-9	10-12	13-15	16-18	19-21	22-24	25-27	28-30	31-33	33-36
Étude bibliographique												

Sélection et préparation des matières premières												
Évaluation de l'activité antibactérienne des principes actifs												
Évaluation de l'activité anti-virale des principes actifs												
Rédaction de rapports intermédiaires, CSI et rédaction de la thèse												

Accompagnement du doctorant / Fonctionnement de la thèse (*accompagnement humain, matériel, financier, en particulier pour la prise en charge du fonctionnement de la thèse et des dépenses associées*)

Le projet sera réalisé au sein d'un consortium qui travaille en partenariat dans le cadre du Laboratoire Commun PHYTOMAR'INNOV entre la société Valbiotis et le laboratoire LIENSs. Le LabCom PHYTOMAR'INNOV prendra en charge l'ensemble des coûts de fonctionnement ainsi que des frais de valorisation scientifique (publications, congrès).

La société Valbiotis, partenaire du projet dans le cadre du LabCom, mettra à disposition sa plateforme de recherche de chimie analytique, composée d'équipements de pointe et d'une équipe d'experts en chimie analytique. Elle contribuera donc à la partie caractérisation des molécules bioactives extraites des ressources marines et végétales dans le cadre du projet. La société Valbiotis fournira également certaines biomasses végétales utilisées comme matière première pour l'extraction des molécules bioactives. Cela garantira un approvisionnement en matières premières de qualité.

Le doctorant bénéficiera également des moyens techniques et de l'expertise du LASIE (UMR CNRS 7356 - La Rochelle Université), reconnu notamment pour ses travaux dans le traitement des biomasses (DIC, micro-ondes etc...) et la mise en place de procédés d'éco-extraction de molécules issues du végétal, permettant de minimiser l'impact environnemental.

Le doctorant recruté sera intégré dans l'équipe BCBS du LIENSs et bénéficiera de l'expertise de ses membres. Dans le laboratoire LIENSs, le doctorant disposera de tous les équipements des plateaux techniques de microbiologie/ cultures et incubations/microscopie/biochimie, nécessaires à l'utilisation des microorganismes (laboratoires de microbiologie L1 et L2). Le doctorant bénéficiera également des moyens analytiques de LIENSs via ses plateformes d'Imagerie et culture cellulaire, Biologie moléculaire, Chromatographie, Analyses Haute Résolution de Biomolécules.

La direction de la thèse sera assurée par Thierry MAUGARD (PR) et par Sophie SABLE (MCF HDR). Ces derniers superviseront l'avancement du projet de thèse et prendront toutes les mesures nécessaires pour permettre une prise de décision adéquate afin d'assurer l'avancement de la thèse. Il est prévu que tous les membres impliqués dans le projet de thèse se réunissent au minimum deux fois par ans, notamment pour présenter des résultats intermédiaires, discuter des points techniques ou scientifiques bloquants, aider le doctorant dans ses choix d'un point de vue scientifique et réajuster si besoin le planning expérimental de la thèse. Un comité de suivi scientifique de la thèse (CSI) sera également mis en place avec des experts extérieurs aux unités de recherche (réunion une fois par an).