

L'INNOVATION EN ACTIONS À L'INRA



PRESSE **Dossier**



LES DOCUMENTS
QUI ACCOMPAGNENT
LE DOSSIER DE PRESSE :

- › LA SYNTHÈSE DU PLAN INNOVATION DE L'INRA
- › LES CHIFFRES CLÉS 2017 DE LA DIRECTION DU PARTENARIAT ET DU TRANSFERT POUR L'INNOVATION
- › LA BROCHURE « START-UP À L'INRA »
- › LES PLAQUETTES DE QUATRE DOMAINES D'INNOVATION.



#ALIMINNOV



#BIOCONTROLE



#MICROBINNOV



#ESEINNOV

04

PLANTINNOV,
CARACTÉRISATION DES PLANTES,
SÉLECTION & PRODUITS

07

PROTEINOLAB,
UN LABORATOIRE COMMUN
ENTRE L'INRA & INGREDIA

10

NEXTBIOTIX,
UNE START-UP DÉDIÉE
AUX LIVE BIOTHERAPEUTICS

14

IMPACTS SOCIO-ÉCONOMIQUES
DE LA RECHERCHE,
FOCUS SUR LE DÉCLIN
DES COLONIES D'ABEILLES



© Iira - W. Beaudet

PLANTINNOV, CARACTÉRISATION DES PLANTES, SÉLECTION & PRODUITS

UN DOMAINE D'INNOVATION POUR DES PLANTES ADAPTÉES A DE NOUVEAUX ENJEUX

Dans un contexte global de changement climatique et du nécessaire développement d'agrosystèmes économes en intrants, les défis que devront relever les filières végétales dans un avenir proche sont nombreux (stabiliser ou augmenter la production, accompagner le développement d'une agriculture respectueuse de l'environnement et des pratiques de l'agroécologie, diversifier les espèces cultivées et l'usage des produits des plantes, offrir des sources de matières premières qui répondent aux attentes de la bioéconomie et de systèmes alimentaires durables).

Dans ce cadre, l'amélioration génétique et l'innovation variétale, les biotechnologies vertes ou encore les technologies qui permettent de caractériser les plantes à différentes échelles et dans différents environnements ou systèmes de culture, constituent des leviers majeurs qui contribueront à relever ces défis.

“ PLANTINNOV, EN QUELQUES CHIFFRES

Plus de **450** scientifiques

34 laboratoires de recherche
et **19** unités expérimentales

32 plateformes technologiques
(phénotypage, chimie et biochimie,
imagerie et microscopie, protéomique,
métabolomique, transcriptomique,
génomique...)

16 centres de ressources biologiques
(200 000 accessions et 36 espèces). ”

PLANTINNOV, L'ATOUT INNOVATION POUR LA R&D

PlantInnov, c'est un large éventail de compétences de R&D dans deux grands domaines d'expertise :

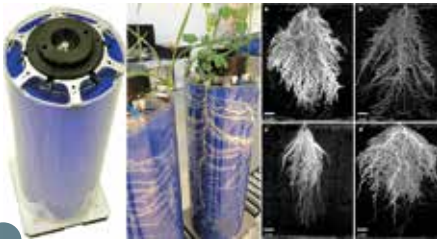
► Des technologies et des ressources au service de la caractérisation des plantes et de l'innovation variétale, qu'il s'agisse des biotechnologies vertes (sélection génomique, mutagenèse, maîtrise de la recombinaison et de la reproduction, nouvelles techniques d'amélioration des plantes...), des technologies de caractérisation/phénotypage des plantes à différentes échelles ou encore de la production de molécules d'intérêt par les plantes (métabolites secondaires...)

► Des caractères et des matériels innovants, que ce soit des caractères classiques comme la résistance aux maladies, le rendement, l'efficacité d'utilisation des intrants ou de nouveaux caractères pour les variétés de demain.

Dans ce cadre, les enjeux concernent la diversification des traits des variétés en les raisonnant sur la base de services cibles pour les agrosystèmes, dans un contexte de développement de l'agroécologie, et également des traits pour des usages plus diversifiés et complémentaires des produits des plantes.

Autour des filières viticulture, horticulture, plantes potagères, grandes cultures, cultures fourragères, cultures intermédiaires et espèces « orphelines », ces thèmes mobilisent de très nombreux dispositifs, compétences et savoir-faire Inra.

● RHIZOTUB ET RHIZOCAB, ● DES TECHNOLOGIES DE PHÉNOTYPAGE HAUT-DÉBIT



● L'Inra et son partenaire Inoviaflow ont breveté un dispositif d'analyse morphométrique du système racinaire des plantes : les rhizotrons. © Inra

Le dispositif Rhizotron qui comprend les technologies RhizoTubes et RhizoCab est un dispositif de culture permettant de phénotyper (observation fine et dynamique) de manière non destructive le système racinaire de plantes isolées ou en association, ainsi que la résultante des interactions entre plantes et micro-organismes du sol.

Les rhizotrons sont aujourd'hui distribués par trois entreprises : InoviaFlow (France) qui les a développés avec l'Inra, Qubit (Amérique du nord) et Phenotrait (Asie). De nouveaux rhizotrons sont en cours de développement avec des entreprises en fonction de leurs propres besoins.



© Inra - C. Maître

● HYPER-REC, AUGMENTER ● LES RECOMBINAISONS

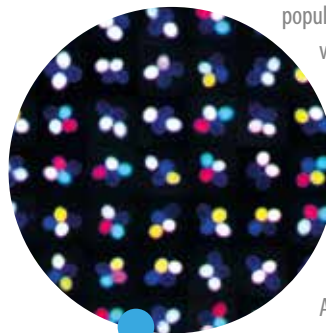
Les technologies de recombinaison HYPER-REC permettent d'accélérer le processus de sélection végétale (diminution du nombre de croisements nécessaires et de la taille des

populations dans les programmes de sélection variétale) grâce à l'augmentation du nombre de recombinaisons méiotiques.

La technologie est basée sur « l'introduction » de mutations récessives naturelles dans le matériel génétique végétal élite en amont du schéma de sélection.

Actuellement, recherches et preuves de concept se poursuivent chez la tomate et le pois

afin de transférer ces résultats dans les schémas de sélection de nos partenaires semenciers.



Tétrades issues de méiose chez un mutant *fancm* d'*Arabidopsis thaliana*.
© Inra - W. Crismani & R. Mercier

www.plant2pro.fr/fr/nos-resultats/success-stories

● POMMES DE TERRE RÉSISTANTES ● AUX BIOAGRESSEURS

Dans la dynamique impulsée par le plan EcoPhyto, les équipes de l'Inra ont contribué à la compétitivité de la filière pomme de terre en déterminant

des gènes de résistance aux principaux agents pathogènes de cette espèce : mildiou, nématodes à kystes et à gale, maladie de la jambe noire et autres. Les chercheurs se sont attachés à identifier les gènes appropriés à partir de collections précieuses d'accessions sauvages de pommes de terre, pour créer du matériel végétal innovant destiné à être introduit dans les schémas de sélection des obtenteurs de variétés nouvelles de pomme de terre.

PLANTINNOV, UNE SOLIDE EXPÉRIENCE DE LA RECHERCHE PARTENARIALE

PlantInnov bénéficie d'une expérience partenariale riche et établie de longue date dans le domaine végétal.

Cette expérience repose sur une grande diversité **DE DISPOSITIFS...**

- › Groupements d'intérêt scientifique (GIS) dont un des objectifs est de fédérer autour d'un projet commun de recherche, des compétences scientifiques et des moyens sur un thème donné - GIS Biologie végétale (BV), GIS Grande culture à hautes performances économiques et environnementales (GC-HP2E) et les GIS filières
- › Partenariats associatifs, le plus souvent adossés à des conventions-cadres (par exemple ProMais, Promosol, Terres Inovia et Terres Univia, CEP Innovation et Novadi, UFS section légumes, ACVNPT, FN3PT)
- › Des Instituts Carnot dont les objectifs sont de favoriser le transfert de technologies et l'innovation en œuvrant pour le partenariat entre les laboratoires de recherche publique et les entreprises - Plant2Pro pour les productions végétales (www.plant2pro.fr), 3BCAR pour les bioproduits du carbone renouvelable et Qualiment pour la qualité des aliments
- › Plateforme de transfert et innovation variétale (PTIV), par exemple avec Agri Obtentions ou Jouffray Drillaud
- › Unités mixtes technologiques (UMT), en partenariat avec des Instituts techniques, (par exemple, Genovigne, Pisom, Tournesol, Innoplant, Capte).

... **ET DE PARTENAIRES**, qu'il s'agisse d'entreprises historiques de la génétique et de la sélection (semenciers, interprofessions, groupements d'intérêt économique, Instituts techniques, coopératives, chambres régionales d'agriculture), d'entreprises de biotechnologies, de l'équipement et des logiciels, ou encore d'entreprises de l'agroalimentaire, de la cosmétique, de la nutrition...

L'ensemble repose sur des engagements forts qui garantissent la qualité de la relation partenariale (dialogue avec les acteurs, co-construction des projets, réactivité et respect des engagements contractuels, schéma standard de contractualisation, partenariat équilibré en fonction des efforts dédiés).

CONTACTS

Carole Caranta,
carole.caranta@inra.fr
Responsable du Domaine d'innovation
PlantInnov

Thomas Goujon
thomas.goujon@inra.fr
Chargé de partenariat

Laurence Garmendia-Auckenthaler
laurence.garmendia-auckenthaler@inra.fr
Chargée de partenariat





PROTEINOLAB, UN LABORATOIRE COMMUN ENTRE L'INRA & INGREDIA

DE NOUVEAUX ISOLATS PROTÉIQUES DE LAIT DESTINÉS À DES APPLICATIONS HYPERPROTÉINÉES EN NUTRITION ET ALIMENTATION

Depuis le 1^{er} mars 2018, l'équipe Inra de l'Unité mixte de recherche « Unité matériaux et transformations » (UMET) et Ingredia, soutenues par l'Agence nationale de la recherche, ont démarré Proteinolab, un programme de recherche conjoint (trois ans de financement ANR) pour développer des protéines innovantes à destination d'applications alimentaires et nutritionnelles hyperprotéinées. En mai, une quinzaine de personnes étaient déjà impliquées dans ce laboratoire commun (LabCom) pour contribuer à l'élaboration des produits de demain pour la nutrition sportive et médicale.

Les scientifiques et industriels ont réalisé des avancées notables ces dernières années sur la conception d'édifices protéiques et l'assemblage de protéines laitières de taille et de structure variables, aux propriétés diversifiées. Les chercheurs ont également progressé sur la connaissance des édifices protéiques pour obtenir, renforcer et orienter l'expression de certaines de leurs fonctionnalités. Par exemple, la viscosité et le pouvoir épaississant des macromolécules dépendent de leur taille, forme, capacité de rétention d'eau. De plus, les chercheurs ont montré qu'il est possible de modéliser différentes propriétés macroscopiques de solutions composées d'assemblages protéiques, grâce à une connaissance assez fine de la structure et des dynamiques à l'échelle moléculaire.

● **L'UNITÉ MIXTE DE RECHERCHE UMET : UNITÉ MATÉRIAUX ET TRANSFORMATIONS**

(CNRS, Université de Lille, ENSCL, Inra) est un laboratoire de recherche académique sur les matériaux qui possède des techniques de pointe et une expertise reconnue en caractérisation et mise au point de matériaux solides ou mous. L'UMET mène notamment des études de caractérisation moléculaire des macromolécules à usage alimentaire et thérapeutique via ses équipes PIHM - Processus aux interfaces et hygiène des matériaux (Inra), MMT - Matériaux moléculaires et thérapeutiques (CNRS, Université de Lille) et ISP - Ingénierie des systèmes polymères (ENSCL, Université de Lille). umet.univ-lille1.fr/

LES LIENS ENTRE STRUCTURE ET FONCTION DES PROTÉINES DU LAIT À DÉCRYPTER

Il est donc possible d'optimiser la formation et la fonctionnalité des édifices protéiques mais les approches s'intéressant aux relations entre structure et fonction des protéines dans le secteur alimentaire sont encore peu nombreuses. Dans le cas du lait plus particulièrement, on distingue essentiellement deux classes de protéines : les protéines sériques qui sont solubles et les caséines, non solubles, qui constituent environ 80 % des protéines du lait. Or, si quelques études structure/fonction ont été menées sur des assemblages de protéines sériques, il n'existe quasiment aucun travail ni sur les caséines ni sur les assemblages protéiques issus des protéines totales du lait (caséines + sériques). C'est un verrou à lever car mieux connaître la structure et le comportement dynamique des « bio-briques de caséines », modifiées ou non, est un paramètre primordial si l'on souhaite obtenir une sélectivité vis-à-vis de certaines propriétés techno-fonctionnelles : viscosité, solubilité, gélification, rétention d'eau...

DE NOUVEAUX PRODUITS POUR LES SENIORS, LES SPORTIFS ET LES PERSONNES DÉNUTRIES

Partant de ce constat et du fait de leur complémentarité, l'UMET, unité mixte de recherche dédiée aux sciences des matériaux à des fins théoriques comme industrielles, via son équipe Inra, et Ingredia, troisième acteur mondial dans les protéines laitières de spécialité, se sont rapprochées pour créer le laboratoire commun (LabCom) Proteinolab. L'enjeu de Proteinolab est de permettre le développement rationnel, de nouveaux ingrédients protéiques fonctionnels, utilisés dans des régimes hyperprotéinés, répondant à des besoins alimentaires et nutritionnels spécifiques comme :

- L'effet satiétogène pour des personnes en surpoids
- La lutte contre la fonte musculaire et la sarcopénie pour des séniors
- La renutrition de malades souffrant de dénutrition
- Le développement de la masse musculaire pour des sportifs.

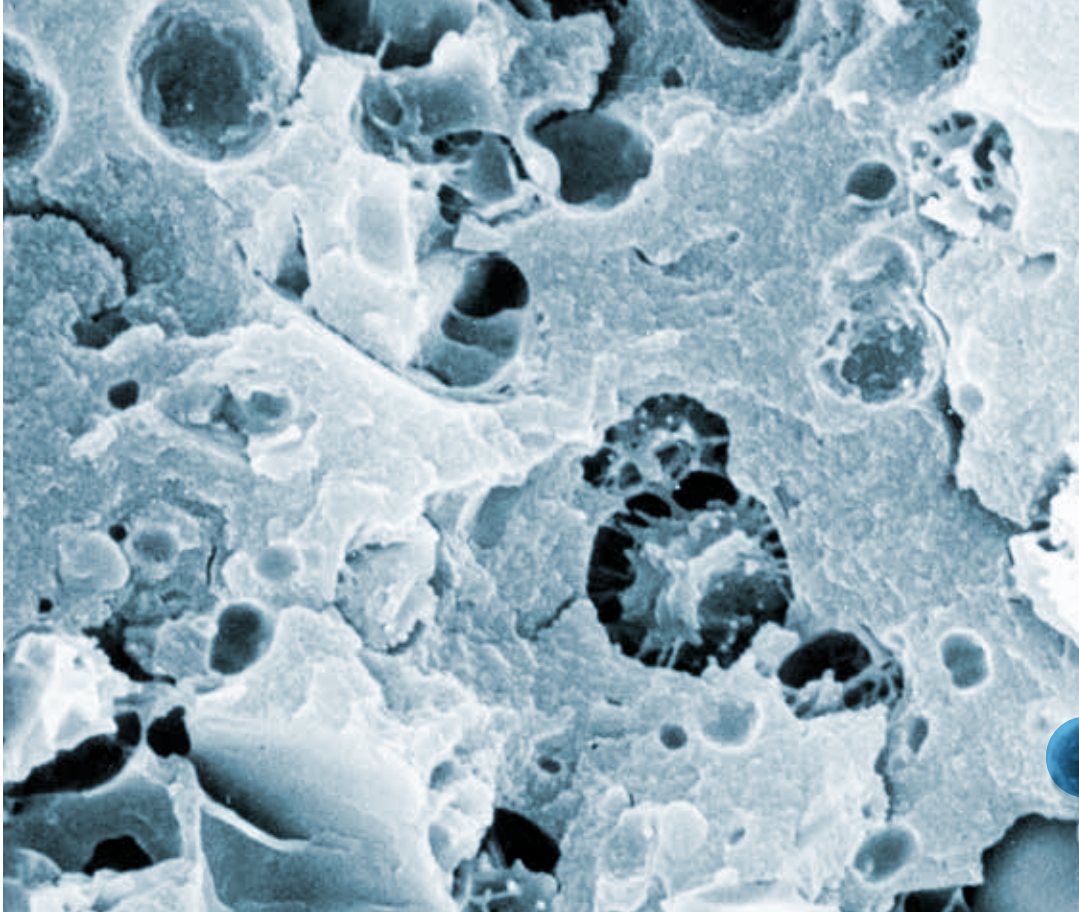


Fer de lance de la production laitière dans les Hauts-de-France, Ingredia est un acteur international majeur dans la fabrication et la commercialisation des ingrédients laitiers : l'entreprise est n°3 mondial sur les protéines de lait membranaires et leader mondial sur le marché des caséines micellaires. Près de 60 % de son chiffre d'affaires est réalisé à l'export auprès de grand yaouritiers, chocolatiers ou fromagers. Cette spécialisation dans les ingrédients laitiers (100 000 t produits par an) est liée à l'usine du groupe, à la pointe de la technologie, présente à Saint-Pol-sur-Ternoise (Pas-de-Calais).

Ingredia a été créé en 1991 par la coopérative laitière La Prospérité Fermière pour valoriser au mieux le lait collecté chez les 1 500 adhérents basés sur le territoire des Hauts-de-France. www.ingredia.fr

© Ingredia Innovation





Structure de la caséine protéolysée.
© Inra - M. Rousseau

Pour élaborer ces produits hyperprotéinés (boissons et produits fermentés), une des difficultés concerne la concentration des protéines. En effet, les boissons et produits fermentés à base de protéines laitières ne permettent pas à ce jour de dépasser respectivement 15 % et 10 % alors que des taux de 20 % et 15 % seraient souhaitables pour répondre au besoin nutritionnel du consommateur ciblé. Pour ces applications, certaines propriétés techno-fonctionnelles ne sont pas garanties (viscosité, stabilités thermique et physico-chimique...). Grâce au LabCom Proteinolab, une identification plus précise des structures moléculaires à l'origine des fonctionnalités en conditions d'usage sera possible et permettra à Ingredia de basculer vers une démarche scientifique de conception des isolats protéiques.

Au cours des trois premières années (2018-2021), le projet scientifique se focalisera prioritairement sur certaines applications hyperprotéinées comme les boissons laitières ainsi que les produits fermentés. Au-delà de ces trois ans, il s'agira de structurer les relations entre Ingredia et le laboratoire UMET dans la durée en développant de nouveaux concepts raisonnés d'ingrédients.

A travers ces études sur la structure des protéines du lait dans différents environnements physico-chimiques et sous différents profils de températures, les objectifs techniques et scientifiques sont par exemple :

- La détermination d'une bibliothèque de méthodes d'identification des structures et des conformations des protéines du lait dans différents environnements
- L'obtention d'une base de données structure/fonction qui permettra, à terme, de devenir un pôle d'expertise structure/fonction en protéine laitière puis végétale
- La détermination de modèles permettant de mieux cerner les déterminants structuraux à l'origine du comportement des solutions protéiques ;
- La définition d'itinéraires technologiques innovants pour obtenir certaines structures
- La mise en place de recommandations sur la conduite de certains procédés pour orienter et piloter la construction de la structure des édifices protéiques.

En résumé, les retombées seront une relation complète des modifications des structures/fonctions jusqu'aux applications dans les conditions réelles du marché et précisement de clients leaders des applications hyperprotéinées.

● QUID DES LABCOM ?

Labellisé par le pôle de compétitivité Industries et agroressources (IAR), Proteinolab fait partie des 14 « LabCom », ou « laboratoires communs » retenus par l'Agence nationale de la recherche (ANR) lors de son deuxième appel à projets de 2017.

Créé en 2013, ce dispositif LabCom constitue une réelle incitation, pour les laboratoires académiques et les petites et moyennes entreprises (PME)/entreprises de taille intermédiaire (ETI), à travailler ensemble autour d'un même projet scientifique, afin de générer de nouvelles connaissances ou savoir-faire, sources d'innovation.

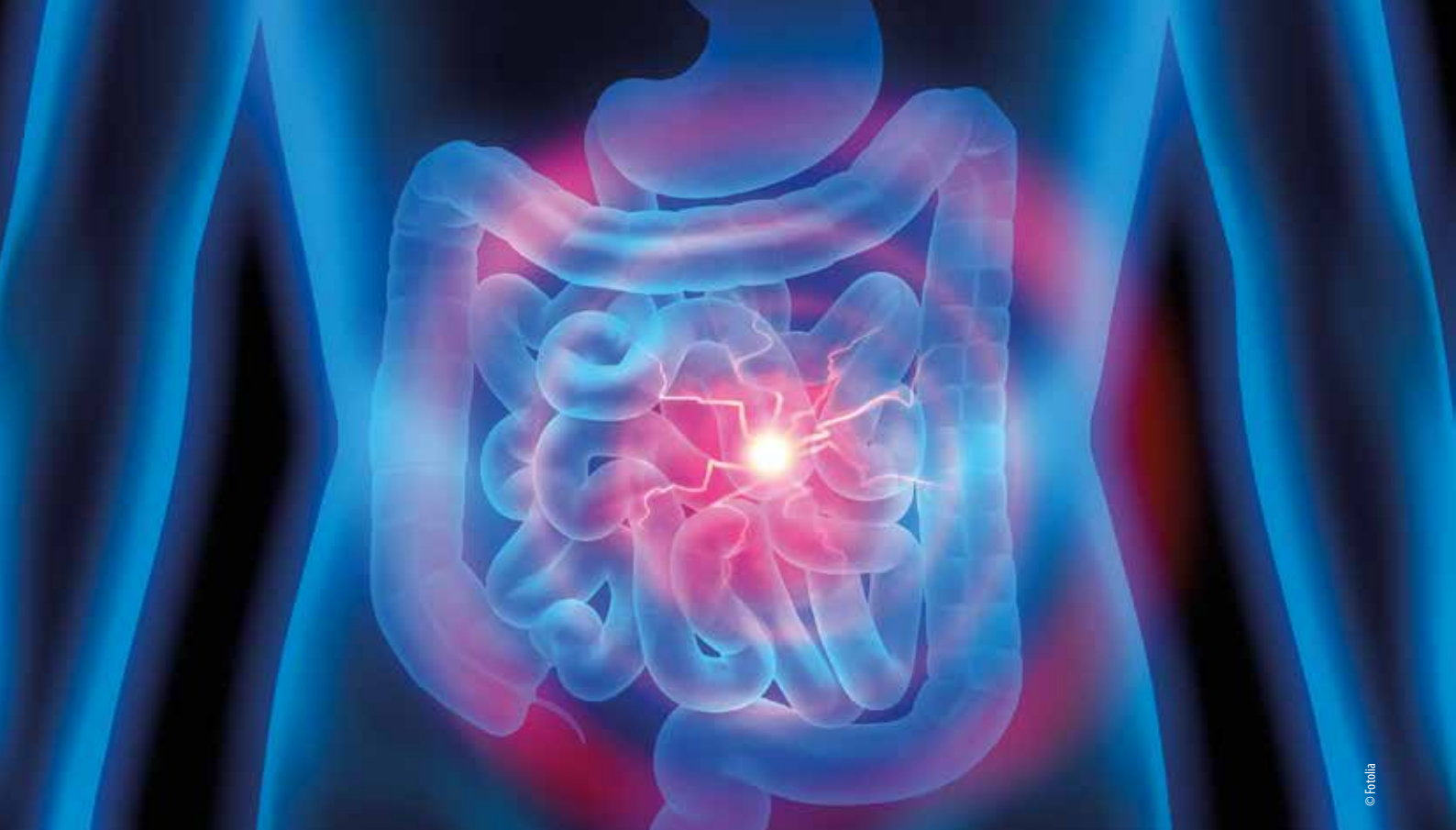
L'objectif des LabCom est de structurer durablement les relations entre recherches publique et privée, et ainsi d'aller jusqu'au bout de la démarche d'innovation sur la base de concepts raisonnés.

CONTACTS

Guillaume Delaplace
guillaume.delaplace@inra.fr
Unité matériaux et transformations
(CNRS, Université de Lille, ENSCL, Inra)
Département scientifique
Caractérisation et élaboration des
produits issus de l'agriculture
Centre Inra Hauts-de-France

Hervé Gasnier
Directeur de la Recherche et de la
Sécurité Alimentaire du groupe
Prosperité Fermière Ingredia

CONTACT PRESSE INGREDIA
Mathilde Lehoux
melehoux@agence-rdn.com



© Fotolia

NEXTBIOTIX, UNE START-UP DÉDIÉE AUX *LIVE BIOTHERAPEUTICS*

VERS UNE NOUVELLE CLASSE DE MÉDICAMENTS CONTRE LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN ET LES TROUBLES FONCTIONNELS INTESTINAUX

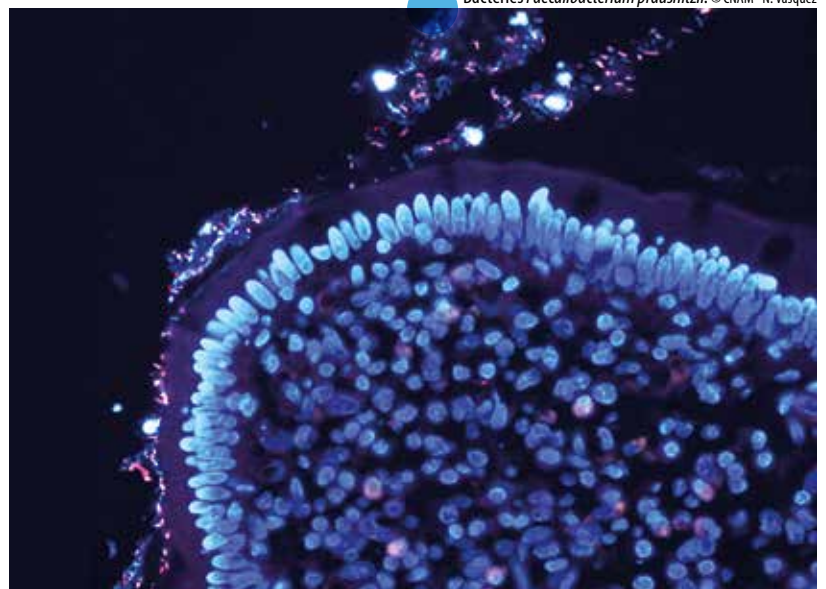
Depuis près de 10 ans, des chercheurs de l'Inra, Sorbonne Université et de l'APHP s'intéressent aux bienfaits de *Faecalibacterium prausnitzii*, une bactérie intestinale. Cette bactérie a été la première bactérie intestinale anti-inflammatoire identifiée sur la base de données cliniques humaines. En effet, présente chez tous les individus en bonne santé, son nombre diminue chez les personnes souffrant de certaines pathologies, telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Après avoir découvert, en 2008, cette bactérie et ses propriétés anti-inflammatoires, les chercheurs ont démontré qu'elle contribue aussi à lutter contre la douleur viscérale. Grâce à la création de Nextbiotix, elle pourrait bientôt donner naissance à un nouveau médicament du type *Live Biotherapeutics*.

- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) telles que la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique touchent plus de 200 000 personnes en France. Elles se caractérisent par l'inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif, liée à une hyperactivité du système immunitaire vis-à-vis d'un microbiote intestinal altéré. Il n'existe pas aujourd'hui de traitement curatif de ces maladies. Le microbiote intestinal joue un rôle important et l'identification de bactéries clés ouvre la voie à de nouveaux traitements préventifs et curatifs.

Au cœur de nos intestins, 100 000 milliards de bactéries pèsent plus lourd que notre cerveau ! Le microbiote intestinal constitue un gigantesque écosystème avec lequel nous vivons en symbiose. Il joue un rôle essentiel sur notre physiologie : immunité, digestion des aliments, protection contre les agents pathogènes... Les chercheurs de l'Inra explorent ce micromonde pour comprendre les mécanismes qui entrent en jeu dans cette subtile symbiose que nous entretenons avec notre microbiote. Une équipe en particulier s'intéresse depuis une dizaine d'années à l'un de ces micro-organismes : la bactérie *Faecalibacterium prausnitzii* (Ffrau) qui est la plus abondante du microbiote intestinal d'un humain en bonne santé. Ffrau constitue à elle seule entre 3 et 5 % des bactéries de notre microbiote.

DÉCOUVERTE D'UNE BACTÉRIE INTESTINALE « ANTI-INFLAMMATOIRE »

Tout a commencé lorsqu'en 2008 une équipe de chercheurs de l'Inra, Sorbonne Université et de l'APHP a remarqué que cette bactérie Ffrau était moins abondante chez les patients atteints de maladie de Crohn et plus particulièrement ceux à risque de rechute. Existait-il une différence de composition de leur microbiote ? Les scientifiques ont montré que les patients qui rechutaient avaient des taux de Ffrau bien inférieurs à ceux qui étaient en rémission. Ces résultats suggérant des propriétés anti-inflammatoires de cette bactérie chez l'homme, les chercheurs ont testé et vérifié cette hypothèse de manière expérimentale, *in vitro* sur des cultures de cellules épithéliales intestinales. De même, *in vivo*, les souris auxquelles on administrait la bactérie étaient protégées contre la colite induite. Ces résultats fondateurs ont marqué les débuts d'une nouvelle stratégie d'identification de bactéries bénéfiques pour lutter contre les MICI.



Bactéries *Faecalibacterium prausnitzii*. © CNAM - N. Vasquez

IDENTITÉ DE FPAU

Détectée dès l'âge de 6 mois, Ffrau devient dominante chez les enfants de trois ans. Des études ont montré que Ffrau est réduite dans les fèces et le mucus intestinal de patients atteints de MICI. Sa présence est aussi diminuée avec le syndrome de l'intestin irritable et la maladie cœliaque, mais aussi avec les désordres métaboliques tels que l'obésité et le diabète. Fin 2017, il a été montré par une équipe américaine que les patients atteints de mélanome répondant le mieux à l'immunothérapie étaient ceux qui avaient un taux normal de Ffrau dans leur microbiote. Elle est également en plus faible quantité chez les patients atteints d'un cancer colorectal. Ces situations de déséquilibre dans la composition du microbiote s'accompagnent généralement d'une inflammation locale et d'une moindre diversité de gènes du microbiote. A l'inverse, la présence de Ffrau dans le microbiote est associée avec un bon état de santé.

Ffrau est extrêmement sensible à l'oxygène, puisqu'une exposition de quelques minutes à une atmosphère normale lui est fatale ; ce qui pose des problèmes pour la cultiver. Pour son métabolisme, cette bactérie est capable de fermenter le fructose, l'amidon, l'inuline et l'acétate en rejetant du CO₂. Elle est l'un des principaux producteurs, dans le microbiote intestinal humain, du butyrate, l'un des principaux nutriments des cellules de la muqueuse intestinale ayant aussi des effets anti-inflammatoires.

Si Ffrau est l'une des bactéries les plus abondantes du microbiote, son implantation varie le long du tractus gastro-intestinal. Les plus fortes concentrations se situent au niveau de la fin de l'intestin grêle (iléon terminal) ainsi que dans le côlon. Sa répartition dépend de plusieurs facteurs environnementaux, comme la concentration en oxygène et en sels biliaires, la population bactérienne, la couche de mucus et le pH.



Une start-up dédiée aux *Live Biotherapeutics* : une nouvelle classe de médicaments contre les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et les troubles fonctionnels intestinaux

› Création : décembre 2016

› Trois co-fondateurs scientifiques : **Philippe Langella**, directeur de recherche Inra, responsable de l'équipe ProbiHôte à l'Institut Micalis ; **Harry Sokol**, professeur des universités, praticien hospitalier à Sorbonne Université et à l'AP-HP, et **Patrick Gervais**, professeur à AgroSup Dijon et membre de l'unité Procédés alimentaires et microbiologiques (PAM) à Dijon.



© Fotolia

● PROBIOTIQUES ● ET PRÉBIOTIQUES : ATTENTION À LA CONFUSION

Ces deux mots ne désignent pas du tout la même chose. Les probiotiques sont des bactéries qui, ingérées vivantes, ont un effet bénéfique sur notre santé. Quant aux prébiotiques, ce sont des oligosaccharides qui servent d'aliment aux bactéries du microbiote. Or, chaque bactérie a ses propres goûts et besoins. Grâce aux prébiotiques, on peut nourrir préférentiellement les bactéries amies et favoriser ainsi préférentiellement leur croissance pour obtenir certains avantages comme une augmentation de l'absorption de minéraux ou une meilleure réponse immunitaire.

CONTACT

Philippe Langella
philippe.langella@inra.fr
Institut Micalis - Microbiologie de l'alimentation
au service de la santé (Inra, AgroParisTech)
Département scientifique Microbiologie
et chaîne alimentaire
Centre Inra Ile-de-France - Jouy-en-Josas

LES MOLÉCULES RESPONSABLES DE CET EFFET PROTECTEUR DE FPAU

Les scientifiques ont ensuite cherché à identifier spécifiquement les molécules produites par Fpau qui sont impliquées dans les effets protecteurs de cette bactérie. Ils ont d'abord démontré que la bactérie réduisait la production de médiateurs de l'inflammation par des cellules épithéliales et immunitaires.

Si Fpau produit naturellement du butyrate, cette substance ne protège que partiellement les souris de l'inflammation du côlon. Il a donc fallu explorer d'autres pistes. Des travaux ont d'abord montré *in vivo* que l'acide shikimique et l'acide salicylique - deux composés chimiques précurseurs de l'aspirine - ont été associés à un effet protecteur de Fpau. *In vitro*, les chercheurs ont établi le lien fonctionnel entre l'acide salicylique et les effets anti-inflammatoires. Cette molécule serait donc directement impliquée dans l'action bienfaitrice de Fpau.

De plus, en scrutant *in vitro* les molécules produites par Fpau en culture, les scientifiques ont identifié une protéine baptisée MAM pour *Microbial Anti-inflammatory Molecule*. Du fait de sa composition, celle-ci est très hydrophobe, donc difficile à purifier et à produire. Pour vérifier son rôle anti-inflammatoire, il a fallu contourner cet obstacle. Ils sont parvenus *in vitro* à démontrer que la protéine MAM synthétisée par les cellules épithéliales diminue l'activation d'un acteur moléculaire important, la protéine NF- κ B, impliquée dans les voies de l'inflammation. Ils ont ensuite testé cette protéine sur des souris ayant une inflammation des intestins. Elles ont ingéré des bactéries *Lactococcus lactis* - contenues dans les produits laitiers - chez qui un gène codant la protéine MAM avait été introduit. Ce traitement a protégé les souris de l'inflammation. La protéine MAM produite par Fpau est donc une nouvelle molécule capable d'inhiber la voie NF- κ B *in vitro* et d'exercer des effets anti-inflammatoires intestinaux *in vivo*.

NEXTBIOTIX, VERS UNE APPROCHE BIOPHARMACEUTIQUE ?

Que faire avec l'ensemble de ces résultats sur Fpau ? Comment maintenir un taux élevé de Fpau dans le microbiote intestinal ? En administrant directement la bactérie ? En utilisant des probiotiques ou des prébiotiques ? Peut-on imaginer concevoir un médicament à base de la protéine MAM ?

Avant d'envisager de telles solutions thérapeutiques issues de Fpau, de nombreuses études restent à mener, qu'il s'agisse de preuve de concept, d'étapes réglementaires ou de production industrielle. C'est dans ce contexte qu'en décembre 2016 la start-up de biotechnologies NextBiotix a été créée. Premier objectif : la mise en œuvre d'un essai clinique pour tester, d'ici deux ans, les effets de Fpau chez des patients atteints de MICI.

Bactéries *Faecalibacterium prausnitzii*. ©Inra



FAECALIBACTERIUM PRAUSNITZII : RETOUR SUR PLUS DE 10 ANS DE RECHERCHES

OCTOBRE 2008

UNE BACTÉRIE CLÉ DANS LA MALADIE DE CROHN

Des chercheurs français de l'Inra, de l'Inserm, en collaboration avec l'AP-HP, ont identifié une espèce bactérienne clé dans la maladie de Crohn. Sa présence en très faible quantité, voire son absence, chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn semble être une explication au dérèglement de leur système de défense immunitaire au niveau de l'intestin. En plus de son implication dans la maladie de Crohn, les propriétés bénéfiques de cette bactérie pourraient être mises à profit pour le développement d'un nouveau probiotique. Ces travaux sont publiés dans *PNAS online Early Edition* 20 octobre 2008.

AVRIL 2015

MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN : UNE BACTÉRIE INTESTINALE AUX PROPRIÉTÉS BÉNÉFIQUES

Des chercheurs de l'Inra de Jouy-en-Josas ont montré il y a quelques années que la bactérie intestinale, *Faecalibacterium prausnitzii*, avait tendance à diminuer dans l'intestin de l'homme à l'apparition d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). Est-ce que la disparition de *F. prausnitzii* fait partie des causes de l'inflammation ou est-ce que la disparition de *F. prausnitzii* est une conséquence de la maladie ? La même équipe de l'Inra, en collaboration avec une équipe américaine (Berkeley), AgroParisTech, l'Inserm, l'AP-HP et l'UPMC, répond aujourd'hui à ces questions. Leurs résultats montrent non seulement que *F. prausnitzii* a un rôle actif pour protéger de l'inflammation intestinale mais ils proposent également des explications concernant des mécanismes d'action. Ces travaux sont publiés le 21 avril 2015 dans la revue *mBio*.

JUIN 2015

UNE NOUVELLE MOLÉCULE ANTI-INFLAMMATOIRE PROVENANT D'UNE BACTÉRIE DE L'INTESTIN

Des chercheurs Inra, Inserm, AP-HP et UPMC viennent d'identifier une protéine sécrétée par la bactérie *Faecalibacterium prausnitzii*, qu'ils ont appelée MAM - *Microbial Anti-inflammatory Molecule* - et qui joue un rôle actif dans la lutte contre l'inflammation intestinale. Publiée dans la revue *Gut*, cette découverte constitue un pas décisif dans le développement d'une nouvelle stratégie thérapeutique pour les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Si l'action de *F. prausnitzii* contre l'inflammation intestinale a été révélée tout récemment par cette même équipe, leurs travaux vont aujourd'hui encore plus loin.

JANVIER 2016

UNE BACTÉRIE INTESTINALE ANTIDOULEUR

La bactérie *Faecalibacterium prausnitzii* est abondante dans l'intestin des personnes en bonne santé mais diminue dès l'apparition d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Une équipe impliquant l'Inra, l'Inserm et l'Université d'Auvergne révèle, chez l'animal, les propriétés antalgiques de cette bactérie. En plus des propriétés anti-inflammatoires déjà connues de *F. prausnitzii*, ces résultats publiés dans *Scientific Reports* le 18 janvier 2016, confirment son potentiel bénéfique pour le bien-être et la santé humaine.



© Inra - N. Morison

IMPACTS SOCIO-ÉCONOMIQUES DE LA RECHERCHE, FOCUS SUR LE DÉCLIN DES COLONIES D'ABEILLES

Les abeilles sont indispensables. Près de 80 % des cultures sont dépendantes des insectes pollinisateurs pour se reproduire et quelque 35 % de ce que nous mangeons est le fruit direct de leur labeur. Cependant, depuis de très nombreuses années, le taux de mortalité des colonies d'abeilles ne cesse d'augmenter, atteignant quasiment 30 % aujourd'hui avec de fortes disparités qui amènent parfois à des disparitions complètes en cours de saison. Un déclin inquiétant dont les causes, multifactorielles, sont encore largement méconnues.

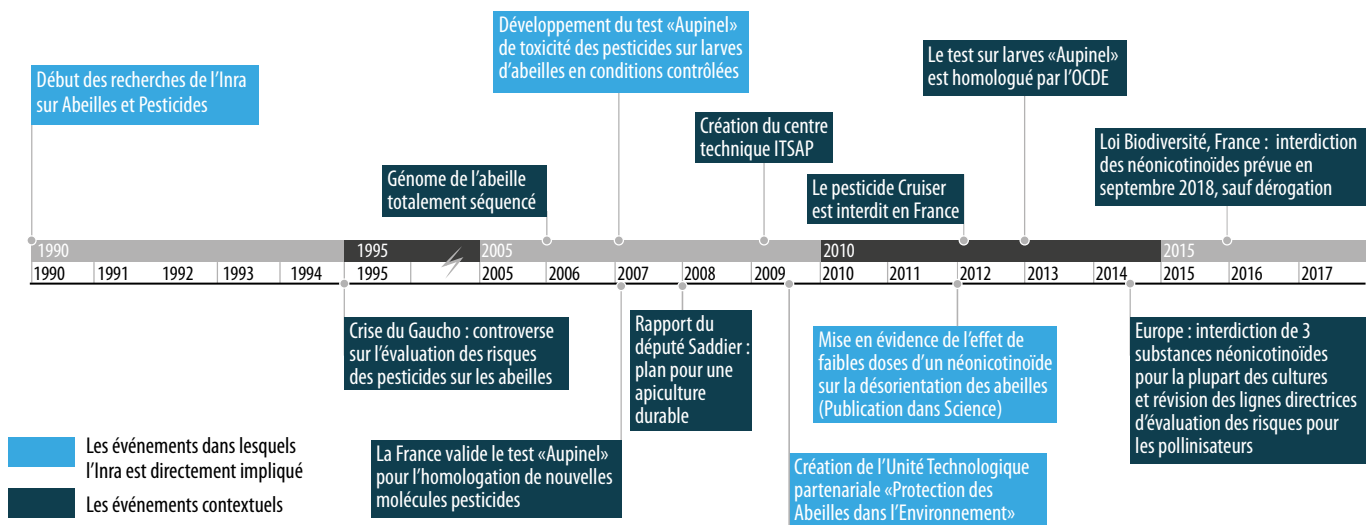
Enrayer le déclin des abeilles est un enjeu pour les politiques publiques autour duquel s'est mobilisée très tôt la recherche publique. Depuis 40 ans, des équipes de l'Inra ont produit, en lien avec les acteurs de la profession, des connaissances, technologies et savoir-faire dont les impacts socio-économiques peuvent être évalués.

● ASIRPA, DE L'ANALYSE DES IMPACTS ● DE LA RECHERCHE PUBLIQUE AGRONOMIQUE

Asirpa est une approche d'évaluation des impacts socio-économiques de la recherche à l'échelle d'une institution de recherche, développée par des chercheurs de l'Inra. Elle a été mise au point dans le cadre d'un projet de recherche, expérimentée dans une phase pilote, puis mise en œuvre lors des évaluations de plusieurs départements de recherche de l'Institut (40 études de cas compilées en décembre 2016).

La démarche Asirpa repose sur la réalisation d'études de cas selon des modalités standardisées, et l'utilisation de trois outils analytiques : une chronologie, un chemin d'impact et un vecteur d'impacts. Cette standardisation dans l'approche a permis d'envisager une analyse transversale et typologique des études de cas pour en tirer des informations à l'échelle de l'institution.

<https://www6.inra.fr/asirpa>



DES RÉSULTATS SCIENTIFIQUES MAJEURS, ÉVALUER LES EFFETS DE FAIBLES DOSES DE PESTICIDES SUR LES POPULATIONS D'ABEILLES



Abeille équipée de sa puce RFID.
© Inra - C. Maitre

Grâce à une méthodologie innovante basée sur l'utilisation de micro-puces de radio-identification qui permettent de suivre individuellement les déplacements des butineuses (en anglais, *radio frequency identification* ou RFID), un consortium de recherche incluant l'Inra a montré l'impact de doses faibles de pesticides sur le comportement des abeilles butineuses en laboratoire (2012) puis en plein champ (2015). Celles-ci perdent leurs repères et ne rejoignent plus la colonie. Ainsi déstabilisée, la colonie est alors plus vulnérable aux autres facteurs de stress (agents pathogènes, variabilité de la disponibilité de ressources florales naturelles...) et sa survie en est affectée.

● DÉCLIN DES ABEILLES : ● L'EFFET CONJUGUÉ PESTICIDE-PARASITE AFFECTE AUSSI LA SURVIE DES REINES

En 2016, des chercheurs Inra ont montré que l'exposition chronique et indirecte à une dose très faible d'un pesticide néonicotinoïde, ainsi que l'infection par un parasite commun des abeilles, affectent très fortement la survie des reines en conditions naturelles en modifiant leur physiologie. Ils démontrent ce qui n'était alors qu'une hypothèse : l'interaction entre l'imidaclopride et le champignon *Nosema ceranae* est encore plus néfaste sur les reines que chaque stress pris séparément.

Parallèlement, les chercheurs Inra ont mis au point et déposé un test normalisé d'élevage des larves d'abeilles en conditions contrôlées (dit test Aupinel). La maîtrise de cette phase du développement autorise l'évaluation fine de la toxicité des produits pour leur homologation. Initié dans une visée strictement réglementaire, ce test offre la possibilité d'étudier les effets différés sur adulte d'un stress subi durant le développement larvaire.

Dès 2007, ce test a été accepté par la Commission des essais biologiques (CEB). Il est désormais référencé dans le BeeBook (www.coloss.org/beebook/), un recueil de protocoles expérimentaux destiné aux professionnels et par l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), pour l'homologation de nouvelles molécules phytosanitaires.



© Fotolia

DES IMPACTS MULTIPLES

Dans un contexte sociétal et réglementaire plutôt favorable à la diffusion des résultats de recherche, les travaux de l'Institut ont rencontré un écho immédiat auprès des instances réglementaires.

Dès 2012, le Ministre de l'agriculture décide de mettre en place un plan pour le développement durable de l'apiculture (2013-2015). Parmi les principales propositions mises en place : retrouver la biodiversité nécessaire à l'apiculture et au-delà à l'agriculture tout entière, mieux connaître et protéger l'apiculture française, lutter contre les maladies des abeilles, diminuer l'impact des pesticides sur la santé des colonies d'abeilles...

Parallèlement, l'Inra et les filières ont conjointement contribué à donner l'alerte au niveau national et plus encore européen, sur les effets sublétaux de faibles doses d'insecticides.

En France, dès 2012, sur la base des résultats obtenus par nos équipes, le Ministère de l'agriculture a pris des arrêtés qui restreignent l'utilisation du fipronil et du thiaméthoxam. En 2016, la loi pour la reconquête de la biodiversité, de la nature et des paysages interdit l'utilisation des insecticides néonicotinoïdes à partir du 1^{er} septembre 2018 avec possibilité de dérogation jusqu'au 1^{er} juillet 2020.

Au niveau européen, dès 2013, ce sont trois insecticides néonicotinoïdes, l'imidaclopride (substance active du Gaucho), le clothianidine (principe actif du Poncho) et le thiaméthoxam (principe actif du Cruiser) qui sont visés par la Commission européenne. Un moratoire de deux ans proscrira leur utilisation à partir de la fin 2014, pour le traitement des semences et des sols. En avril 2018, ces molécules sont définitivement interdites à toutes les cultures en plein champ avec pour seule exception leur usage en serre à condition que graines et plantes ne quittent pas leur abri fermé.

Plus largement, la mise en évidence de l'impact de ces faibles doses a conduit à revisiter les normes d'utilisation d'insecticides en protection des plantes. De plus, la place des pollinisateurs s'impose de plus en plus comme un critère quasi-incontournable d'une agriculture durable.

Le suivi de la santé des ruchers est désormais mieux outillé et se développe en lien avec des acteurs du secteur économique privé. Il devient même un moyen d'accéder à une alerte précoce en cas de non-retour soudain des ouvrières - dans cette activité de bio-surveillance, les abeilles ont rôle de sentinelles de leur environnement de prospection. Cela a créé une douzaine d'emplois et continue de se développer. Le marché s'étend progressivement aux collectivités locales ainsi qu'aux professionnels de l'abeille.



Abeilles marquées avec des pastilles de couleurs pour créer différentes cohortes. © Inra - N. Morison

● APILAB, DE LA BIOSURVEILLANCE ● DE L'ENVIRONNEMENT GRÂCE À L'ABEILLE

Apilab, marque déposée de la start-up Apinov dont l'Inra est partenaire, est un bureau d'études spécialiste de la biosurveillance de l'environnement grâce à l'abeille.

Apilab propose notamment une palette d'outils pour la mise en place d'un suivi environnemental grâce à l'abeille.

Parmi eux, Apialerte est un système de ruches équipées de capteurs qui permettent de mesurer, à distance et en temps réel, l'activité des colonies d'abeilles et de générer des alertes lorsque des données anormales sont relevées.

Cette technologie est notamment issue d'une licence de transfert exclusive avec l'Inra. Elle utilise un compteur vidéo, capable de comptabiliser le nombre d'entrées et sorties d'abeilles de la ruche en continu, associée à une station météo, capable d'enregistrer de multiples données environnementales (température, vent, hygrométrie, poussières et autres sur demande).

L'équipement des ruches avec des compteurs constitue une avancée industrielle distinguée par de nombreux prix : prix de l'éco-innovation (Salon Environord, Lille - 2012), trophée de l'éco-entreprise innovante, catégorie génie écologique (Forum national des éco-entreprises, Bercy - 2013) et prix de la meilleure innovation (Congrès Apimondia, Kiev - 2013).
www.apilab.fr/

À l'inverse, l'industrie phytopharmaceutique française a essuyé un manque à gagner substantiel du fait du retrait des molécules du marché, l'agriculture se devait désormais de composer avec une perte possible de productivité liée à l'absence d'enrobage de semences et un gain lié à une meilleure pollinisation tout en envisageant de nouvelles pratiques. Parce qu'au-delà des questions liées à l'utilisation des pesticides, d'autres problèmes touchent la santé des abeilles, les impacts sur la filière apicole n'ont pas été immédiatement manifestes et peinent encore à l'être de manière indiscutable.

Les recherches fondamentales de l'Inra sur les abeilles, souvent pionnières dans leur domaine, ont produit des connaissances et outils d'analyse de l'effet de certains pesticides qui ont eu un impact politique important et auquel ont contribué partenaires techniques, scientifiques et politiques, et leurs infrastructures. Cet exemple montre l'importance du contexte réglementaire et sociétal (national et international) sur la diffusion des résultats de recherche. Il met enfin en évidence le temps long de la recherche et l'importance de l'anticipation des besoins de la société pour un organisme de recherche tel que l'Inra.

ET APRÈS ?

Pour mieux comprendre les causes du déclin des colonies d'abeilles et proposer des innovations pour y remédier, les efforts de la recherche et de ses équipes doivent se concentrer sur :

- › Une connaissance approfondie de l'abeille mellifère et des autres pollinisateurs
- › L'étude de la relation de ces insectes avec les environnements et écosystèmes dans lesquels ils évoluent
- › Une exploration des synergies entre facteurs environnementaux, produits phytosanitaires et maladies.

De nouveaux projets sont d'ores et déjà en cours.



© Inra - N. Morison

● SURVIE DES COLONIES EN HIVER : ● LES COUVERTS FLEURIS ET LES HABITATS NATURELS BOISÉS AMÉLIORENT LA VITALITÉ DES ABEILLES MELLIFÈRES

Une étude associant l'Inra, l'Acta et l'Itsap-Institut de l'abeille décortique les mécanismes physiologiques impliqués dans la survie hivernale chez les abeilles mellifères. Les chercheurs ont montré qu'une protéine aux propriétés antioxydantes, la vitellogénine, est associée à une augmentation de 30 % de la probabilité de survie des colonies en hiver. La production de cette protéine de vitalité est favorisée par la qualité de l'environnement dans lequel les abeilles se préparent à l'hiver, notamment la présence de couverts fleuris implantés par les agriculteurs en automne et de ressources liées aux habitats naturels.

- **BEESTRONG, PERMETTRE LA SÉLECTION D'ABEILLES DOMESTIQUES RÉSISTANTES AU PARASITE VARROA**

Redoutable acarien parasite, *Varroa destructor* est une des causes du déclin des colonies de l'abeille domestique contre lequel seuls des traitements médicamenteux sont actuellement efficaces.

Dans le cadre du projet Beestrong, le phénotypage des colonies et le séquençage génomique sont conjointement mobilisés pour tenter d'identifier des marqueurs génétiques communs afin de renforcer les capacités des abeilles domestiques à résister au parasite.

En 2017 comme en 2016, le développement de près de 1 000 colonies a été évalué (nombre d'abeilles, surfaces de couvain...) et l'expression d'un caractère associé à la résistance au varroa (en anglais, SMR ou *Suppressed Mite Reproduction*) a été mesuré pour près de 600 colonies. Les résultats sont prometteurs : près de 40 % des colonies expriment ce caractère et près d'un quart d'entre elles (22 %) sont particulièrement intéressantes avec un taux d'activité de nettoyage supérieur à 50 %.

Au-delà du cadre formel du projet, le prochain objectif est d'accompagner techniquement et scientifiquement les apiculteurs qui souhaiteront initier un travail d'amélioration de la résistance au varroa dans leur rucher.

Financé par le Programme d'Investissements d'Avenir à hauteur de 1,46 M €, le projet Beestrong, porté par LaboGena, associe l'Inra à travers trois de ses unités de recherche (Abeilles et environnement ; Génétique, physiologie et systèmes d'élevage ; Génétique animale et biologie intégrative) et l'Itsap. Il a débuté en juillet 2016 pour une phase R&D de trois ans et demi.



© Inra - N. Morison

Varroa sur thorax d'une abeille domestique.



Varroa destructor.

© Inra - Y. Le Conte

Alors qu'ils interagissent avec des préoccupations de politiques publiques en matière agricole, de santé et d'environnement, ces travaux préparent la voie à de futurs impacts dans le champ environnemental et politique.

Outre la portée scientifique des travaux sur l'effet des faibles doses de pesticides sur les abeilles qui ont aujourd'hui valeur de référence et qui ont été salués par différents prix scientifiques, les médias ont également ouvert aux chercheurs une audience auprès du grand public. Cette reconnaissance concerne le volet scientifique, mais elle est ici indissociable du volet d'impact socio-économique sur la filière des pesticides et leur (moindre) utilisation en agriculture.

Ainsi, en complément de leur impact socio-économique direct, ces travaux ont sans doute aussi accrédité la volonté de produire autrement et de dédier des espaces au maintien des pollinisateurs telle que les jachères fleuries.

CONTACT

Xavier Reboud

xavier.reboud@inra.fr
Unité Agroécologie (Inra, CNRS,
Univ. Bourgogne, AgroSup Dijon)
Département scientifique
Santé des plantes et environnement,
Centre de recherche Inra Dijon
Bourgogne Franche-Comté



© Inra - C. Maître



147, rue de l'Université
75338 Paris Cedex 07
France

Tél. +33(0)1 42 75 91 86
inra.fr



Juin 2018

