

**Méthodes de criblage in vitro pour la mise
en évidence des activités biologiques - Aide
à la décision et aux dossiers d'allégation**

Rozenn RAVALLEC
UMRt INRAE BioEcoAgro – Université de Lille

Adebiotech
14 Juin 2022

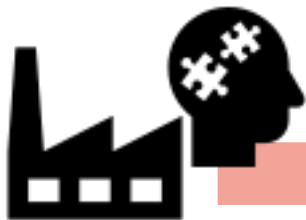


Allégations santé : définitions et réglementation

Les allégations nutritionnelles et de santé sont des mentions, images ou symboles valorisant les denrées alimentaires sur le plan nutritionnel ou de la santé.

Le règlement (CE) n° 1924/2006 sur les allégations nutritionnelles et de santé définit plusieurs types d'allégations de santé :

- ✓ les allégations de santé relevant de **l'article 13** (santé génériques, **données scientifiques nouvellement établies 13.5**)
- ✓ les allégations de santé relevant de **l'article 14.1a** : relatives à la réduction d'un risque de maladie
- ✓ les allégations de santé relevant de **l'article 14.1b** : relatives au développement et la santé des enfants.



Parcours long et exigeant



Allégations santé : importance de la justification scientifique

3 principaux critères d'évaluations d'un dossier de demande d'allégation par l'EFSA



La caractérisation de l'ingrédient
Spécifications, stabilité, variabilité, procédé d'obtention, qualité, biodisponibilité.



La relation à la santé
La consommation du produit doit apporter un effet bénéfique sur la santé, mesuré sur une population cible.



La justification scientifique
Preuves cliniques que le produit, à son dosage, pour la population cible, apporte un effet bénéfique, statistiquement significatif, mesuré par des méthodes et marqueurs validés.



Allégations santé : importance de la justification scientifique

3 principaux critères d'évaluations d'un dossier de demande d'allégation par l'EFSA



La caractérisation de l'ingrédient
Spécifications, stabilité, variabilité, procédé d'obtention, qualité, biodisponibilité.



La relation à la santé
La consommation du produit doit apporter un effet bénéfique sur la santé, mesuré sur une population cible.



La justification scientifique
*Preuves cliniques que le produit, à son dosage, pour la population cible, apporte un effet **bénéfique**, statistiquement significatif, mesuré par des méthodes et marqueurs validés.*



Positionnement académique

**INDISPENSABLE
MAIS QUI NE SE
SUBSTITUE PAS
AUX DIFFERENTS
PROCESSUS DE
VALIDATION**



Allégations santé : relatives à la réduction d'un risque de maladie



Illustrations des allégations de santé : relatives à la réduction d'un risque de maladie

- les fonctions du système nerveux, y compris les fonctions psychologiques
- les performances physiques
- la santé des os, des articulations, de la peau et de la bouche
- l'évaluation de l'appétit, la gestion du poids et les concentrations de glucose dans le sang
- le système immunitaire, le tractus gastro-intestinal et la défense contre les microorganismes pathogènes
- les antioxydants, les dommages oxydatifs et la santé cardiovasculaire



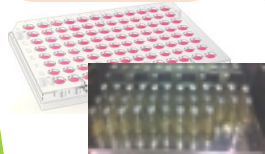
Démarche globale de développement d'un nouvel ingrédient ou produit

Étapes de Go no Go

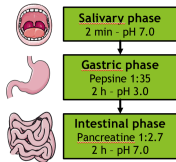
CLINICAL STUDY



Criblage
et
innocuité



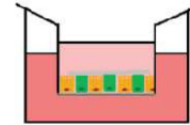
Résistance
à la digestion
gastro
intestinale



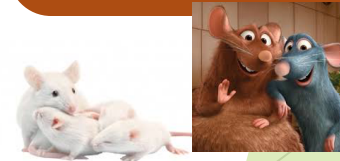
Identification
des molécules
responsables
de l'activité



Mise en
évidence du
mécanisme
d'action



Validation
préclinique des
biomarqueurs
et de l'activité



+ Diminution du nombre d'échantillons ou de molécules -

- Augmentation du temps d'expérimentation ou de validation +

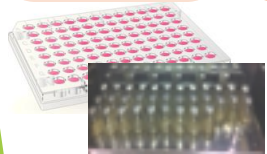
Démarche globale de développement d'un nouvel ingrédient ou produit

Étapes de Go no Go

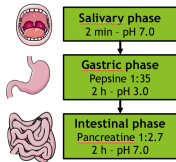
CLINICAL STUDY



Criblage
et
innocuité



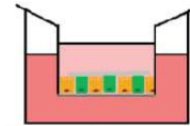
Résistance
à la digestion
gastro
intestinale



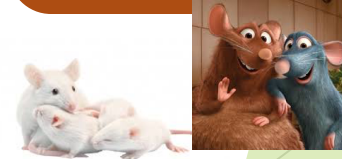
Identification
des molécules
responsables
de l'activité



Mise en
évidence du
mécanisme
d'action



Validation
préclinique des
biomarqueurs
et de l'activité



+ Diminution du nombre d'échantillons ou de molécules -

- Augmentation du temps d'expérimentation ou de validation +

Allégations santé : relatives à la réduction d'un risque de maladie



- les fonctions du système nerveux, y compris les fonctions psychologiques
- les performances physiques
- la santé des os, des articulations, de la peau et de la bouche
- l'évaluation de l'appétit, la gestion du poids et les concentrations de glucose dans le sang
- le système immunitaire, le tractus gastro-intestinal et la défense contre les microorganismes pathogènes
- les antioxydants, les dommages oxydatifs et la santé cardiovasculaire



Equipe 7 du pole 3 de l'UMRt

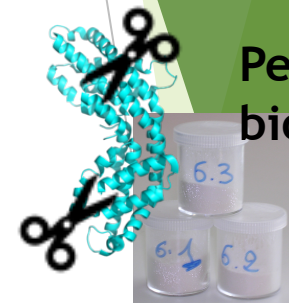
Bénéfice santé
d'hydrolysats de protéines
et coproduits agro-
alimentaires : maîtrise de la
production, caractérisation
et valorisation

LES TUTELLES: U. LIEGE-TERRA ● U. LILLE-VIOLETTE ●

Allégations santé : importance de la justification scientifique



- les fonctions du système nerveux, y compris les fonctions psychologiques
- les performances physiques
- la santé des os, des articulations, de la peau et de la bouche
- l'évaluation de l'appétit, la gestion du poids et les concentrations de glucose dans le sang
- le système immunitaire, le tractus gastro-intestinal et la défense contre les microorganismes pathogènes
- les antioxydants, les dommages oxydatifs et la santé cardiovasculaire



Peptides bioactifs

Equipe 7 du pole 3 de l'UMRt

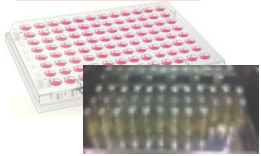
Bénéfice santé
d'hydrolysats de protéines
et coproduits agro-
alimentaires : maîtrise de la
production, caractérisation
et valorisation

LES TUTELLES: U. LIEGE-TERRA ● U. LILLE-VIOLETTE ●

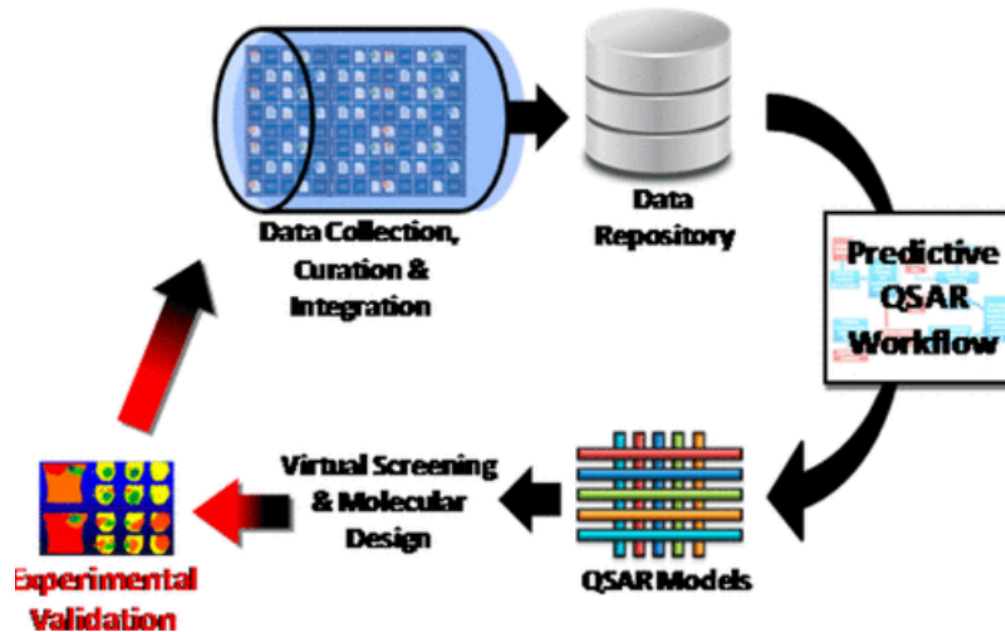
Démarche globale de développement d'un nouvel ingrédient ou produit

Criblage
et
innocuité

- ✓ Pertinence des tests choisis
- ✓ Rapidité
- ✓ Haut débit
- ✓ Economique



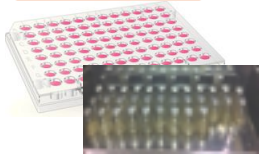
Approche Bioinformatique prédictive
de type QSAR : Quantitative
Structure Activity relationship



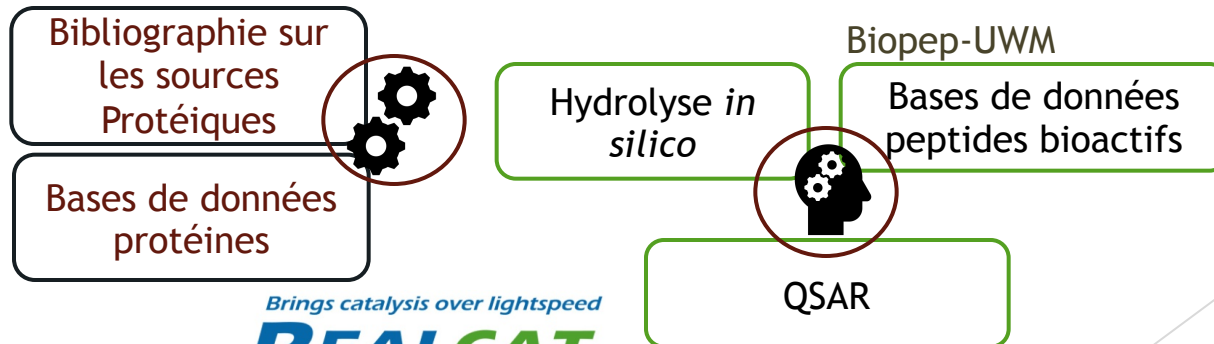
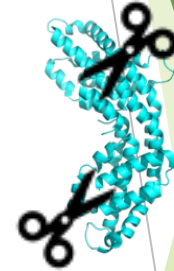
Démarche globale de développement d'un nouvel ingrédient ou produit

Criblage
et
innocuité

- ✓ Pertinence des tests choisis
- ✓ Rapidité
- ✓ Haut débit
- ✓ Economique



Approche Bioinformatique prédictive
de type QSAR : Quantitative
Structure Activity relationship



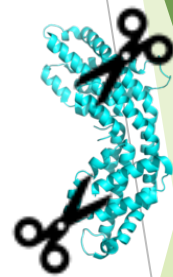
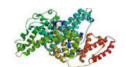
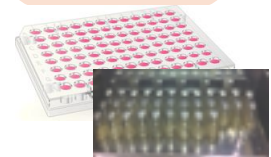
Brings catalysis over lightspeed
REALCAT.

Démarche globale de développement d'un nouvel ingrédient ou produit

Criblage
et
innocuité

- ✓ Pertinence des tests choisis
- ✓ Rapidité
- ✓ Haut débit
- ✓ Economique

Approche Bioinformatique prédictive
de type QSAR : Quantitative
Structure Activity relationship



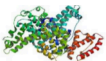
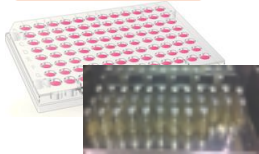
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
						DDPIV			ACE
	Protein	Peptide	BIOPEP	targets_seq	aln_lengths	Features	zScore	vScore	
1	sp P01966 HBA_BOVIN F	MVLSAADKGNVK				0	0	0	0
2	sp P01966 HBA_BOVIN F	MVLSAADK				0	0	0	0
3	sp P01966 HBA_BOVIN F	LLSHSLVTLASHLPDFTPAVHASLDK				1	962	-164	0
4	sp P01966 HBA_BOVIN F	LLSHSLVTLASHLPDFTPAVHASLDKFLANVSTVLTSK				1	389	142	0
5	sp P01966 HBA_BOVIN F	FLANVSTVLTSK				1	-222	-127	0
6	sp P01966 HBA_BOVIN F	FLANVSTVLTSKYR				1	662	-539	0
7	sp P01966 HBA_BOVIN F	AAWGK				1	1742	1351	92
8	sp P01966 HBA_BOVIN F	AAWGKVGGHAAEYGAELER				1	2974	1146	0
9	sp P01966 HBA_BOVIN F	YR				0	0	0	744
10	sp P01966 HBA_BOVIN F	VGGHAAEYGAELER				0	0	0	0
11	sp P01966 HBA_BOVIN F	VGGHAAEYGAELERMFLSFPTTK	BIOPEP 3968 antifungal,BIOPEP 3967 antibacterial	FLSFPTTK		8	0	0	0
12	sp P01966 HBA_BOVIN F	MFLSFPTTK	BIOPEP 3968 antifungal,BIOPEP 3967 antibacterial	FLSFPTTK		8	0	0	0
13	sp P01966 HBA_BOVIN F	MFLSFPTTKTYFPFDLSHGSAQVK	BIOPEP 3968 antifungal,BIOPEP 3967 antibacterial	FLSFPTTKTYFPFDLSHGSAQVK		24	0	0	0
14	sp P01966 HBA_BOVIN F	TYFPFDLSHGSAQVK	BIOPEP 3968 antifungal,BIOPEP 3967 antibacterial	TYFPFDLSHGSAQVK		16	0	0	0
15	sp P01966 HBA_BOVIN F	TYFPFDLSHGSAQVKGHGAK	BIOPEP 3968 antifungal,BIOPEP 3967 antibacterial	TYFPFDLSHGSAQVKGHGAK		21	0	0	0
16	sp P01966 HBA_BOVIN F	GHGAK				0	0	0	385
17	sp P01966 HBA_BOVIN F	GHGAKVAAALTK				0	0	0	0
18	sp P01966 HBA_BOVIN F	VAAALTK				1	2160	920	0

Démarche globale de développement d'un nouvel ingrédient ou produit



Criblage
et
innocuité

- ✓ Pertinence des tests choisis
- ✓ Rapidité
- ✓ Haut débit
- ✓ Economique



Approche Bioinformatique prédictive
de type QSAR : Quantitative
Structure Activity relationship



Activité anti diabétique et anti
hypertensive



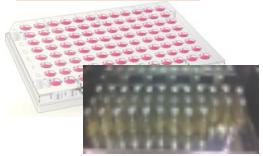
A		B		C	D	E	F	G	H	I
Protein		Peptide		BIOPEP	targets_seq	aln_lengths	Features	DDPIV zScore	vScore	ACE
1	sp P01966 HBA_BOVIN	F	MVLSAADKGNVK				0	0	0	0
2	sp P01966 HBA_BOVIN	F	MVLSAADK				0	0	0	0
3	sp P01966 HBA_BOVIN	F	LLSHSLVTLASHLPDFTPAVHASLDK				1	962	-164	0
4	sp P01966 HBA_BOVIN	F	LLSHSLVTLASHLPDFTPAVHASLDKFLANVSTVLTSK				1	389	142	0
5	sp P01966 HBA_BOVIN	F	FLANVSTVLTSK				1	-222	-127	0
6	sp P01966 HBA_BOVIN	F	FLANVSTVLTSKYR				1	662	-539	0
7	sp P01966 HBA_BOVIN	F	AAWGK				1	1742	1351	92
8	sp P01966 HBA_BOVIN	F	AAWGKVGGHAAEYGAEALER				1	2974	1146	0
9	sp P01966 HBA_BOVIN	F	YR				0	0	0	744
10	sp P01966 HBA_BOVIN	F	VGGHAAEYGAEALER				0	0	0	0
11	sp P01966 HBA_BOVIN	F	VGGHAAEYGAEALERMFLSFPTTK	BIOPEP 3968 antifungal,BIOPEP 3967 antibacterial	FLSFPTTK		8	0	0	0
12	sp P01966 HBA_BOVIN	F	MFLSFPTTK	BIOPEP 3968 antifungal,BIOPEP 3967 antibacterial	FLSFPTTK		8	0	0	0
13	sp P01966 HBA_BOVIN	F	MFLSFPTTKTYFPFDLSHGSAQVK	BIOPEP 3968 antifungal,BIOPEP 3967 antibacterial	FLSFPTTKTYFPFDLSHGSAQVK		24	0	0	0
14	sp P01966 HBA_BOVIN	F	TYFPFDLSHGSAQVK	BIOPEP 3968 antifungal,BIOPEP 3967 antibacterial	TYFPFDLSHGSAQVK		16	0	0	0
15	sp P01966 HBA_BOVIN	F	TYFPFDLSHGSAQVKGHGAK	BIOPEP 3968 antifungal,BIOPEP 3967 antibacterial	TYFPFDLSHGSAQVKGHGAK		21	0	0	0
16	sp P01966 HBA_BOVIN	F	GHGAK				0	0	0	385
17	sp P01966 HBA_BOVIN	F	GHGAKVAAALTK				0	0	0	0
18	sp P01966 HBA_BOVIN	F	VAAALTK				1	2160	920	0



Démarche globale de développement d'un nouvel ingrédient ou produit

Criblage
et
innocuité

- ✓ Pertinence des tests choisis
- ✓ Rapidité
- ✓ Haut débit
- ✓ Economique

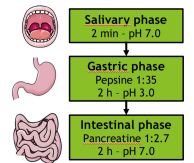


- ✓ **Pré ou probiotiques** en mini-fermenteurs (24 conditions)
- ✓ Inhibitrices d'enzymes : anti DPP-IV ou anti ACE (**anti diabétiques ou anti hypertensive**) => **HAUT DÉBIT** (plaques 96 puits)
- ✓ Cytotoxicité de contact, d'ingestion...
- ✓ **Antioxydants** (plusieurs tests nécessaires mais sur une seule plaque)
- ✓ Sur lignées cellulaires mais quantité d'échantillons moins importante (**régulation de la prise alimentaire, anti inflammatoire**)
- ✓ **Antimicrobiennes** (plaques 24 puits de fermentation)

Démarche globale de développement d'un nouvel ingrédient ou produit

Résistance à la digestion gastro intestinale

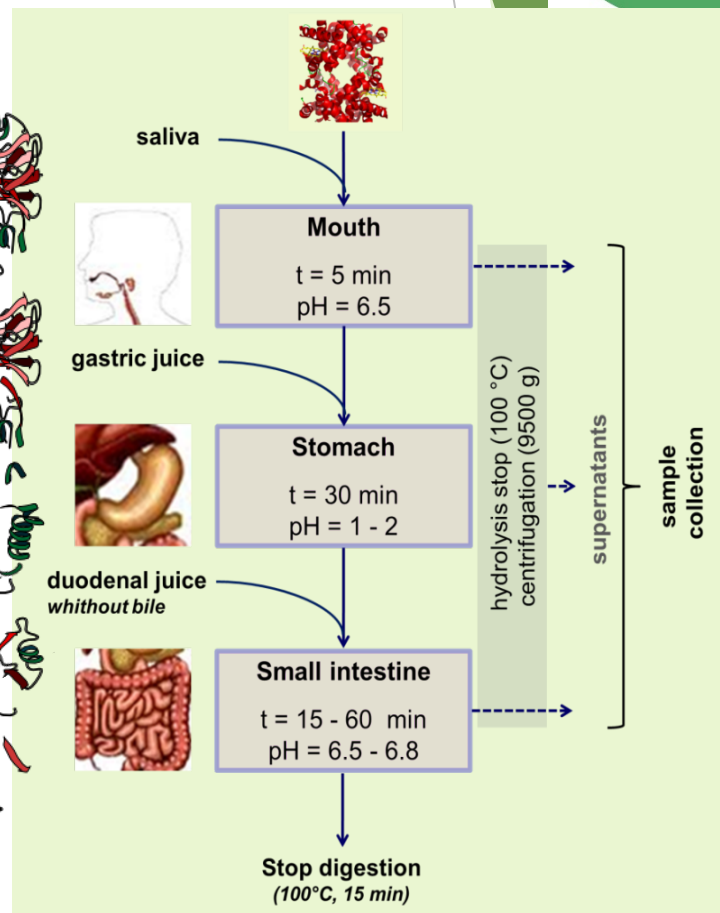
- ✓ Biodisponibilité des molécules
- ✓ Résistance de la bioactivité
- ✓ Orientation du mode de délivrance



nature protocols **PROTOCOL**
<https://doi.org/10.1038/nprot.2015.019>

INFOGEST static in vitro simulation of gastrointestinal food digestion

André Brodkorb^{1*}, Lotti Egger², Marie Alminger³, Paula Alvito⁴, Ricardo Assunção⁵, Simon Ballance⁶, Torsten Bohn⁶, Claire Bourlieu-Lacanal⁷, Rachel Boutrou⁸, Frédéric Carrière⁹, Alfonso Clemente¹⁰, Milena Corredig¹¹, Didier Dupont⁸, Claire Dufour¹², Cathrina Edwards¹³, Matt Golding¹⁴, Sibel Karakaya¹⁵, Bente Kirkhus¹⁶, Steven Le Feunteun¹⁷, Uri Lesmes¹⁸, Adam Macierzanka¹⁹, Alan R. Mackie¹⁹, Carla Martins¹, Sébastien Marze¹⁹, David Julian McClements²⁰, Olivia Ménard²¹, Mans Minekus²¹, Reto Portmann², Cláudia N. Santos^{22,23}, Isabelle Souchon²⁴, R. Paul Singh²⁵, Gerd E. Vegarud²⁶, Martin S. J. Wickham²⁷, Werner Weitschies²⁸ and Isidra Recio²⁹

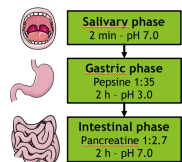


INFOGEST

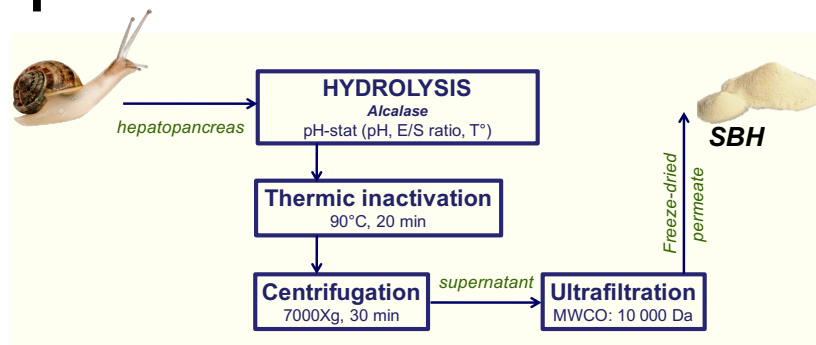
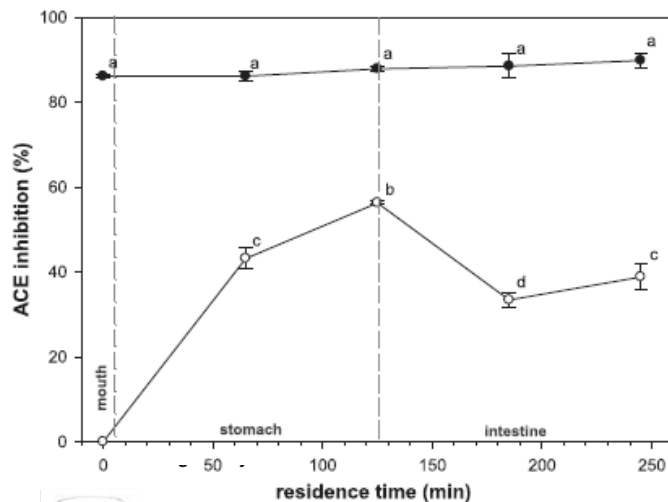
An international network of excellence on the fate of food in the gastrointestinal tract

Démarche globale de développement d'un nouvel ingrédient ou produit

Résistance
à la digestion
gastro
intestinale



IN VITRO



- L'activité inhibitrice de l'hydrolysat (●) sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine est maintenue lors d'une digestion GI simulée *in vitro* => l'hydrolyse potentialise l'activité (pas d'effet de la matière première digérée (○))



Démarche globale de développement d'un nouvel ingrédient ou produit

Identification des molécules responsables de l'activité

- ✓ Identification de molécules connues
- ✓ Si nouveauté : brevet
- ✓ Synthèse de la molécule pour confirmer l'activité et son mode d'action
- ✓ **Quantification ?**



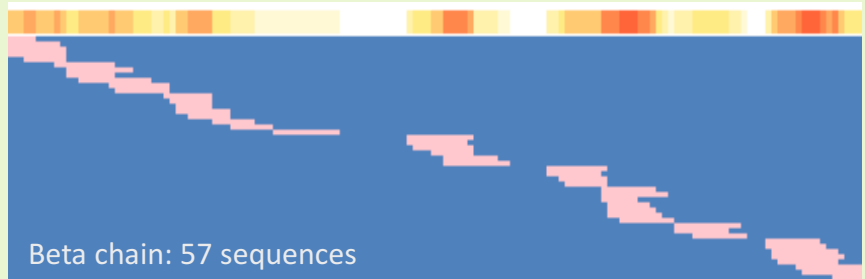
Brings catalysis over lightspeed
REALCAT

Haemoglobin digestome

LVVYPWT

HLDDL FKLLGNVL

AGVANAL



HLDDL

LSHSLL

HLPSDF

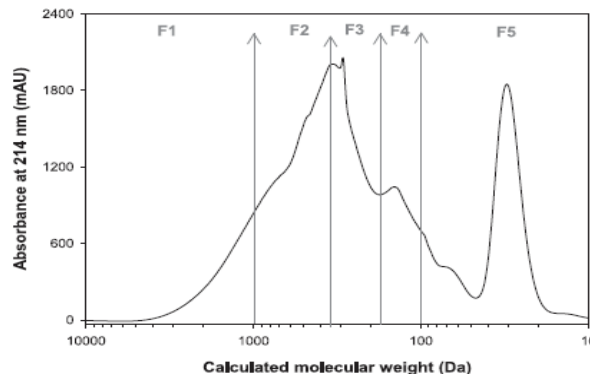


Carte d'identité du digestat intestinal

Démarche globale de développement d'un nouvel ingrédient ou produit

Identification des molécules responsables de l'activité

- ✓ Identification de molécules connues
- ✓ Si nouveauté : brevet
- ✓ Synthèse de la molécule pour confirmer l'activité et son mode d'action
- ✓ Quantification ?



- Le fractionnement de l'hydrolysate de co-produit d'escargot met en évidence l'activité de la fraction F4 $\Rightarrow$ $IC_{50} = 0,007 \mu g \cdot mL^{-1}$ (3000 fois moins que dans l'hydrolysate de départ)

	ACE inhibition (%)	Calculated IC_{50} ($\mu g \cdot mL^{-1}$)
SBH	/	23
F1	ND	/
F2	40.2 ± 1.3^a	127.9
F3	70.9 ± 1.5^b	15.9
F4	76.6 ± 1.8^c	0.007
F5	ND	/

Brings catalysis over lightspeed
REALCAT





Démarche globale de développement d'un nouvel ingrédient ou produit

Identification des molécules responsables de l'activité

- ✓ Identification de molécules connues
- ✓ Si nouveauté : brevet
- ✓ Synthèse de la molécule pour confirmer l'activité et son mode d'action
- ✓ Quantification ?

Table 4 – Most abundant peptides identified by ESI-MS/MS analysis.

Retention time (min)	Peptide mass (Da)	Sequence	Relative abundance (% of base peak area)
5.32	288.4	RL	2
6.61	269.4	YS	4
6.89	239.2	YG	4
6.89	253.3	YA	3
7.74	166.0	F	1
7.74	219.2	LS	4
9.57	189.3	LG	3
11.57	281.2	VY	2
12.35	253.3	SF	6
13.06	223.3	FG/GF	5
13.94	281.3	DF	1
1394	313.3	YM	1
19.75	304.3	VW	4
19.75	329.5	YF	2
22.52	279.5	FL	2
24.11	313.5	FF	2
24.11	318.4	LDA	2

Sequences that appear in bold are known as ACE inhibitory peptides.

● L'analyse LC-MS/MS a permis l'identification de 7 séquences peptidiques connues pour leur activité inhibitrice de l'ECA dont Val-Tyr et Val-Trp.

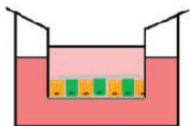
=> Un hydrolysat de co-produits de sardine contenant Val-Tyr a reçu l'allégation "Novel Food" par l'EFSA



Démarche globale de développement d'un nouvel ingrédient ou produit

Mise en évidence du mécanisme d'action

- ✓ Effet dose
- ✓ Voie métabolique
- ✓ Validation de la pertinence du marqueur
- ✓ Confirmation du criblage



frontiers
in Endocrinology

REVIEW
published: 24 April 2017
doi: 10.3389/fendo.2017.00005



Protein Digestion-Derived Peptides and the Peripheral Regulation of Food Intake

Juliette Caron¹, Dorothée Domenger¹, Pascal Dhulster, Rozenn Ravallec and Benoit Cudennec¹

¹Université Lille, INRA, Université Artois, Université Littoral Côte d'Opale, EA 7394 – ICR – Institut Charles Yvelin, Lille, France

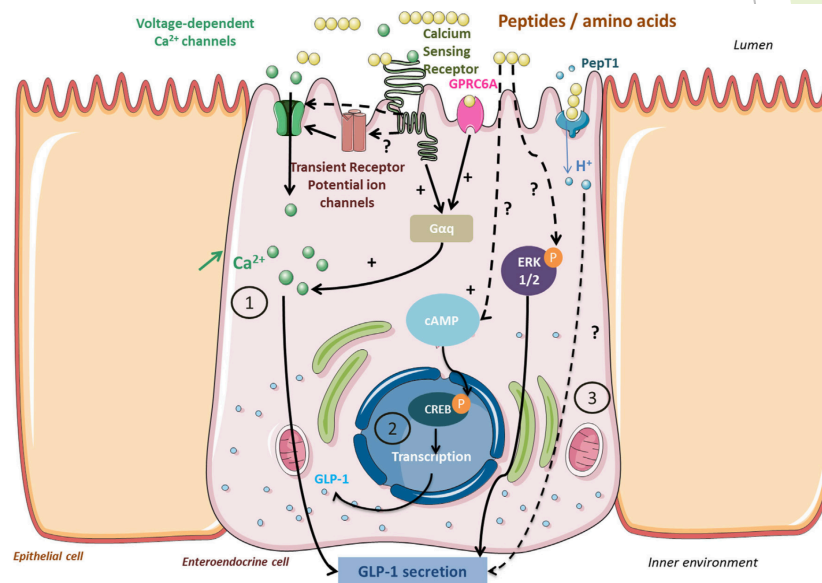
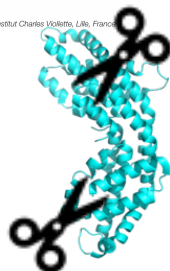
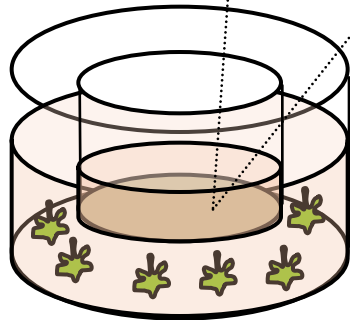
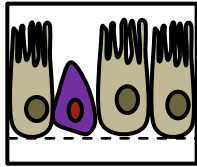
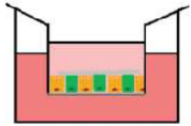


FIGURE 2 | Signaling pathways activated by peptides and amino acids involved in glucagon-like peptide 1 (GLP-1) secretion and synthesis in enteroendocrine cells. Peptides from protein gastrointestinal digestion released in the lumen stimulate GLP-1 secretion via calcium-sensing receptor (CaSR) or GPRC6A activation (1). In return, they activate a $G_{\alpha q}$ subunit that activates PLC- and IP₃-dependent signaling pathways and provokes an intracellular Ca^{2+} increase. Activation of Ca^{2+} channels by CaSR or transient receptor potential channels enables Ca^{2+} uptake. Peptides may also activate proglucagon gene transcription via a cAMP-dependant pathway leading to CREB phosphorylation (2). Unknown pathways involved in GLP-1 secretion might involve ERK 1/2 phosphorylation or proton uptake coupled to peptide transport in PepT1 (3).

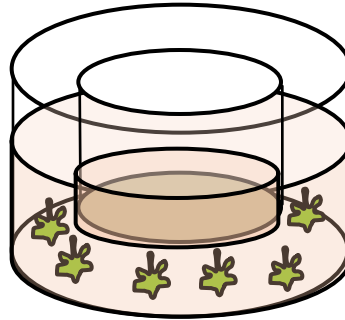


Démarche globale de développement d'un nouvel ingrédient ou produit

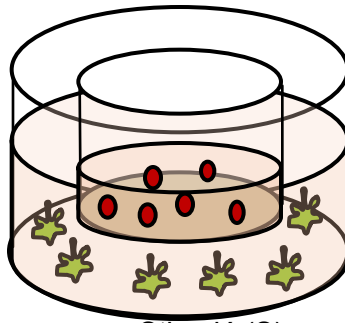
Mise en évidence du mécanisme d'action



Apical:
Barrière intestinale:
(Caco-2/HT29-MTX)
Basolatéral: Macrophage (U937)



Non stimulé (NS)



Stimulé (S)
Exposition au LPS
du côté apical

Effets pré ou probiotiques
sur l'inflammation
intestinale

Prélèvement
apical

Activité pro et anti-
inflammatoire

- IL10
- TNF- α
- IL1- β
- IL8

Prélèvement
basolatéral

Activité anti-oxydante

- MDA

Intégrité de barrière

- RT-qPCR
(jonctions serrées)
- TEER pendant le contact

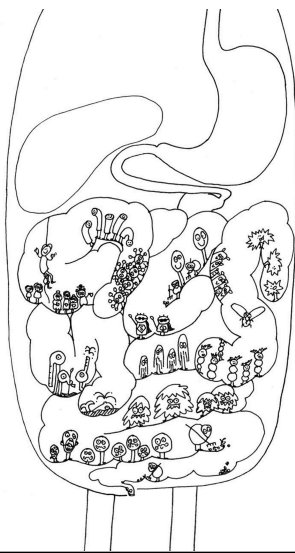
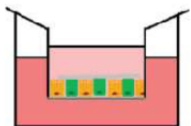
Prélèvement
du « tissu »



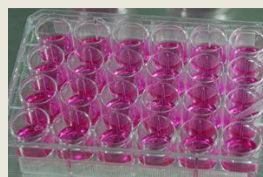
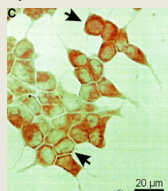
Démarche globale de développement d'un nouvel ingrédient ou produit

Effets probiotiques sur l'homéostasie énergétique

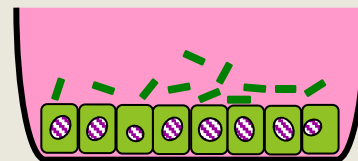
Mise en évidence du mécanisme d'action



Method



Cells culture for 48-72h



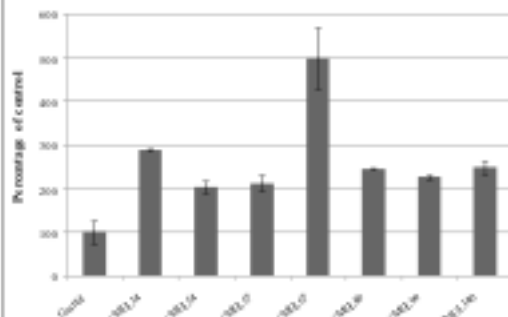
Bacterial strain
Ratio 1:100 (cell.bacteria)

Contact for 8h at 37°C

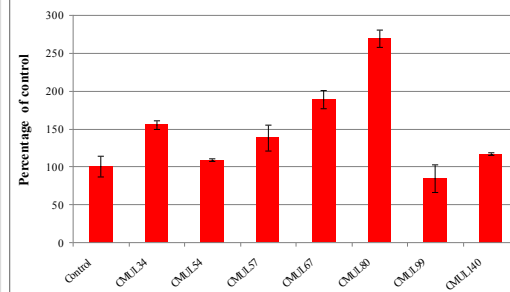
CCK and GLP-1 dosage by RIA



GLP-1



CCK



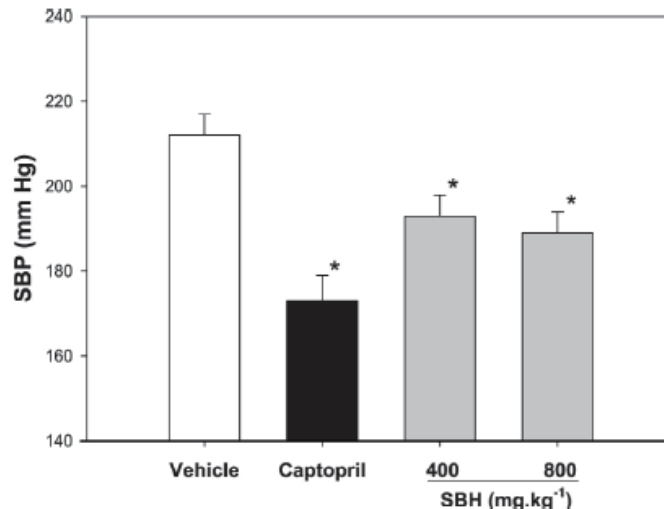
Régulation de la prise alimentaire



Démarche globale de développement d'un nouvel ingrédient ou produit

Validation
préclinique des
biomarqueurs
et de l'activité

- ✓ Confirmation de l'innocuité (mutagénicité => AMES, TK)
- ✓ Validation de l'effet global
- ✓ Suivi du marqueur biologique validant la voie métabolique utilisée
- ✓ Confirmation de la pertinence des tests *in vitro*
- ✓ Détermination de la dose efficace



● L'hydrolysate de co-produit d'escargot (SBH) a réduit la pression artérielle systolique chez des rats SHR

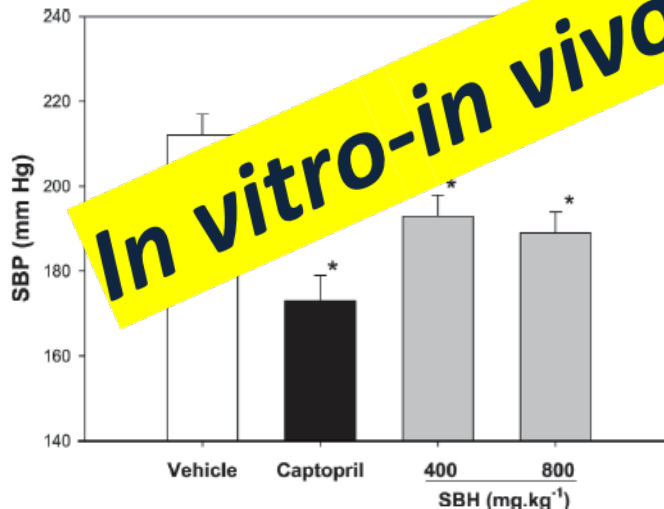
● De plus, le SBH stimule *in vitro* le métabolisme de la lignée cellulaire épithéliale humaine Caco-2 et n'a pas montré de toxicité *in vivo* (rats Wistar)



Démarche globale de développement d'un nouvel ingrédient ou produit

Validation
préclinique des
biomarqueurs
et de l'activité

- ✓ Confirmation de l'innocuité (mutagénicité => AMES, TK)
- ✓ Validation de l'effet global
- ✓ Suivi du marqueur biologique validant la voie métabolique utilisée
- ✓ Confirmation de la pertinence des tests *in vitro*
- ✓ Détermination de la dose efficace



In vitro-in vivo correlation

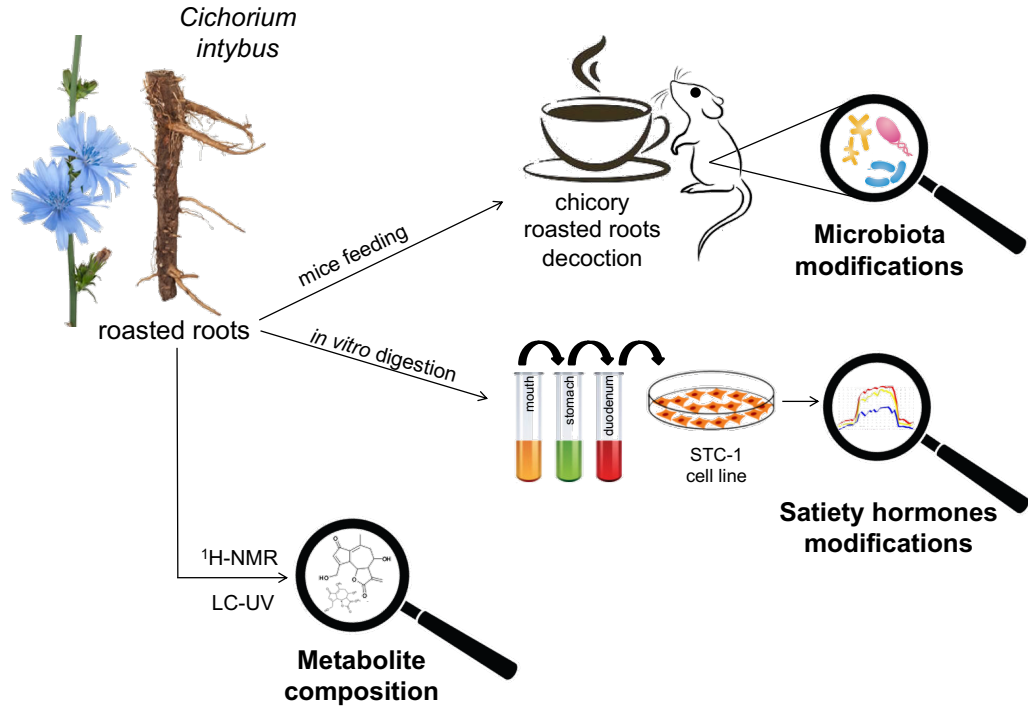
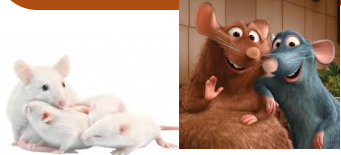
Le co-produit d'escargot réduit la pression artérielle chronique chez des rats SHR

- De plus, le SBH stimule *in vitro* le métabolisme de la lignée cellulaire épithéliale humaine Caco-2 et n'a pas montré de toxicité *in vivo* (rats Wistar)



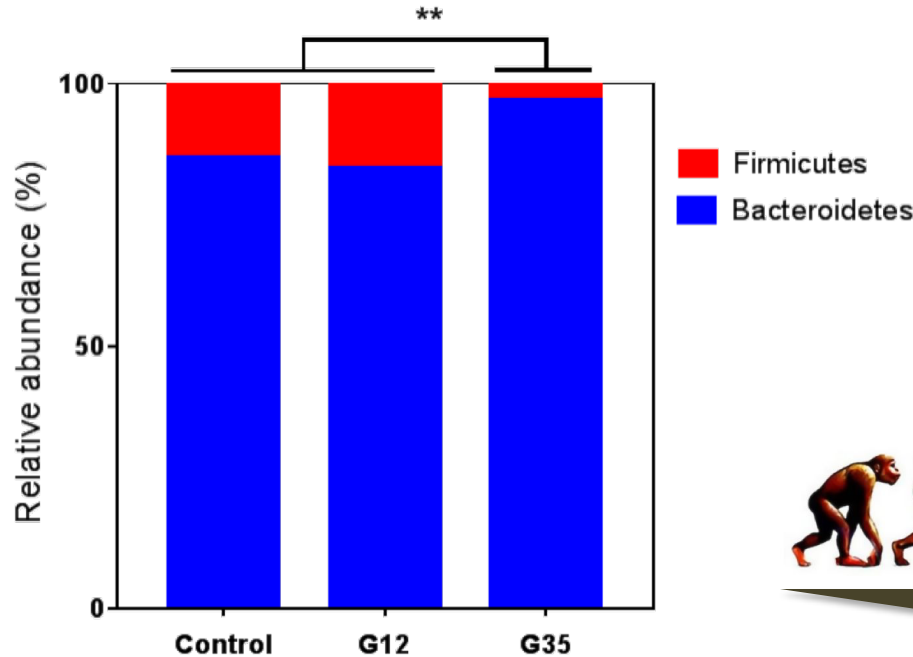
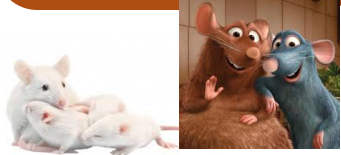
Démarche globale de développement d'un nouvel ingrédient ou produit

Validation
préclinique des
biomarqueurs
et de l'activité

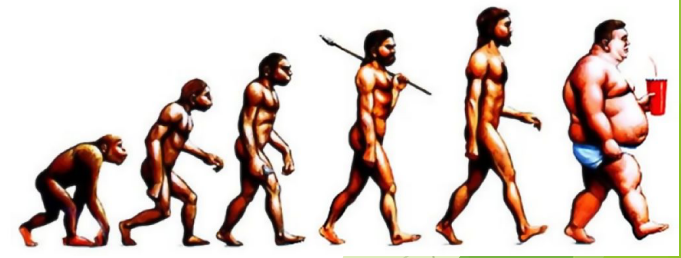


Démarche globale de développement d'un nouvel ingrédient ou produit

Validation
préclinique des
biomarqueurs
et de l'activité



Relative abundance (%) of *Firmicutes* and *Bacteroidetes* in mice gut microbiota after chicory diet



F/B

Conclusion



Apport des **connaissances académiques**
dans la mise en évidence :

- ✓ De l'activité santé
- ✓ De l'innocuité
- ✓ De l'effet dose
- ✓ Du mode d'action
- ✓ De la biodisponibilité

Conclusion



Apport des **connaissances académiques** dans la mise en évidence :

- ✓ De l'activité santé
- ✓ De l'innocuité
- ✓ De l'effet dose
- ✓ Du mode d'action
- ✓ De la biodisponibilité

Aide à la décision :

- ✓ Pour la sélection des échantillons
- ✓ Pour le mode d'administration (protection gastro intestinale)
- ✓ Pour la dose efficace (pré clinique)
- ✓ Pour les choix des marqueurs biologiques



CLINICAL STUDY



Conclusion



Apport des **connaissances académiques** dans la mise en évidence :

- ✓ De l'activité santé
- ✓ De l'innocuité
- ✓ De l'effet dose
- ✓ Du mode d'action
- ✓ De la biodisponibilité

Aide à la décision :

- ✓ Pour la sélection des échantillons
- ✓ Pour le mode d'administration (protection gastro intestinale)
- ✓ Pour la dose efficace (pré clinique)
- ✓ Pour les choix des marqueurs biologiques



CLINICAL STUDY





Rozenn RAVALLEC (Pr)
Christophe FLAHAUT (MCF,
HDR)



Naïma NEDJAR
Pr



Benoît CUDENNEC
Guillaume LE FLEM
Josette BEHRA-MIELLET
MCF, HDR et MCF



**Camille DUGARDIN, Gabrielle CHATAIGNE,
Barbara DERACINOIS, Mathie TENNENBAUM,
Elodie DUSSERT** Post Doc et IR



Morgan LE ROUZIC
Carlos BATHICH
Mouna AMBLI
Thèses CIFRE



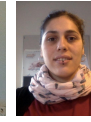
Tushar KULKARNI
Léa FLEURY
Thèses



Melissa TOURRET
Technicienne



Nadia EVERAERT
PhD, Associate Professor



Martine SCHROYEN
Ester AREVALO SUREDA
Ingénieure, Post Doc



Kikianne KROESKE
Thèses

[illegible]