

LES BACTÉRIOPHAGES : LE NOUVEL ANTI-MICROBIEN

P2 **Les bactériophages :
historique et mode
de fonctionnement**

P3 **Applications
en biotechnologie**

- Phagothérapie
 - Les phages et le microbiote
 - Phagoprophylaxie
 - Les phages
et la bio-valorisation
 - les phages outils
-

P6 **Les acteurs industriels
majeurs en France**

P7 **Les contraintes
et les limites d'utilisation**



Les bactériophages : le nouvel anti-microbien

Malgré leur succès pendant plus d'un demi-siècle, les antibiotiques sont actuellement sous les projecteurs du fait de l'émergence de bactéries « multirésistantes », considérées comme un problème majeur de santé publique.

Cette situation, combinée à l'insuffisance de développement de nouveaux antibiotiques ont ramené sur le devant de la scène les bactériophages et la phagothérapie.

Qu'en est-il aujourd'hui ?

HISTORIQUE

Les bactériophages (ou phages) ont été découverts de façon totalement indépendante par Frederik Twort et Félix d'Hérelle, respectivement en 1915 et 1917. Il observe dans une culture bactérienne des zones sans bactéries¹. Il décrit ces zones comme le résultat d'une substance qui détruit les bactéries et la nomme « agent bactériolytique », sans pouvoir la décrire davantage.

En 1917, Félix d'Hérelle désigne comme « bactériophages » ces entités capables de lyser les bactéries. Après avoir traité un poulet atteint de typhus à l'aide de bactériophages, en 1919, il soigne et guérit son premier patient atteint de dysenterie grâce à des phages. La phagothérapie est ainsi née.

De 1920 à 1925, la phagothérapie a le vent en poupe partout dans le monde. Avec la découverte des antibiotiques et l'utilisation de la pénicilline dans les années 40, la phagothérapie tombe en désuétude et n'est utilisée que dans les pays de l'Est qui n'ont pas accès aux antibiotiques, conséquence de la Seconde Guerre Mondiale.

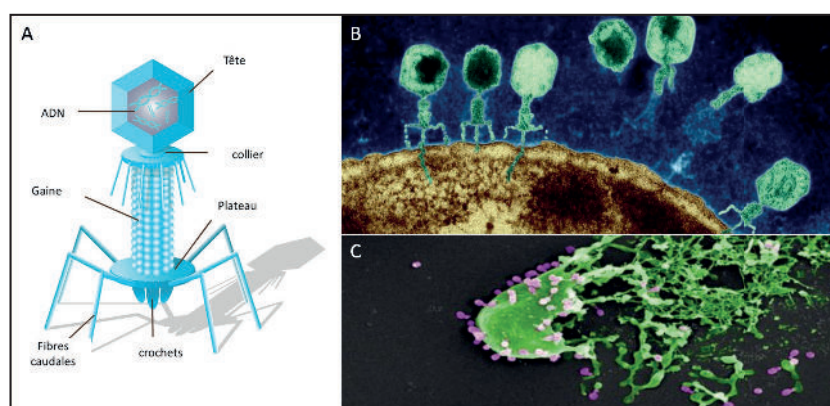


Figure 1 : (A) Structure d'un bactériophage (adaptée de skypicsstudio/CanStockPhotos). (B) Bactériophages (en vert) injectant leur génome à la bactérie *Escherichia coli* (en jaune) © Carol Potear, NIH. (C) Bactérie (en vert) assaillie et détruite par des bactériophages (en violet). ©M. Rohde and C. Rohde (Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig/Leibniz Institute DSMZ, Braunschweig, Germany) et colorisé par Dwayne Roach (Institut Pasteur).

MODE DE FONCTIONNEMENT

Observés pour la première fois au microscope en 1940, les bactériophages (Figure 1) sont des **virus spécifiques des bactéries**. En termes de biomasse, ils seraient **10 à 100 fois plus nombreux que les bactéries**. Pour chaque bactérie connue, un bactériophage a au moins été identifié. On les retrouve dans tous les écosystèmes (eaux, sols, plantes, animaux, individus...). L'Homme et les animaux hébergent de nombreux phages, notamment au niveau de la peau, des épithélia et des muqueuses des tubes digestif et respiratoire et du vagin, formant ainsi le « Phageome ».^{2 3}

Un bactériophage est spécifique d'une espèce bactérienne mais peut s'attaquer à une ou plusieurs souches dans la même espèce. Cette spécificité d'espèce interdit ainsi aux phages de modifier les autres espèces présentes dans le milieu. Le bactériophage, comme tout virus, est incapable de se reproduire par lui-même. Après avoir reconnu des récepteurs spécifiques à la surface de la bactérie, par l'intermédiaire de ses fibres caudales (Figure 1A), il va injecter son matériel génétique dans la bactérie hôte grâce à son crochet (Figure 1B). **À ce moment-là, deux types de bactériophages sont à distinguer selon leur cycle de répllication :**

- **les phages dont le matériel génétique va être répliqué et traduit par la machinerie bactérienne pour former de nombreuses copies du virus.** Au terme du processus (30 minutes), le nombre excessif de phage néoformés va induire la lyse de la bactérie, libérant ainsi les phages capables d'aller attaquer d'autres bactéries (Figure 1C). On parle ici de cycle lytique (Figure 2) ;

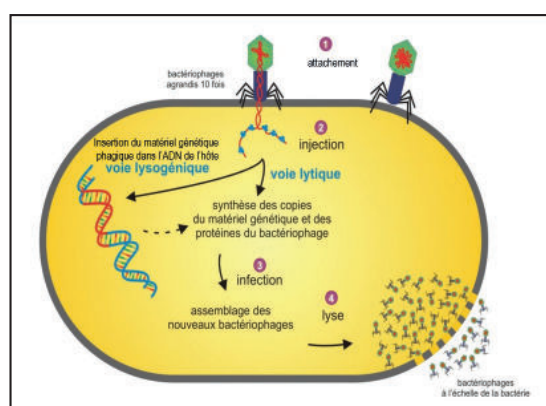


Figure 2 : Cycles biologiques des bactériophages. (1) Le phage reconnaît et s'attache à la bactérie, (2) et injecte son matériel génétique. Soit le matériel génétique est intégré dans le chromosome bactérien et suit la voie lysogénique, soit il est répliqué et traduit pour produire de nouveaux phages (3). Le nombre important de phages (4) induit la lyse de la bactérie.

² Domingo-Calap, P., Delgado-Martinez, J. Bacteriophages: Protagonists of a Post-Antibiotic Era. *Antibiotics Review*, 2018, 7, 66.

³ Forde, A & Hill, C., Phages of life-the path to pharma. *British Journal of Pharmacology*, 2018, 175, 412-418.

• **les phages dont le matériel génétique va être répliqué et intégré au chromosome de la bactérie (ou persiste sous forme de plasmide) sans être traduit pour former de nouveaux phages.** Le génome viral est donc appelé « prophage » et sera transmis à la descendance bactérienne. On parle ainsi de **cycle lysogénique** (Figure 2).

En présence d'un signal d'induction (ex : stress de la bactérie), l'infection lysogénique bascule en cycle lytique.

Selon le cycle de répllication des phages dans la cellule on parlera de phages :

- « **virulents** » quand ils sont strictement lytiques ;
- « **tempérés** » quand ils sont responsables d'infections lytiques ou lysogéniques ;
- **responsables « d'infections chroniques »** quand ils ne provoquent pas la lyse mais sont libérés dans un « **bourgeon**

membranaire » sans rompre la bactérie. C'est le cas des phages filamenteux. La bactérie devient ainsi une **usine à phages**.

De par leur cycle lysogénique, les phages sont connus pour avoir un rôle dans l'évolution des bactéries. En effet, comme les phages peuvent transporter dans leur génome des gènes accessoires à leur cycle de vie, ils sont responsables de transferts horizontaux de gènes entre populations bactériennes. Un exemple bien connu est celui des gènes des toxines Stx d'*E.coli* entérohémorragiques (EHEC), situés dans le génome au niveau de séquences λ , spécifiques des bactériophages. Les EHEC auraient évolué par conversion lysogénique. D'autres exemples sont connus, comme la toxine cholérique de *Vibrio cholerae* qui est portée par le phage CTX. La persistance de ces gènes de virulence dans les génomes phagiques suggère qu'ils confèrent un avantage sélectif, peut-être dû à une plus grande multiplication et diffusion de la bactérie hôte.

Applications en biotechnologie

En avril 2014, l'assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe a déposé une motion exhortant les États membres à prioriser le développement de la phagothérapie en complément de l'antibiothérapie.

En septembre 2017, le directeur général de l'OMS déclarait que le monde était à court d'antibiotiques : « **Il est urgent d'investir davantage dans la recherche et le développement sur les infections résistantes aux antibiotiques faute de quoi nous serons contraints de retourner à une époque où les gens craignaient les infections courantes et risquaient leur vie à cause d'une chirurgie mineure** ».

PHAGOTHÉRAPIE

La phagothérapie a pour avantage de traiter spécifiquement une infection, cependant cela implique de connaître précisément la bactérie responsable de l'infection. Cette méthode a une action rapide, et jusqu'à présent, **aucun effet secondaire grave n'a été signalé**. En effet, les phages ne nuisent qu'aux bactéries qu'elles ciblent et non les bactéries de la flore intestinale, des muqueuses ou de la peau. Les phages se répliquent rapidement en présence de leur proie puis sont finalement éliminés quand les bactéries ont disparu. Il est à noter que les bactériophages sont incapables de pénétrer la cellule humaine, les rendant

inadaptés aux infections dues aux bactéries intracellulaires (comme *Listeria*). Plusieurs études ont montré que l'ingestion orale par le rat d'une dose 10.000 fois plus élevée que celle qui serait donnée à l'homme ne présentait aucun signe de toxicité ou de pouvoir allergène⁴. D'autres études chez l'homme ont démontré que l'ingestion de bactériophages ne déclençait pas la production d'anticorps dirigés contre les phages⁵.

Deux équipes de l'Institut Pasteur – le groupe Interactions bactériophages/bactéries chez l'animal de Laurent Debarbieux et l'unité Immunité innée dirigée par James Di Santo (Inserm U1223) -, en collaboration avec l'équipe de Joshua Weitz au *Georgia Institute of Technology* (Atlanta, Etats-Unis), ont démontré l'importance du statut immunitaire du patient dans les chances de réussite d'une phagothérapie⁶.

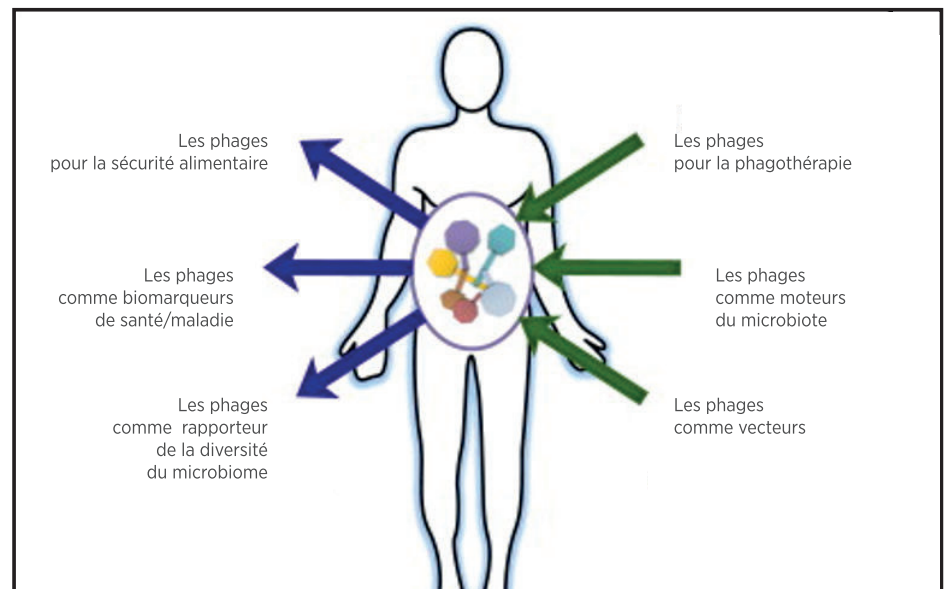


Figure 3 : Les utilisations potentielles des phages en santé. Image adaptée de Trends in Microbiology

⁴ Carlton, R.M., Noordman, W.H., Biswas, B., de Meester, E.D., Loessner, M.J., Bacteriophage P100 for control of *Listeria monocytogenes* in foods: genome sequence. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2005, 43(3):301-12.

⁵ Bruttin, A., Brüßow, H., Human volunteers receiving Escherichia coli phage T4 orally: a safety test of phage therapy, Antimicrobial Agents Chemotherapy, 2005, 49, 2874-287.

⁶ Roach, D.R., Leung, C.Y., Henry, M., Morello, E., Singh, D., Di Santo, J.P., Weitz, J.S., Debarbieux, L., Synergy between the host immune system and bacteriophage is essential for successful phage therapy against an acute respiratory pathogen, Cell Host and Microbe, 2017, 22, 38-47.

LES PHAGES ET LE MICROBIOTE

Au niveau du tube digestif, les bactériophages font partie des **entités les plus abondantes du microbiome**. En effet, plus de **100 types de phages différents** ont été identifiés et jouent un rôle dans la dynamique et la diversité des populations bactériennes intestinales, assurant l'équilibre du microbiome⁷, et laissant imaginer une utilisation des bactériophages dans le contrôle du microbiote et le traitement des dysbioses. De nombreuses questions demeurent cependant, comme les interactions entre phages et bactéries pouvant être impliquées dans les phénomènes de déséquilibre de flore digestive.

Un consortium scientifique incluant l'Institut Pasteur de Paris, l'Université Clermont Auvergne, l'Université de Lille et le CHU de Lille, la société américaine Intralytix, ainsi que le laboratoire pharmaceutique Ferring et la Fondation DigestScience (présidée par le Professeur Pierre Desreumaux) a lancé le développement d'un cocktail de phages capable de tuer spécifiquement plus de 90% des bactéries *E. coli* AIEC, sans altérer le reste du microbiote. Dans le cas de la maladie de Crohn les patients présentent des lésions au niveau du tube digestif. Dans les lésions iléales, des AIEC sont retrouvées chez environ 30% des patients. Après seulement un jour de traitement avec le cocktail de bactériophages, une diminution significative du nombre de bactéries AIEC dans les matières fécales et au sein même de l'intestin a pu être observée chez la souris. Ces résultats ont été confirmés par des analyses sur des échantillons intestinaux humains. La FDA a récemment accordé la réalisation d'un essai thérapeutique aux Etats-Unis chez des patients atteints par la maladie de Crohn et porteurs d'AIEC.

Des phages ont également déjà été testés, avec des résultats encourageants, dans le traitement curatif de certaines infections d'origine alimentaire (dysenterie bacillaire, syndrome hémolytique et urémique à *E. coli* producteur de shigatoxines), et pour le traitement préventif ou curatif des infections impliquant des biofilms (colonisation des sondes urinaires à *P. aeruginosa*, infections ostéo-articulaires sur matériel à staphylocoques).

« PHAGOPROPHYLAXIE » : AGENT DE BIOCONTRÔLE

Les phages peuvent être utilisés en « phagoprophylaxie » pour **empêcher l'apparition de maladies**, en traitant par exemple les plantations et des aliments crus potentiellement contaminés.

La société Intralytix a développé et commercialise 4 produits pour le marché de la sécurité alimentaire aux USA (ListShield, EcoShield, ShigaShield et SalmoFresh pour lutter contre *Listeria*, *E.coli*, *Shigella* et *Salmonella* respectivement), 3 produits pour la nourriture des animaux de compagnie, 2 produits vétérinaires pour lutter contre *Salmonella* et *Clostridium perfringens* chez les animaux d'élevage. Tous ces produits sont commercialisés aux USA, Canada et en Israël. L'accès au marché Européen n'est pas encore garanti. Cependant, en Hollande, un cocktail de phages est commercialisé (LISTEX™) pour la lutte contre les contaminations de *Listeria* dans les produits alimentaires. Il a été montré que ce cocktail de phages n'affectait pas les propriétés organoleptiques des aliments ni même l'intégrité du produit. Enfin, en Finlande et Norvège, de nombreuses études sont menées en aquaculture⁸ et un essai clinique est actuellement en cours en Norvège sur les truites et les saumons.

Dans la même optique, des chercheurs de l'Institut polytechnique américain Rensselaer, proposent d'incorporer des enzymes lytiques issues de phages à des nanoparticules d'amidon au sein d'un film alimentaire. Dans le cas de *Listeria*, cauchemar des industriels de l'agroalimentaire, cette méthode a permis de détruire la totalité des germes présents dans une culture concentrée en *Listeria innocua*, cousine non pathogène de *L. monocytogenes*. Le film contenant l'enzyme lytique a aussi décontaminé une laitue iceberg porteuse de 10⁴ unités formant une colonie de *L. innocua* en seulement 24 heures. Cette approche a l'avantage d'être modulaire, plusieurs enzymes pouvant être associées, luttant ainsi contre plusieurs pathogènes. L'utilisation de nanoparticules d'amidon permettrait à terme de proposer une poudre antibactérienne comestible⁹.

Cependant, pour une utilisation en agroalimentaire, deux points clés sont à considérer : **la teneur en eau libre dans la substance alimentaire et l'état libre ou adsorbé du phage**. En effet, une fois adsorbé dans la matrice alimentaire, le phage est inactif. Si le phage est remis en solution, il redevient actif mais cela peut favoriser l'apparition de souches bactériennes résistantes. Dans ce cas, pour se prévenir de l'apparition de résistance, on part systématiquement sur un traitement à base de cocktail de phages.

Les phages ne sont cependant pas en odeur de sainteté dans toutes les industries agroalimentaires. En effet ils peuvent avoir des répercussions majeures pour les industries de fermentation qui utilisent des souches bactériennes (industries laitières, production d'antibiotiques, production de protéines eucaryotes, ...). Les phages peuvent ainsi contaminer et détruire les souches bactériennes utilisées.

⁷ De Sordi, L., Lourencço, M., Debardieux, L., I will survive: A tale of bacteriophage-bacteria coevolution in the gut, Gut Microbes, 2018, 18, 1-8.

⁸ Laanto, E., Bamford, J.K.H., Ravantii, J.J., Sundberg, L.R., The use of phage FCVL-2 as an alternative against columnaris disease in aquaculture. Frontiers in Microbiology, 2015, vol.8, article 829.

⁹ Solanki K., Grover, N., Downs P., Paskaleva, E., Mehta, K.K., Lee, L., Schadler, L.S., Kane, R.S., Dordick, J.S., Enzyme-based Listericidal nanocomposites, 2013, Scientific Reports, 3.



Lesaffre, acteur mondial de référence dans le domaine des levures et de la fermentation, conçoit, produit et apporte des solutions innovantes pour la panification, le goût et le plaisir alimentaire, le bien-être et la santé, et les biotechnologies.

En juillet 2017, Lesaffre a investi 17,5 millions de dollars en fonds propres dans la société de biotechnologies américaine « Intralytix », marquant le début d'une collaboration étroite entre les deux entreprises, dont l'objectif est de développer et commercialiser des produits bactériophages bénéfiques à la santé humaine et autres domaines d'intérêt. Intralytix est actuellement le leader mondial en recherche et commercialisation de produits bactériophages. Elle est la première entreprise au monde à avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché de produits à base de phages de la FDA (Food and Drug Administration) et possède le plus large portefeuille de produits à base de phages autorisés par la FDA. La compagnie possède notamment deux brevets américains (US 7,459,272 B2 et US 8,003,323 B2) sur l'utilisation des bactériophages pour surveiller le microbiome animal ou humain en utilisant des phages pour réduire ou éliminer la colonisation bactérienne.

En février 2018, elle a reçu l'autorisation de la FDA d'initier la phase clinique I/IIa de sa phagothérapie dirigée contre *E.coli* AIEC dans les contextes de maladies inflammatoires de l'intestin. Ce projet est réalisé en collaboration étroite avec Ferring Pharmaceuticals.

LES PHAGES ET LA BIO-VALORISATION

Les phages sont également étudiés au sein des écosystèmes de digestion anaérobie pour déterminer leurs performances dans les bioprocédés environnementaux. Des perspectives d'application de biocontrôle par les phages pour les bioprocédés sont envisageables.

Ce domaine de recherche est encore assez nouveau mais montre des possibilités d'utilisation.

LES PHAGES OUTILS

Les phages peuvent également être utilisés comme vecteurs de gènes, rapporteurs de la diversité du microbiome ou encore biomarqueurs de santé/maladie.

Les phages ont en effet un **rôle fondamental en tant qu'outils de recherche** : ils sont utilisés comme **vecteurs de gènes en génie génétique**, mais surtout dans le « **Phage Display** », communément utilisé pour :

- la production de vaccin ;
- le développement de nouveaux médicaments ;
- l'étude des interactions protéine-protéine ;
- la sélection et la modification de substances d'intérêt ;
- le développement d'anticorps monoclonaux spécifiques dans un but thérapeutique ;
- la création de bibliothèque de peptides ou autre substance et le mapping d'épitopes.

Les phages peuvent également servir à l'identification des bactéries, il s'agit de la lysotypie. Les phages sélectionnés (lysotypie) permettent de caractériser les lysovars (bactéries). Cette méthode est très discriminante pour des études épidémiologiques et reste utilisée, malgré l'avènement des techniques de biologie moléculaire, lorsqu'il faut étudier un nombre élevé de souches.

Le 3 octobre 2018, le **prix Nobel de chimie** a été attribué à trois chercheurs dont George P. Smith (Etats-Unis) qui a mis au point la méthode du « Phage Display » et Sir Gregory P. Winter (Royaume-Uni) qui a utilisé le « Phage Display » pour développer de nouveaux produits pharmaceutiques.

Les acteurs industriels majeurs en France

La recherche fondamentale française est très active concernant l'utilisation et l'étude des bactériophages. Cependant, peu d'industriels français se sont lancés sur cette voie, le statut réglementaire des bactériophages étant probablement l'une des raisons.

Malgré tout, deux sociétés occupent le devant de la scène à l'heure actuelle.



Créée en 2006, la société **Pherecydes Pharma s'est lancée dans le développement de la phagothérapie**. L'entreprise a développé un **savoir-faire unique dans la caractérisation et l'isolation de phages naturels lytiques** en s'appuyant sur de vastes collections de souches bactériennes d'*E. coli*, *P. aeruginosa* et de *staphylocoques*. Ces souchothèques contiennent une proportion significative de bactéries multi-résistantes aux antibiotiques. La société a ainsi constitué une « phagothèque » conséquente en perpétuelle évolution. Les phages les plus efficaces sont sélectionnés et produits pour constituer des médicaments pour lutter contre les infections bactériennes. Grâce à de nombreuses collaborations avec différents partenaires (PME et académiques), la société a mis en place des études dans des modèles animaux de maladies infectieuses mortelles (certaines avec des souches multi-résistantes).

Des **résultats spectaculaires** en termes d'efficacité et d'innocuité ont déjà pu être observés. En 2013, le 7^{ème} programme cadre de l'Union européenne a financé l'essai clinique « Phagoburn », faisant de la société Pherecydes Pharma la première entreprise à avoir obtenue les autorisations de conduire un essai clinique pour tester son cocktail de phages sur des infections cutanées chez de grands brûlés. De plus, la société est impliquée dans le projet « PHOSA » (www.phosa.eu) sur la mise au point d'un cocktail de phages ciblant les staphylocoques dans les infections osseuses, et le projet « PNEUMOPHAGE » visant à mettre au point un traitement « aérosol » contenant un cocktail de phages dirigé contre *P. aeruginosa*. Pherecydes Pharma travaille également à l'optimisation de la formulation des produits, leur stabilité au cours du temps et leur procédé de fabrication pharmaceutique.



La société **Eligo Bioscience**, créée en 2014, **développe des « éligobiotiques », nouveaux agents biothérapeutiques capables d'intervenir de manière sélective sur le microbiome**. Les éligobiotiques sont des particules de phages artificielles non répliquatives, vecteurs de circuits génétiques comprenant la technologie CRISPR-Cas qui, selon son design, pourra aider au diagnostic, l'éradication ou la fonctionnalisation des populations microbiennes ciblées. Pour plus d'information sur l'outil CRISPR, vous pouvez vous référer au **NSL VEILLE #2 : Les technologies de modification génétique : états des lieux sur l'outil CRISPR et l'immunothérapie CAR-T**. Comme pour les cocktails de phages, développés par Pherecydes Pharma, la technologie développée par Eligo Bioscience permettra de cibler de façon spécifique les mauvaises bactéries, tout en préservant le microbiome, contrairement aux antibiotiques qui vont tuer toutes les bactéries. Le microbiome est associé à un nombre croissant de besoins médicaux non satisfaits. Plusieurs études montrent le lien du microbiome avec de nombreuses pathologies, comme les maladies neurodégénératives, les maladies chroniques de l'intestin, les maladies cardiovasculaires, la dépression, l'autisme, l'asthme, les maladies auto-immunes, les ulcères gastriques, le diabète, l'obésité, le cancer...

Dans le cadre de la lutte contre les infections multirésistantes, les éligobiotiques représentent une nouvelle génération d'antimicrobiens qui peuvent être modifiés de manière modulaire pour éradiquer avec précision les bactéries porteuses d'une séquence d'ADN ciblée, telle un gène de résistance aux antibiotiques ou un gène de virulence, tout en préservant la souche intestinale non pathogène. À terme, cette technologie permettra également le diagnostic *in situ*, au travers de la détection de bactéries, protéines ou molécules au sein d'échantillons du microbiome et l'expression de protéines exogènes dans le but de moduler et rétablir l'équilibre du microbiome pouvant être impliqué dans bon nombre de pathologies.

Les contraintes et les limites d'utilisation

Le développement de la phagothérapie est soumis à de **nombreux obstacles d'ordres réglementaire et financier**. Les autorisations de mise sur le marché sont conçues pour des médicaments inertes et fixes ne permettant pas la mise à jour régulière de cocktails de phages que l'on doit adapter en fonction des bactéries. De plus, l'impossibilité de pouvoir breveter les phages, en tant que tels, n'encourage pas les laboratoires pharmaceutiques à se lancer dans le développement de telles alternatives. Malgré tout, la nécessité de continuer les recherches sur les bactériophages permettra d'établir les protocoles de sécurité adaptés et de créer un cadre réglementaire autorisant leur utilisation en santé et en agroalimentaire.

Enfin, il est à noter que les bactéries peuvent également muter en présence de phages, principalement pour empêcher l'attachement spécifique à leur membrane. Ce mécanisme de résistance semble pouvoir être contourné en utilisant un cocktail de phages ayant des cibles différentes de fixation sur les bactéries. Les bactéries sont également capables de synthétiser des ExoPolySaccharides (EPS), glycoconjugués ou alginates empêchant les phages d'adhérer. Ces derniers mécanismes font partie des éléments clés de la formation du biofilm bactérien, bien connu comme étant réfractaire à tout traitement antibiotique. De plus, certaines bactéries, comme *Listeria ivanovii londoniensis*, possèdent dans leur génome un système CRISPR-Cas actif

permettant à la bactérie de se défendre contre les phages en coupant l'ADN phagique injectée¹⁰. Dans ce cas, l'utilisation de phages vecteurs d'ADN non phagique (comme les eligobiotiques) pourraient être la solution pour contourner cette résistance. Cependant, la phagothérapie, bien que présentant de nombreux avantages, semble avoir ses limites concernant le biofilm bactérien.

Conclusion

Il existe une forte dynamique scientifique autour des phages en France. Cependant, le statut réglementaire de l'utilisation des phages reste un frein au développement de ces nouvelles solutions thérapeutiques. Malgré tout, la phagothérapie semble être **LA solution alternative aux antibiotiques** pour lutter contre les infections à bactéries multirésistantes mais également une nouvelle voie dans le diagnostic et le développement de traitements pour les maladies liées au déséquilibre du microbiome.

¹⁰ Hupfeld, M., Trasanidou, D., Ramazzini, L., Klumpp, J., Loessner, M.J., Kilcher, S., A functional type II-A CRISPR-Cas system from *Listeria* enables efficient genome editing of large on-integrating bacteriophage. *Nucleic Acids Research*, 2018, vol. 46, 13, 6920-33.

Le Pôle NSL répond
à l'ensemble
de vos besoins
en matière **de veille
stratégique**

Pour vous permettre de détenir les données clés
des secteurs de la nutrition et de la santé, le Pôle NSL
vous offre une série de services vous apportant des
informations essentielles.



Contactez notre équipe pour être certain
d'avoir les bonnes informations au bon
moment.

Votre contact :

Ségolène LEBRUN

Chargée d'Affaires Biotechnologie-Santé
slebrun@pole-nsl.org
03 28 55 50 14