



## Délocalisation de Travaux Pratiques en milieu industriel

En 2019 puis en 2020, les élèves ont pu découvrir le monde de l'entreprise dans le cadre de TP inclus dans la formation BB. Encadrés par un Ingénieur R&D de NOVASEP et une enseignante du département, ils ont travaillé sur un projet innovant pour cette entreprise partenaire, située à Saint Maurice de Beynost.

### Alicaments bénéfiques au microbiote intestinal : production enzymatique de produits à haute valeur ajoutée

- Elaboration des protocoles
- Mise en situation au laboratoire
- Ecriture du cahier de laboratoire
- Interprétation des résultats
- Visite de la halle pilote
- Visualisation du projet R&D dans son contexte industriel

2 groupes de 12 élèves BB  
3 jours / semaine pendant 2 semaines



« Cette expérience m'a permis d'avoir un aperçu du monde de la R&D et de la place de l'ingénieur BS au sein de celui-ci »

« Il était très intéressant de mettre au point nous-mêmes le protocole »

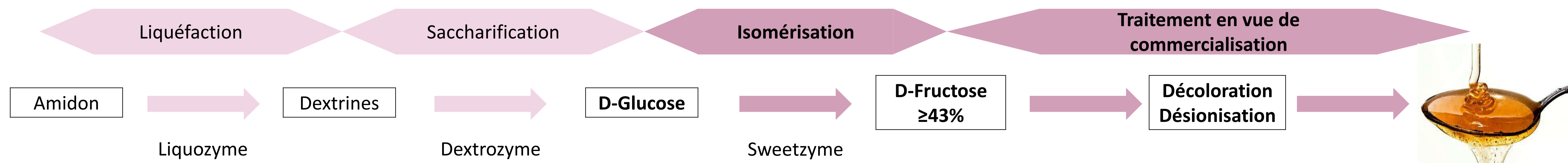
« Bon moyen de découvrir le monde de l'entreprise et de voir ce que l'on vaut »

« C'était une très belle expérience pour entrevoir une des possibilités d'orientation après Biosciences »

Guillaume Bossan, Giovanna Franklin, Lauriane Geruzzi, Agathe Gilbert, Léane Gyomlai – Filière biochimie biotechnologies – INSA de Lyon

## Contexte

- Le sirop de glucose-fructose ou isoglucose est beaucoup utilisé dans l'industrie agro-alimentaire.
- Le fructose a un pouvoir sucrant supérieur à celui du glucose : avantage économique et pratique.
- Le sirop est fabriqué à partir d'amidon, amidon qui va subir plusieurs étapes successives jusqu'à l'obtention d'un sirop liquide de glucose-fructose commercialisable.



## Isomérisation : Transformation du glucose en fructose

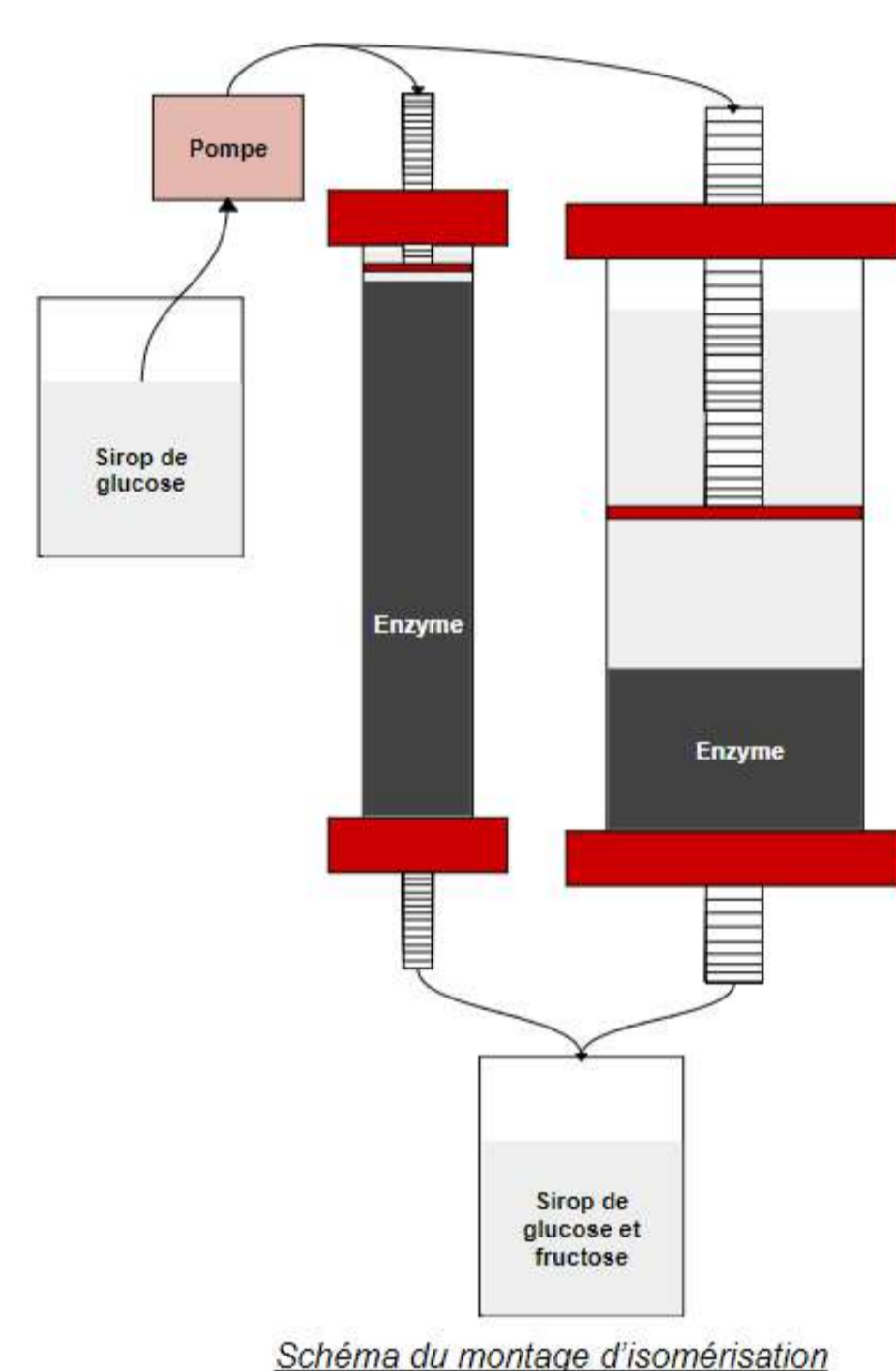
### Objectifs

- Minimum **43%** de fructose
- Avoir **45%** de matière sèche dans le sirop final
- Obtenir les paramètres optimaux pour la production de ce sirop

### Matériel et méthodes

- 2 types de colonne : gros et petit diamètre
  - pompe
  - Enzyme Sweetzyme
  - Sirop de glucose à 45% DS
  - Réacteur continu
- Analyse du sirop : réfractomètre, polarimètre, densimètre, pH-mètre

→ Mesure du **pourcentage de matière sèche** et du **pourcentage de fructose** dans le sirop



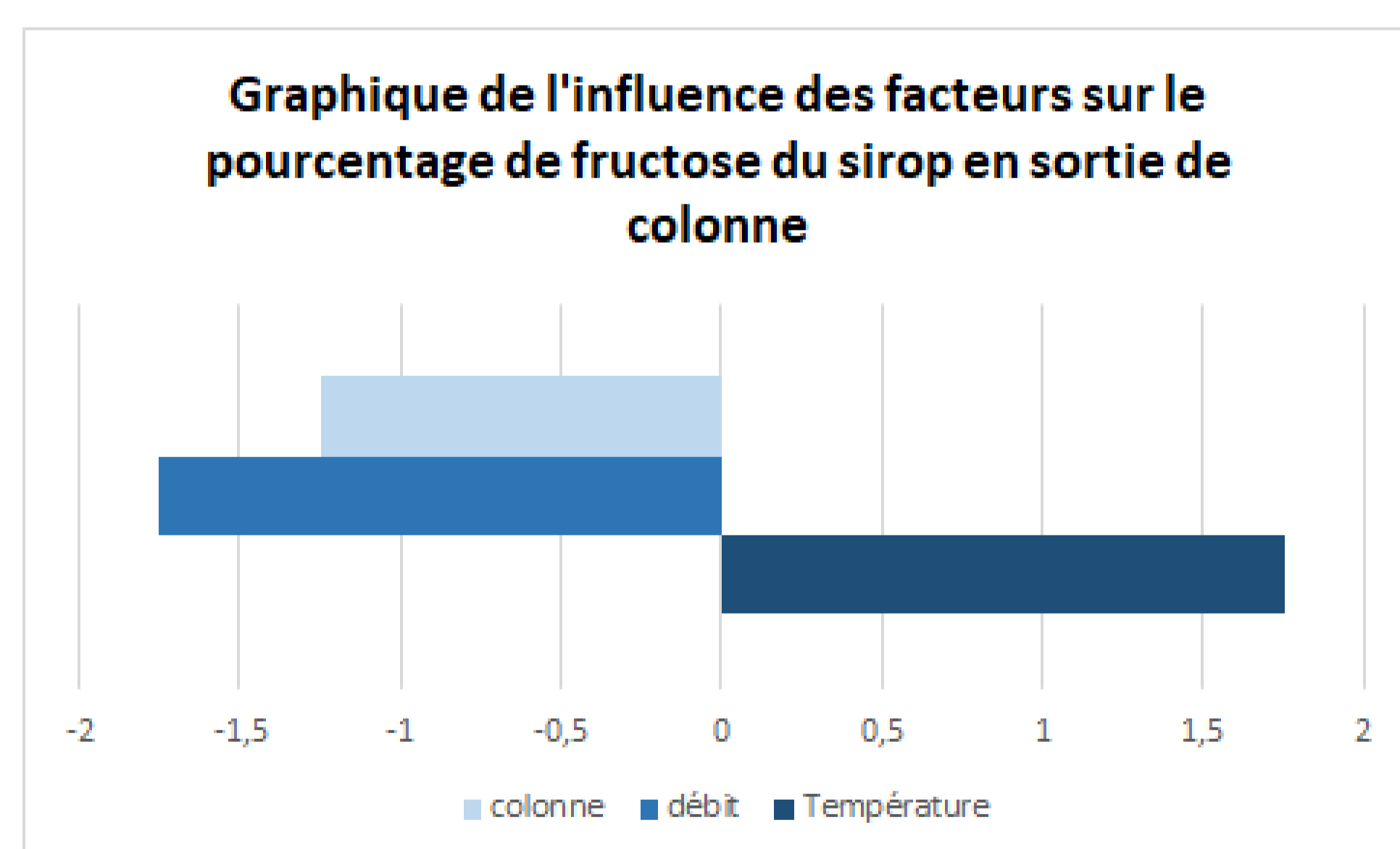
### ✓ Paramètres fixés

- pH optimal
- [Ca<sup>2+</sup>] (0 ppm)
- [Mg<sup>2+</sup>] (0 ppm)
- Quantité d'enzyme (optimale)
- Quantité de glucose (45% DS)
- Réacteur à lit fixe

### ✓ Paramètres variant

Niveau/ Paramètres	-1	+1
Température	55 °C	60 °C
Débit	2,18 mL/min	2,40 mL/min
Colonne	petite	grosse

### Résultats



### Essai idéal :

T°C = 60  
Débit = 2,18 mL/min  
Colonne = petite  
→ **47% en fructose**

Essai supplémentaire : Essai idéal avec [Mg<sup>2+</sup>] = 45 ppm

→ **47% en fructose**

→ Mg<sup>2+</sup> n'améliore pas le taux de fructose. Ne pas en ajouter facilite la désionisation et diminue le coût de production.

## Conclusion et perspectives

- Isomérisation : **Objectifs remplis**. Mg<sup>2+</sup> = aucun bénéfice.
- Ceci est vrai car il n'y a pas de Ca<sup>2+</sup> utilisé en liquéfaction. Tester si le Mg<sup>2+</sup> est utile en cas de présence de Ca<sup>2+</sup> dans le sirop de glucose initial.
- Désionisation satisfaisante, **sirop commercialisable** et conforme à la réglementation
- Réaliser le dosage du Na<sup>+</sup> pour bien prendre en compte tous les ions.
- Décoloration : Technique très efficace. Type de **charbon = facteur très influent**.
- A tester s'il est plus rentable de suivre le plan avec 2\*30 min à 25°C ou tenter 2\*15 min, tant que l'ICUMSA est toujours < 40.

## Décoloration du sirop de glucose-fructose

### Objectifs

- Sirop incolore
- Indice **ICUMSA < 40**

### Sirops initiaux

- sirop très coloré : ICUMSA = 676
- sirop sorti de la colonne : ICUMSA = 85

### Matériel et méthodes

- réacteurs batch : sirop glucose-fructose + charbon actif
- Centrifugation et microfiltration (filtre 0,22 µm)
- Analyse au spectrophotomètre : mesures de **DO à 420 nm**

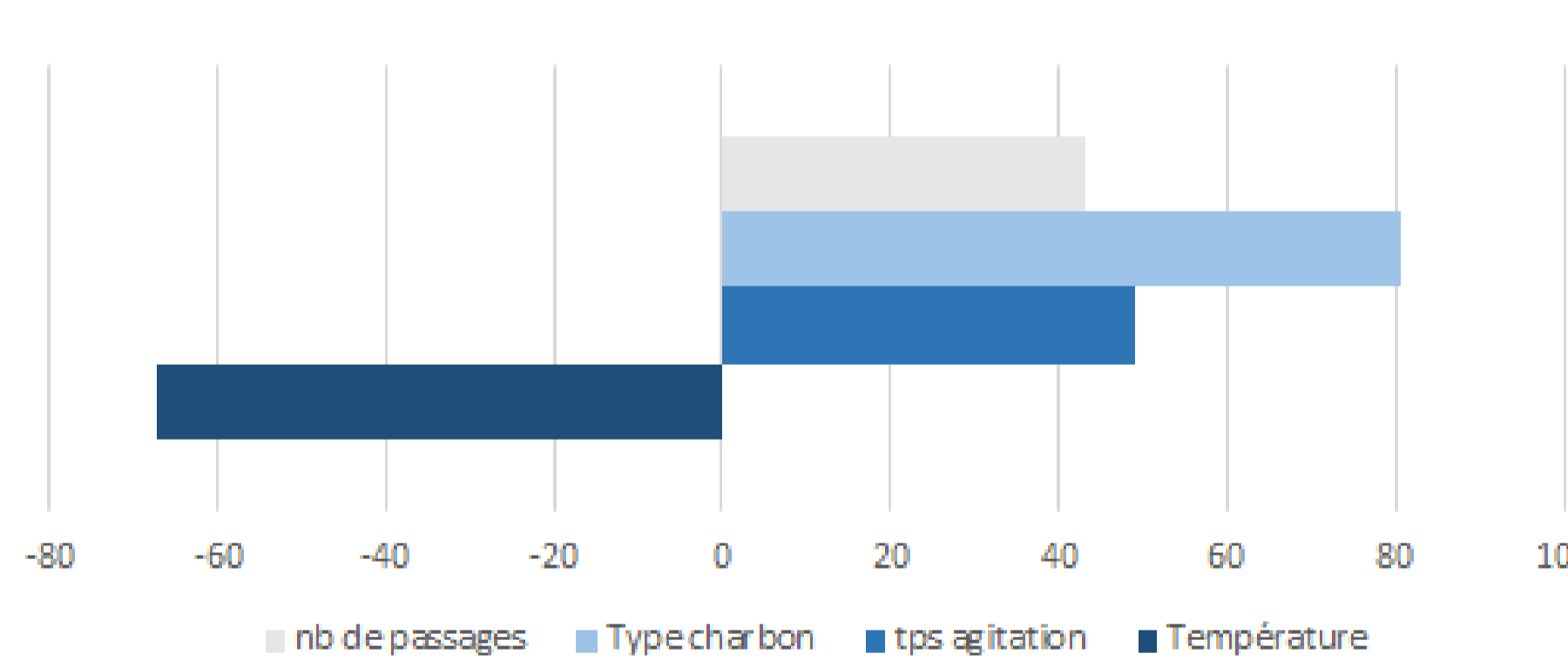
### ✓ Paramètres fixés

- Vitesse d'agitation (forte)
- 45% DS du sirop
- Quantité de charbon actif (0,6% de la masse de sucre)
- Volume de sirop (10 mL).

### ✓ Paramètres variant

Niveau/ Paramètres	-1	+1
Température	25 °C	85 °C
Temps	15 min	30 min
Passage	1	2
Charbon	chimique	écologique

### Graphique des poids des facteurs à partir des écarts entre ICUMSA initial et final



### Essai idéal :

T°C = 25°C  
Temps = 30 minutes  
Charbon chimique  
2 passages  
→ **ICUMSA = 0** pour sirop très coloré et pour sirop sorti de la colonne.

## Désionisation du sirop de glucose-fructose

### Objectifs

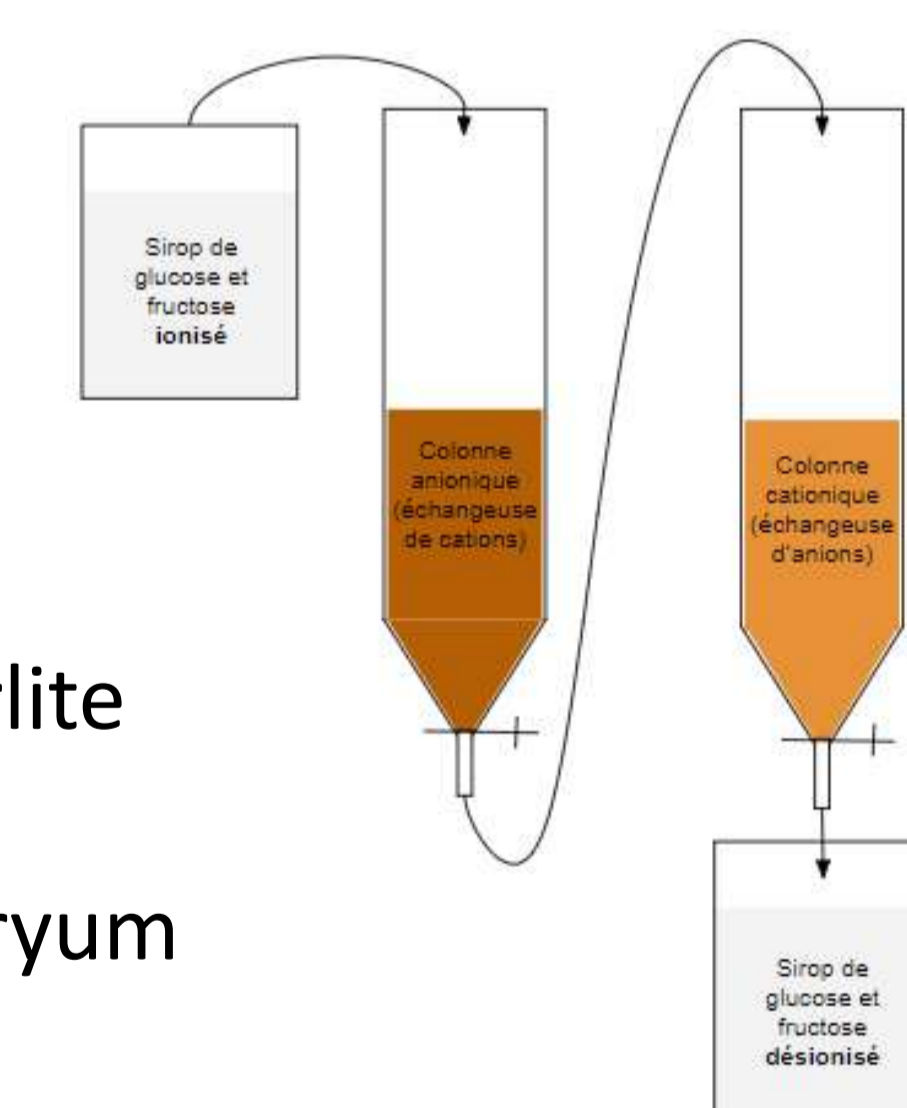
- Respecter norme pour la concentration en ions (idem que celle de l'eau)
- [SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>] < 25 mg/L et [Mg<sup>2+</sup>] < 30 mg/L**

### Matériel et méthodes

- Colonnes échangeuses de cations et d'anions (Amberlite IR-120 et IR-401)
- Dosage des ions SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> : dosage par le chlorure de baryum
- Dosage des ions Mg<sup>2+</sup> : dureté de l'eau (kit Merck)
- réalisée dans les pires conditions expérimentales (sirop avec le plus d'ions SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> et Mg<sup>2+</sup> possibles).

### Résultats

- ✓ Avant désionisation : **[SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>] = 23,1 mg/L et [Mg<sup>2+</sup>] = 13,5 mg/L**
- ✓ Après désionisation : **[SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>] = 0 et [Mg<sup>2+</sup>] = 0,96 mg/L**
- Ici, désionisation inutile car concentrations initiales inférieures aux normes.
- Erreur lors de la préparation de la solution à désioniser.



## Bibliographie

T.M.W van Asbeck, M. Gouwerok, E Polman. The Evaluation of Activated Carbon in the Purification of Starch-based Sweeteners. Starch - Stärke. n°11, 1981, p. 378-383.

Ecole des Mines de Saint-Etienne. Echange d'ions [en ligne]. Disponible sur : [https://www.emse.fr/~brodhag/TRAITEME/fich8\\_3.htm](https://www.emse.fr/~brodhag/TRAITEME/fich8_3.htm) (consulté le 16/01/2018)

Concentrative properties of aqueous solutions : conversion tables. A.V. Wolf, Morden G. Brown, Phoebe G. Prentiss.

Les amidons et leurs dérivés dans les industries des céréales. Actualités des industries alimentaires et agro-industrielles. Alain Buléon, Paul Colonna, Valérie, Leloup. Juin 1990.

# Techniques d'analyse du transcriptome



INSTITUT NATIONAL  
DES SCIENCES  
APPLIQUÉES  
LYON

BLAHIC Noémie  
GROSSO Mélanie  
DEMURGER Baptiste

## Contexte biologique

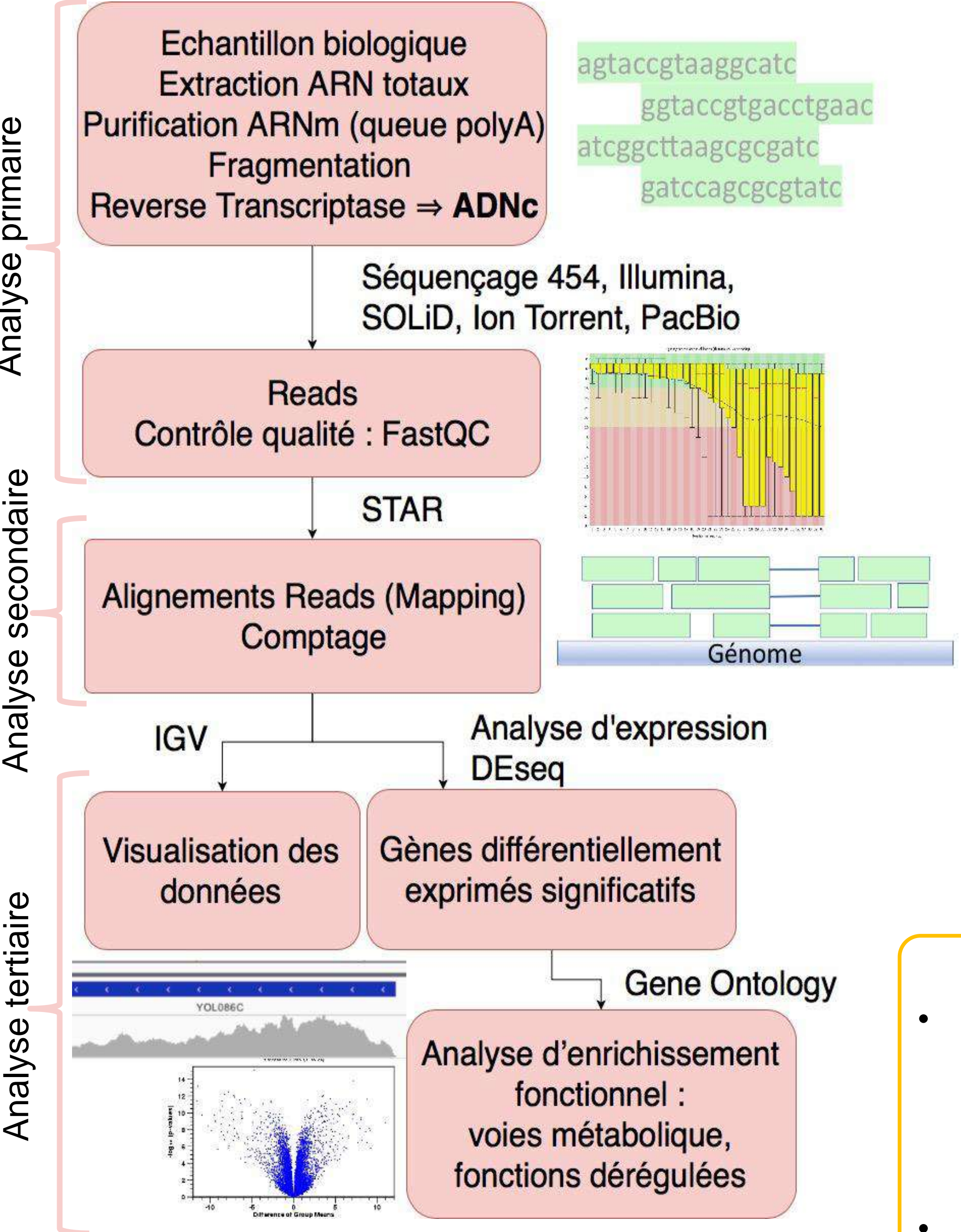
Le coût du séquençage de l'ADN est passé de 3 milliards de dollars en 1991 à moins de 99 en 2018. Cela a pour conséquence de générer de nombreuses données, qu'il faut ensuite analyser. On s'intéresse particulièrement ici au transcriptome (ensemble des ARN produits dans un contexte spatio-temporel précis). L'étude du transcriptome basé sur le séquençage de l'ARN permet de démontrer que certains gènes sont transcrits dans une condition (mais pas dans l'autre), identifier un épissage alternatif de ces gènes, étudier les réseaux de régulation...

## RNA-Seq

### Analyse des variants d'épissage

- Objectif** : identifier et quantifier l'ARN issu de la transcription du génome à un moment donné.
  - Souvent, comparaison de 2 conditions (saine et pathologique par exemple).
  - Hypothèse** : nombre d'alignements sur un gène **proportionnel** à son expression.
- ⇒ Identification des gènes **induits** ou **éteints** dans les conditions biologiques étudiées.

#### Pipeline d'analyse de données RNA-seq :



- Objectif** : Caractérisation de toutes les **variations** d'initiation de la transcription, d'épissage, de terminaison de transcription (polyadénylation).
- KisSplice** = assembleur de transcriptome local exact permettant d'identifier les événements SNP, indels et épissage alternatifs.

#### Exemple d'une étude du transcriptome en absence de 2 facteurs d'épissage : DDX5 et DDX17.

- Silencing de DDX5 et DDX17 grâce à des petits ARNs ⇒ observation de leurs cibles.
- $\Delta\psi$  calculé avec les nombres d'inclusions et d'exclusions de l'exon considéré dans les 2 conditions. Sa valeur quantifie la taille de l'effet dans le cadre de l'épissage alternatif.
- Dans la région de transcription choisie :

	CTR		Silencing	
	R1	R2	R1	R2
Inclusion	27	24	12	3
Exclusion	0	1	45	30

$$\Delta\psi = \frac{7.5}{7.5+37.5} - \frac{25.5}{25.5+0.5} = -0.81$$

#### Interprétation de la figure :

- ✓ **Sashimi Plot** : En absence des protéines DDX5 et DDX17, observation d'un saut d'exon (*Exon Skipping*) ⇒ exon alternatif (entre 2 exons constitutifs) dans la condition silencing.
- ✓  $\Delta\psi$  : Plus de 80% des transcrits sont affectés par le silencing des facteurs d'épissage étudiés.

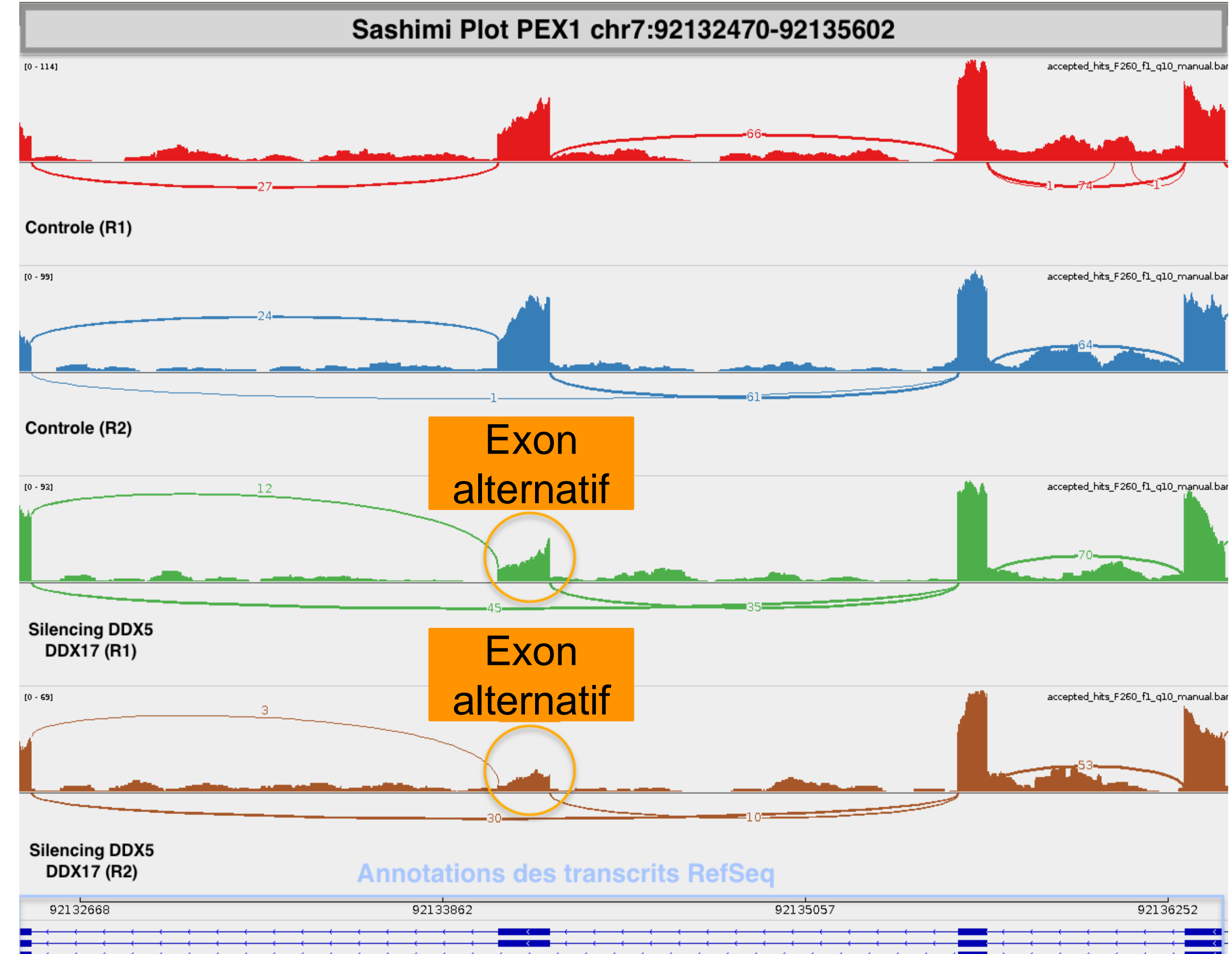
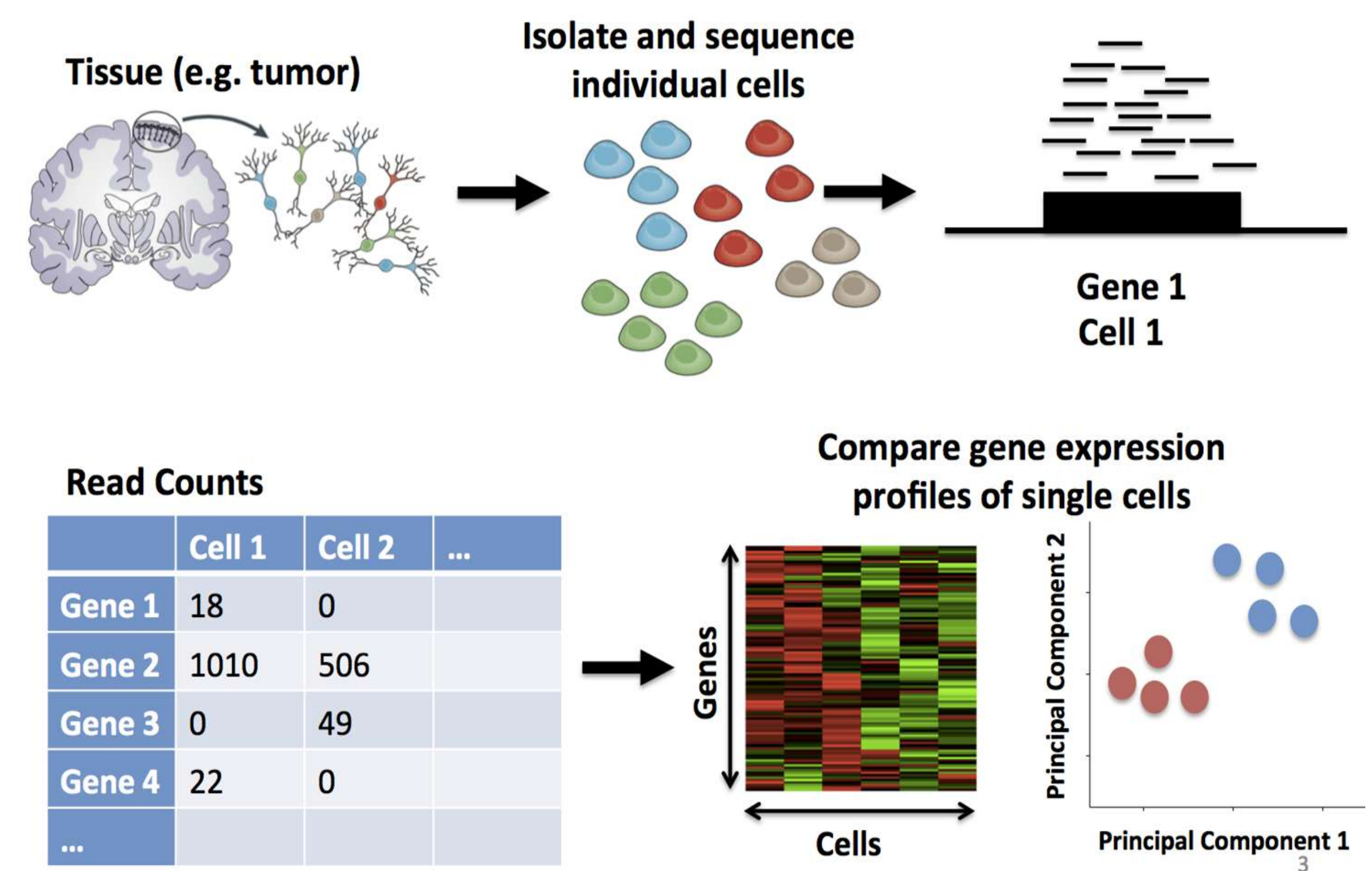


Fig : Sashimi plot d'une région de transcription, avec un **p-value = 0**,  $\Delta\psi = -0.8499$ .

## Single-Cell RNA seq

- Ensemble de technologies de biologie moléculaire permettant l'analyse de données génétiques (ADN, ARN...) à l'échelle d'une seule cellule. Cette méthode permet de **comprendre les particularités** d'une cellule au sein de son environnement.
- Possible d'analyser des cellules hétérogènes, des types cellulaires rares, ...



Référence : <https://learn.gencore.bio.nyu.edu/single-cell-maseq>

**Peut-on visualiser le bruit dans l'expression des gènes ?**

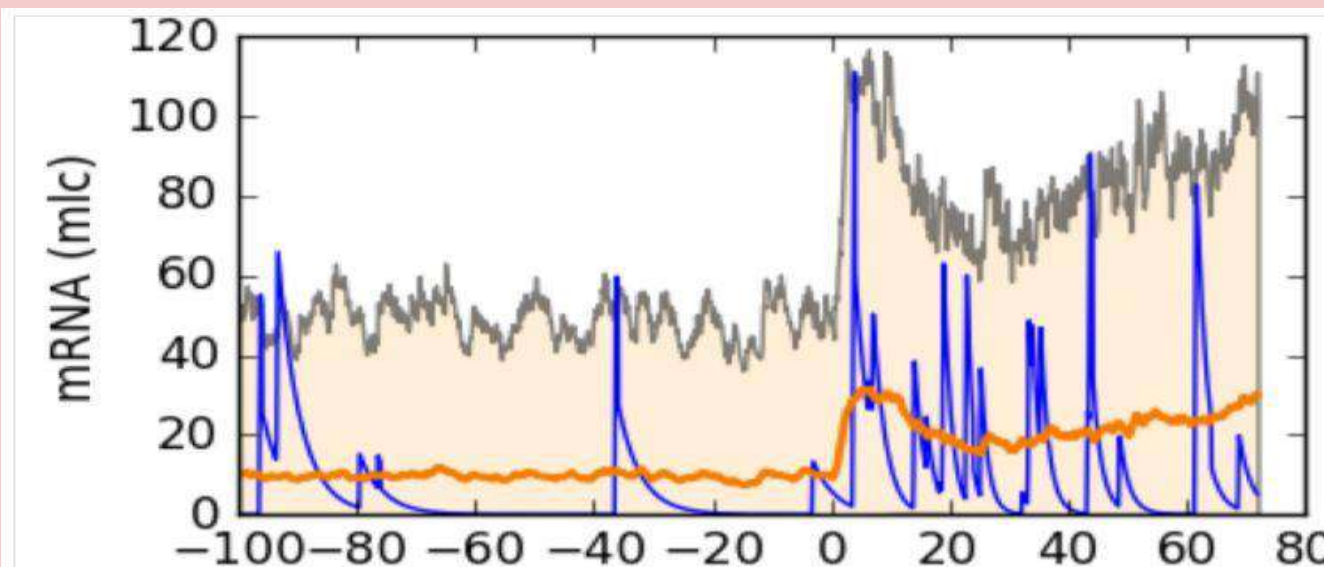
On essaie d'expliquer la fluctuation de l'expression d'un gène en fonction de la présence de l'inducteur IPTG.

Image en haut : absence d'IPTG, faible fluorescence

Image en bas : présence d'IPTG, forte fluorescence

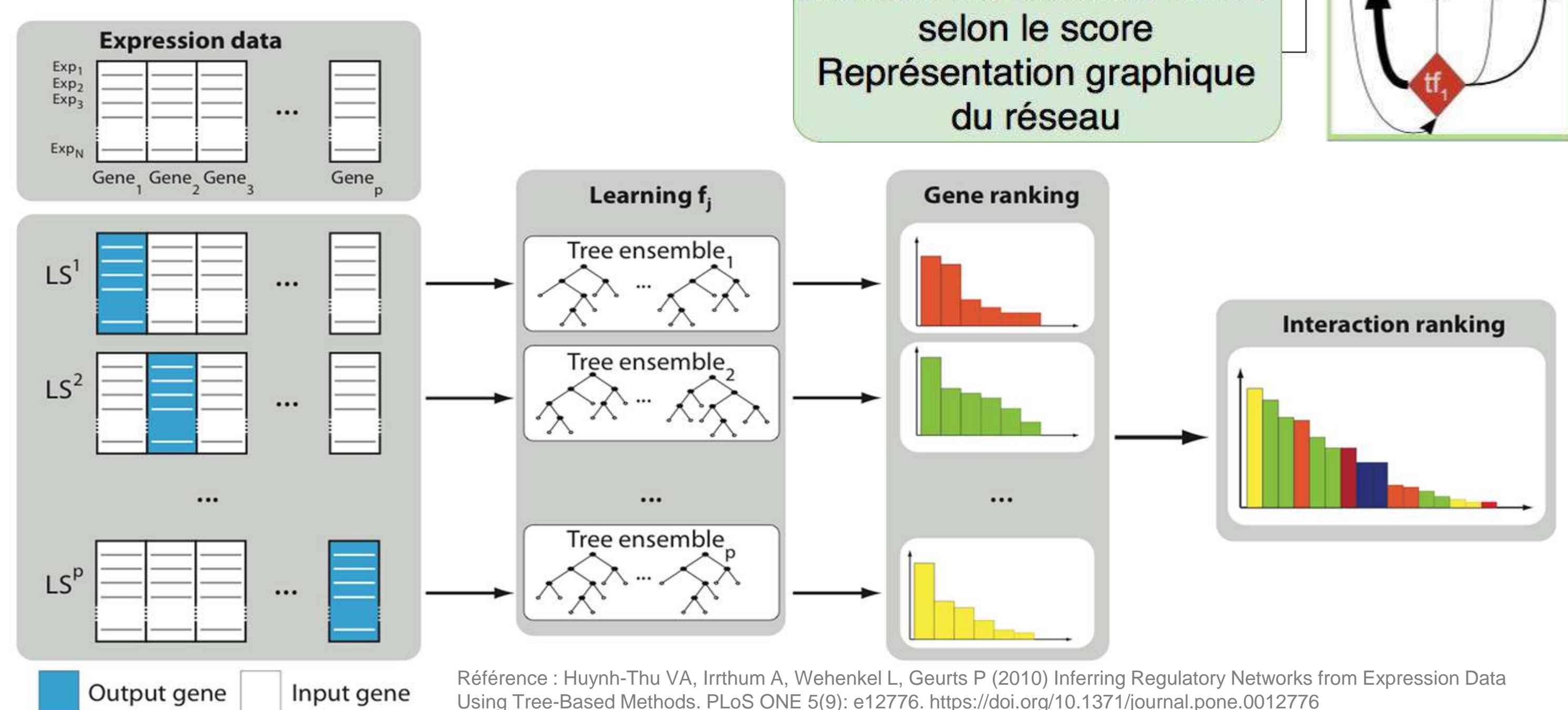
Source des deux images : cours d'Oliver Gandrillon

→ Difficile d'approfondir les causes moléculaires de cette observation : appel au **Single-Cell** (en bleu) :



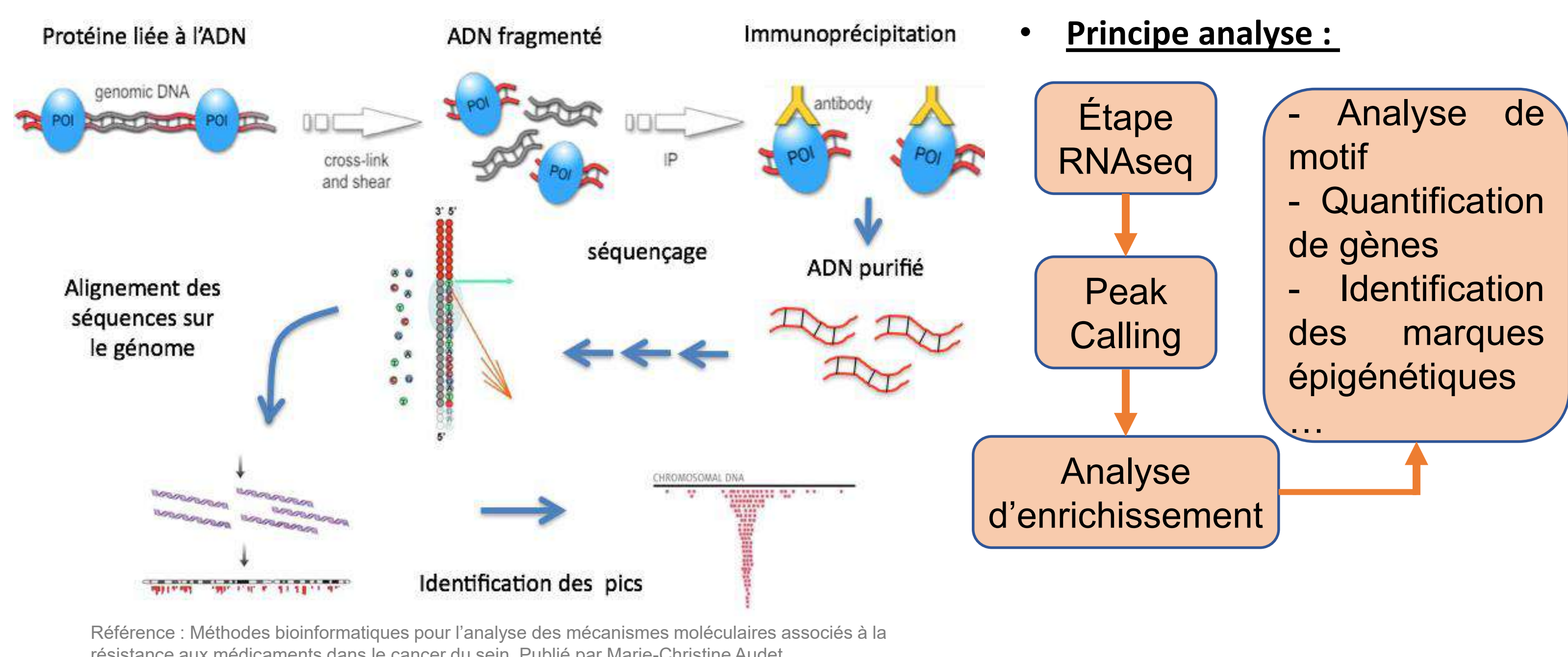
## Réseau de régulation des gènes

- Facteurs de transcription **TFs** = protéines contrôlant le taux de transcription ⇒ activation/inhibition de l'expression des gènes cibles **TGs** (qui peuvent être des TFs).
- Représentation du réseau de régulation par un **graphe orienté** :
  - Nœuds = TFs et TGs
  - Arêtes = relations de régulation
- Objectif** : identifier les relations entre TFs et leurs TGs ⇒ utilisation de l'algorithme **GENIE3** (basé sur les Random Forests).



## ChIP-Seq

- Objectif** : cartographier les sites de fixation des protéines de liaison à l'ADN en alignant les interactions protéine-ADN, in-vivo, à l'échelle du génome.
- Principe expérimental** : Combinaison de l'immunoprécipitation de la chromatine (ChIP) avec le séquençage à haut débit (Next Generation Sequencing).



#### Avantages de ChIP-seq :

- Résolution précise (au niveau d'une paire de bases unique)
- Permet de générer une liste plus précise des sites de liaison aux protéines et des cibles des facteurs de transcription, des amplificateurs et l'identification des motifs de séquence

- Analyse du positionnement des nucléosomes et des modifications post-traductionnelles des variants de la chromatine et de l'histone

#### Limites de ChIP-seq :

- Le coût
- La qualité des données repose sur la qualité de l'anticorps

## Contexte

*Dickeya dad anti* présente cinq types différents de pectinases. Ces enzymes ne sont exprimées qu'en présence de pectine et sont impliqués dans la macération des plantes. Le nombre de copies de ce gène nous pousse à nous questionner quant à l'origine de ces différences. Nous testerons donc l'hypothèse d'une homologie génétique par une expérience de Southern blot. Nous testerons ensuite l'hypothèse répliquatrice d'un apparentement entre les cinq protéines avec une expérience de Western blot. Une troisième manipulation nous aurait permis de tester le rôle des acides aminés d'une région très conservée chez tous les gènes dans le site catalytique par une expérience de mutagenèse dirigée. Pour des raisons d'enzymes non fonctionnelles ayant conduit à l'échec de la PCR initiale, seules les manipulations de parenté génétique et protéique seront présentées. Nos résultats expérimentaux seront systématiquement combinés à une analyse *in silico*. L'étude théorique de la régulation des pectates lyases (Pel) sera menée au moyen d'outils en ligne.

## Parenté génétique des pectates lyases

Nous cherchons à déterminer quelles séquences codantes (les plus conservées) de pectinases s'apparentent génétiquement. Le protocole de **Southern Blot** va nous permettre de détecter par chimioluminescence l'hybridation de notre sonde avec l'ensemble des pectinases.

### Approche *in silico*

Nous alignons 2 à 2 les séquences de gènes Pel grâce à l'outil Blastn, en choisissant l'option alignement de deux séquences. Nous en extrayons les pourcentages d'homologie entre les séquences, ce qui nous permet de supposer l'arbre phylogénétique en Figure 1. Les Pel B et C semblent former une famille, non reliée à celle formée par A, D et E. A l'intérieur de cette dernière famille, D et E partagent une plus grande similarité. Ce résultat devra être confirmé par la suite de l'étude.

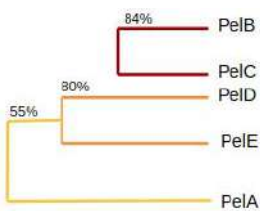


Figure 1 : parenté génétique des Pel

### Résultats de la manipulation SOUTHERN BLOT

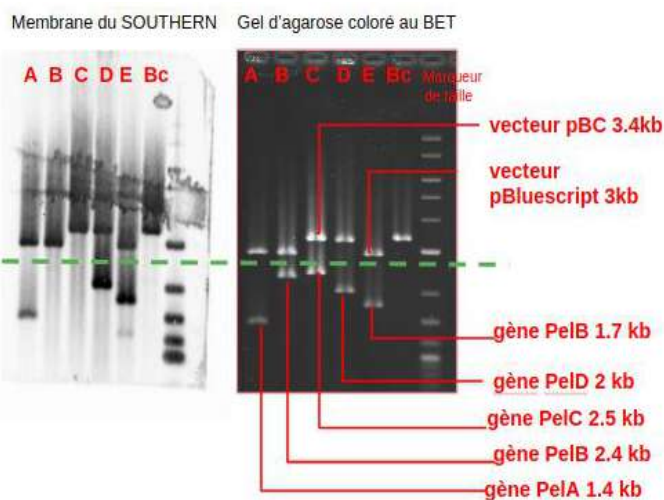


Figure 2 : Gels résultant du Southern blot

La mise en parallèle de ces deux images permet une interprétation complète. Le gel de droite montre la migration des ADN, vecteurs et gènes Pel, après la PCR, tous révélés. À gauche, nous avons les ADN du gel précédant révélés par la sonde PelA. La zone d'intérêt se situe sous les pointillés verts. C'est en effet ici qu'apparaissent les Pel s'étant hybridés avec la sonde : A, D et E. Cela confirme donc bien l'étude *in silico*.

## Parenté protéique des pectates lyases

La parenté des protéines entre elles va pouvoir être détectée via une protocole de **Western Blot**. Les anticorps dirigés contre l'une des sondes vont également reconnaître les protéines homologues.

### Approche *in silico*

De la même manière que pour les séquences de nucléotides, nous utilisons un Blastp pour aligner deux à deux les protéines et remonter à leur similarité. Nous pouvons également procéder à un alignement multiple des cinq protéines grâce à la plateforme Clustal W. Des résultats très similaires à l'homologie des séquences sont obtenus

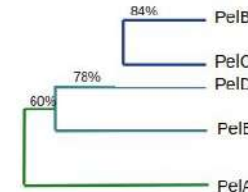
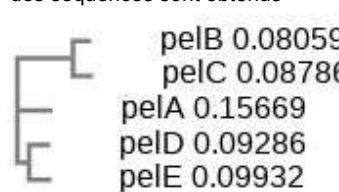


Figure 3 : parenté des protéines Pel. A gauche : résultats de Clustal W A droite : résultats du Blastp

### Résultats du WESTERN BLOT

Le gel de Coomassie montre toutes les protéines initialement présentes et permet d'interpréter le gel du bas. C'est en effet ici qu'apparaissent les Pel s'étant hybridés avec la sonde : Malgré la présence de taches parasites liées à du bruit de fond, nous pouvons conclure à l'homologie des protéines A, D et E. L'étude *in silico* est confirmée.

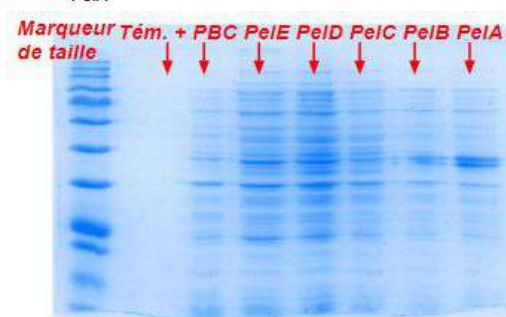


Figure 4 : Gels résultant du Western blot (en bas) et de la coloration au bleu de Coomassie (en haut).

## Adressage des protéines

Les protéines sont adressées à leur compartiment cellulaire via le peptide signal. Celui-ci est identifiable avec l'outil SignalP3. Le schéma ci-contre est le résultat obtenu en termes de probabilités : le clivage se situe entre les acides aminés 31 et 32. Ce qui le précède est le peptide signal, composé des régions n, h et c.

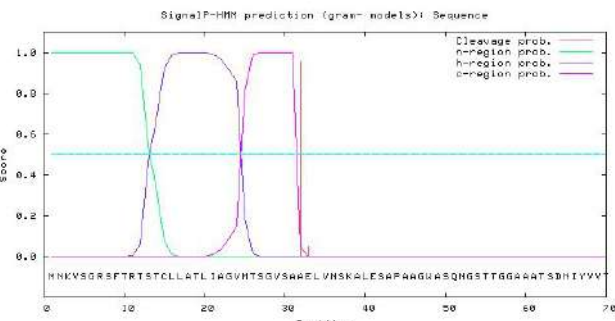


Figure 5 : résultat de la recherche de peptid signal via SignalP3.

## Conclusion

Les pectates lyases sont donc bien homologues. Les résultats combinés du Western blot et Southern Blot le confirment. Plus particulièrement, les pel B et C forment une famille, et A, D et E une autre D et E étant plus proches. Des événements biologiques ont pu être responsables des divergences de leurs séquences. Par exemple, **Régulation de la transcription des gènes de virulence bactériens : dynamique des complexes nucléoprotéiques** [1], étudie les événements ayant différencié la régulation des Pel E et D.

De manière surprenante, la divergence entre ces deux gènes et leur sélection s'appuie presque exclusivement sur un décalage de la position du promoteur de PelE, lors d'un TSS turnover qui l'a transformé en initiateur de la dégradation de la pectine. Enfin, des différences entre les protéines régulatrices sont observables, comme l'exception de pelA quant à l'activation par la CRP. Il s'agirait plutôt d'une inhibition indirecte, impliquant un autre facteur non identifié à présent. Dans le cas général, la compétition entre CRP et KdgR pour la séquence promotrice permet une régulation répondant aux besoins de la bactérie en termes de bilan énergétique.

## Les pectates lyases

Quels liens d'homologie entretiennent-elles?

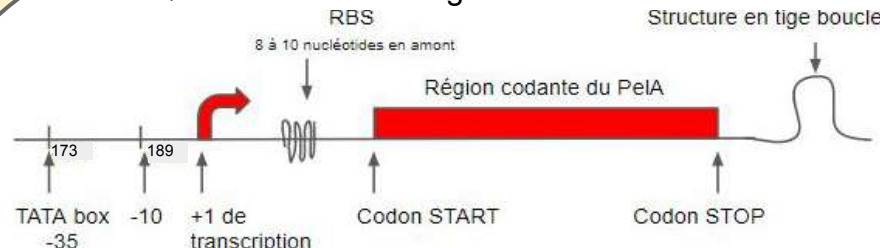


Figure 0 : unité de transcription de PelA dans sa globalité Résultats de BPROM, Softberry

## Connaissez-vous les enjeux de la production des pectates-lyases ?

Il existe plusieurs solutions chez une bactérie pour combler ses apports en nutriments à base de carbone :

- Le **glucose**, immédiat et facilement dégradé;
- La **pectine**, dont le coût énergétique est plus élevé.

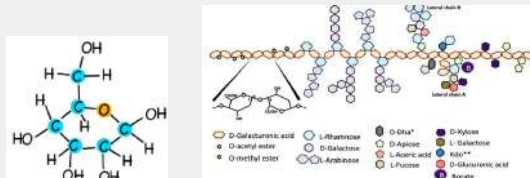


Figure 6 : Comparaison de la structure du glucose (gauche) et de la pectine (droite)

La présence ou non de pectine induit la production des protéines Pel. Nous cherchons donc à trouver le motif conservé qui permet cette régulation, en sachant que les sites de fixation des Facteurs de transcription sont des palindromes.

## Régions régulatrices

### Localiser les éléments de régulation

En plus de nous donner les positions des boîtes -10 et -35, (cf Figure 0), nous pouvons situer le promoteur avec BPROM. Il se situe à la position 205. Un site de fixation de facteur de transcription est également identifié en 148.

### Identifier les motifs conservés chez les 5 Pel

Nous cherchons à détecter un motif de régulation qui serait conservé chez toutes les pectates. L'outil MEME permet de trouver les motifs suivants, de longueur respectives 20, 50 et 14 nucléotides :

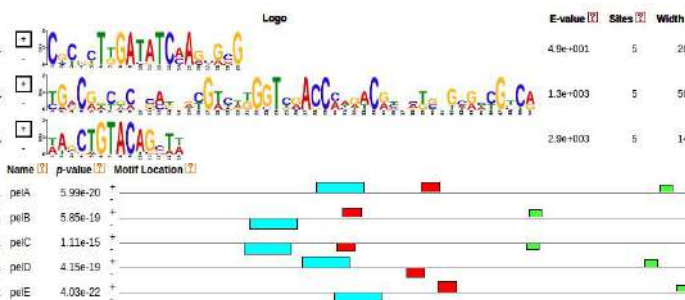


Figure 7 : Motifs découverts par MEME et leur positionnement sur les 5 séquences. Les 3 motifs apparaissent dans le même ordre chez toutes les protéines.

### Activation et inhibition de la transcription

C'est la protéine **Crp** qui vient généralement activer la transcription des Pel. Nous pouvons localiser ses sites de fixation grâce à PRODORIC, par Virtual Footprinting. Cependant, malgré leur présence chez PelA en positions 210 et 255, la CRP n'est pas activatrice chez cette dernière. C'est ce qui est énoncé dans **Antagonistic effect of CRP and KdgR in the transcription control of the Erwinia chrysanthemi pectinolysis genes** [2]. En revanche, la protéine KdgR, présentant un facteur de répression de 13, joue le rôle d'inhibiteur de la transcription.

## Références

1. **Régulation de la transcription des gènes de virulence bactériens : dynamique des complexes nucléoprotéiques**, Alexandre Duprey, 2016
2. **Antagonistic effect of CRP and KdgR in the transcription control of the Erwinia chrysanthemi pectinolysis genes**, William Nasser, Janine Robert-Baudouy and Sylvie Reverchon, 1997

# La prise de Xanax est-elle un phénomène de société ?

Anissa EL MARRAHI, Elsa GASCON, Idriss HADJ, Cécile JAY, Tanguy PACE, Guilhem PANNEAU, Nelly RIFFARD

Département Biosciences, INSA Lyon, Villeurbanne

Année universitaire : 2018-2019

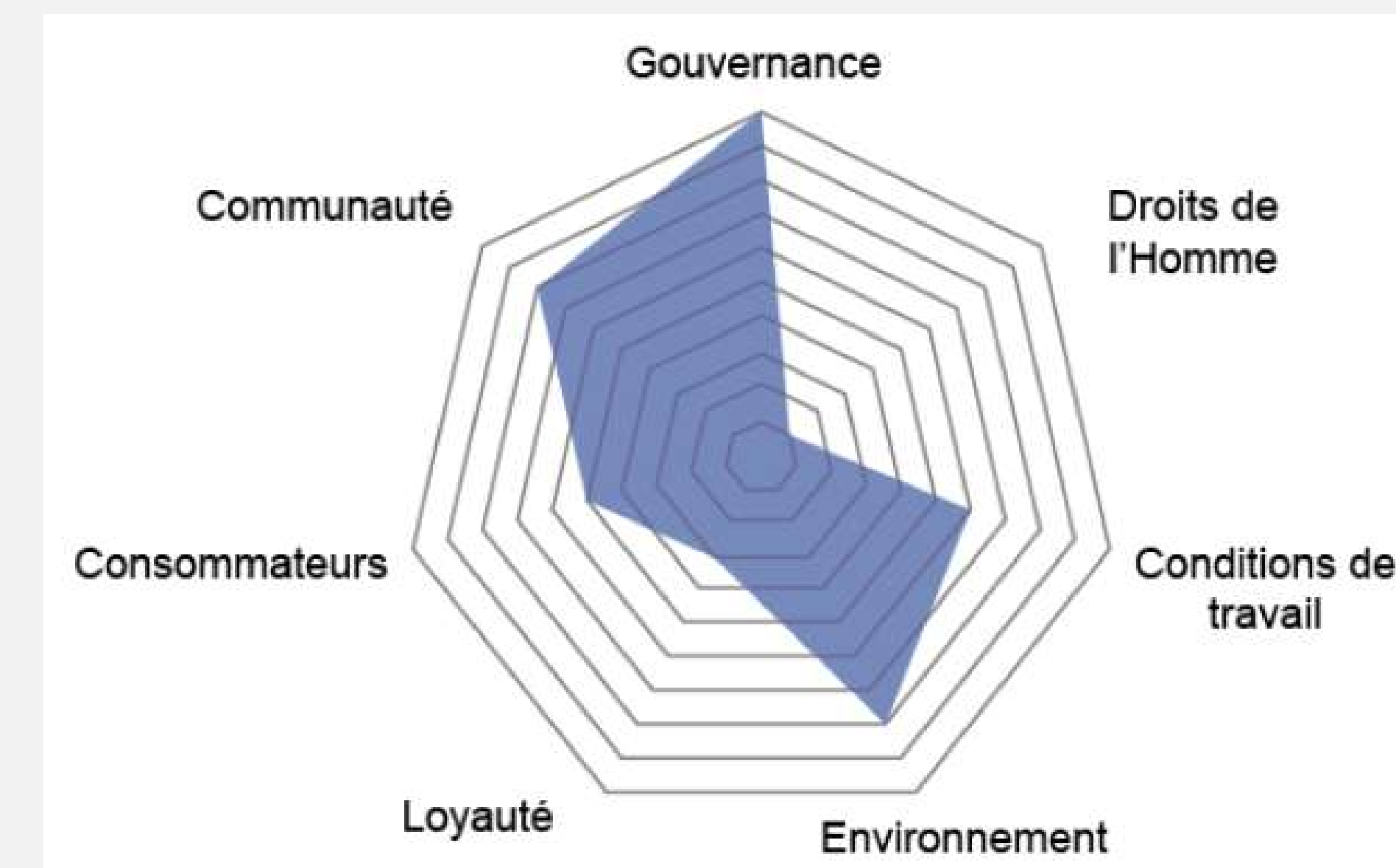
## Introduction

Le 15 novembre 2017, les médias annoncent la mort du rappeur Lil Peep d'une overdose de fentanyl et d'alprazolam (Xanax). Son cas est représentatif d'un phénomène de société : la prise de benzodiazépines, notamment du Xanax, à but récréatif. Mais, la consommation de cet anxiolytique est également révélatrice d'autres problèmes de société : culte de la performance, productivité, pression constante... Les consommateurs essaient de surmonter cet enfer quotidien.

## Commentaires d'usagers

- "J'ai été accro au Xanax, notamment au cours de mes études. Ma mère travaille dans un hôpital et m'en ramenait, j'en prenais donc sans aucune prescription médicale. J'en suis à peu près sorti, même si je trouve "rassurant" d'en avoir dans mon armoire à pharmacie, au cas où..." Anonyme, Doctissimo
- "J'ai perdu le goût de vivre [...]. Je me rends bien compte que tout ceci vient du Xanax mais je n'arrive pas à l'arrêter par peur d'être confrontée à la réalité. La vie devient si douce avec le Xanax, la seule envie que j'ai est de me défoncer la tête pour oublier ma vie [...], j'ai fait le tour des cliniques mais partout il n'y a que incompréhension et mépris..." Anonyme, JVC 18-25
- "On a l'impression que c'est un médicament miracle parce que ça enlève les symptômes mais en fait ça traite la chose de manière très superficielle" Anonyme, émission 36.9° sur RTS.

## Diagramme RADAR la démarche RSE de Pfizer



- Loyauté et droits de l'Homme : en 2005, Pfizer a effectué des essais dans des pays pauvres, détournant ainsi la réglementation européenne qui interdisait ces essais. Un médicament contre la méningite non autorisé par le gouvernement nigérien a notamment été testé sur des enfants. → Procès
- Environnement : collecte et recyclage des médicaments non utilisés
- Conditions de travail : mise en place d'aide pour les employés → exemple : réunions d'aide pour le sevrage tabagique

## Pharmacies : plaques tournantes du Xanax ? Avis d'une pharmacienne

Dans sa pratique, bien qu'elle constate que le Xanax soit plus prescrit que les autres Benzodiazépines, elle ne remarque pas d'évolution, ni ne subit de pression par rapport à sa vente. Elle n'a pas l'impression qu'il y ait un usage détourné (à but "récréatif" ou "festif"). Et trouve qu'il est compliqué d'informer correctement les patients sur les risques (ici dépendance) sans les alarmer si l'on veut que le traitement soit suivi. Elle met en garde contre les praticiens (et autres) qui profitent de l' "effet de mode" autour des alternatives.

## L'analyse du spécialiste

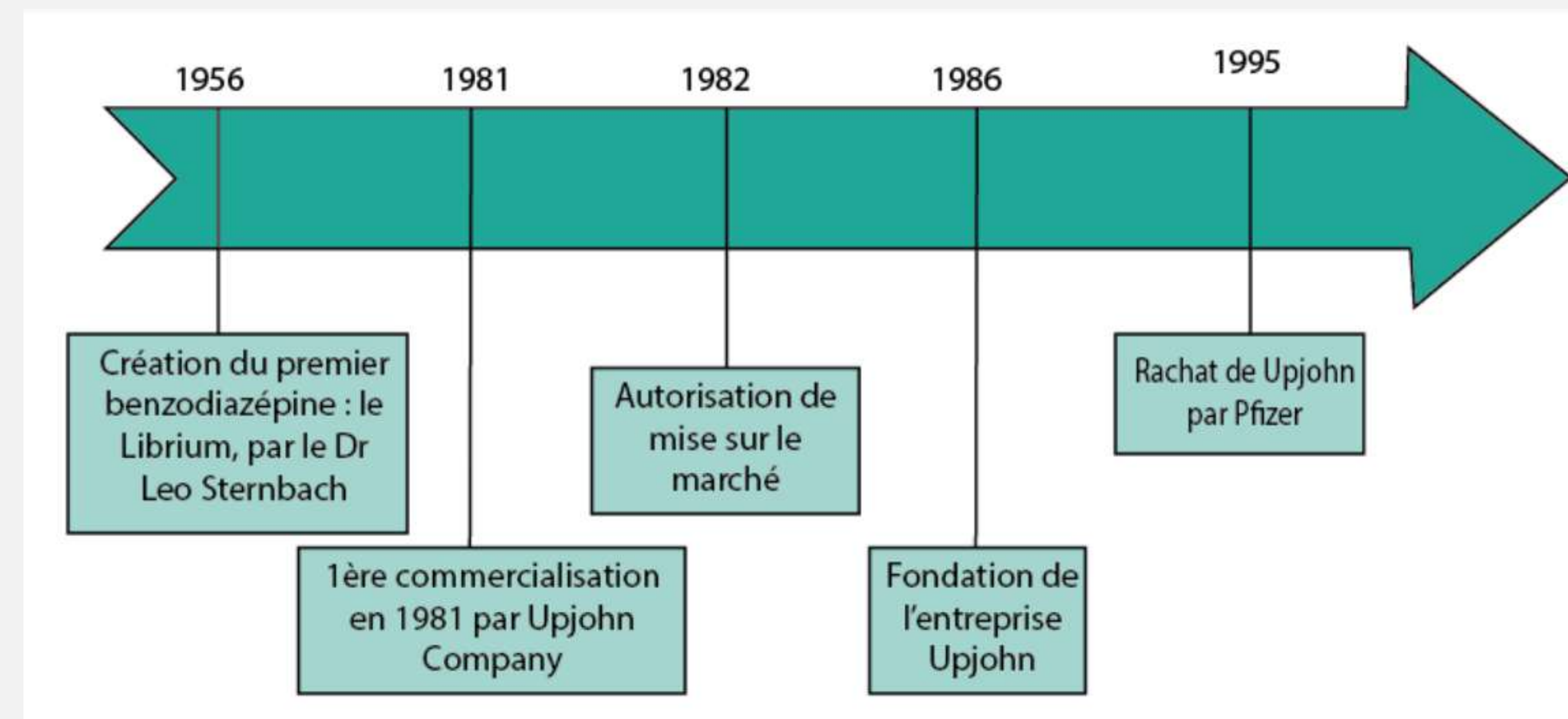
"Le DSM III a facilité la prescription d'anxiolytique en incluant des pathologies très fréquentes [...]. Le problème n'est pas comment le DSM III a été rédigé, mais comment il a été utilisé, [...] ses sous-parties sont rapidement devenues des cibles pour le marketing" Allen Frances, psychiatre, président du comité DSM IV.



## Conférence citoyenne

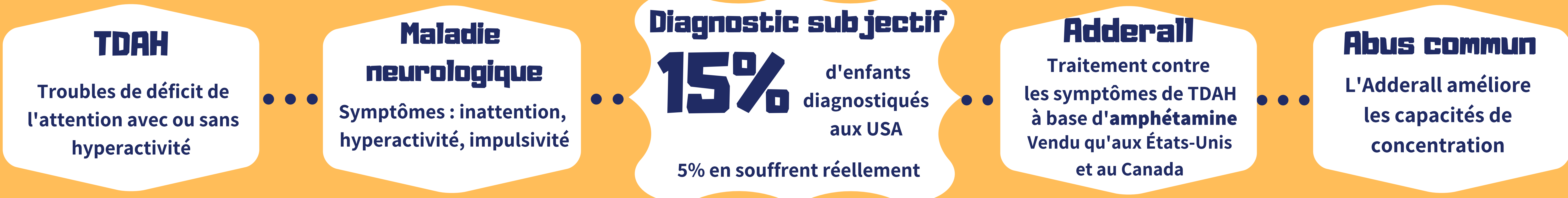
Des avis assez nuancés sont ressortis de cette conférence. Le Xanax est considéré comme une béquille mais plusieurs estiment qu'un traitement psychologique de fond est de mise. Des étudiants déplorent le manque d'accès aux consultations chez les psychiatres : il y en a trop peu au regard du nombre de patients : le Xanax s'impose comme une solution rapide de soulagement. Les chiffres parlent d'eux-mêmes : 82% des prescriptions de Xanax proviennent de généralistes. La question du rôle de la société se pose d'ailleurs : la société occidentale et industrialisée serait-elle anxiogène ? L'avenir économique incertain, le culte de la performance pourraient pousser des personnes vulnérables à se tourner vers un médicament assez efficace contre les crises d'angoisse. Dans le contexte d'une société de consommation, la position des médecins et des lobbys pharmaceutiques a aussi été l'objet de discussions. Ont-ils une vision biaisée de ce médicament, car incités par les entreprises pharmaceutiques à prescrire ? En somme, tout le monde s'accordait à pointer du doigt la surprescription de ce médicament et son potentiel addictif.

## Il était une fois le Xanax



# L'ADDERALL, UN CAS DE CONSCIENCE ?

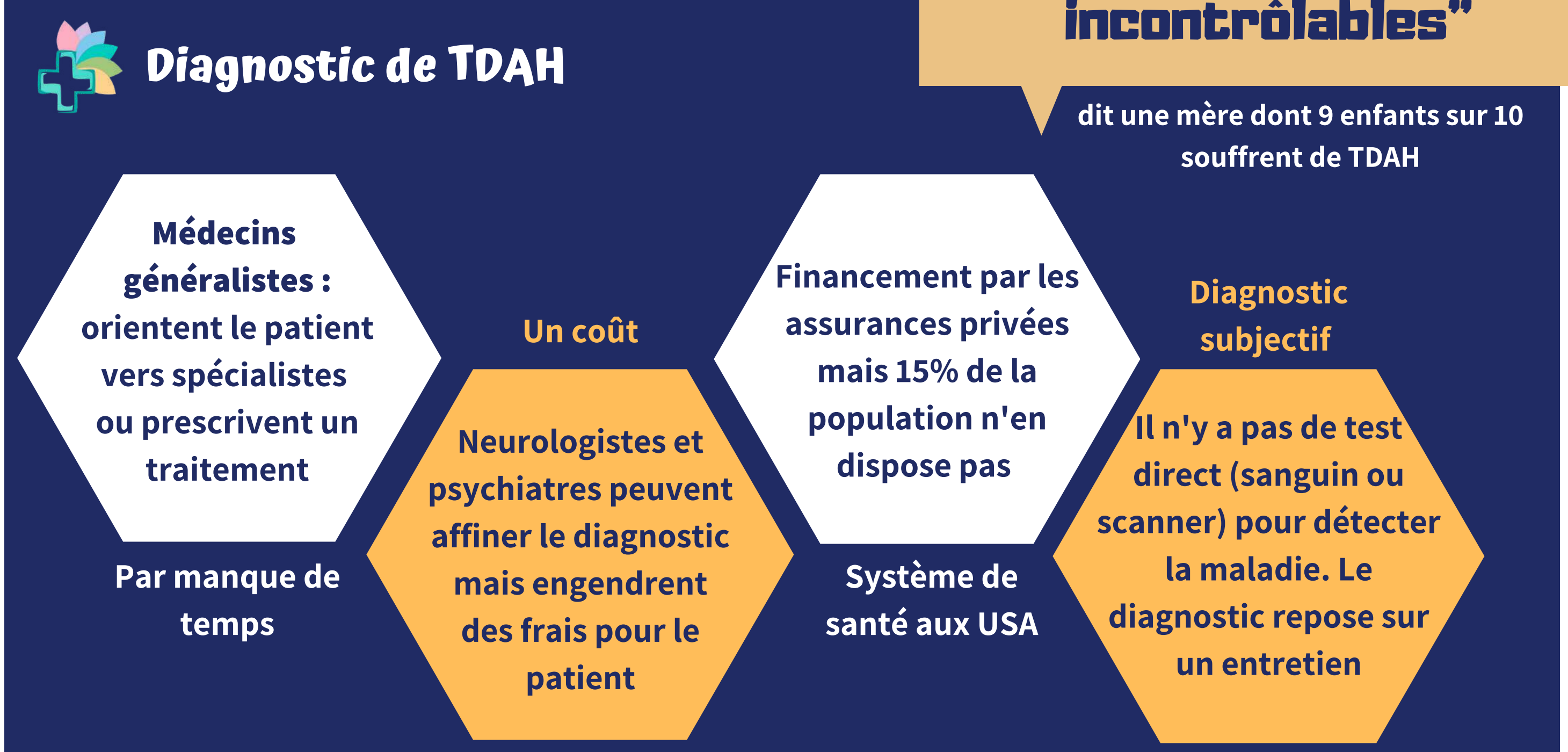
Tiu Aarnio, Thomas Huillet, Luka Matsuda, Cécile Raymond, Mathilde Ronze, Mélanie Sawaryn, Baptiste Sorin, Frances Warbrick



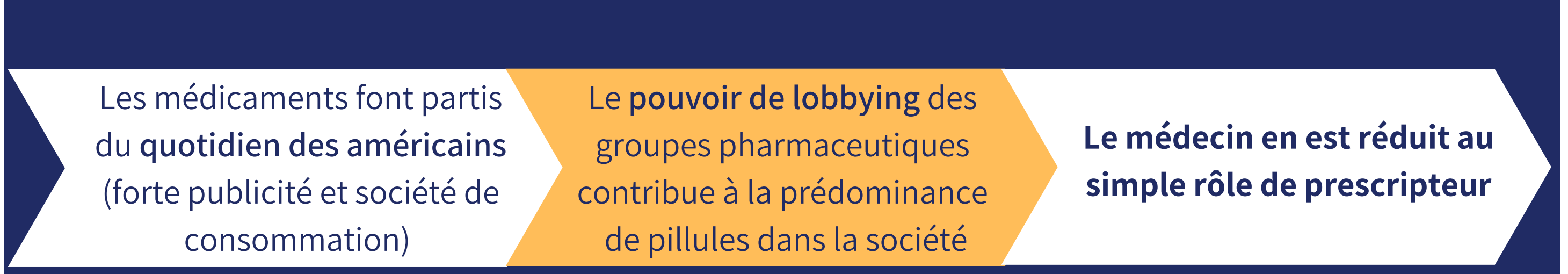
**En quoi le cas de l'Adderall remet-il en question la relation de confiance entre le médecin et sa patientèle ?**

**"Ils doivent prendre des médicaments car ils sont incontrôlables"**

## Domaine médical



## Système américain santé/politique



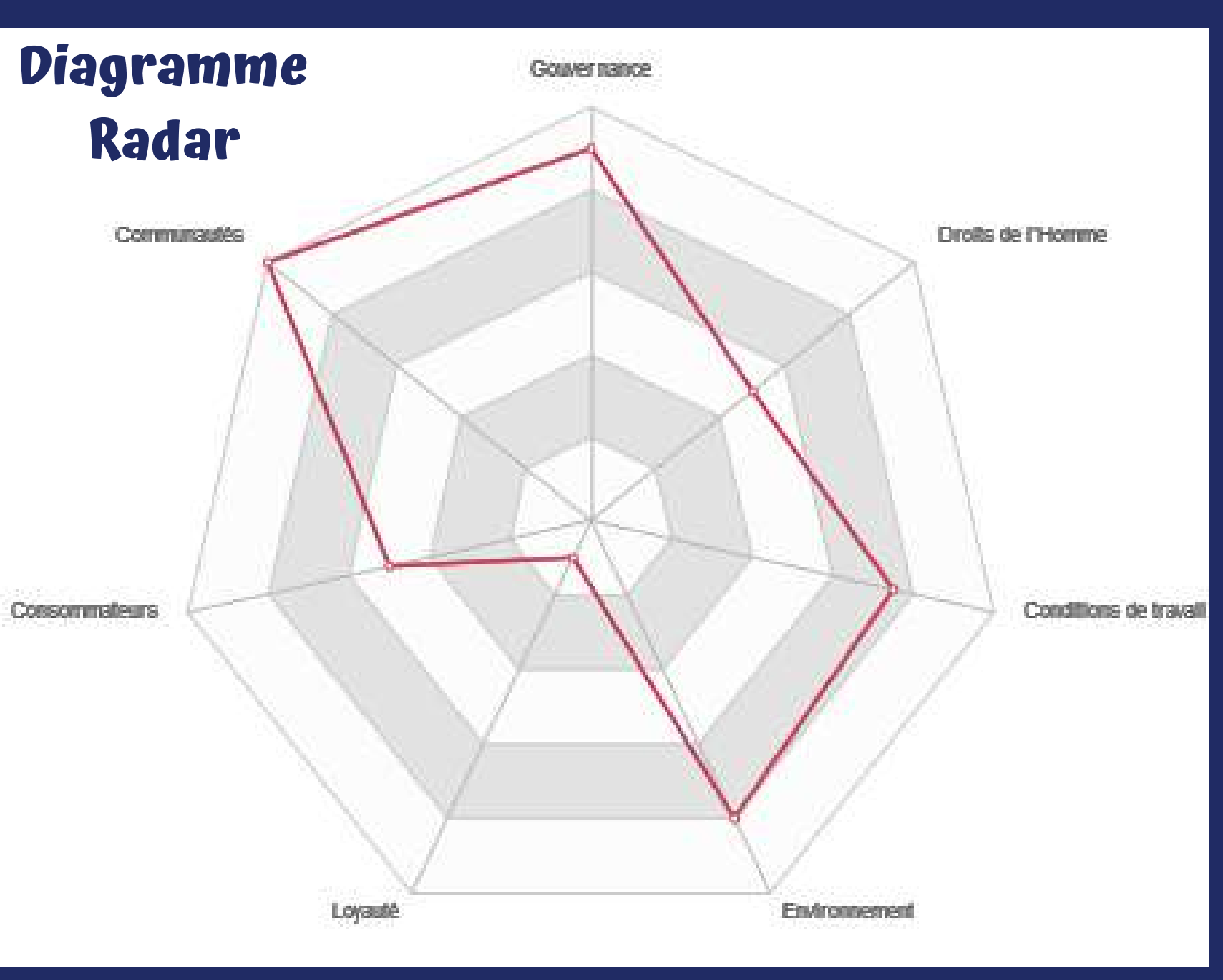
## Du côté éthique

**Gouvernance** : Shire domine le marché et a une bonne stratégie de marketing

**Droits de l'Homme** : Shire intègre bien ses employés mais ne met pas assez en avant les effets secondaires de ses médicaments

**Conditions de travail** : les sondages Indeed indiquent de bonnes conditions de travail

**Environnement** : des études révèlent un intérêt de l'entreprise en terme de bioéthique et des animaux.



Matrice	Bien être	Justice/Équité	Dignité
Enfants	Concentration, productivité Dépendance, effets secondaires	Prescription simple Prix importants	Dépendance au traitement Réinsertion sociale
Parents	Rassure Désresponsabilise	Prix importants	Manipulation, pas de remise en question
Shire	Revenus		Promotion exagérée d'un produit ayant des effets secondaires dont l'addiction
Médecins	Clientèle régulière	Pression des autres médecins, peur de la justice Diagnostic pour tous	Prescription abusive
Associations		Promouvoir l'accès réglementé	Veulent la liberté des patients
Enseignants	Élèves plus sages		Veulent aider Création d'un besoin, recherche de financement
Etat	Gain d'argent, emplois		

**Loyauté** : Shire impose une pression forte sur les médecins et les familles

**Consommateurs** : Fortement influencés par les campagnes publicitaires de Shire mais les patients ont un réel suivi

**Communauté** : Présence d'une bonne implémentation, pas de discrimination et de la parité

**"Il prend son comprimé le matin, cela le stabilise pour sa journée d'école. Le soir on sent bien que le comprimé n'agit plus."**

## TDAH dans le monde

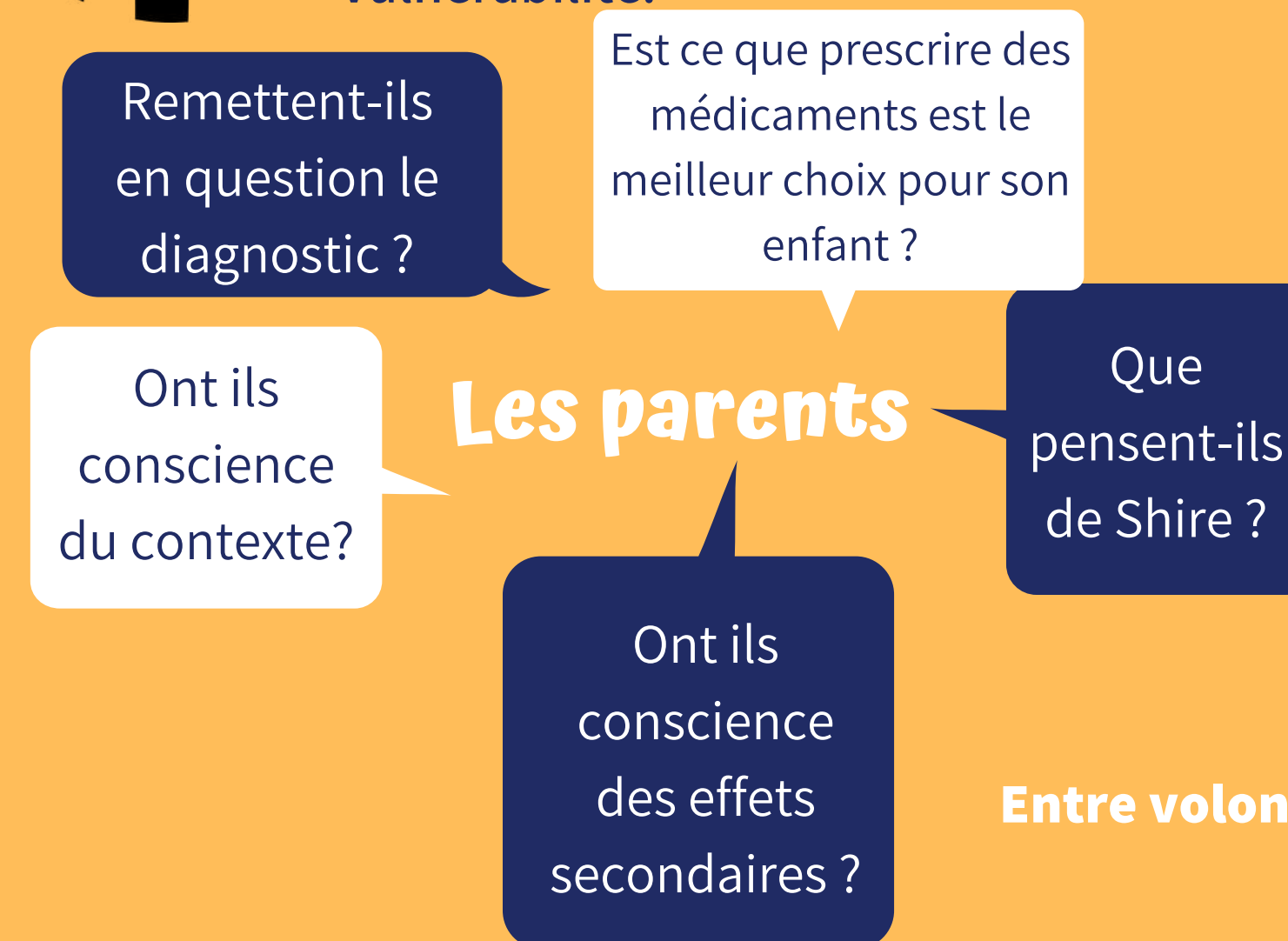
**7,2%** cas de TDAH chez les enfants de moins de 18 ans.

A part aux Etats-Unis où il est devenu un élément du quotidien, le TDAH est une maladie globalement peu étudiée et beaucoup ignorée. Son épidémiologie est donc très mal connue.

Le traitement pharmacologique est privilégié aux États-Unis tandis qu'en France, le traitement du TDAH est pluridisciplinaire : d'abord une aide thérapeutique puis une aide médicamenteuse s'il n'y a pas d'améliorations (chez l'enfant de plus de 6 ans).

## Les patients : vulnérabilité ou conscience ?

Face aux études médicales et campagnes publicitaires de masse, les familles des patients se retrouvent dans une position de vulnérabilité.



Le journaliste français Pierre Vican, s'interroge dans son ouvrage intitulé "Nos enfants cobayes de la psychiatrie", sur cette société qui médicalise les moindres défaillances psychologiques.

**Il met en avant que "les enfants dont la personnalité sera considérée comme "déviant" risquent d'être fichés pour le reste de leur vie en tant qu'individus potentiellement asociaux ou criminels"**

Les associations tels que HyperSupers TDAH en France s'interrogent sur la question de l'âge du diagnostic

**Entre volonté des parents du meilleur pour leurs enfants et les doutes concernant les dommages, aux États Unis, le choix tend vers une confiance totale dans les médecins.**

## L'implication du groupe pharmaceutique Shire :

**Dans le diagnostic**

Le diagnostic de TDAH se fait sur entretien, Shire a élaboré un questionnaire mis à disposition des médecins pour évaluer le TDAH et finance également un questionnaire d'autoévaluation en ligne.

**Conflit d'intérêt et lobbying - possible surdiagnostic?**

L'augmentation des cas de TDAH pourrait être expliqué par le surdiagnostic des patients.

- De nombreux conflits d'intérêt existent entre Shire et des spécialistes du TDAH. Le Pr Russell Barkley est critiqué pour avoir été intervenant et consultant pour de nombreuses firmes pharmaceutiques, dont Shire. C'est un chercheur expert du TDAH qui a publié des guidelines pour le diagnostic de la maladie.
- Shire finance des associations et des campagnes de "sensibilisation" au TDAH.
- Les critères de décision du diagnostic auraient évolué ces dernières résultant un élargissement la définition du TDAH. Les avis des experts autour de la question divergent. Cela pourrait correspondre à du surdiagnostic ou au contraire à une meilleure compréhension de la maladie.

**Toutes ces actions de Shire participeraient à faciliter le diagnostic de la maladie et les prescriptions de médicaments comme l'Adderall.**

## Publicités ciblées de banalisation de l'Adderall

- De nombreuses publications des instituts de Harvard sur le TDAH sont financés par Shire
- Exagération de l'importance du TDAH et de l'efficacité de l'Adderall
- Culpabilité des parents et des médecins face aux conséquences en absence de diagnostic et de traitement
- Shire s'appuie sur ces études pour leur marketing axé sur la simplicité de la vie retrouvée pour les patients sous Adderall

**ADDERALL XR... All-day symptom control in a single daily dose**

ADDERALL XR... Works fast for the start of the school day—with or without food. Offers all-day ADHD symptom control. Helps improve academic performance. Shares a 60-year legacy of safety and clinical experience.

ADDERALL XR was generally well tolerated in clinical studies. The most common side effects are decreased appetite, somnolence, difficulty falling asleep, and emotional lability. Talk to your doctor if you have a history of high blood pressure or any heart conditions, glaucoma, thyroid problems, emotional illness, or a known allergy to this type of medication. ADDERALL XR may not be right for you. If you are currently or have recently taken a type of antidepressant called a MAO inhibitor, you should not take ADDERALL XR. There is a potential for worsening of motion or verbal tic and Tourette's syndrome. Abuse of amphetamines may lead to dependence. Report any new psychological symptoms to your physician.

Please see brief summary of prescribing information on adjacent page. For more information, consult your physician.

Shire US Inc. ©2003 Shire US Inc., Kenilworth, NJ 07033 April 2003 ASD331 Shire

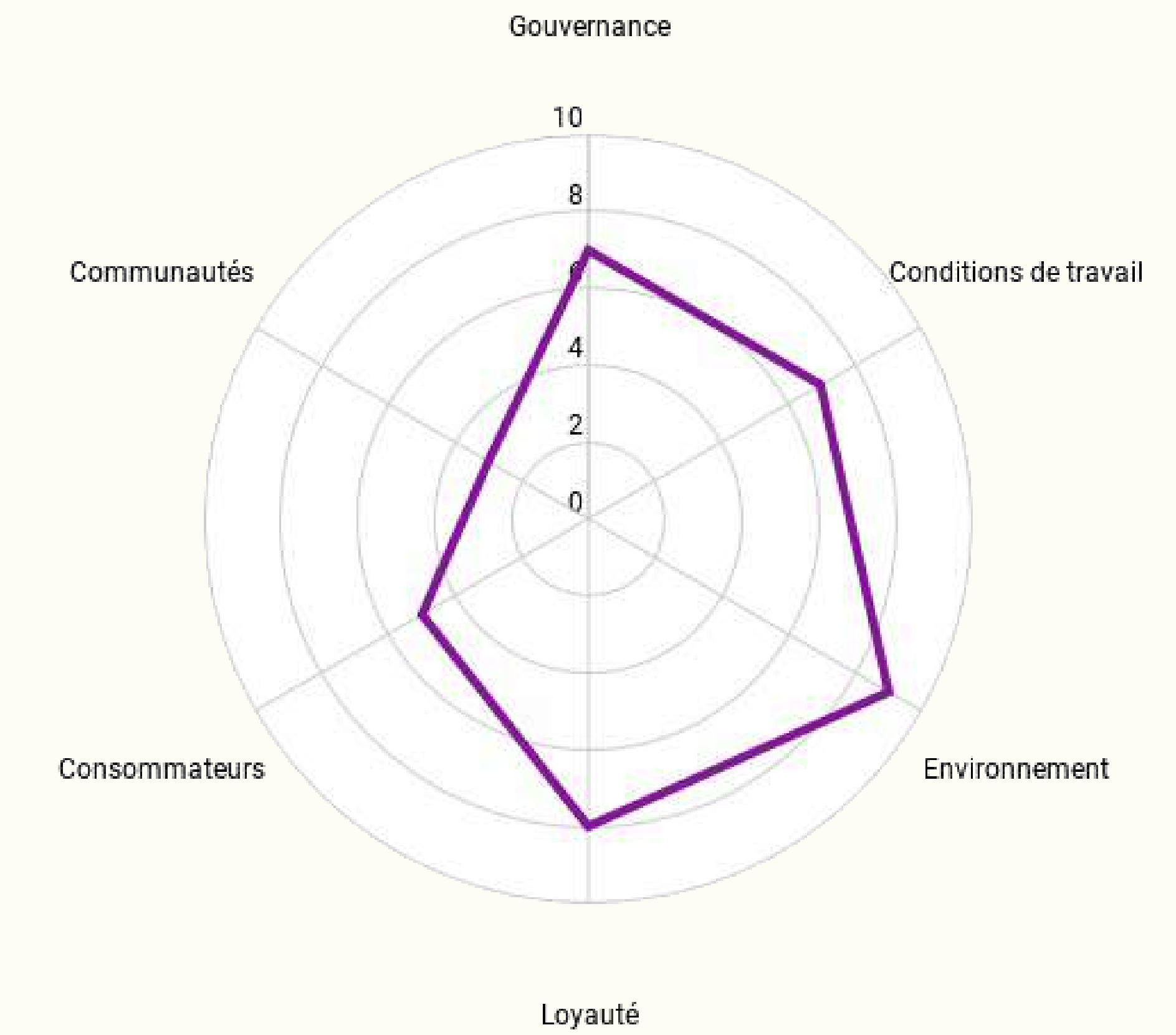
# Quelle est la place du malade dans son traitement et sa représentation du monde pharmaceutique : l'exemple du Levothyrox

Quand on nous dit qu'il y pas d'effet secondaire Mais qu'on les a réellement ressenti c'est humiliant.

- Elodie atteinte d'hyperthyroïdie

"La pharmacovigilance c'est assez absurde. C'est tellement important mais pas assez respecté!"

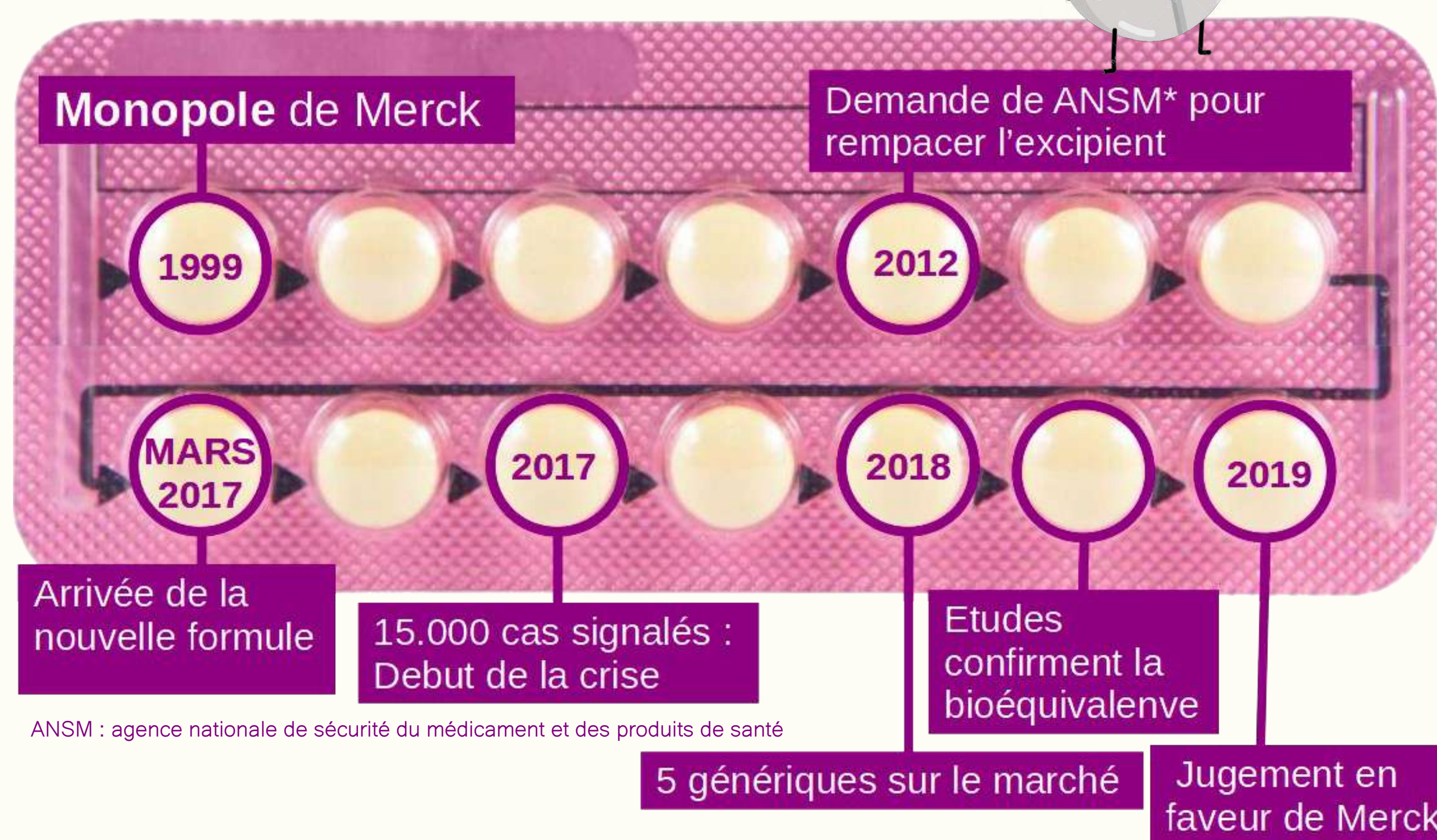
La nouvelle formule du Levothyrox a été mise sur le marché sans communication particulière et à l'insu des patients. Les effets qu'elle a provoqués et le silence de l'entreprise ont soulevé un mouvement d'indignation de ces derniers. Création d'associations, de groupes de patients sur les réseaux sociaux, expression sur les forums, publication d'articles, conférences, dépôts de plainte : tous les moyens sont bons pour faire remonter la parole des patients.



Graphique en radar de la RSE de Merck

Merck KGaA est une très grosse entreprise, qui possède des filiales dans plus de 60 pays. Il est néanmoins complexe de collecter des informations qui ne viennent pas directement de l'institution à propos de sa responsabilité sociale. On en retient globalement que Merck apparaît comme exemplaire en terme d'environnement et de loyauté envers ses salariés.

## L'affaire Levothyrox



Les gens ont paniqué et on a entendu dire n'importe quoi

- Elodie atteinte d'hyperthyroïdie

### Un chiffre minimisé

Moins de 1% des patients ont ressenti des effets secondaires.

Ce chiffre est largement sous-estimé de par le nombre de patients ayant ressenti des effets secondaires et qui n'ont pas averti les autorités.

"Je ne me sens pas du tout écoutée, entendue, comprise par mon médecin"

- Maxence

Une solution ? Une commission éthique composée de sociologues, médecins, représentants de patients, philosophes, juristes..



On est obligé de faire confiance même si en réalité on fait pas confiance - Natasha

Respect de	Bien-être	Dignité	Justice
L'entreprise	Pérennité de l'entreprise	Liberté d'action	Médicament pas cher malgré le quasi monopole
Les patients	Bonne santé, amélioration de la qualité de vie	Réel choix ou manipulation ?	Prix abordables et remboursement partiel voire total. Bonne disponibilité
L'Etat	Emplois, budget	Manque de liberté et dépendance à l'égard de la santé publique	Médicament jugé important par l'ANSM pour la santé

Matrice éthique

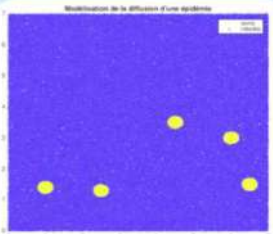
Thomas Loppinet, Margaux Maignan, Amandine Patouillard, Ophélie Rochet, Gabrielle Taillefer, Maxime Vincent

# En Biosciences, on modélise !

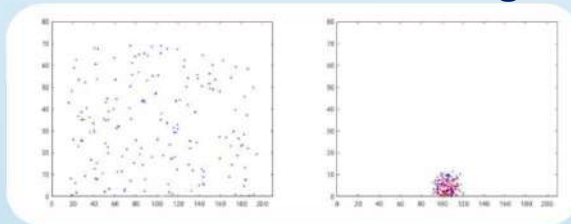
Et les domaines d'applications sont nombreux

## Dynamique des populations

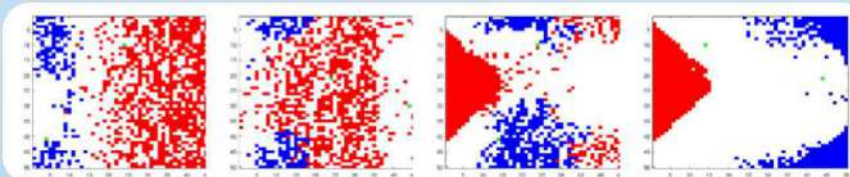
de la propagation d'épidémie...



... à l'évacuation d'une foule en danger

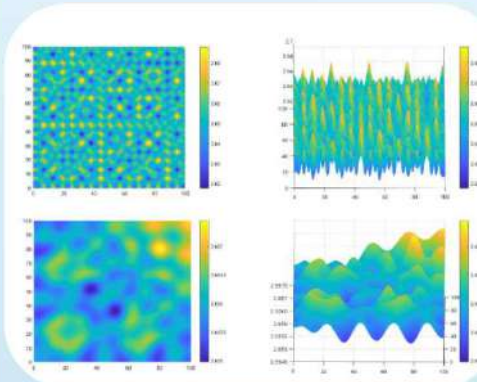


... en passant par la bataille finale de Game of Thrones

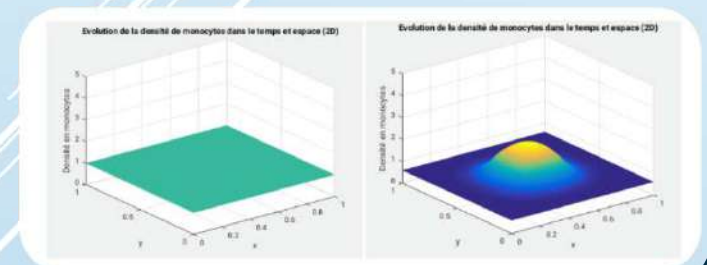


## Modélisation pour la santé

de la dynamique des protéines...



...à la formation d'une plaque d'athérome



Et même les sciences humaines !

Évolution d'une langue dans une communauté

