

DESCRIPTIF DU SUJET ET ARGUMENTAIRE DU DIRECTEUR DE THESE

Nom et prénom du directeur de thèse : LAUNAY David

Intitulé du sujet de thèse : *Rôle des Lymphocytes B dans la Physiopathologie de la Sclérodémie Systémique/ Role of B cells in the Pathophysiology of Systemic Sclerosis (B-SCLERO)*

Résumé du sujet de thèse

La sclérodémie systémique est le paradigme de maladie inflammatoire compliquée de fibrose extensive. Le système immunitaire y joue un rôle physiopathologique central. Parmi les acteurs du système immunitaire, les lymphocytes B semblent avoir un rôle important comme le suggère plusieurs données préliminaires et la présence d'autoanticorps. Les objectifs du projet B-SCLERO sont 1. de décrire les propriétés phénotypiques et fonctionnelles des lymphocytes B circulants et de leurs sous-populations chez des patients atteints de cette pathologie 2. d'évaluer dans un modèle expérimental de sclérodémie systémique, les anomalies phénotypiques et fonctionnelles des lymphocytes B de la peau. Des approches innovantes de type OMICs (protéomique et transcriptomique) permettront d'évaluer de manière intégrative l'impact des lymphocytes B sur les cellules responsables de la fibrogenèse aberrante, c'est à dire les fibroblastes. Ce projet permettra d'envisager des traitements ciblant les lymphocytes B dans cette pathologie, et de manière plus large dans les pathologies fibrosantes, responsables de 45% des décès dans le monde développé.

options in this disease.

While seemingly important, **the role of B cells in SSc is still not fully described nor understood**. Especially, the fine description of circulating B cell homeostasis and functions at the B cell subsets level is lacking in SSc. Indeed, B-cells are a heterogeneous population with different subsets distinguished by their phenotypes and cytokine production. Moreover, while B cells are altered in blood, little is known about the B cells infiltrating the skin in SSc. Studies have reported an increase of B-cells in skin and lungs of animal models of SSc and in humans (5) and a decrease after B- cell targeted therapies. The fine description and the understanding of the role of these skin B cells are lacking. Especially, their direct profibrotic role has never been studied.

The objectives of this project are to decipher the phenotypic and functional properties of peripheral blood total B-cells and B-cell subsets in a translational clinical study in patients with SSc (WP1) and to complete by thoroughly describing the B cell phenotypes and functional properties in the skin of an experimental model of SSc (WP2), using innovative and integrative transcriptomic and proteomic technologies. This project will pave the way to an optimized use of B cell targeted therapies in SSc. As a perspective, the understanding of the role of B-cells in the fibrosis observed in many fibrotic diseases (inflammatory bowel diseases, lung fibrosis...) and the role of B-cell targeted therapies in these diseases will benefit from this project.

2) L'état du sujet dans le laboratoire d'accueil

This project is grounded on preliminary results obtained in our lab.

1. We have built the **National Reference Center for Rare Autoimmune and Systemic Diseases (CERAINO)**, member of the European Reference Network ReCONNECT and the FHU IMMINEnt (www.fhu-imminent.org), with a well phenotyped population of patients with SSc (n>400) with annotated biological samples.

2. We have mastered **experimental models of systemic fibrosis** (HOCl and bleomycin) to recapitulate the human SSc (6)

3. Using this clinico-biological database and experimental models, **we have described blood B cell homeostasis alteration both in SSc and an experimental model of SSc** as well as the association between B cell activation markers and the severity of the disease (4)(6)(7). Especially, we showed that during the inflammatory and fibrotic phase of the experimental models of systemic fibrosis, the alteration of B cell homeostasis resembled the alterations observed in patients with SSc. Yet, while modifications in the distribution of peripheral blood B-cell subsets have been reported in human SSc by our team and others (4)(8), data are incomplete and sometimes contradictory, depending on several parameters: disease subsets of patients (limited or diffuse SSc), presence or not of an immunosuppressive treatment as well as the way to stimulate B cells. **No "in deep" approaches using integrative technologies are available to better describe the phenotypes, function and metabolic properties of total B cells and B cells subsets in SSc.**

In addition, circulating and tissue B cell – fibroblast interactions remain widely unexplored. Only one study using normal B cells and fibroblasts from SSc patients suggested that circulating normal B cells could modify the functional program of fibroblasts, increasing their expression of genes and proteins implicated in fibrosis (9)

4. **In preliminary experiments, we showed that B cells could induce a profibrotic and proinflammatory profile** (depending on their activation status) of fibroblasts in experimental model of fibrosis (Fig 5. Preliminary data from our team in HOCl mice). We also demonstrated that the skin of these HOCl mice were infiltrated by B cells (Fig 6. from Sanges et al. (6)).

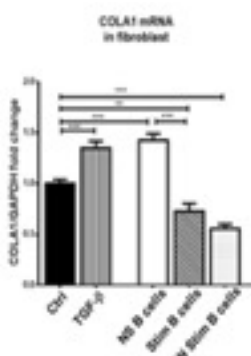
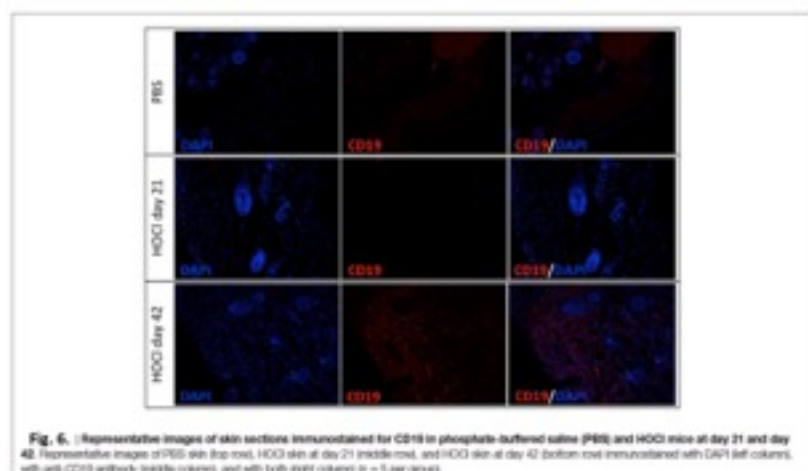


Fig. 5. Effect on coculture of B cells (NS : non stimulated; Stim : stimulated) or supernatant (SN) with fibroblasts



Using both conventional techniques (qRT-PCR, cytometry, ELISA) and a “without a priori” proteomic approach, **we also showed that resting and activated human B cells are able to modify the functional program of a normal dermal fibroblasts in coculture** (fig 7). Especially, we observed that TNF-alpha/beta produced by activated human B cells induce an inflammatory profile in normal dermal fibroblasts (fig 8). However, our preliminary data did not show any difference between B cells from healthy subjects and from SSc patients when we used fibroblasts from healthy subjects in coculture.

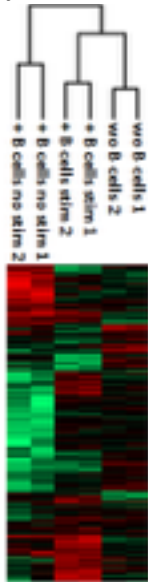


Fig. 7. Proteomic analysis of normal dermal fibroblasts cultured with or without stimulated (stim) or non stimulated (no stim) B cells

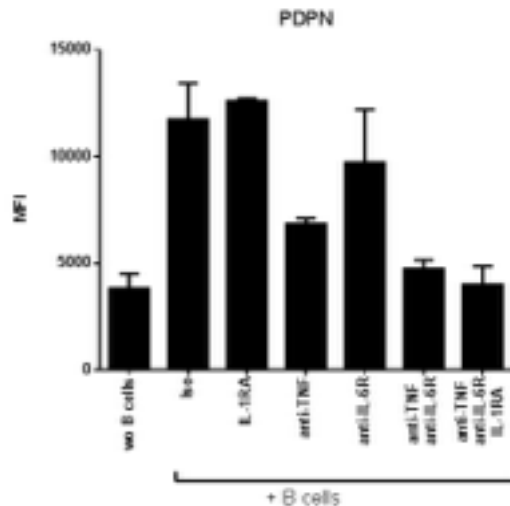


Fig. 8. Podoplanin (PDPN) expression by normal dermal fibroblasts cultured with stimulated B cells in presence of different cytokine-blocking molecules or corresponding isotype controls. Podoplanin overexpression is one of the markers of inflammatory profile. MFI: mean fluorescence intensity, wo: without, Isc: isotype controls, anti-TNF: anti-TNF- α/β antibodies.

3) Les objectifs visés, les résultats escomptés

Our original and innovative research approach focus on the role of both circulating and skin-B cells in the pathophysiology of SSc. We will use innovative omics tools to thoroughly assess their characteristics and functions. The use of transcriptomic and proteomic combined approaches will allow us to integrate multi-level data and to go further in metabolic pathways analysis with tools such as Ingenuity Pathway Analysis. The analysis at the subset level of B cells as well as the analysis of skin B cells are the most original part of our project. We anticipate to find alterations in B cells homeostasis and function, both in circulating and skin compartments. We also anticipate to find a direct profibrotic and proinflammatory role of B cells on fibroblasts. This project will thus pave the way to better understand the role of B cells in the fibrosis observed in IMIDs, taking SSc as a model. Fibrosis is a common complication observed in many IMIDs, with a high morbidity and mortality but no available curative treatment. Precisely defining the profibrotic role of B cells will open the field of innovative therapeutic approaches in the broad field of fibrotic diseases.

4) Le programme de travail avec les livrables et l'échéancier prévisionnel

WP1: Phenotype, functional and metabolic properties of peripheral B-cells in SSc patients.

The scientific questions in this WP are (i) What are the homeostasis and functional perturbations of B-cells in a well phenotyped population of SSc patients? (ii) What are the signaling pathways associated with or governing B-cells abnormalities in SSc?

Task 1. Phenotypic and functional changes of peripheral B cells

In a translational clinical approach, we aim to decipher phenotypic and functional changes in blood B-cell subsets collected in a cohort of recent, treatment-naïve and well-phenotyped SSc patients (10 with a limited SSc; 10 with a diffuse SSc) and 10 paired healthy controls (HC), using both cytometry and high performance transcriptomic and proteomic approaches. Analysis will be conducted on total and B-cell subsets (transitional, mature naïve, marginal zone, switched memory, CD21lo-CD38loB-cells) in a resting and activated states using 2 different stimulation ways, implicating BCR, TLR9 and CD40 costimulation molecule resulting in the analysis of 540 samples by transcriptomic.

We will use microarrays instead of RNA-seq for the transcriptomic studies in order to limit costs. Transcriptomic approaches will be performed in the "Plateau de génomique fonctionnelle et structurale – Université de Lille" (<http://www.ircl.org/genomique-figeac/>). Secretomes will be analyzed using proteomic (n=90 samples). Proteomic will be performed in the MSAP platform (<http://msap.univ-lille1.fr/>) by LC-MS/MS with ultra high performance nanoliquid chromatography (nanoUPLC, U3000 RSLC Thermo Scientific) and timsTOF Pro high-resolution next generation mass spectrometer (Bruker Daltonics) with a nano-electrospray source, "tims" meaning Trapped Ion Mobility Spectrometry which allows a separation in the gas phase by ion mobility fast enough, compatible with the width of a peak in nanoUPLC by using the Parallel Accumulation Serial Fragmentation" (PASEF). This new dimension affords an increase by a factor higher than 2 of the number of peptides sequenced by MS/MS and of the dynamic range by an order of magnitude compared to the previous generation of mass spectrometers allowing to double the number of less abundant proteins which are identified. Omics of B cells have been shown to be potent tools to analyse B cells characteristics and functions.

Task 2. Impact of coculture between B cells and fibroblasts

We also aim to evaluate the impact of total blood B cells on the phenotype and functions of fibroblasts from SSc patients. Resting and activated B cells (task 1) from HC (n= 10) and SSc patients (10 with a limited SSc; 10 with a diffuse SSc) will be cocultured with dermal fibroblasts from SSc patients. Impact on fibroblast functional program will be assessed using classical techniques (qRT-PCR, cytometry, ELISA) and omic approaches (transcriptomic and proteomic) as described in task 1.

Expected results: We expect to observe modifications in phenotypes, functional and metabolic properties in resting or activated total B cells and subsets of patients with SSc compared to healthy subjects. Concerning coculture approaches, our aims are (1) to identify modifications in terms of production of extracellular matrix and activation of fibroblasts from SSc patients when cocultured with resting and activated B cells (2) to compare functional modifications of fibroblasts induced by SSc B cells to those induced by HC B cells (3) to decipher the molecular mechanisms implicated in these modifications.

For task 1 and 2, comparison between limited and diffuse SSc will be performed. Results of omics will be validated for the most pertinent genes and/or proteins and/or pathways by complementary approaches (e.g. western blot...).

WP2. Origin, kinetics analysis and functional properties of skin B-cells in an experimental model of SSc.

Studies have reported an increase of B-cells and homing chemokines in skin and lungs of animal models of SSc and in humans. Using a global and "without *a priori*" approach, Schiller et al. have recently identified a specific B cell signature in lung and skin of patients with fibrotic conditions including localized scleroderma, which was associated with a more severe disease (10). Yet, the origins and exact functions of tissue (especially skin)-B cells remain not fully understood in SSc. In addition, tissue B-cell – fibroblast interactions remain unexplored. ***The scientific questions in this WP are (i) When and how are B-cells recruited in the skin? (ii) Are B-cell subset distribution similar in the skin and in the peripheral blood? (iii) What are the activation status, functional properties of skin B-cells in terms of cytokine production and induction of a profibrotic profile in fibroblasts.***

For evident ethical reasons and feasibility, sequential skin sampling is not possible in human. In a validated experimental model of SSc (HOCl model), we recently showed that the alterations of splenic B cell homeostasis were similar to the alterations of circulating B cell homeostasis observed in SSc in humans (**Sanges et al**). In this WP2, we will follow this work plan :

Task 1. characterization of the kinetics of recruitment of skin total B-cells and subsets and their functional properties in situ.

Skin samples will be collected at different times in HOCl and control mice (days 7, 14, 21, 28, 35, 42, n=5 per time).

- a. Presence of a B cell signature and homing chemokines in the skin will be assessed by transcriptomic and proteomic approaches on skin mouse samples
- b. B-cell numbers in the skin (B220 and CD138 staining), and their cytokine production (IL-6 and IL-10 immunostaining) will be assessed by an immunohistochemical approach at these different times
- c. At D21, which we showed to reflect the inflammatory early state observed in SSc, and D42, (reflecting a more fibrotic state as shown in (6), we will sort B-cells and phenotype their subsets. About 4×10^5 B cells/ cm^3 are awaited (Matsushita et al.). After purification, skin B-cell properties will be analyzed in different conditions: resting and activation conditions (BCR + CD40L and TLR9 and CD40L stimulation respectively) using cytometry, transcriptomic and proteomic approaches (n=60 analysis). Data will be correlated to tissue disease scoring (architectural abnormalities, cell infiltration, collagen deposition (red picrosirius staining, hydroxyproline production), and classical qPCR approaches quantifying the fibrosis process (as we used in (6).

d. Sorted resting and activated skin B-cells will also be cocultured with 3T3 fibroblasts (ATCC, CCL163). Impact on fibroblast functional program will be assessed using transcriptomic and proteomic approaches (n=60 analysis). The quality of extracellular matrix production will also be evaluated.

Expected results: This approach will define the origins, kinetics, phenotypes and functional properties of skin B-cells. Using integrative technologies, it will thoroughly describe the impact of B cell coculture on the fibroblast biology in terms of both production of extracellular matrix and activation. Results of Omics will be validated on the most pertinent genes and/or proteins and/or pathways by complementary approaches (e.g. western blot...).

5) Les collaborations prévues (*préciser le cadre, la nature des collaborations, l'ancrage national, international, la transdisciplinarité éventuellement*)

Around the doctorant, this project will gather medical doctors, immunologists, MS and genomic analysts, and bioinformaticians and relies on 5 teams' expertise respectively in the analysis of the role immune system in fibrosis (Team 1. Launay where the doctorant will work in LIRIC U995), SSc patients recruitment and management (Team 2. Hachulla), proteomic (Team 3. Rolando), transcriptomic (Team 4. Figeac) and bioinformatics/biostatistics to analyse omics (Team 5. Marot).

The Lille Inflammation Research International Center (LIRIC, INSERM U995, research organisation) has a strong expertise in IMIDs. LIRIC is a multigroup research unit that seeks to (i) characterize the pathophysiology of chronic inflammatory diseases, especially the role of the immune system in the fibrosis observed in IMIDs, and thus (ii) identify innovative biomarkers and develop novel therapeutic strategies. **Clinical recruitment** (CERAINO, FHU Imminent): For SSc patients the collection of biological samples (CNIL declared collection n° DC 2008 642, CPP Nord Ouest IV N° IDRCB: 2014 A00248 39) was initiated several years ago, benefiting from the dynamic of recruitment of the National Reference Center for Rare Autoimmune Diseases ("Centre de Référence National pour les Maladies Auto-Immunes Rares", CERAINO; E Hachulla, V. Sobanski) and the Federative University Hospital FHU Project "IMMune-Mediated INflammatory diseases aNd Targeted Therapies (IMMINeNT)" directed by Professors E. Hachulla and D. Launay. CERAINO centralizes the management of the majority of patients suffering from SSc in the Haut-de-France region. **High Technology and bioanalysis expertise** : Functional Genomics Platform: Martin Figeac is senior engineer specialized in high throughput genomics and computer science. He is the manager of the functional genomics platform "Plateau de génomique fonctionnelle et structurale" of Lille University and in charge of the Next-Generation Sequencing bioinformatic team. The functional genomics platform is focused on high throughput sequencing and micro-arrays for translational research and technological transfer from research to care. His specialty is about management of high throughput molecular biology and bioinformatics analysis of DNA and RNA for differential expression, markers discovery and cohort descriptive analysis. Proteomic platform MSAP: Christian ROLANDO is an expert in analytical chemistry and more particularly in mass spectrometry. He has created the Proteomics platform of the University of Lille. This proteomics platform has a long record of participation in research projects which require state-of-the-art proteomics. He participated and participates in several French, European or international projects. The TopOmics platform is a service part of the Unit for Service and Research USR 3290 CNRS / University of Lille "Miniaturization for Synthesis, Analysis & Proteomics" created in 2000 as the Proteomics platform of the Lille Genopole. The platform is since then labeled by the French national network of platforms in biology RIO and now IBIISA (Infrastructure in Health, Biology and Agronomy). TopOmics is also a site of the national infrastructure FT-ICR MS at high field and coordinates the European infrastructure EU_FT-ICR_MS funded by Horizon 2020. The platform develops cutting-edge technologies on sample preparation (in-gel/off-gel separation), targeted and non-targeted quantitative proteomics or absolute quantification. It aims at affording a state-of-the-art proteomics facility to academic laboratories from Lille, both in biology, medicine, plant science, environment, archaeology and to start-up and SMEs located nearby. The platform can cope with biological samples of different natures (animals, plants, yeast, algae and human) whatever their type: (1) biological fluids (blood, serum, plasma) or (2) tissues (brain, kidney, muscle...). It is also able to handle proteomics on cohort. It has state-of-the-art equipment, particularly mass spectrometers, data servers and proteomics software (total approximate value 2.5 million euros). The platform is staffed with 4 engineers covering all the proteomics field (sample preparation, mass spectrometry, data mining, bioinformatics). Bilille: Guillemette Marot is the co-head of the Lille bioinformatics core facility (Univ. Lille, CNRS, Inserm, Inria, Institut Pasteur de Lille, CHU Lille). The platform hosts 8 full-time engineers and has a strong expertise in high throughput sequencing data analysis and omics data analysis: algorithms, biostatistics, database, software and pipeline development. Bilille is a member of two french infrastructures labeled "Investissement d'Avenir": IFB (French Institute for Bioinformatics) and France Génomique. During the past two years, Bilille has shared supervision of engineers with both the functional genomics platform and the proteomic platform MSAP. As an assistant professor in biostatistics at the Lille Faculty of Medicine, Guillemette Marot also belongs to EA2694 (Univ. Lille, CHRU) and Inria MODAL project-

team. Bilille engineers thus benefit both from the expertise of statisticians excellent in statistical/machine learning from Inria and biostatisticians used to work with clinicians at the Faculty of Medicine of Lille.

6) Une liste de 10 publications maximum portant directement sur le sujet en soulignant celles du laboratoire

1. Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med.* 2012 Jul 6;18(7):1028–40.
2. Hachulla E, Launay D. Diagnosis and Classification of Systemic Sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;40:78–83.
3. Sanges S, Guerrier T, Launay D, Lefèvre G, Labalette M, Forestier A, et al. Role of B cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Rev Med Interne.* 2017;38:113–24.
4. Forestier A, Guerrier T, Jouvray M, Giovannelli J, Lefèvre G, Sobanski V, et al. Altered B lymphocyte homeostasis and functions in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2018
5. Bosello S, Angelucci C, Lama G, Alivernini S, Proietti G, Toluoso B, et al. Characterization of inflammatory cell infiltrate of scleroderma skin: B cells and skin score progression. *Arthritis Res Ther.* 2018 Apr 18;20(1):75.
6. Sanges S, Jendoubi M, Kaviani N, Hauspie C, Specca S, Crave JC, et al. B Cell Homeostasis and Functional Properties Are Altered in an Hypochlorous Acid-Induced Murine Model of Systemic Sclerosis. *Front Immunol.* 2017;8:53
7. Lanteri A, Sobanski V, Langlois C, Lefevre G, Hauspie C, Sanges S, et al. Serum free light chains of immunoglobulins as biomarkers for systemic sclerosis characteristics, activity and severity. *Autoimmun Rev.* 2014;13:974–80.
8. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum.* 2004 Jun;50(6):1918–27.
9. Francois A, Chatelus E, Wachsmann D, Sibilia J, Bahram S, Alsaleh G, et al. B lymphocytes and B-cell activating factor promote collagen and profibrotic markers expression by dermal fibroblasts in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2013 Oct 28;15(5):R168.
10. Schiller HB, Mayr CH, Leuschner G, Strunz M, Staab-Weijnitz C, Preisendorfer S, et al. Deep Proteome Profiling Reveals Common Prevalence of MZB1-Positive Plasma B Cells in Human Lung and Skin Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Nov 15;196(10):1298–310.

ARGUMENTAIRE DU DIRECTEUR DE THESE

Le projet B-SCLERO, visant à évaluer le rôle des lymphocytes B dans la physiopathologie de la sclérodémie systémique, est porté par une équipe labellisée l'Université de Lille et l'INSERM, répondant ainsi à l'un des critères de priorisation de la région.

Ce projet s'intègre au programme scientifique de la future nouvelle équipe INFINITE qui sera labellisée le 1er janvier 2020, après l'évaluation HCERES, résultant de la fusion des équipes composant actuellement le LIRIC, ainsi que de l'arrivée de nouveaux chercheurs. Au sein d'INFINITE, le thème prioritaire sera "Les maladies inflammatoires, de leur origine à leur conséquence". Ce projet B-SCLERO s'intègre parfaitement dans le cadre du WP3 du projet. Il contribuera, dès 2020, à la réalisation du programme scientifique de cette nouvelle équipe. D'autre part, ce projet met en collaboration plusieurs équipes, à la fois de l'Université, de l'INSERM, mais également du CNRS (plateforme MSAP). Tous ces éléments contribuent à la structuration de la recherche en région.

Ce projet s'intègre ainsi dans la recherche sur les maladies inflammatoires qui sont clairement un des axes stratégiques prioritaires de la recherche en santé à la fois de l'Université de Lille, mais également du CHU de Lille. Ceci est d'ailleurs matérialisé par la labellisation d'un FHU Inflammation (FHU IMMINEnt : www.fhu-imminent.org/).

Le projet B-SCLERO fait l'objet d'une demande de financement ANR et pourrait donc être ainsi valorisé dans ce cadre national. D'autre part, ce projet fait également partie de l'axe de recherche, déposé cette année dans le cadre de l'appel d'offre RHU4, visant à découvrir de nouvelles thérapeutiques et de nouveaux bio-marqueurs dans la sclérodémie systémique. Ce projet pourrait donc être valorisé par ces appels d'offres compétitifs.

En termes de valorisation, la sclérodémie systémique fait actuellement partie, en termes de recherche thérapeutique, des 7 marchés mondiaux les plus importants (317 Millions de dollars). L'incidence de la maladie est estimée entre 24 et 32 par millions d'habitants et par an, ce qui fait environ 25 000 nouveaux cas en Europe et aux Etats-Unis. Tout projet sur la sclérodémie systémique est susceptible de générer à la fois des données en termes de traitement et de bio-marqueur qui seront potentiellement valorisables sur un marché qui est important. C'est d'ailleurs l'un des objectifs du RHU qui a été déposé. La région dispose de l'environnement industriel pour pouvoir porter des projets de valorisation concernant cette pathologie. La SATT Nord-de-France accompagne d'ailleurs un projet de biomarqueurs dans cette pathologie (projet SCLERO-PROT: <https://pole-nsl.org/2018/11/15/chu-de-lille-distingue-recherche-maladies-rares/>) L'autre élément fondamental est que la sclérodémie systémique est une maladie paradigmatique des maladies fibrosantes et vasculaires, ce qui explique d'ailleurs l'importance de ce marché.

Toute avancée dans la sclérodémie systémique est potentiellement un point positif et peut bénéficier aux autres maladies inflammatoires fibrosantes et vasculaires, telles que les maladies compliquées d'hypertension pulmonaire et de fibrose.

Le projet contribue également au SRI-SI, notamment sur le volet santé et alimentation (DAS-2) et la prise en charge personnalisée du patient dans le but d'améliorer la prévention, le diagnostic et le traitement de pathologie ciblée. Il participe également aux enjeux de développement des outils diagnostiques et thérapeutiques et développement de nouveaux médicaments. Au niveau de l'ISITE, ce projet rentre dans le cadre du Hub Santé de précision.

Fait à LILLE, le 07/01/2019 Pr David LAUNAY



AVIS DU DIRECTEUR DE L'ECOLE DOCTORALE

sur les conditions d'encadrement des sujets de thèse

Ecole(s) doctorale(s) de rattachement :

- SESAM - Sciences Economiques et Sociales, de l'Aménagement et du Management (ED73)
- SHS - Sciences de l'Homme et de la Société (ED473)
- SJPG - Sciences Juridiques, Politiques et de Gestion (ED74)
- SMRE - Sciences de la Matière, du Rayonnement et de l'Environnement (ED104)
- SPI - Sciences Pour l'Ingénieur (ED72)
- BSL – Biologie Santé Lille (ED446)
- ED STS –Sciences, Technologie, Santé (ED 585)
- ED SHS Sciences humaines et sociales (ED 586)
- ED SPI –Sciences Pour l'Ingénieur (ED de l'Université de Technologie de Compiègne)
- ED SMI – Sciences des Métiers de l'Ingénieur (ED 432 ENSAM)

Etablissement demandeur	Prénom, Nom du Directeur de thèse	Titre du sujet de thèse	Laboratoire	Date d'obtention de l'HDR	Nombre de thèse(s) encadrée(s)	Avis de l'Ecole Doctorale

Fait à....., le.....

Prénom, Nom

Titre

Signature

ATTESTATION DU DIRECTEUR DE LABORATOIRE

Nom du directeur de thèse : Pr David LAUNAY

Intitulé du sujet de thèse : *Rôle des Lymphocytes B dans la Physiopathologie de la Sclérodémie Systémique/ Role of B cells in the pathophysiology of systemic sclerosis (B-SCLERO)*

Je, soussigné Pierre Desreumaux directeur du laboratoire d'accueil LIRIC U995

certifie l'exactitude des renseignements fournis précédemment et atteste avoir pris connaissance des éléments de cadrage de **l'appel à projets Allocations de recherche**.

J'ai bien noté :

- Que le candidat proposé devra s'inscrire dans une école doctorale et satisfaire toutes les obligations de ladite école en matière de sélection de la candidature,
- Que le candidat prendra l'engagement de soutenir une thèse et d'effectuer les travaux, à plein temps, qui lui seront confiés par son Directeur de thèse,
- Que toute autre activité salariée ne sera autorisée que dans les limites posées par le décret du 2016-1173 du 29 août 2016 modifiant le décret 2009-464 du 23 avril 2009 qui définit le cadre d'exercice du contrat doctoral et que celle-ci ne sera pas prise en charge financièrement par la Région,
- Que la Région ne prend en aucune manière l'engagement d'assurer au candidat doctorant une embauche à la fin de sa thèse.

Fait à Lille le,

Pr Pierre DESREUMAUX,

Signature

ATTESTATION DE L'ETABLISSEMENT D'INSCRIPTION

acceptant le principe de l'inscription en thèse du candidat qui aura été sélectionné

Nom du directeur de thèse : Pr David LAUNAY

Intitulé du sujet de thèse : *Rôle des Lymphocytes B dans la Physiopathologie de la Sclérodemie Systémique/ Role of B cells in the pathophysiology of systemic sclerosis (B-SCLERO)*

Je, soussigné....., Titre,....., atteste par la présente, accepter le principe de l'inscription en thèse du candidat qui aura été sélectionné.

Fait à, le

Prénom, Nom du représentant légal de l'établissement d'inscription

Titre

Signature

L'accord doit être donné définitivement avant le vendredi 14 juin 2019, pour permettre la décision de la Région et le recrutement d'un candidat doctorant.

Madame Charlotte PEYTAVIT

Direction Recherche, Enseignement Supérieur et
Formations Sanitaires et Sociales
Conseil Régional Hauts-de-France
Hôtel de Région
151, Bd Hoover
59555 - LILLE cedex

ACCORD DE GESTION

Madame la Directrice,

Je soussigné(e), représentant(e) légal(e) (*nom et prénom à préciser*), atteste de l'accord de notre Etablissement (*nom et statut juridique de l'entité à préciser*) pour la gestion de xxx contrats de travail repris dans le tableau ci-joint. Les contrats de travail seront des contrats doctoraux basés sur une rémunération brute mensuelle par salarié de (montant) couvrant une période de 3 ans. Leur gestion s'étend *du (date de début de gestion à préciser)* au *(date de fin de gestion à préciser)* et sera élaborée dès la sélection des candidat par les Ecoles doctorales précisées ci-après.

J'ai, par ailleurs, bien noté les conditions de financement et d'attribution financière de la Région telles que mentionnées dans l'annexe ci-jointe.

Etablissement gestionnaire : NOM :

Statut juridique :

Nom et qualité du représentant légal :

Adresse :

Téléphone :

Mail :

Conditions de rémunération par allocataire :

Montant de la rémunération brute mensuelle du candidat : €

Taux de charges patronales :% (voir ANNEXE)

Plafond 1 – 35,27%

Plafond 2 – 36,97%

Plafond 3 – 40,97%

Plafond 4 – 49,47%

Durée envisagée de la gestion du contrat : du..... au.....

Coût total estimé par allocation sur les 3 ans :

Fait à.....

Le.....

ANNEXE Conditions de participation et d'attribution financière de la Région

Les chiffres sont à actualiser.

Il est rappelé que :

La participation régionale se calcule avec comme base de référence :

- Le contrat doctoral fixe une rémunération minimale, indexée sur l'évolution des rémunérations de la fonction publique : au 1^{er} février 2017, elle s'élève à 1 768,55 euros bruts mensuels pour une activité de recherche seule
- Le montant plafond de charges patronales taxe sur salaire comprise le cas échéant tel que reprise dans les tableaux ci-après

Ces taux ont été estimés de la façon suivante :

Charges patronales Urssaf 2017	
Allocations familiales	5,25%
Fds logement déplaf	0,50%
Vieillesse	8,55%
Vieillesse déplaf	1,85%
Solidarité autonomie	0,30%
ss maladie	13,14%
Retraite	3,68%
Versement transport	2%
Total 1	35,27%
Accident du travail	1,70%
Assurance chômage	4,00%

Les taux plafonds proposés sont donc les suivants :

	Cotisations Urssaf de base	Accident de travail	Cotisations chômage	Taxe sur salaire	Taux global
plafond 1	35,27%				35.27%
plafond 2	35,27%	1,70%			36,97%
plafond 3	35,27%	1,70%	4.00%		40,97%
plafond 4	35,27%	1,70%	4.00%	8,50%	49.47%

Calcul de la participation régionale :

Enveloppe budgétaire par gestionnaire :

La participation régionale s'élève à 50% du montant de rémunération brute du contrat doctoral auquel se rajoute un montant de charges (charges patronales et la part correspondante à la taxe sur salaire comprise le cas échéant) qui ne pourra pas excéder la limite du plafond de charges indiqué ci-dessus.

Ainsi les montants de la participation régionale ne peuvent pas excéder pour mémoire

	Taux global	Coût contrat doctoral sur 3 ans	Participation région
plafond 1	35,27%	87167,99	43583,99
plafond 2	36,97%	88263,47	44131,73
plafond 3	40,97%	90841,07	45420,53
plafond 4	49.47%	96318,47	48159,23

L'enveloppe budgétaire allouée par doctorant au gestionnaire sera dotée d'une provision pour réévaluation éventuelle du contrat doctorant de 2 %.

Mode de gestion et de paiement :

Une convention globale sera établie par gestionnaire prévoyant en annexe un tableau listant les allocataires, leur sujet, la date de démarrage et la date de fin du contrat doctoral, le laboratoire et le cofinancier.

A Noter :

En cas de revalorisation de l'allocation du MESR en cours de contrat, ces montants, pour la partie régionale, seront revalorisés pour les mois restants, à compter de la publication du décret portant revalorisation; à charge pour les gestionnaires de négocier la même revalorisation avec les co-financeurs.

Pour des rémunérations qui nécessiteraient une contrepartie supérieure au plafond d'engagement de la Région, le co-financeur devra spécifier son accord pour prendre en charge le différentiel. Dans le cas contraire le différentiel est à la charge du gestionnaire.

L'organisme de gestion s'engage à assurer la responsabilité du contrat de travail sur la durée de la thèse (3 ans).

Toute disposition particulière susceptible d'interférer avec la gestion administrative, financière et juridique de l'allocation devra être signalée lors de l'établissement du dossier, de manière à ne pas entraîner de retard dans la mise en œuvre de l'allocation, si celle-ci devait être attribuée.

Sur papier à entête du partenaire financier, à établir autant de fois que nécessaire
L'accord doit être donné définitivement **avant le vendredi 14 juin 2019**, pour permettre la décision de la Région et le recrutement d'un candidat doctorant.

Madame Charlotte PEYTAVIT

Direction Recherche, Enseignement Supérieur et
Formations Sanitaires et Sociales
Conseil Régional Hauts-de-France
Hôtel de Région
151, Bd Hoover
59555 - LILLE cedex

ACCORD DE COFINANCEMENT

Madame la Directrice,

Je soussigné(e), représentant(e) légal(e) (*nom et prénom à préciser*) de (*nom et statut juridique de l'entité à préciser*), atteste de notre accord pour assurer le cofinancement pour la préparation de la ou les thèses intitulées (*sujet, laboratoire et directeur de thèse à indiquer ou joindre un tableau détaillé en annexe*).

La rémunération brute mensuelle par candidat sera de (*montant à préciser*) euros et couvrira la période allant du (*date de début de la gestion du contrat de travail*) au (*date de fin de la gestion du contrat de travail*).

J'ai bien noté les conditions de participation et d'attribution financière de la Région telles que mentionnées dans l'annexe ci-jointe et m'engage en assurer la part complémentaire.

J'atteste par ailleurs :

- assurer la gestion de l'allocation et à ce titre je m'engage à assurer la responsabilité du contrat de travail,
- être d'accord pour que la gestion soit assurée par le gestionnaire indiqué dans le dossier,
- être d'accord pour prendre en charge le différentiel en cas de dépassement du plafond d'intervention régionale,
- que l'accord de cofinancement est définitif.

Je prends note de la volonté du Conseil régional d'augmenter sa participation en fonction des revalorisations ministérielles des allocations. Notre participation :

- sera également revalorisée,
- plafonnée au montant déclaré dans le présent dossier et ce sur la durée du contrat et pour un montant correspondant à 50% à parité avec la Région à la date du dépôt de dossier.

Enfin, je joins, conformément à votre demande, une fiche de présentation de nos activités.

Fait à....., le.....

Nom et titre du signataire

Pièce jointe : Fiche de présentation de l'activité du partenaire financier

