

La Lettre de l'Institut de Recherche et d'Innovation Biomédicale de Normandie



Septembre 2020

N° 72



Projet européen

■ La Commission Européenne de la Recherche et de l'Évaluation financera le projet H2020 AMELIE portant sur la thérapie cellulaire dans l'insuffisance sphinctérienne chez les patients souffrant d'incontinence fécale. Le Dr **Valérie Bridoux** (Service de Chirurgie Diges-

tive et ADEN Inserm UMR 1073) et le Pr **Anne-Marie Leroi** (Service de Physiologie Digestive, ADEN Inserm UMR 1073 et CIC-CRB 1404) sont les seules investigatrices françaises de ce programme européen piloté par le Pr **Day** (UCL, Londres) qui comprend 13 centres.

Plateforme COVIREIVAC

■ Le Centre d'Investigation Clinique (CIC-CRB 1404) a été sélectionné pour participer à la plateforme vaccinale nationale COVIREIVAC. Il s'agit d'une plateforme d'évaluation clinique des candidats vaccins contre le Covid-19, créée par l'Inserm, avec l'appui du réseau REACTing, de Santé Publique France, des CHU et du Collège National des Généralistes Enseignants. Le CIC-CRB 1404 bénéficiera ainsi du soutien du Département de Médecine Générale de l'UFR Santé de Rouen, no-

tamment grâce au partenariat avec le Dr **Matthieu Schuers** (MCU-MG), qui est membre du comité de pilotage de cette plateforme. Composée de 24 centres cliniques hospitaliers répartis sur le territoire dont 13 CIC, l'objectif de la plateforme est de tester de manière rigoureuse les candidats vaccins et d'obtenir des données solides sur leur capacité à induire une réaction immunitaire (immunogénicité) ainsi que sur leur sécurité.

Label 2020 Société Française de Nutrition Clinique et Métabolisme

■ De la recherche à la clinique : suite à une publication dans le *BMC Psychiatry* de **Tavolacci M.P., Gillibert A., Zhu Soubise A., Grigioni S. and Déchelotte P.**, *Suitability of a clinical algorithm (Expali™) derived from the SCOFF questionnaire in detecting broad categories of eating disorders of DSM-5*. 2019 ; 21; 1:366, l'algorithme de dépistage et d'orientation diagnostiques de troubles du comportement alimentaire (Expali) vient d'être labellisé par le Comité Éducationnel et de Pratique Clinique de la Société Française de Nutrition Clinique et Métabolisme. Dans cet article, les Drs **Marie-Pierre Tavolacci, André Gillibert** et le Pr **Pierre Déchelotte**, avec

l'équipe du Centre d'Investigation Clinique 1404, de l'Unité Inserm 1073 et du Département de Nutrition Clinique, présentent un algorithme d'orientation diagnostique des Troubles des Conduites Alimentaires à partir du questionnaire SCOFF (Sick, Control, One stone, Fat, Food) associé à la mesure du poids, de la taille et au calcul de l'IMC. Cette aide au diagnostic, accessible en ligne, permet d'orienter des médecins non spécialistes vers un des 3 principaux types de TCA : restrictif, boulimique ou compulsif.

Comité Éducationnel et de Pratique Clinique



Subventions

■ Dans le cadre de l'appel d'offres « *Recherche fondamentale et translationnelle sur le cancer : étude des résistances aux traitements* », la Fondation de France a décidé d'attribuer une allocation postdoctorale de deux ans au Dr **Mirna Swayden** (Inserm U1239, Directeur **Youssef Anouar**) pour soutenir le pro-

Fondation
de
France

jet qu'elle mène sous la direction du Dr **Luca Grumolato** intitulé « *Etude par étiquetage génétique et analyse transcriptomique single cell de l'hétérogénéité de réponse au traitement dans une population cellulaire de cancer* ». Montant de la subvention : 150 000 euros.

■ La Fondation pour la Recherche Médicale a décidé d'attribuer une subvention « *Fin de thèse* » à Monsieur **Houssein Chhour** (Inserm U1239, Directeur **Youssef Anouar**) pour soutenir son projet de recherche inti-

Fondation pour
la
Recherche
Médicale

tulé « *Etude des effets de l'inhibition d'EGFR sur l'évolution clonale dans le cancer du poumon : caractérisation de sous-populations de cellules tolérantes et sensibles* » sous la direction du Dr **Luca Grumolato**. Montant de la subvention : 36 200 euros.

■ L'Agence Régionale de la Santé a décidé d'accorder une subvention au titre du plan d'action **PLAN REGIONAL SANTE ENVIRONNEMENT** sur le projet intitulé « *Evaluation de la circulation et de la survie des oocystes de Cryptosporidium dans le bassin grassois* » porté par le Dr **Damien Costa** (laboratoire de Parasitologie du CHU de Rouen - EA

ars
Agence Régionale de Santé
Provence-Alpes
Côte d'Azur

7510 ESCAPE). Ce projet s'inscrit dans un contexte d'épidémie de cryptosporidiose de grande envergure (plusieurs centaines voire milliers de cas) survenue en novembre 2019 et détectée par le Centre Nationale de Référence - Laboratoire Expert des cryptosporidioses. Montant de la subvention : 61 050 euros.

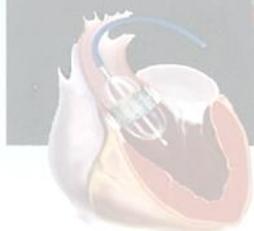
Nominations

■ Le Pr **Olivier Boyer**, Directeur de l'Unité mixte Inserm - Université de Rouen Normandie 1234, a été nommé par la *Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS)* en tant que membre du conseil des *FOCIS Centers of Excellence (FCE)*. Le FCE Pathophysiology, Auto-immunity and Biotherapy qu'il dirige avec **Catalina Abad** associe, outre l'UMR 1234, le service commun de cytométrie et analyse cellulaire de l'IRIB (**CyFlow**, **Sophie Candon**), le centre

de référence des maladies autoimmunes cutanées bulleuses (**Pascal Joly**) et plusieurs services du CHU de Rouen (immuno-onco-hématologie pédiatrique, **Pascale Schneider** ; pharmacie, **Rémi Varin** ; biothérapies, **Olivier Boyer**). Ce FCE développe des recherches translationnelles dans le domaine des maladies auto-immunes (myosites, pemphigus) et des essais thérapeutiques (biomédicaments, thérapie cellulaire, CAR T cells).

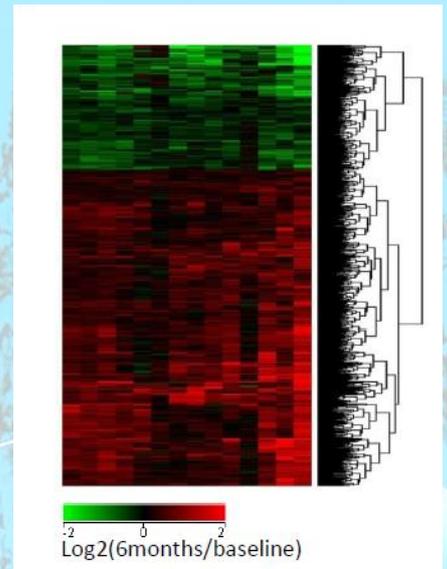
■ Le Dr **David Vaudry** (Inserm U1239) a été nommé co-éditeur en chef avec le Pr **Kazuyoshi Tsutsui** de la revue *Neuroendocrinology*. Le journal *Neuroendocrinology* publie les dernières découvertes sur les interactions bidirectionnelles entre les systèmes nerveux et les systèmes endocriniens dans des conditions physiologiques et pathologiques. Cela concerne la recherche

fondamentale et clinique, visant à élucider entre autres le rôle des peptides, stéroïdes et autres substances dans le contrôle de la reproduction, du développement, de la dégénérescence, de l'équilibre énergétique, des réponses au stress, de l'inflammation, des rythmes, de la cognition, du comportement, des tumeurs et du vieillissement.



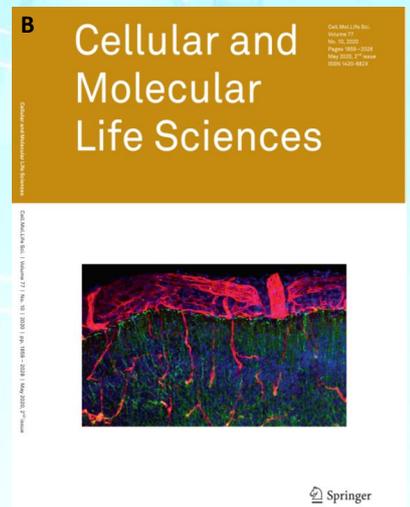
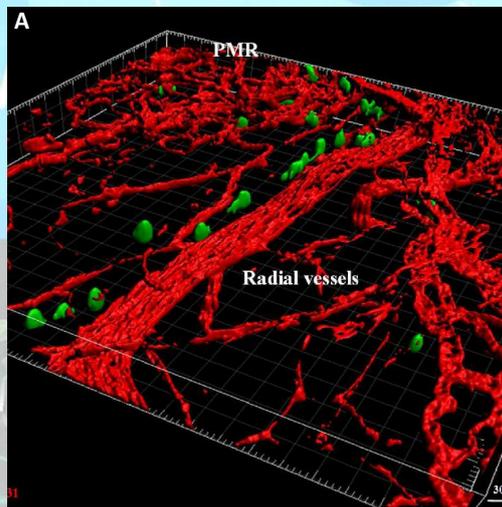
Publications

■ **Derambure C., Dzangue-Tchoupou G., D'Agostino M.A., Lequerré T. and Vittecoq O.** *Gene expression regulated by abatacept associated with methotrexate and correlation with disease activity in rheumatoid arthritis.* Dans cet article publié dans *PLoS One* (2020; PMID: 32760165 ; doi:10.1371/journal.pone.0237143), les chercheurs de l'UMR 1234, en collaboration avec le service commun de génomique de l'IRIB, ont mis en évidence par approche transcriptomique les mécanismes moléculaires induits par l'abatacept, biothérapie qui cible le signal de costimulation CD28/(CD80/86) nécessaire à l'activation des cellules T et utilisée en clinique chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Ces mécanismes restaient peu élucidés à ce jour et il semblait important de comprendre les différences moléculaires entre patients répondeurs et non répondeurs à cette biothérapie. Les résultats de cette étude menée chez une vingtaine de patients, répondeurs ou non à l'Abatacept, ont permis de mettre en évidence 653 gènes dont l'expression est dérégulée après 6 mois de traitement comparée à l'expression avant traitement. Les voies moléculaires enrichies dans ces 653 gènes mettent en évidence une dérégulation significative de l'expression de gènes impliqués dans la maturation des ARNs, l'angiogenèse, l'apoptose, la voie du protéasome et la signalisation du TCR (T Cell Receptor). De plus, une analyse de corrélation a permis d'identifier 19 gènes dont la dérégulation au cours du traitement est associée à la variation de l'activité de la maladie ($p < 0.05$). Ces 19 gènes semblent largement impliqués dans le métabolisme mitochondrial et à l'aide d'une étude antérieure, la dérégulation de ces 19 gènes au cours du traitement suggère une restauration de la balance oxydative après 6 mois de traitement chez les patients répondeurs à cette biothérapie. Cette étude illustre l'apport de la génomique fonctionnelle dans l'identification de voies moléculaires dérégulées au cours d'un traitement.



Profils d'expression génique des témoins et des répondeurs au MTX/ABA

■ **Léger C., Dupré N., Aligny C., Bénard M., Lebon A., Henry V., Hauchecorne M., Galas L., Frébourg T., Leroux P., Vivien D., Lecointre M., Marret S. and Gonzalez BJ.** *Glutamate controls vessel-associated migration of GABA interneurons from the pial migratory route via NMDA receptors and endothelial protease activation.* Dans cet article paru dans *Cellular and Molecular Life Sciences* (may 2020 ; doi: 10.1007/s00018-019-03248-5.), les chercheurs de l'Equipe 4 (Dr **Bruno Gonzalez**) de l'UMR Inserm 1245 (Pr **Thierry Frébourg**) en collaboration avec l'UMR Inserm 1237 (Pr **Denis Vivien**) et la plateforme PRIMACEN ont décrit le rôle des microvaisseaux corticaux dans la migration radiale dorso-ventrale des interneurons GABAergiques. En particulier, l'utilisation de souris *Grin1flox/ VeCadCre* a permis de démontrer le rôle du récepteur NMDA endothélial dans le contrôle de l'activité des métalloprotéinases (MMP-9) et du tPA au cours de la migration vasculo-associée des interneurons. Ce travail permet de renforcer l'hypothèse d'une contribution neurovasculaire dans les atteintes cérébrales du nouveau-né.



A : Reconstitution 3D réalisée au sein de la plateforme PRIMACEN visualisant les interneurons GABAergiques (vert) en migration le long d'un vaisseau cortical radial. Les interneurons proviennent de la voie de migration piale (PMR) et intègrent le néocortex dans la direction dorso-ventrale. **B :** Photographie de l'article utilisée en couverture du journal et illustrant un triple marquage des vaisseaux (rouge), du récepteur NMDA (vert) et des noyaux cellulaires (bleu)

■ **Wils J., Duparc C., Cailleux A.F., Lopez A.G., Guiheneuf C., Boutelet I., Boyer H.G., Dubessy C., Cherifi S., Cauliez B., Gobet F., Defortescu G., Ménard J.F., Louiset E. and Lefebvre H.** *The neuropeptide substance P regulates aldosterone secretion in human adrenals.* Dans cet article publié dans la revue *Nature Communications* (doi: 10.1038/s41467-020-16470-8), les chercheurs de l'équipe « Neuroendocrinologie et physiopathologie du cortex surrénalien et du métabolisme énergétique » sous la coordination de **Hervé Lefebvre** (Inserm U1239 ; Directeur **Youssef Anouar**) ont montré que la glande surrénale humaine est innervée par des fibres à substance P. *In vitro*, la substance P stimule la production d'aldostérone, hormone surrénalienne impliquée dans le contrôle de l'équilibre hydrominéral et de la pression artérielle. L'action de la substance P met en jeu des récepteurs de la neurokinine de type 1 (NK1R) couplés à la voie de signalisation ERK. Grâce à une étude clinique (APHOS) menée en double aveugle contre placebo chez des volontaires sains au sein du CIC Inserm 1404 du CHU de Rouen, les chercheurs ont constaté que la production d'aldostérone est freinée par l'administration d'aprépitant, un antagoniste de NK1R commercialisé pour ses propriétés anti-émétiques dans le traitement des nausées induites par les chimiothérapies anti-cancéreuses. L'effet inhibiteur de l'aprépitant sur la sécrétion d'aldostérone est observé uniquement en position couchée chez le sujet sain. Ce travail révèle l'existence d'un contrôle nerveux de la production d'aldostérone par la substance P qui s'avère complémentaire de celui exercé par le système rénine-angiotensine activé en orthostatisme. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour la prise en charge de l'hyperaldostéronisme des patients souffrant d'obésité ou de syndrome d'apnées du sommeil, deux pathologies associées à une activation du système nerveux végétatif. Dans ce contexte, la réduction de l'excès de minéralocorticoïde par les antagonistes du récepteur NK1 constituerait un moyen original de lutte contre les effets délétères métabolique, cardio-vasculaire et rénal de l'aldostérone.



Thèse

■ Monsieur **Hugo Pothion** (Inserm U1239, Directeur **Youssef Anouar**) a soutenu le 18 septembre 2020 une thèse d'Université intitulée « *Contribution au développement de stratégies thérapeutiques pour la réparation fonctionnelle de processus neurodégénératifs : Apport du peptide PSELT dérivé de la sélénoprotéine T et de cellules souches* » (Directeurs de thèse : Dr **Youssef Anouar** et Pr **Jean-Paul Marie**). Cette thèse a été réalisée grâce à une allocation doctorale attribuée à la FHU « SURFACE » par l'Université de Rouen Normandie.



Comité de rédaction : Dr Youssef Anouar (youssef.anouar@univ-rouen.fr) – Pr Vincent Richard (vincent.richard@univ-rouen.fr)
Secrétariat : Laurence Matéo (laurence.mateo@univ-rouen.fr)

