

Création d'une équipe autour de la santé numérique (AIMS)

■ L'Université va créer au 1^{er} janvier 2025 une nouvelle équipe de recherche dénommée **AIMS (Analyse Intégrée Multimodale en Santé)**, dont la thématique porte sur les données numériques, la santé et la médecine de précision. Trois équipes sont réunies à partir d'une recherche fondamentale et d'une recherche clinique, pour proposer des éléments pronostiques, des solutions diagnostiques et/ou des stratégies thérapeutiques à partir des données multimodales cliniques, biologiques et d'imagerie. L'intelligence artificielle symbolique et numérique sera un angle d'attaque important. Il s'agit d'une structure à forte composante hospitalo-universitaire, composée de 21 enseignants-chercheurs dont 17 HDR, avec des enseignants-chercheurs de médecine générale, du CHU de Rouen et du CLCC Henri Becquerel. S'ajoutent des contractuels chefs de clinique, des pharmaciens, physiciens médicaux, ingénieurs, documentalistes et des personnels non hospitalo-universitaires. Le directeur de l'équipe est le Pr **Pierre Vera**, accompagné de 2 co-directeurs (Prs **Soumeya Bekri** et **Stefan Darmoni**).

Au total, entre 47 personnes travailleront sur la quantification en imagerie, les données de santé, la biologie des systèmes dans une approche "**multiomique**" en intégrant l'innovation pédagogique par la simulation *via* le MTC. Les sources de données seront enrichies par l'entrepôt de médecine générale (P4DP), l'entrepôt du CHU de Rouen (EDSaN) et le système ConSoRe/OncoDS pour le Centre de Lutte Contre le Cancer Henri Becquerel (CLCC Henri Becquerel).

La création de ce laboratoire s'inscrit dans la stratégie de "*Campus Santé*" menée avec l'Université de Rouen/UFR Santé, le CHU de Rouen, le CLCC Henri Becquerel et le Centre Hospitalier du Rouvray. Le projet vise à travailler sur "*la médecine de demain*" à partir du concept dit "**5P**" (prédictive, personnalisée, préventive, participative et basée sur la preuve).

RECHERCHE & INNOVATION BIOMÉDICALE

Projet RESOLVE "Resolving Molecular Challenges Of Using Cryopreserved Immature Testicular Tissue: Towards Male Fertility Restoration"

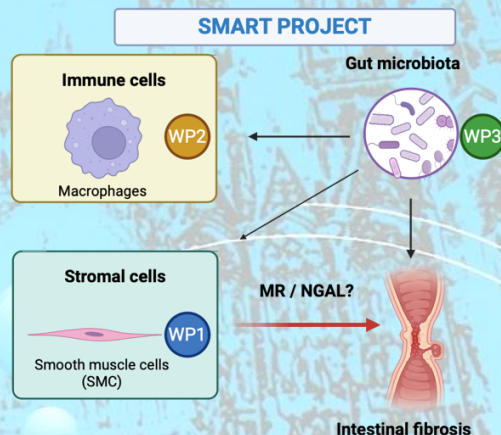
■ Le projet porté par le groupe « *Gonade* » de l'équipe « *Physiopathologie Surrénalienne et Gonadique* » (Inserm U1239 - NorDiC) et coordonné par le Professeur **Nathalie Rives** a été retenu afin de constituer un consortium national d'équipes de recherche dans le cadre du **PEPR « Santé des couples, Santé des Femmes »**.

Parmi plus de cent équipes ayant candidaté, vingt équipes ont été retenues pour la constitution de ce consortium et la rédaction d'un projet de recherche commun afin de faire progresser les connaissances et d'améliorer la prise en charge de l'infertilité de couple. Le projet **RESOLVE "Resolving Molecular Challenges Of Using Cryopreserved Immature Testicular Tissue: Towards Male Fertility Restoration"** vise à évaluer le profil moléculaire sur cellules uniques issues de tissu testiculaire prépubère humain ou murin après exposition à la chimiothérapie ou en présence de cellules tumorales.

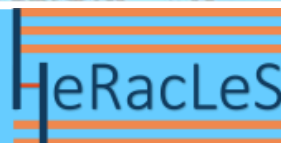


Prix « ECCO Pioneer award »

■ L'**European Crohn and Colitis organisation** a décerné le prix « *ECCO Pioneer award* » au Pr **Rachel Marion-Letellier** (UMR1073 ; directeur Pr **Moïse Coëffier**) d'un montant de 300 000 € pour son projet intitulé « *The role of SMOOTH muscle cell mineralocorticoid Receptor in intestinal fibrosis (SMART)* ». Ce projet d'une durée de 2 ans associe les équipes de recherche du Dr **Frédéric Jaisser** (ICAN INSERM UMRS 1166, Paris) et du Pr **Subrata Ghosh** (APC Microbiome Research, Cork, Irlande).



3^{ème} Journée HeRacLeS



Décembre 2024

5

A noter dans votre agenda

■ Le 5 décembre prochain aura lieu la **3^{ème} journée de l'infrastructure de recherche HeRacLeS US51 UAR 2026**. Les membres de l'unité présenteront de nouveaux développements durant la session de l'après-midi (14h-17h, amphithéâtre du CURIB, Mont-Saint-Aignan) qui est ouverte à toutes et à tous. Au programme « *Stratégies technologiques pour l'Expérimentation animale, l'Imagerie cellulaire, la Protéomique et la Bioinformatique* ». Les intervenants et les titres des présentations seront communiqués en novembre prochain.

Formation expérimentation animale

Décembre 2024

10

A noter dans votre agenda

■ La deuxième édition de la **journée de formation continue réglementaire en expérimentation animale**, sous l'égide de l'IRIB, se déroulera dans le bâtiment CURIB de l'UFR Sciences et Techniques de l'Université de Rouen Normandie le 10 décembre prochain. Le comité d'organisation est composé de **Rachel Marion-Letellier**, d'**Arnaud Arabo** et de **Julien Chuquet**.

L'utilisation des animaux vivants à des fins scientifiques nécessite, en plus d'une formation spécifique, une formation continue de 3 jours sur une période de 6 ans. Cette journée de formation permet de valider une journée de formation continue à l'ensemble des inscrits ayant participé à l'intégralité de la journée. Le programme vous sera communiqué prochainement.

Inscrivez-vous dès maintenant sur le site de l'IRIB : <https://irib.univ-rouen.fr/index.php?info=forms&id=28>

Nominations

■ Le Dr **Karelle Bénardais** a été recrutée Maîtresse de Conférences (69^{ème} section, Neurosciences) à l'Université de Rouen Normandie le 1^{er} septembre 2024. Le Dr **Bénardais** développera ses recherches sur la neuroréparation centrale et périphérique au sein du laboratoire GRHVN UR-3830 (directeur Pr **Jean-Paul Marie**).



■ Le Dr **Lou Legouez** a été recrutée Maître de Conférences (86^{ème} section, Neuropharmacologie) à l'Université de Rouen Normandie le 1^{er} septembre 2024. Le Dr **Legouez** développera ses recherches sur la dysfonction neurovasculaire et ses conséquences en termes de troubles du neurodéveloppement dans l'équipe « *Epigenetics and Pathophysiology of Neurodevelopmental Disorders* » (Dr **Bruno Gonzalez**), au sein de l'Unité Inserm 1245 (directeur Pr **Gaël Nicolas**). Elle intégrera l'équipe pédagogique du Département de Pharmacie au sein de l'UFR Santé.

2nd symposium of FOCIS Center of Excellence PAN'THER Autoimmunity and cellular immunotherapy of cancer

■ Dans le cadre de ses activités de formation et de dissémination scientifiques, le FOCIS* center of excellence (FCE), dirigé par **Olivier Boyer** et **Catalina Abad** (Inserm UMR 1234 PANTHER), a tenu son deuxième symposium international le 26 septembre 2024 à l'UFR Santé de Rouen. Cet événement, organisé par **Jérémy Martinet**, a réuni une centaine de personnes autour des thématiques de l'auto-immunité et de l'immunothérapie cellulaire du cancer. Des membres du FCE (**Jérémy Martinet**, **Olivier Boyer**), de la communauté scientifique rouennaise (**Melody Caillot**, CHB) ainsi que des invités de renommée internationale, **Ignacio Anegon** (Inserm, Nantes, président du FOCIS), **Yves Allenbach** (AP-HP, Paris), **Marie-Agnès Dragon-Durey** (AP-HP, Paris), **Monica Guzman** (Weill Cornell Medicine, New York), **Andrew Mammen** (NIH, Bethesda), **Daniel Schäfer** (Miltenyi, Bergisch Gladbach) et **Werner Stenzel** (Charité, Berlin) ont donné des conférences. Cette réunion a été l'occasion d'échanges riches et intenses, très appréciés par les participants locaux, nationaux et européens. Deux étudiants ont obtenu le prix du jury international (indépendant des organisateurs) pour leur poster (**Lydia Ziane Chaouche**, Lille ; **Laurenne El Fhaily**, Rouen) et deux participants ont reçu un prix surprise par tirage au sort. Les organisateurs remercient vivement l'IRIB, l'UFR Santé de l'Université de Rouen Normandie, Campus Santé, l'Inserm et les sponsors pour leur soutien qui a permis le succès de cette réunion. Un cours international du FOCIS devrait avoir lieu à Rouen les 20-24 octobre 2025.



ALEXION

AstraZeneca

argenx

Bristol Myers Squibb™

IRIB

Johnson&Johnson

NOVARTIS

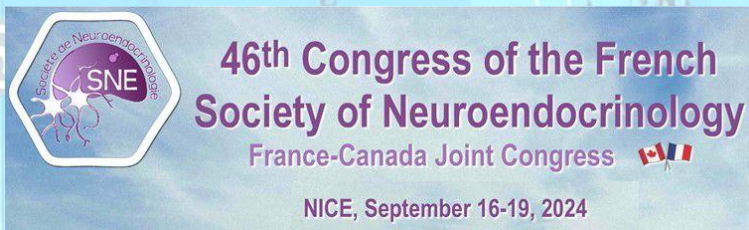
*FOCIS, Federation of Clinical Immunology Societies www.focisnet.org

RECHERCHE & INNOVATION BIOMÉDICALE
EN NORMANDIE



Réunions scientifiques

■ Lors du **46th Congress of the French Society of Neuroendocrinology** qui s'est tenu à Nice, du 16 au 19 septembre 2024, les Drs **Mérodie Devère** et **Jérôme Leprince** (NorDiC - Inserm U1239 ; directeur Pr **Hervé Lefebvre**) ont présenté une conférence intitulée, respectivement, «*Glucose homeostasis and energy metabolism are impaired in orexins deficient mice*» et «*From chemistry to neuroendocrinology: tools and breakthroughs in the understanding ODN role in the hypothalamic regulation of energy homeostasis*». Par ailleurs, Monsieur **Thomas Ferrand** (doctorant dans le laboratoire NorDiC - Inserm U1239) a fait une présentation orale (flash talk) intitulée «*Neurosecretion is finely tuned by molecular actors sorted at the Golgi membrane level in neuroendocrine cells*».



■ Au cours de la **2^{ème} journée de recherche clinique du Groupe Hospitalier du Havre**, qui s'est tenue le 17 septembre 2024, le Dr **Valérie Bertrand** (pédiatre spécialisée en gastro-nutrition, post-doctorante au sein de l'UMR Inserm 1073 ; directeur Pr **Moïse Coëffier**), a présenté ses derniers travaux de recherche sur les *Troubles des Conduites Alimentaires de l'enfant*, thème de sa récente thèse d'Université, et des *Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales de l'enfant*, en lien avec différents groupes et sociétés savantes (EPIMAD, GFHGNP, ESPGHAN). **Bertrand V, et al.** *Analysis of feeding and eating disorders in 191 children according to psychiatric or gastroenterological recruitment: The PEDIAFED cohort study.* *European Eating Disorders Review* 2024 ([PMID: 38308450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38308450/) ; [DOI: 10.1002/erv.3063](https://doi.org/10.1002/erv.3063))



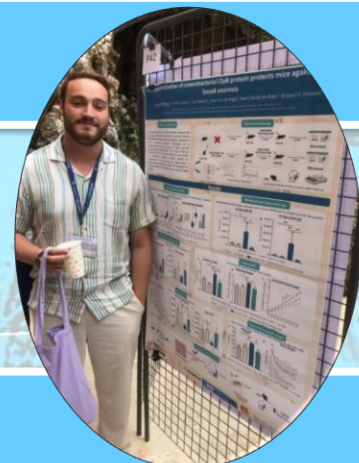
■ Lors du **7th European Congress on FASD** qui s'est tenu à Madrid (Espagne), du 23 au 25 septembre 2024, le Dr **Bruno Gonzalez** (Inserm U1245 ; directeur Pr **Gaël Nicolas**) a présenté une conférence intitulée "*Prenatal alcohol exposure alters the inter-organ "placenta-fetal brain" transcriptomic signature and dysregulates angiogenic communication*".

■ Dans le cadre de l'ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) Campus workshop « Germ cells and gonads ex vivo: news, views and options » qui s'est tenu à Münster (Allemagne) du 3 au 4 octobre 2024, le Pr **Nathalie Rives** (NorDiC - Inserm U1239 ; directeur Pr **Hervé Lefebvre**) a été invitée à présenter une conférence intitulée «*Generating sperm ex vivo: from animal model to humans*».



Prix

■ Lors du **46th Congress of the French Society of Neuroendocrinology** qui s'est tenu à Nice, du 16 au 19 septembre 2024, Monsieur **Benjamin Thomas** (étudiant dans le laboratoire NorDiC - Inserm U1239 ; directeur Pr **Hervé Lefebvre**) a reçu le premier prix de poster intitulé «*Immunoneutralization of enterobacterial ClpB protéin protects mice against activity-based anorexia*».



Thèses

■ Monsieur **Heithem Soliman** (Inserm UMR 1073 ; directeur Pr **Moïse Coëffier**, et PH à l'APHP) a soutenu le 17 septembre 2024 un doctorat d'Université intitulé « *Apport de la manométrie antro-pyloro-duodénale haute résolution couplée à l'impédancemétrie dans la physiopathologie des syndromes dyspeptiques* » (directeur Pr **Guillaume Gourcerol**). Le jury était composé du Dr **Pascal de Santa Barbara**, des Prs **Francisca Joly**, **Sabine Roman**, **Chloé Melchior**, **Jan Tack**, **Benoit Coffin** et **Guillaume Gourcerol**. Le travail du Dr **Soliman** a permis de caractériser la motricité antro-duodénale en haute résolution en situation physiologique, puis a décrit les principales anomalies rencontrées au cours de la gastroparésie, de la pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC) et des différents troubles de l'interaction intestin-cerveau, ce qui a conduit à la publication de 3 articles originaux et de 3 revues.



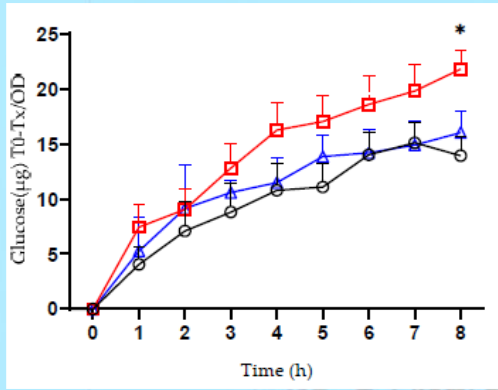
■ Monsieur **Colin Salaün** (Inserm UMR 1073 ; directeur Pr **Moïse Coëffier**) a soutenu le 19 septembre 2024 un doctorat d'Université intitulé « *Etude de la dynamique mitochondriale hypothalamique dans le modèle murin activity-based anorexia : rôle de l'axe microbiote-intestin-cerveau* » (directeurs Prs **Najate Achamrah** et **Moïse Coëffier**). Le jury était composé des Prs/Drs **Mouna Hanachi** (Université Paris-Saclay), **Damien Roussel** (Université Lyon 1), **Gaëlle Boudry** (INRAE, Rennes) et **Nathalie Connil** (Université de Rouen Normandie). **Colin Salaün** a été financé par une allocation doctorale de l'Université de Rouen Normandie et le projet a été soutenu par la Microbiome Foundation, la fondation Roquette pour la Santé et la Fondation Charles Nicolle.



Publications

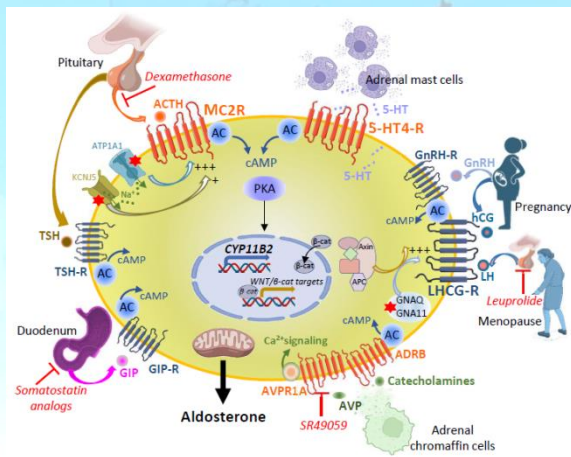
■ **Balanche J., Lahaye E., Bremard L., Thomas B. and Fetissov SO.** Comparison of glucose metabolizing properties of enterobacterial probiotic strains in vitro. *Nutrients* ([PMID: 39203813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39203813/) ; [DOI: 10.3390/nu16162677](https://doi.org/10.3390/nu16162677)). Dans cette étude effectuée dans le laboratoire NorDiC, Inserm UMR1239 (directeur Pr **Hervé Lefebvre**), les auteurs ont confirmé leur hypothèse selon laquelle certaines bactéries commensales de l'intestin continuent de consommer du glucose durant la phase stationnaire de croissance ce qui pourrait contribuer à la régulation de l'homéostasie glucidique de long-terme chez l'hôte. De plus, cette étude a démontré que l'efficacité de consommation du glucose est différente entre les souches d'entérobactéries et qu'elle dépend de la densité

bactérienne. Ainsi, la souche *Hafnia alvei* HA4597, qui est un probiotique permettant de contrôler le poids, a montré une meilleure capacité à métaboliser du glucose quand sa densité a été augmentée (Figure). Ces résultats ouvrent une nouvelle piste pour l'identification de souches probiotiques potentiellement utiles pour la prévention et le co-traitement du diabète de type 2.



Comparaison de la consommation de 0.5% de glucose pendant la croissance continue de 3 espèces d'entérobactéries *in vitro*. *H. alvei*, rouge, *E. coli* K12, noire et *E. coli* Nissle 1917, bleu. * $p < 0.05$, Bonferroni post-test, *H. alvei* vs. *E. coli* K12.

■ **Lacroix A., Bourdeau I., Chasseloup F., Kamenický P., Lopez A.G., Louiset E. and Lefebvre H.** *Aberrant hormone receptors regulate a wide spectrum of endocrine tumors.* Dans cet article de revue publiée dans *The Lancet Diabetes & Endocrinology* ([PMID:39326429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39326429/) ; [DOI:10.1016/S2213-8587\(24\)00200-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00200-6)), le Pr **Hervé Lefebvre** et les Drs **Antoine-Guy Lopez** et **Estelle Louiset** (Inserm U1239, Laboratoire NorDiC), en collaboration avec des chercheurs de l'Université Paris-Saclay (Inserm U1185) et de l'Université de Montréal (Canada), font la synthèse des données actuelles montrant que l'expression anormale de nombreux récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) et de leurs ligands, jouent un rôle crucial dans les hypersécrétions hormonales associées aux tumeurs des glandes surrénales et hypophysaire, ainsi qu'aux tumeurs neuroendocrines. Cette revue présente aussi les mécanismes génétiques à l'origine de l'expression aberrante des GPCR. Elle fait le point sur l'utilisation de traceurs et d'agents pharmacologiques ciblant ces GPCR dans le cadre de démarches diagnostique et thérapeutique.



Expression anormale de nombreux GPCR dans les tumeurs surrénales associées à une hypersécrétion d'aldostérone. Des mutations affectant des canaux membranaires, des protéines G ou la voie β -caténine sont responsables de l'expression aberrante de GPCR. Les ligands des GPCR, produits localement par d'autres types de cellules surrénales ou libérés dans la circulation sanguine par différents organes, stimulent la synthèse d'aldostérone via l'activation des GPCR. L'activation de ces derniers, et donc la surproduction d'aldostérone qui en résulte, peut être freinée par des traitements inhibant la production des ligands ou des antagonistes des GPCR.

■ **Vera P., Thureau S., Le Tinier F., Chaumet-Riffaud P., Hapdey S., Kolesnikov-Gauthier H., Martin H., Berriolo-Riedinger A., Pourel N, Broglia JM., Boissellier P., Guillemard S., Salem N., Brenot-Rossi I., Le Péchoux C., Berthold C, Giroux-Leprieur E., Moreau D., Guillermin S., Benali B., Tessonnier L., Audigier-Valette C., Lerouge D., Quak E., Massabeau C., Courbon F., Moisson P., Larrouy A., Modzelewski R., Gouel P., Ghazzar N., Langlais A., Amour E., Zalcman G. and Giraud Ph.** *Adaptive radiotherapy (up to 74 Gy) or standard radiotherapy (66 Gy) for patients with stage III non-smallcell lung cancer, according to [18F]FDG-PET tumour residual uptake at 42 Gy (RTEP7-IFCT-1402): a multicentre, randomised, controlled phase 2 trial.* *Lancet Oncology* ([PMID: 39134086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39134086/) ; [DOI: 10.1016/S1470-2045\(24\)00320-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00320-6)). Il s'agit d'une étude de l'équipe QuantIF (responsables équipe Prs **Pierre Vera** et **Su Ruan**) au sein du LITIS ER4108 (directeur Pr **Laurent Heutte**) en collaboration avec l'Institut Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT). L'objectif était de montrer que l'intensification de la radiothérapie (RT) thoracique à 74 Gy était possible chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade III. 158 patients ont été inclus dans une étude multicentrique randomisée de phase II, dans le bras expérimental A, dans lequel ceux ayant un métabolisme résiduel en TEP-FDG à 42 Gy de la radiochimiothérapie (RCT) ont reçu une augmentation de dose de RT (jusqu'à 74 Gy/33 fr), tandis que ceux randomisés dans le groupe témoin B, ont reçu une dose standard de RT (66 Gy/33 fr). Les critères d'évaluation secondaires étaient l'innocuité, la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP). L'âge médian était de 62,3 ans, IC de 95 % [38,0-76,7] ; 53,1 % des patients avaient un stade IIIA, 45,6 % un stade IIIB. Dans le bras A,

47 patients ont présenté un hypermétabolisme du FDG après 42 Gy et ont reçu une augmentation de dose. Le critère d'évaluation principal a été atteint avec 52 patients dans l'un ou l'autre bras présentant un contrôle régional local de la maladie à 1 an (LCR de 77,6 % pour le groupe A, [IC à 95 % : 67,6 % - 87,6 %]). Après un suivi médian de 45,1 mois (IC à 95 % : 39,3 - 48,3), la mSSP était de 22,3 [IC à 95 % : 14,8 - 33,7] et de 12,3 mois [IC à 95 % : 9,4 - 23,3] dans les bras A et B, respectivement. La mSG n'a pas été atteinte [IC à 95 % : 40,9 - NR] dans le bras A et à 43,3 mois [IC à 95 % : 33,4 - NR] dans le bras B. Aucun signe de toxicité de stade IV ou V n'est apparu dans le bras A, y compris les toxicités cardiaques, pulmonaires et œsophagiennes. **Au total, cette étude est la première à prouver que la TEP FDG en milieu de traitement permet une augmentation de dose de la RT thoracique, sans toxicité supplémentaire aiguë ou tardive.** Ceci confirme la pertinence de la radiothérapie adaptative basée sur l'imagerie TEP-FDG.

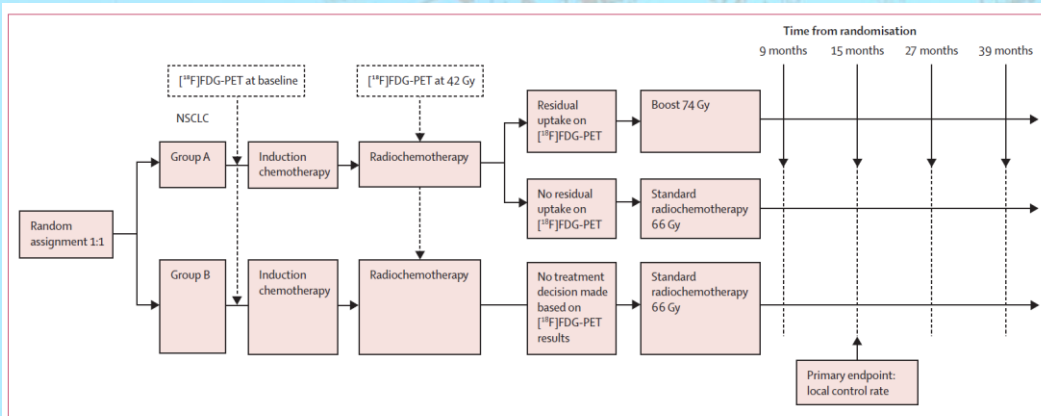


Figure 1: Study design
[¹⁸F]FDG=[¹⁸F]fluorodeoxyglucose. NSCLC=non-small-cell lung cancer.

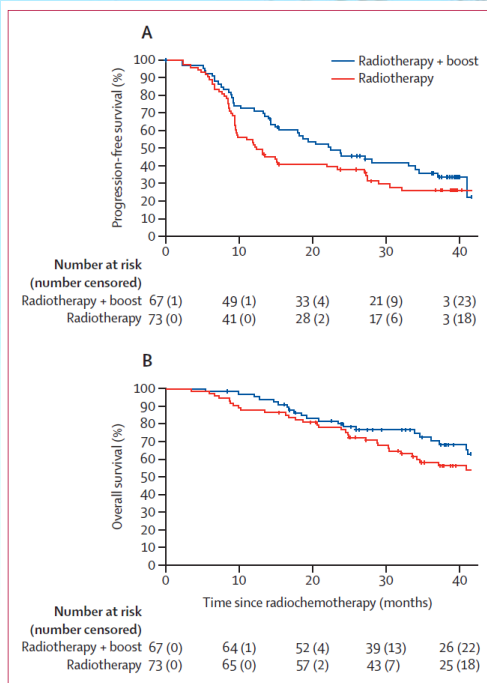


Figure 3: Progression-free survival (A) and overall survival (B) from randomisation

Comité de direction

Rachel Marion-Letellier
Inserm U1073, ADEN, Université de Rouen Normandie

Ebba Brakenhielm
Inserm U1096, EnVI, Université de Rouen Normandie

Christophe Dubessy
Inserm U1239, NorDiC, Université de Rouen Normandie

Comité de rédaction

Christophe Dubessy
christophe.dubessy@univ-rouen.fr

Laurence Matéo
laurence.mateo@univ-rouen.fr