

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



Décembre 2017

N° 48

Journée Normande de Recherche Biomédicale – JNRB 2017

■ La 2^{ème} JNRB (Journée Normande de Recherche Biomédicale) a eu lieu le mardi 14 novembre 2017 sur le campus de l'Université de Caen Normandie. Elle a été un grand succès à la fois au plan qualitatif et quantitatif : 360 participants étaient présents (pour 388 inscrits), avec les sites de Caen et de Rouen représentés à parts égales. 191 résumés ont été déposés et évalués par un jury d'experts selon une évaluation croisée Caen/Rouen. A l'issue de cette évaluation, 16 résumés ont été retenus pour une communication orale, 16 pour posters commentés, et 169 pour posters. Deux conférences de très haut niveau, illustrant la thématique 'Cancer' de la journée ont été délivrées par **Xavier Geets** (Clinique Universitaire Saint-Luc, Bruxelles), sur le thème « *Hadronthérapie* », et **Robert Barouki** (Université Paris Descartes) sur le thème « *Environnement et cancer* ». A l'issue de la journée, le comité d'organisation a attribué deux prix des meilleures communications orales à **Gaël Nicolas** (Inserm U1245, Rouen) pour son travail intitulé « *Estimation de la contribution des variants rares de TREM2, SORL1 et ABCA7 au risque de la maladie d'Alzheimer: analyse des exomes et génomes de 1779 cas et 1273 contrôles* », et à **Lyess Allas** (EA7451 BioConnect, Caen), pour sa présentation intitulée « *EZH2 inhibition reduces IL-1 β -mediated inflammation and increases anabolic gene expression in human chondrocytes* ». De plus, 4 prix des meilleurs posters commentés ont été attribués à **Cynthia Bichara** (EA 4308 GQG, Rouen) pour « *Étude des altérations nucléaires spermatiques dans une population d'hommes*

conservant leurs spermatozoïdes avant traitement d'un cancer », **Camille Sautreuil** (Inserm U1245, Rouen) pour « *Placental CD146 is involved in the cortical angiogenesis impairments induced by in utero alcohol exposure* », **Thomas Adnet** (CERMN, Caen) pour « *Development of a nasal drug delivery composite nano-system for Alzheimer's disease treatment* » et **Guillaume Avinée** (Service de Cardiologie et U1096, Rouen) pour « *Fifteen years of transcatheter aortic valve implantation in Rouen University Hospital: a prospective analysis of the pioneer center. Long term survival and valve durability* ».



**Lauréats des prix des meilleures
communications affichées**

Nouveau contrat

■ Le Conseil d'administration de La Fondation de France a décidé d'accorder un financement à l'Unité Inserm U1245 (Directeur Pr **T. Frébourg**), Equipe 4 (Dr **B.J. Gonzalez**) dans le cadre de l'appel d'offres « Recherche sur le neuro-développement de l'enfant et l'autisme ». Le projet soutenu est intitulé « *The AlcoBrain Program: Characterization of placental biomarkers of fetal brain impairments after in utero alcohol*

**Fondation
de
France**

exposure ». Hormis l'UMR Inserm U1245, le projet associe deux autres partenaires ; L'UMR Inserm S1139 (Pr **S. Gil**) dont la thématique de recherche est la physiopathologie et la pharmacotoxicologie du placenta humain et le Service de Pédiatrie Néonatale et Réanimation – Neuropédiatrie du CHU de Rouen (Pr **S. Marret**) qui travaille sur le programme AlcoBrain en étroite interaction avec l'Inserm U1245. Montant accordé : 128 K€ sur 3 ans.

Prix Inserm de l'innovation attribué à Ludovic Galas

■ **Ludovic Galas**, Ingénieur de Recherche Inserm, responsable technique de la plateforme IBiSA PRIMACEN de l'IRIB, a obtenu en 2017 le **prix Inserm de l'Innovation**. Ce prix lui a été remis pour les travaux qu'il a réalisés avec **Alexis Lebon** (PRIMACEN) et **Marlyse Buyel** (Délégation Inserm Nord-Ouest) sur le développement de l'application EasyLab Manager (IDN.FR.001.500009.000.S.P.2012.000.42000), une interface de gestion des activités rencontrées dans les structures et infrastructures de recherche biologique et biomédicale. Cette application, développée initialement pour fournir une aide à l'installation des laboratoires et des plateformes au niveau du bâtiment CURIB, a été depuis transposée en une



solution nationale dénommée AGIR (Application pour la Gestion et l'Inventaire des Risques). Elle sera potentiellement utilisée par les 12 000 personnes qui travaillent dans les structures Inserm.

En honorant ses talents *via* 6 prix annuels, l'Inserm entend montrer la diversité et la richesse des métiers qui font la recherche biomédicale, ainsi que la créativité et la passion des hommes et des femmes qui l'animent au quotidien. Parmi ces 6 prix, les Prix de l'innovation récompensent des ingénieurs, techniciens ou administratifs pour des réalisations originales au service de l'accompagnement de la recherche.

En savoir plus : <https://www.inserm.fr/connaitre-inserm/prix-inserm>

Action Nationale de Formation (ANF) : « Métrologie en Microscopie Photonique »



■ La plateforme PRIMACEN IBiSA a organisé du 7 au 10 novembre 2017 une Action Nationale de Formation (ANF) portée par le Réseau Technologique de Microscopie de Fluorescence Multidimensionnelle (RTMFM) avec le soutien de la Mission pour l'Interdisciplinarité du CNRS, de la Délégation Régionale Inserm Nord-Ouest, de l'Infrastructure Nationale France BioImaging et de l'IRIB.

Cette ANF pilotée par **Damien Schapman**, coordinateur du groupe de travail 3M (Méthodes de Métrologie en Microscopie) au sein du RTMFM a été également animée par **Aurélien Dauphin** (Institut Curie, Paris), **Orestis Faklaris** (Institut Jacques Monod, Paris),

Perrine Frère (Hôpital Tenon, Paris), **Thomas Guilbert** (Institut Cochin, Paris) et **Ludovic Galas** (PRIMACEN). Une douzaine de participants, responsables ou acteurs des plateformes d'imagerie de Clermont-Ferrand, Montpellier, Mulhouse, Nouzilly, Paris, Roscoff, Strasbourg et Toulouse, ont pu bénéficier d'enseignements à la fois théoriques et pratiques sur les outils de mesure et les bonnes pratiques à suivre pour réaliser la métrologie des microscopes conventionnels et confocaux, notamment dans le cadre d'une démarche qualité.

Les ateliers réalisés sur les systèmes d'imagerie de PRIMACEN au sein du CURIB ont permis de proposer une formation très concrète à l'aide de protocoles standardisés depuis la préparation des étalons jusqu'à l'analyse des mesures effectuées. Avec, de plus, des connaissances renforcées sur les composants des systèmes de microscopie photonique, les participants sont ainsi formés pour identifier et diagnostiquer les dysfonctionnements rencontrés sur les systèmes de microscopie photonique au sein de leurs plateformes.



Réunion scientifique

■ A l'occasion du congrès national de la Société Française d'Immunologie qui s'est tenu à Reims du 7 au 9 novembre 2017, le Pr **Olivier Boyer** (Inserm U1234 PANTHER) a donné une communication orale intitulée «*Invalidation of the ICOS costimulation pathway in NOD mice: shift of autoimmunity from diabetes to myositis*». Les travaux du laboratoire, auxquels a participé une doctorante, **Gwladys Bourdenet** qui soutiendra sa thèse le 15 décembre 2017, ont montré que le déficit de la molécule ICOS provoque une atteinte auto-immune du muscle (myosite) chez la souris NOD. Il s'agit donc là du premier modèle de myosite spontanée chez la souris. Ce modèle a permis de découvrir un nouvel autoanticorps présent chez la souris mais aussi chez certains patients (demande de brevet Inserm transfert).



Prix

■ Monsieur **Frédéric Roca** (Inserm U1096, Directeur Pr **Vincent Richard**) a reçu le premier prix pour son poster lors du congrès international de l'Association for Research into Arterial Structure and Physiology, ARTERY 17, qui s'est tenu à Pise (Italie) du 12 au 14 octobre



2017. Ce prix a été attribué pour son travail intitulé «*Endothelial regulation of arterial wall viscosity (AWV) is impaired during increase in blood flow in essential hypertension*» dirigé par le Dr **Robinson Joannides** (Unité de Pharmacologie Clinique, Inserm U1096).

■ Le Dr **Catalina Abad Rabat** (Inserm U1234, Directeur Pr **Olivier Boyer**) a reçu à l'occasion du 13^e Colloque International sur le VIP, le PACAP et les peptides apparentés qui s'est déroulé à Hong Kong du 3 au



6 décembre 2017, l'Akira Arimura Young investigator award. A cette occasion, elle a donné une conférence intitulée «*PACAP and VIP regulation of the immune system and therapeutic perspectives*».

HDR/Thèses

■ Le Dr **Marie Pierre Tavalacci** (Inserm U1073, Directeur Pr **Pierre Déchelotte**) a présenté le 1^{er} décembre 2017 un exposé de ses travaux épidémiologiques sur les troubles du comportement alimentaire et les conduites à risques chez les étudiants en vue d'obtenir l'Habilitation à Diriger des Recherches. Le Dr **Tavalacci** poursuit ses recherches au sein de l'Unité Inserm 1073 et au Centre d'Investigation Clinique 1404 du CHU de Rouen.



■ Melle **Cécile Bergua** (Inserm U1234 PANTHER, Directeur Pr **Olivier Boyer**) a soutenu le 10 novembre 2017 une thèse de Sciences intitulée «*Rôle pathogène des auto-anticorps anti-SRP et anti-HMGCR au cours des myo-pathies nécrosantes auto-immunes*» (directeur de thèse : Pr **Olivier Boyer**, co-encadrant : Dr **Laurent Drouot**). **Cécile Bergua** a réalisé sa thèse avec le soutien de l'AFM téléthon, de la Région Normandie et de l'Union Européenne. L'Europe s'implique en Normandie avec le Fond Européen de Développement Régional (FEDER).

■ Melle **Seyma Bahdoudi** (Inserm U1239, Directeur Dr **Youssef Anouar**) a soutenu le 28 novembre 2017 une thèse de Sciences intitulée « *Etude des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans les effets neuroprotecteurs du gliopeptide octadécanuropeptide (ODN) dans un modèle murin de la maladie de Parkinson* » (directeurs de thèse : Pr **Olfa Masmoudi-Kouki** et Dr **David Vaudry**). **Seyma Bahdoudi** a réalisé sa thèse avec le soutien du programme Erasmus Mundus et du PHC UTIQUE.

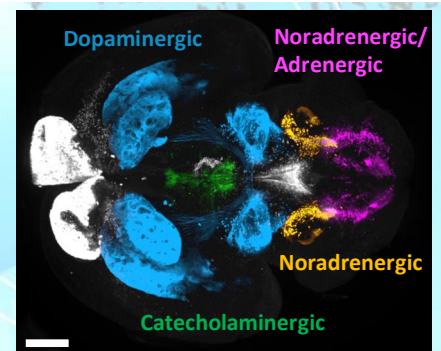
■ Melle **Gwladys Bourdenet** (Inserm U1234 PANTHER, Directeur Pr **Olivier Boyer**) soutiendra le 15 décembre 2017 une thèse de Sciences intitulée « *Etude physiopathologique de la myopathie inflammatoire chez les souris NOD invalidées pour la voie de co-stimulation ICOS/ICOSL* » (directeur de thèse : Pr **Olivier Boyer**, co-encadrant : Dr **Jérémie Martinet**). **Gwladys Bourdenet** a réalisé sa thèse avec le soutien du CHU Hôpitaux de Rouen et de l'AFM téléthon.

■ Melle **Inès Boukhalfa** (Inserm U1096, Directeur Pr **Vincent Richard**) soutiendra le 14 décembre 2017 une thèse de Sciences intitulée « *Rôle de la Sélénoprotéine T dans le remodelage cardiaque post-infarctus et le développement de l'insuffisance cardiaque* » (directeur de thèse : Pr **Paul Mulder**). **Inès Boukhalfa** a réalisé sa thèse avec le soutien d'une allocation doctorale de l'Université Rouen Normandie au titre de l'EDNBiSE.

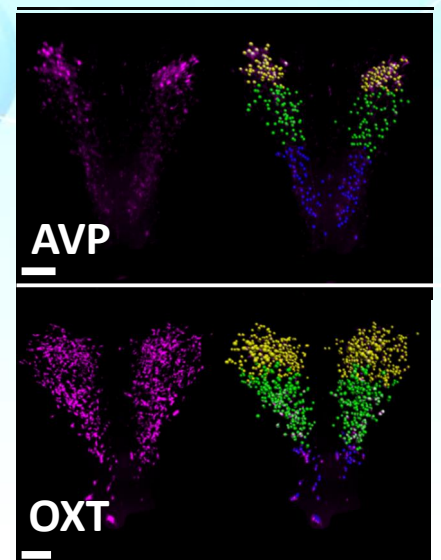
■ Melle **Auriane Corbière** (Inserm U1239, Directeur Dr **Youssef Anouar**) soutiendra le 19 décembre 2017 une thèse de Sciences intitulée « *Etude du peptidome du cervelet de rat au cours du développement et identification des effets neurotrophiques de la nociceptine dans la mise en place des neurones en grain* » (directeur de thèse : Dr **David Vaudry**). **Auriane Corbière** a réalisé sa thèse avec le soutien de la Région Normandie et du programme Interreg PeReNE.

Publications

■ **Godefroy D., Dominici C., Hardin-Pouzet H., Anouar Y., Melik-Parsadaniantz S., Rostène W. and Réaux-Le Goazigo A.** 3D Distribution of Tyrosine Hydroxylase, Vasopressin and Oxytocin Neurons in the Transparent Postnatal Mouse Brain. Dans cet article publié dans *Journal of Neuroendocrinology* (PMID:29044774, 2017), les chercheurs de l'Unité Inserm 1239 (Directeur Dr **Youssef Anouar**), en collaboration avec des chercheurs de l'Institut de la Vision U968 et l'Institut de Neurosciences Paris Seine-IBPS U1130, montrent pour la première fois, avec une technique d'imagerie innovante, une somatotopie 3D des structures exprimant l'enzyme de biosynthèse de catécholamines, la tyrosine hydroxylase (TH), ainsi que les neuropeptides vasopressine (AVP) et oxytocine (OXT) dans le système nerveux central de souris. En combinant quatre méthodes : le marquage immunohistochimique *in toto*, la « transparenisation » iDISCO+, la microscopie à feuille de lumière et l'analyse semi-automatisée via un logiciel de reconstruction en 3 dimensions, les chercheurs ont pu décrire avec une grande précision par rapport aux méthodes histologiques classiques, l'organisation des populations neuronales exprimant l'enzyme et les deux neuropeptides. En effet, une cartographie détaillée des connexions entre différents noyaux par des fibres nerveuses TH positives, dans un cerveau de souris, a pu être décrite. Cette nouvelle approche a également permis d'obtenir une analyse du nombre et du volume des neurones AVP+ et OXT+ dans l'ensemble du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus de souris. Cet article démontre la puissance de cette technique d'imagerie tridimensionnelle pour élaborer des cartographies plus détaillées de différents types d'acteurs biologiques, offrant des perspectives d'analyse et de compréhension nouvelles.

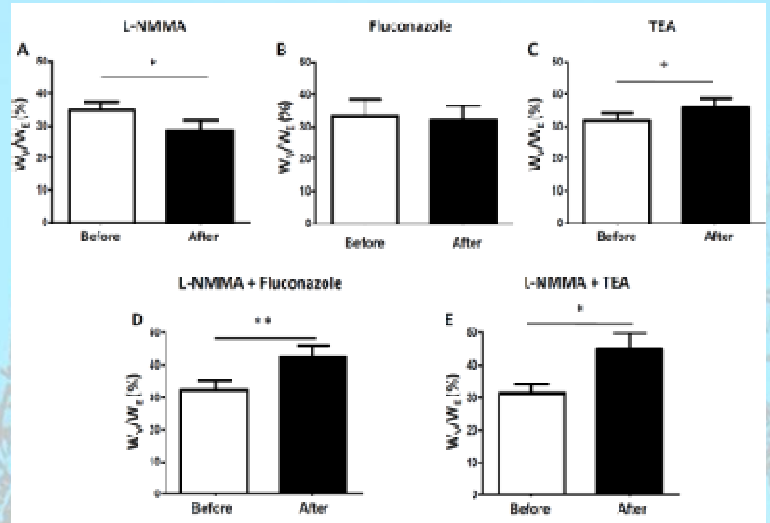


Immunomarquages de l'enzyme tyrosine hydroxylase dans le système nerveux de centrale de souris



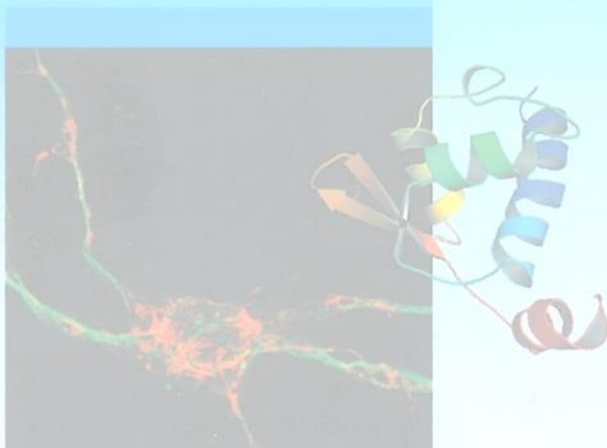
Comptage des neurones exprimant l'AVP et l'OXT dans le noyau paraventriculaire de souris

■ **Roca F., Iacob M., Remy-Jouet I., Bellien J. and Joannides R.** *Evidence for a Role of Vascular Endothelium in the Control of Arterial Wall Viscosity in Humans.* Dans cet article publié dans *Hypertension* (PMID: 29158357, 2017), les chercheurs de l'équipe de pharmacologie clinique au sein de l'Unité Inserm U1096 (Directeur Pr **Vincent Richard**), ont montré pour la première fois chez l'homme le rôle de certains facteurs endothéliaux, monoxyde d'azote (NO) et acides époxyeicosatriénoïques (EETs) dans la régulation de la viscosité de la paroi artérielle. Les grosses artères ont un comportement visco-élastique, mais contrairement aux propriétés élastiques qui ont été largement étudiées, les propriétés visqueuses ont longtemps été négligées. Ces propriétés visqueuses jouent pourtant probablement un rôle important dans le couplage cœur-vaisseaux, notamment par l'amortissement de l'énergie délivrée par le cœur à la paroi artérielle, et certaines études chez l'animal suggéraient le rôle de l'endothélium dans leur régulation. L'évaluation de la viscosité artérielle (WV/WE) a été réalisée chez des volontaires sains grâce à des mesures de la pression artérielle et du diamètre radial avant et pendant l'administration intra-artérielle de substances bloquant sélectivement la synthèse ou l'action des facteurs endothéliaux étudiés (L-NMMA, fluconazole et TEA) (Figure). Les résultats obtenus démontrent une interaction entre le NO et les EETs pour réguler la viscosité de la paroi artérielle et suggèrent que cette régulation passe par des mécanismes dépendants et indépendants du tonus musculaire lisse. Des études supplémentaires sont en cours pour évaluer si ces mécanismes sont altérés chez des patients hypertendus. Ces travaux s'intègrent dans le cadre de la thèse de Doctorat de Monsieur **Frédéric Roca** réalisée sous la direction du Dr **Robinson Joannides**.



Effets des inhibiteurs de la synthèse du NO par la NO-synthase (L-NMMA) et des EETs par les cytochromes P450 (fluconazole) et d'un bloqueur et des canaux potassiques calcium-dépendants (tétraéthylammonium, TEA), cible des EETs, sur la viscosité de la paroi artérielle (travail visqueux/travail élastique, Wv/We)

RECHERCHE & INNOVATION BIOMÉDICALE
EN NORMANDIE



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

