

Organisation à Rouen du premier symposium sur le syndrome de Li-Fraumeni et les cancers héréditaires dus aux mutations de TP53

■ Les vendredi 7 et samedi 8 septembre 2018, le premier symposium français sur le syndrome de Li-Fraumeni et les cancers héréditaires dus aux mutations constitutionnelles du gène TP53 a eu lieu dans l'auditorium H2O à Rouen. Ce symposium a été organisé par le Département de Génétique du CHU de Rouen et l'Inserm U1245 (Directeur **Thierry Frebourg**) avec l'aide de l'IRiB. Le syndrome de Li-Fraumeni est l'une des formes héréditaires de cancer les plus sévères, caractérisée par une apparition précoce des tumeurs survenant chez l'enfant dès la première année de vie et l'adulte jeune et par un spectre tumoral étendu (sarcomes, ostéosarcomes, tumeurs du système nerveux central, tumeurs malignes des glandes surrénales ou corticosurrénales et cancers du sein avant 36 ans). Le Département de Génétique du CHU de Rouen qui a la responsabilité nationale du diagnostic du syndrome de Li-Fraumeni depuis 25 ans, est sollicité pour des avis médicaux au niveau international et les travaux de l'Unité Inserm U1245 affiliée au service de génétique ont permis des avancées significatives : indications cliniques de la recherche d'une mutation de TP53 ; détection rapide et exhaustive des mutations avant traitement ; développement d'essais fonctionnels permettant d'interpréter et de mesurer l'impact des mutations ; responsabilité de la radio-

thérapie et des chimiothérapies génotoxiques dans la survenue des tumeurs multiples chez les porteurs de mutation TP53, conduisant à prioriser le traitement chirurgical et éviter, lorsque cela est possible, la radiothérapie. Ce symposium a réuni 200 participants venant de tous les CHU/CRLCC français et 50 familles originaires de différentes régions étaient présentes. La journée du vendredi a été consacrée aux exposés médicaux réalisés par les experts nationaux et internationaux venant de France, du Canada, du Royaume-Uni et d'Allemagne. Le samedi, les principaux messages médicaux ont été expliqués aux familles, l'association française du syndrome de Li-Fraumeni a été lancée et la présidente de l'association américaine est intervenue en direct depuis les Etats-Unis. Le succès du symposium est dû en grande partie à la mobilisation du personnel du Département de Génétique du CHU et de l'Unité Inserm, personnel qui s'est investi depuis des mois dans la préparation, l'organisation et l'accueil individualisé des familles et des orateurs. Ces journées, particulièrement denses sur le plan médical et des échanges humains entre professionnels et familles, feront date pour les patients et familles au parcours éprouvé et auront contribué à diffuser une image positive de Rouen, en termes d'innovation médicale au service des patients.

Symposium "Recent Advances in single cell biology"

■ Le symposium "Recent Advances in single cell biology", organisé par les Drs **Sophie Candon** (Inserm UMR 1234) et **Ebba Brakenhielm** (Inserm UMR 1096), avec le soutien de l'IRiB ainsi que de 10X Genomics et ThermoFisher Sciences, s'est tenu le vendredi 19 octobre 2018 à Rouen. Les orateurs invités (**Luca Grumolato**, Inserm UMR1239, Rouen ; **Rickard Sandberg**, Karolinska Institute, Stockholm ; **Jimena Tosello**, Institut Curie, Paris ; **Pierre Milpied**, CIML, Marseille ; **Guillaume Mottet**, SANOFI Pasteur), spécialistes de l'analyse de l'hétérogénéité cellulaire notamment par des approches en cellules uniques, ont pu faire part de leurs derniers travaux et partager leur expertise avec l'assistance. Ce symposium est intervenu au lancement du projet collaboratif SingleC retenu dans le cadre de l'appel d'offre régional RIN 2018. A travers ce projet sera mise à disposition de la communauté scientifique normande courant 2019 une technologie permettant de réaliser des analyses transcriptomiques, génomiques et épigénétiques sur cellules uniques.



De gauche à droite : **Jimena Tosello**, **Sophie Candon**, **Rickard Sandberg** et **Luca Grumolato**

■ La 22^{ème} Journée Scientifique du réseau d'enseignement et de recherche en Neurosciences du Nord-Ouest (réseau LARC-Neurosciences), organisée par les Drs **Hélène Castel** (Inserm U1239, DC2N, IRIB, URN) et **Nicolas Guérout** (EA3830, GRHV, IRIB, URN) s'est déroulée le 19 octobre 2018 à Rouen. Le Dr **Gilles Huberfeld** (Sorbonne Université - GH Pitié-Salpêtrière ; Neuroglial Interactions in Cerebral Physiopathology, Inserm, Collège de France) a présenté une conférence intitulée «*Common mechanisms at play in glioma growth and genesis of epileptic activities*» et le Dr **Swetlana Sirko** (Institute for Stem Cell Research, Helmholtz Center, Munich, Germany) a présenté une conférence intitulée «*Astrocyte reactivity after brain injury*». Quatorze communications orales et 42 communications affichées ont également été présentées par des doctorants et des jeunes chercheurs issus des laboratoires du réseau. Quatre prix pour la meilleure communication orale offerts par le Géfluc et l'Association APRORL ont été décernés à **Daniele Campisi** (Inserm U1239, Mont-Saint-Aignan) sur le thème «*GPCR-induced repression of autophagy in glioblastoma cells : impact on lamellipodium expansion and chemotactic migration*», **Joy Perrier** (Inserm U1070, Caen) sur le thème «*Resting*

state functional connectivity prior to chemotherapy in breast cancer patients : relationship with self-referential processes», **Sara Douceau** (Inserm U1237, Caen) sur le thème «*Tissue type plasminogen activator (tPA) drives cortical expansion*» et **Sarah Leroux** (Inserm U1239, Mont-Saint-Aignan) sur le thème «*Comparative effects of different perinatal hypoxia on the developing cerebellum*». Quatre prix pour la meilleure communication affichée offerts par les Sociétés Phymep et Bio-Techne ont été décernés à **Bérénice Ledieu** (Inserm U1245, Rouen) sur le thème «*Time- and sex-dependent efficacy of magnesium sulfate to prevent behavioral impairments and cerebral damages in a mouse model of cerebral palsy*», **Florent Sauvé** (Inserm U1172, Lille) sur le thème «*Differential AMPK subcellular localization is associated with changes in Tau phosphorylation and aggregation*», **Ichrak Drissi** (Inserm U1247, Amiens) sur le thème «*Heat Shock Transcription Factor 2 (HSF2) modulates plasticity and neuro-adaptations to voluntary ethanol consumption through GluN2A and GluN2B NMDA receptor subunits signaling*» and **Giuliana Pellegrino** (Inserm U1172, Lille) sur le thème «*Postnatal astrogenesis within GnRH neuron microenvironment is critical to allow correct sexual maturation*». La 23^{ème} Journée Scientifique du réseau d'enseignement et de recherche en Neurosciences aura lieu à Nantes le 18 octobre 2019.



De gauche à droite : **Sara Douceau** (Inserm U1237) et **Sarah Leroux** (Inserm U1239)



De gauche à droite : **Laurence Desrues** (Inserm U1239), **Hélène Castel** (Inserm U1239), **Giuliana Pellegrino** (Inserm U1172), **Ichrak Drissi** (Inserm U1247), **Florent Sauvé** (Inserm U1172), **Bérénice Ledieu** (Inserm U1245) et **Nicolas Guérout** (EA 3830)



De gauche à droite : **Pierre Martin** (Géfluc Normandie) et **Daniele Campisi** (Inserm U1239)

Fête de la Science

■ La Maison de la Recherche Clinique du CHU de Rouen (DRCI, CIC-CRB Inserm 1404, Unité de biostatistiques...) et le Medical Training & Testing Center Rouen ont tenu un espace au sein du village des Sciences situé sur le campus de l'UFR des Sciences et Techniques, site du Madrillet, du 11 au 13 octobre 2018. Scolaires et familles ont pu participer aux différentes animations : films sur tablettes, quiz, maquettes du cœur, posters, sensibilisation aux gestes de premiers secours sur mannequin... Nouveauté cette année avec la présentation de con-

férences du Dr **Marie-Pierre Tivolacci** (CIC 1404 et Unité Inserm 1073 _ « Ta Santé en un Clic »), du Dr **Guillaume Avinée** (Cardiologie - RHU STOP-AS _ « C'est quoi un souffle au cœur ») et d'**Antoine Boudet** (Directeur du MTTTC Rouen « Médecine du futur dans le présent »). Le stand a rencontré un grand succès tant au niveau du petit public que des enseignants. Il est à noter que la Fête de la Science s'impose comme le plus grand événement national dédié à la recherche et à l'innovation.



Première journée de rencontre sur la recherche lymphatique en France

■ L'IRIB et l'Unité Inserm U1096 EnVI vous invitent à participer à la première journée de rencontre sur la recherche lymphatique en France, organisée par le Dr **Ebba Brakenhielm** (Inserm U1096), qui aura lieu le 26 novembre 2018 dans l'amphithéâtre Velours, bâtiment Stewart UFR Santé. Durant cette journée, des **orateurs invités*** couvriront de nombreux aspects de la pathophysiologie de la circulation lymphatique dans les AVC, le glaucome, l'immunité, les infections, les maladies parasitaires, les cancers du poumon et du sein, ainsi que les maladies cardiovasculaires.

Notez que les deux premières présentations (9h à 10h), dont l'objectif est de fournir une synthèse des connaissances sur l'organisation et la fonction des

lymphatiques, sont particulièrement adaptées pour les médecins de l'établissement, ainsi que pour les étudiants (médecine, master) et doctorants. Aucune préinscription n'est nécessaire dans ce cas. Pour ceux qui souhaitent participer à la journée complète, nous vous demandons de vous préinscrire (inscription gratuite), en particulier pour le déjeuner, offert par l'IRIB, via le lien suivant: <http://irib.univ-rouen.fr/index.php?info=forms&id=12>

Aucune préinscription n'est nécessaire dans ce cas. Pour ceux qui souhaitent participer à la journée complète, nous vous demandons de vous préinscrire (inscription gratuite), en particulier pour le déjeuner, offert par l'IRIB, via le lien suivant: <http://irib.univ-rouen.fr/index.php?info=forms&id=12>



Nous vous attendons nombreux.

Ebba Brakenhielm (CR1 Inserm) et **Vincent Richard** (PU-PH)

***Orateurs invités** : **Ebba Brakenhielm** (Inserm U1096 EnVI, Rouen), **Barbara Garmy-Susini** (UMR 1048-I2MC, Toulouse), **Coralie Martin** (Muséum National d'Histoire Naturelle Paris), **Marc Bajenoff** (CIMBL, Marseille), **Daniel Vittet** (Inserm U1036, Grenoble), **Thomas Mathivet** (PARCC, Paris), **Denis Vivien** (Inserm UMR-S U1237, Caen), **Jean-Francois Bernaudin** (Pneumologie, Hôpital Avicenne, Paris), **Hélène Chiavelli** (Inserm U1096 EnVI, Rouen)

Contrats de recherche

■ L'Unité Inserm 1239 (Directeur **Youssef Anouar**) a obtenu un financement de 200 000 € pour la période 2019-2021 dans le cadre du programme Européen «ERA-NET Neuron on Mental Disorders» pour un projet «MiGBAN» qui étudiera des liens entre le microbiote et le cerveau (responsable scientifique pour l'Unité Inserm

ERA-NET NEURON

1239 Pr **Serguei Fetissov**). Le consortium international, dirigé par un partenaire allemand, inclut d'autres partenaires en France, Allemagne, Autriche et Pays-Bas. Dans ce projet, le Pr **Serguei Fetissov** poursuivra ses recherches sur le rôle fonctionnel et l'origine des autoanticorps dirigés contre les neuropeptides régulant le comportement alimentaire.

■ Dans le cadre de l'appel d'offre générique 2018, l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) a retenu le projet «RESIST-HF» « Ciblage de l'intégrité micro-



vasculaire dans l'insuffisance cardiaque aiguë » coordonné par le Pr **Stéphane Germain** (Collège de France, Paris). Le Dr **Ebba Brakenhielm** (Inserm U1096 EnVI ; Directeur **Vincent Richard**) analysera, dans un modèle

expérimental d'insuffisance cardiaque aiguë décompensée, les effets potentiellement bénéfiques du traitement avec l'Angiopoietin-like-4 sur l'hyperperméabilité microvasculaire sanguine et/ou lymphatique, ainsi que sur l'œdème cardiaque et pulmonaire, et leurs conséquences sur la récupération fonctionnelle cardiaque (montant accordé pour l'équipe de Rouen : 177 600 €).

Distinction

■ Le Pr **Olivier Boyer** (Inserm UMR 1234 PANTHER, Université de Rouen Normandie) a été distingué *Immunologist of the month* par le site Immunopaedia pour sa contribution à l'enseignement international en immunopathologie. Il s'agit d'une organisation placée sous l'égide de l'*International Union of Immunology Society* (IUIS) qui vise à favoriser la

diffusion des connaissances dans ce domaine. Immunopaedia offre différentes ressources d'enseignement, notamment sous la forme de dossiers cliniques suivis d'un approfondissement des questions d'immunologie fondamentale sous-jacentes.

<https://www.immunopaedia.org.za/interviews/immunologist-of-the-month/olivier-boyer-interview/>

Prix

■ Le Dr **Jean Selim** (Anesthésiste-Réanimateur et doctorant dans l'Unité Inserm 1096 EnVI, Directeur de thèse **Jean-Marc Baste**) a reçu le 1^{er} prix scientifique du concours des résidents de Société Française d'Anesthésie Réanimation.

■ Le Dr **Mouad Hamzaoui** (Néphrologue et doctorant dans l'Unité Inserm U1096 EnVI, Directeur de thèse **Dominique Guerrot**) a reçu le 1^{er} prix du concours des internes au Congrès Francophone de la Néphrologie, Dialyse et Transplantation.

■ Madame **Aurélie Rives** (E.A. 4308, Directeur Pr **Nathalie Rives**) a reçu un prix pour sa communication orale lors des 23^{èmes} Journées de la Fédération Française d'Etude de la Reproduction (FFER), qui se sont tenues à Lyon, du 12 au 14 septembre 2018. Ce prix lui a été attribué pour son travail intitulé « Prolifération et différenciation des spermatogonies murines pré-pubères en culture organotypique séquentielle ».

23^{ÈMES}
JOURNÉES DE
LA FÉDÉRATION
FRANÇAISE
D'ÉTUDE DE LA
REPRODUCTION

12/13/14 SEPTEMBRE
LYON
CENTRE DE CONGRÈS
L'ESPACE TÊTE
D'OR.



Réunions scientifiques

■ A l'occasion du 5th International Conference "POSTGENOME-2018" qui s'est tenu à Kazan, Russie, du 29 octobre au 2 novembre 2018, le Pr **Sergueï Fetissov**



(Inserm U1239, Directeur Dr **Youssef Anouar**) a été invité à présenter une conférence intitulée «*Development of microbiota-based approaches for targeting host appetite*».

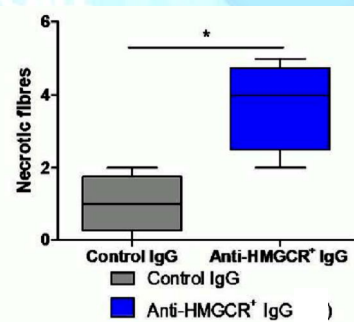
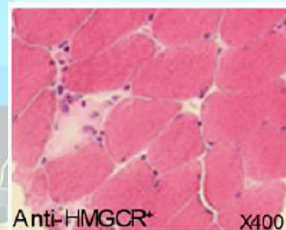
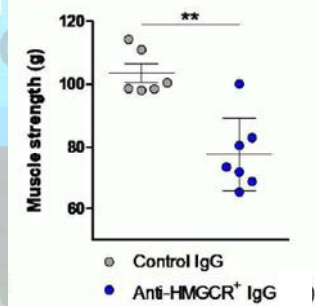
■ A l'occasion du 18th International Congress of Endocrinology qui se tiendra à Cap Town, Afrique du Sud, du 1^{er} au 4 décembre 2018, le Pr **Hervé Lefebvre** (Inserm



U1239, Directeur Dr **Youssef Anouar**) est invité à présenter une conférence intitulée «*Regulation of cortisol secretion in macronodular adrenal hyperplasia*».

Publications

■ **Bergua C., Chiavelli H., Allenbach Y., Arouche-Delaperche L., Arnoult C., Bourdenet G., Jean L., Zoubairi R., Guerout N., Mahler M., Benveniste O., Drouot L. and Boyer O.** *In vivo pathogenicity of IgG from patients with anti-SRP or anti-HMGCR autoantibodies in immune-mediated necrotising myopathy.* Les myopathies nécrosantes à médiation immunitaire (*immune-mediated necrotising myopathies, IMNM*) constituent une forme grave de myosites, parfois associée à la prise de statines, dont le mécanisme est possiblement auto-immun. La présence d'auto-anticorps (aAc) anti-signal recognition particle (SRP) ou anti-hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A-réductase (HMGCR) pose la question de leur pathogénicité. Dans cet article publié dans la première revue de rhumatologie *Annals of the Rheumatic Diseases* (2018, PMID: 30309969), les chercheurs de l'Inserm U1234, du laboratoire d'immunologie et biothérapies du CHU de Rouen et leurs collaborateurs ont évalué pour la première fois si les aAc de patients étaient pathogènes chez la souris. Ils démontrent que les aAc de patients reconnaissent les auto-antigènes de la souris et que le transfert passif de plasma ou d'IgG provoque un déficit musculaire acquis en quelques jours. Cette pathogénicité *in vivo* est aggravée par l'ajout de complément humain et réduite chez les souris C3^{-/-} déficientes en complément. L'immunisation vis-à-vis de SRP ou HMGCR entraîne également un déficit musculaire. Ce travail affirme ainsi la nature auto-immune des IMNM en démontrant le caractère pathogène des aAc. Il offre le premier modèle murin de cette maladie et ouvre les perspectives thérapeutiques de réduire/inhiber ces aAc ou d'agir sur le complément.

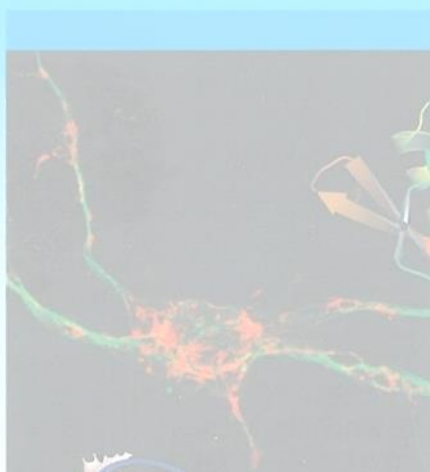


L'injection chez la souris d'IgG purifiées à partir de plasma de patient atteint d'IMNM entraîne rapidement un déficit musculaire (J8) accompagné de quelques signes de nécrose des fibres musculaires

■ **Brakenhielm E. and Alitalo K.** *Cardiac lymphatics in health and disease*. Dans un article de synthèse paru dans *Nature Reviews in Cardiology* (2018 Oct 17. doi: 10.1038/s41569-018-0087-8), le Dr **Ebba Brakenhielm** (Inserm U1096 EnVI), assistée du Dr **Kari Alitalo** (Wihuri Research Institute and Translational Cancer Biology Program, University of Helsinki, Finlande), spécialiste mondial de la circulation lymphatique, présente l'état des connaissances sur le rôle du système lymphatique cardiaque dans la physiologie et la pathologie cardiovasculaires, en particulier l'athérosclérose et l'infarctus du myocarde. En complément, la revue aborde le rôle des cellules immunitaires dans la régulation de la croissance lymphatique (lymphangiogenèse), et propose des approches thérapeutiques visant à restaurer le drainage lymphatique dans le cœur dans l'objectif de limiter l'œdème et l'inflammation chronique.

nature
REVIEWS **CARDIOLOGY**

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)

