

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



Juillet 2019

N° 63

## Première édition du "Pathways to Precision Medicine" (P2M)

■ La première édition du «Pathways to Precision Medicine» (P2M) Symposium s'est tenue à l'UFR Santé Rouen les 28 et 29 mars 2019. Initié par le Pr **Soumeya Bekri** (Laboratoire de Biochimie Métabolique - CHU Rouen), ce symposium a réuni des leaders internationaux dans les différents domaines d'expertise de la Médecine de Précision venant de dix pays différents (USA, Canada, Australie, Suède, Finlande, Autriche, Suisse, Allemagne, Pays-Bas, France). Cet événement aura aussi attiré plus de **250 participants** venant de **21 pays différents** représentant plus de **25 disciplines** médicales et scientifiques différentes. A l'ère des technologies numériques et de la digitalisation médicale est né un nouveau paradigme, "la Médecine de Précision", qui remodèle profondément la pratique médicale actuelle et qui pose les fondements de la médecine de demain qui sera prédictive, précise et intégrative. La Médecine de Précision aspire à placer le patient au centre du parcours de soins. L'analyse des données du patient (cliniques, biologiques, radiologiques et physiologiques) et l'intégration dynamique de l'ensemble de ces données constituent la base de la stratification, du diagnostic, du traitement et du suivi du patient de façon personnalisée, systémique et dynamique. Les conférenciers ont partagé leurs visions sur les récents développements et perspectives internationales en Médecine de Précision. Les thèmes discutés incluent la bioinformatique, les dossiers de

**Pr. Soumeya BEKRI**  
Présidente du Symposium

santé numériques, les big data et intelligence artificielle, l'imagerie médicale, les biobanques, la médecine de laboratoire, les biomarqueurs et les sciences omiques. Les défis éthiques, sociétaux et réglementaires ont été aussi largement débattus. Par ailleurs, deux événements satellites ont été organisés lors de ce symposium. Le premier était consacré à la transition pédiatrie - adulte pour la prise en charge personnalisée des patients souffrant de maladies chroniques ; les intervenants ont présenté les dernières recommandations pour améliorer cette transition. Le second satellite était consacré au dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme avec une présentation des dernières avancées au niveau international et les perspectives françaises. Les organisateurs tiennent à exprimer leur profonde gratitude aux différents partenaires institutionnels (CHU de Rouen, Université de Rouen et Normandie Université) et industriels pour leur soutien pour l'organisation de ce symposium.



## Subvention

■ Dans le cadre de l'appel d'offres « Soutien aux projets structurants » du Cancéropôle Nord-Ouest, un financement d'un montant de 91 411 € a été accordé au projet « *Nouveau concept d'administration de lymphocytes T exprimant un récepteur chimérique (CAR) pour le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques, faisabilité et preuve de principe in vivo chez la souris à l'échelon du Cancéropôle Nord-Ouest (CARNO)* », coordonné par le Pr **Olivier Boyer** (Inserm U1234). Ce projet transversal associe les compétences de deux



unités INSERM (U1234 PANTHER Rouen, U1086 ANTICIPE Caen), du CHU de Rouen (Service d'Immunologie et Biothérapies) et de l'EFS Hauts-de-France-Normandie (Lille). CARNO a vocation à structurer les équipes des régions Normandie et Hauts-de-France afin de mettre en place un nouveau concept d'administration des CAR T cells et de le valider dans un modèle murin, en amont d'un projet d'essai clinique.

## Certification NF S96-900

■ Le Centre de Ressources Biologiques (CRB) du CHU de Rouen (responsable Pr **Sophie Candon**) nouvellement structuré a le plaisir de vous annoncer que l'activité CRB du Centre d'Investigations Cliniques 1404 (CIC-CRB, Pr **Anne Marie Leroi** et Dr **Muriel Quillard**) est désormais certifié selon la Norme NF S96-900. Cette certification, qui constitue la première étape marquante de la vie du CRB institutionnel, témoigne des efforts soutenus de toute l'équipe du CIC-CRB pour assurer une valorisation optimale des collections biologiques issues de la recherche clinique à Rouen. Le CIC-CRB est rattaché à la Maison de la Recherche Clinique du CHU de Rouen et au réseau national 3-CR de biobanques et CRB. Il assure la réception, la préparation et la conservation

de ressources biologiques d'origine humaine et des données clinico-biologiques associées, afin de les mettre à disposition de la communauté scientifique et faciliter ainsi le développement des recherches physiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et épidémiologiques. Pour toute demande d'information, veuillez contacter **Muriel Quillard** ([muriel.quillard@chu-rouen.fr](mailto:muriel.quillard@chu-rouen.fr)) ou **Anne-Marie Leroi** ([anne-marie.eroi@inserm.fr](mailto:anne-marie.eroi@inserm.fr)).



## Réunions scientifiques



■ A l'occasion de la 12<sup>ème</sup> journée scientifique du cancéropôle Nord-Ouest (CNO) qui s'est tenue à Deauville du 15 au 17 mai 2019, le Pr **Olivier Boyer** (Inserm U1234 PANTHER, service d'immunologie et biothérapies du CHU de Rouen) a été invité à donner une conférence intitulée «*CAR T cells industriels versus CAR T cells académiques, FRACTAL/CARNO un projet pour le Nord-*

*Ouest*». Il y a développé les différents modèles de production des CAR T cells et les projets qu'il conduit avec ses partenaires de l'inter-région Nord-Ouest (Lille, Amiens, Rouen, Caen) dans ce domaine. Une table ronde, à laquelle participait également le Pr **Pascale Schneider** (Inserm U1234 PANTHER, service d'immuno-onco-hématologie pédiatrique du CHU de Rouen), a été l'occasion d'échanges avec le public sur les enjeux scientifiques et médicaux de ces technologies particulièrement innovantes en matière d'immunothérapie du cancer.



■ Lors du congrès international NeuroFrance 2019 qui s'est tenu à Marseille du 22 au 24 mai 2019, les Drs **Nicolas Chartrel** (Inserm U1239) et **Carole Rovère** (IPMC, Nice) ont organisé un symposium intitulé «*New insights in the hypothalamic regulation of energy metabolism by neuropeptides*». Dans le cadre de ce symposium, le Pr **Serguei Fetissov** (Inserm U1239) a été invité à présenter une conférence intitulée «*Regulation of feeding behaviour by a neuropeptide-like protein produced by gut bacteria*».



■ Lors de la 7<sup>th</sup> Mediterranean Neuroscience Conference qui s'est tenue à Marrakech, Maroc, du 23 au 27 juin 2019, le Dr **Bruno Gonzalez** (Inserm



U1245) a été invité à présenter une conférence intitulée «*Placenta-Brain axis: Effect of alcohol consumption during pregnancy on vasculo-dependent corticogenesis of the fetal brain*».

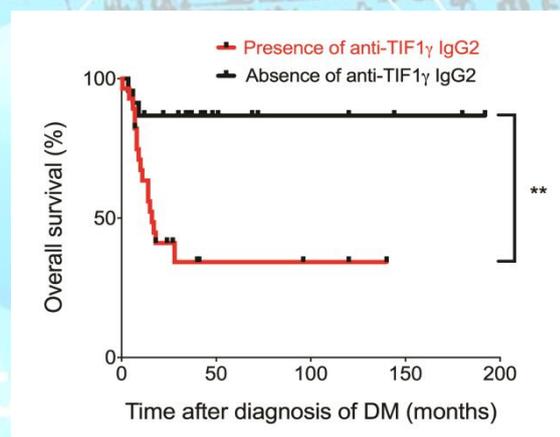
■ Lors de la 7<sup>th</sup> Mediterranean Neuroscience Conference qui s'est tenue à Marrakech, Maroc, du 23 au 27 juin 2019, Madame **Loubna Boukhzar** (Inserm U1239) a été invitée à présenter une conférence intitulée «*Identification of an antioxidant peptide with potent in vivo anti-neurodegenerative actions*»; le Dr **Rochellys Diaz Heijtz** (Inserm U1239) a été invitée à présenter une conférence intitulée «*The gut microbiota: A key regulator of neuro-development and behavior*»; Mademoiselle **Mouna El Mehdi** (Inserm U1239) a été invitée à présenter une conférence intitulée «*Lack of 26RFA alters the central anti-hyperglycemic action of insulin in mice*»; le Dr **Isabelle Lihmann** (Inserm U1239) a été invitée à présenter une conférence intitulée «*Adaptation of ER redox function to metabolic activity through the new redoxin selenoprotein T*»; le Pr **Maité Montero** (Inserm U1239) a été invitée à présenter une conférence intitulée «*The multi-faceted role of Chromogranin A in the neuro-*



*secretory process*»; le Dr **Youssef Anouar** (Inserm U1239) a été invité à présenter une conférence intitulée «*What's in a name? The discovery of a neuroprotective protein through microarray analysis of PC12 cell gene expression changes underlying cell survival and differentiation*»; le Dr **Nicolas Chartrel** (Inserm U1239) a été invité à présenter une conférence intitulée «*26RFA: a neuropeptide involved in the hypothalamic regulation of energy homeostasis*»; le Dr **Anthony Falluel-Morel** (Inserm U1239) a été invité à présenter une conférence intitulée «*Modulation of developmental redox homeostasis, and impact on brain circuitry*»; le Pr **Sergueï Fetissov** (Inserm U1239) a été invité à présenter une conférence intitulée «*Microbiota and host feeding and emotion*» et Monsieur **Hugo Pothion** (Inserm U1239) a été invité à présenter une conférence intitulée «*Influence of Selenoprotein T in peripheral nerve repair cell therapy*».

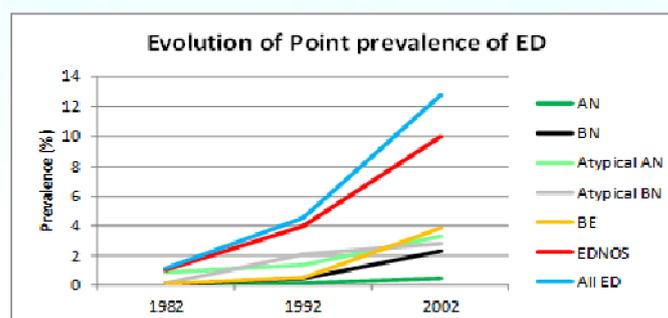
## Publications

■ **Aussy A., Fréret M., Gallay L., Bessis D., Vincent T., Jullien D., Drouot L., Jouen F., Joly P., Marie I., Meyer A., Sibilia J., Bader-Meunier B., Hachulla E., Hamidou M., Huë S., Charuel J.L., Fabien N., Viailly P.J., Allenbach Y., Benveniste O., Cordel N., Boyer O. and OncoMyositis Study Group.** *The IgG2 isotype of anti-transcription intermediary factor 1-gamma autoantibodies is a biomarker of mortality in adult dermatomyositis.* La présence d'autoanticorps (aAc) anti-TIF1gamma constitue le principal facteur prédictif de cancer chez les patients atteints de dermatomyosite. Toutefois, seule une fraction des patients chez qui ces aAc sont présents développent un cancer, exposant à des investigations nombreuses pour rechercher une néoplasie sans qu'il soit possible de prédire l'évolution par manque de biomarqueur. Dans cet article publié dans *Arthritis and Rheumatology* (2019, PMID: 30896088), les chercheurs de l'Inserm U1234, du laboratoire d'immunologie et biothérapies du CHU de Rouen et leurs collaborateurs ont découvert que seuls les aAc de sous-classe IgG2 sont associés à un risque de cancer et de mortalité (100% de valeur prédictive positive lorsque le signal est fort). En l'absence d'aAc IgG2, aucun cancer n'est apparu au bout de deux ans, suggérant qu'il est alors possible d'alléger la recherche de cancer. De façon intéressante, les enfants atteints de dermatomyosite ont une répartition totalement différente des sous-classes d'aAc anti-TIF1gamma alors que la maladie n'est jamais associée au cancer. La nature de la réponse immunitaire anti-TIF1gamma concourt donc à la physiopathologie de cette maladie auto-immune.



Probabilité de survie des patients atteints de dermatomyosite en fonction de la sous-classe d'autoanticorps anti-TIF1gamma

■ **Galmiche M., Déchelotte P., Lambert G. and Tavolacci M.P.** *Prevalence of eating disorders over the 2000–2018 period: a systematic literature review.* Dans cet article publié dans *Am. J. Clin. Nutr.* (109:1402–13, 2019. doi.org/10.1093/ajcn/nqy342), Marie Galmiche (doctorante CIFRE UMR 1073 et TargEDys SA, co-dirigée par le Pr Pierre Déchelotte et le Dr Grégory Lambert) publie une revue systématique de la littérature précisant la prévalence des différents Troubles du Comportement Alimentaire (TCA) au niveau mondial.

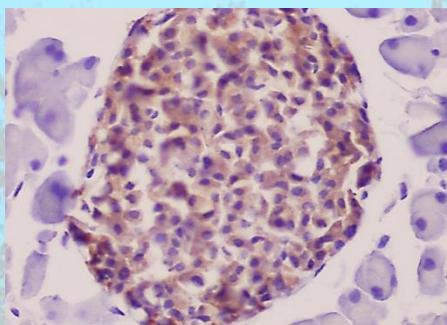


Evolution de la prévalence des différentes formes de TCA au cours de la période 1982-2002, figure adaptée de l'étude de Nakai (Nakai Y, Nin K, Noma S. Eating disorder symptoms among Japanese female students in 1982, 1992 and 2002. *Psychiatry Res.* 2014;219:151–6)

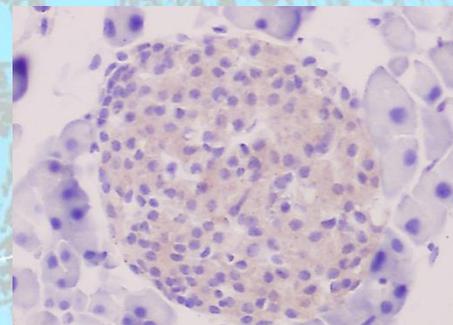
L'analyse de 121 études de 2000 à 2018 a permis d'établir l'évolution des prévalences des différents TCA (Anorexie, Boulimie, Hyperphagie et autres TCA) selon l'âge, le sexe et les continents avec une analyse précise de l'évolution des classifications. Il en ressort que les TCA touchent près de 15% de la population et que la prévalence a fortement augmenté au cours des 15 dernières années. Cette étude a bénéficié de l'expertise en épidémiologie du Dr **Marie-Pierre Tavalacci** (CIC 1404 et UMR 1073).

■ **Prévost G., Arabo A., Le Sollic M.A., Bons J., Picot M., Maucotel J., Berrahmoune H., El Mehdi M., Chérifi S., Benani A., Nédélec E., Coëffier M., Leprince J., Nordqvist A., Brunel V., Déchelotte P., Lefebvre H., Anouar Y. and Chartrel N.** *The neuropeptide 26RFa (QRFP) is a key regulator of glucose homeostasis and its activity is markedly altered in obese/hyperglycemic mice.* Dans cet article publié dans *Am. J. Physiol., Endocrinol. & Metab.* (doi: 10.1152/ajpendo.00540.2018), les chercheurs de l'Unité Inserm 1239 (Directeur **Youssef Anouar**), en collaboration avec l'Unité Inserm 1073 (Directeur **Pierre Déchelotte**), le Centre du Goût et de l'Alimentation de Dijon et la Compagnie AstraZeneca montrent que le neuropeptide 26RFa, récemment identifié comme un régulateur essentiel de l'homéostasie glucidique, perd son activité incrétine et son effet insulino-sensibilisateur chez des animaux obèses et diabétiques et que cette perte d'effet du 26RFa est associée à une baisse d'expression de son récepteur, le GPR103, dans les îlots pancréatiques et les tissus cibles de l'insuline que sont les muscles et le tissu adipeux. Ces travaux suggèrent que le dysfonctionnement du système peptidergique 26RFa/GPR103 observé au cours du diabète participe au développement de cette pathologie.

Control mice



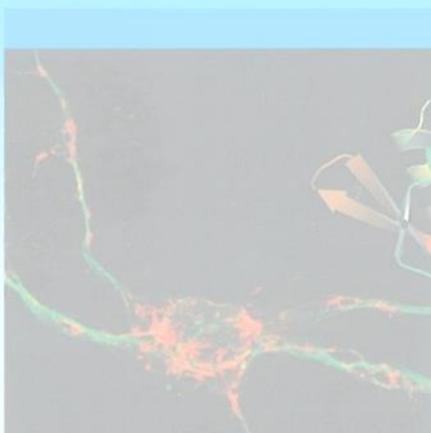
Obese/diabetic mice



*Photos d'îlots pancréatiques montrant la forte baisse d'expression (marquage brun) du récepteur du 26RFa, le GPR103, chez les souris obèses et diabétiques*



## RECHERCHE & INNOVATION BIOMÉDICALE EN NORMANDIE



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

