

Santé en Un Clic » : colloque anniversaire pour les 10 ans d'un programme de santé publique sur la santé des étudiants

■ À l'occasion des 10 ans de « **Ta Santé en Un Clic** », programme de santé publique à destination des étudiants coordonné par l'UMR 1073 (Pr **Pierre Déchelotte**), l'UFR Santé a accueilli le 15 novembre 2019 le colloque « **La santé des étudiants : regards pluridisciplinaires** » organisé avec le soutien de l'IRiB. Ce colloque a été l'occasion de revenir sur dix années de ce vaste programme « recherche-action » animé par les Drs **Joël Ladner** et **Marie-Pierre Tavolacci**, portant sur différents aspects de la santé des étudiants : épidémiologie des conduites à risque (alcool, tabac, cannabis), stress, nutrition (obésité et troubles du comportement alimentaire), activité physique, sommeil, cyber-addiction... La conférence plénière du Pr **Guido Van Hal** (Anvers) a été suivie par plusieurs communications apportant des regards pluridisciplinaires : promotion de la santé, marketing social, sociologie et addictologie. Lors de cette rencontre, des étudiants en médecine, pharmacie, sociologie et sciences de l'éducation ont également présenté leur témoignage sur la santé des étudiants. Comme l'ont souligné les différents responsables institutionnels lors des allocutions d'ouverture, la participation à ce colloque de chercheurs, d'acteurs de terrain, de cliniciens, de décideurs et de la po-

pulation cible, les étudiants, est un symbole fort de réussite de ce programme, illustrée également par de nombreuses publications et communications en congrès et une extension internationale de la démarche.



De gauche à droite : **Pierre Déchelotte** (Directeur de l'UMR 1073), **Benoît Veber** (Doyen de l'UFR Santé Rouen Normandie), **Joël Alexandre** (Président de l'Université Rouen Normandie), **Véronique Desjardins** (Directrice Générale du CHU Rouen Normandie) et **Thomas Auvergnon** (Agence Régionale de Santé Normandie)

Journée Normande de Recherche biomédicale – JNRb 2019

■ La 4^{ème} Journée Normande de Recherche biomédicale – JNRb 2019 – s'est déroulée le mardi 19 novembre 2019 au Pôle de Formation et de Recherche en Santé à Caen. Le Pr **Joan Montaner** (Sevilla, Spain) a présenté une conférence intitulée « *Which biomarkers for diagnosis, prognosis, response to treatment for stroke patients?* », le Dr **David Vaudry** (Inserm U1239, Rouen) a présenté une conférence intitulée « *Implication des neuro/gliopeptides dans le traitement de l'ischémie cérébrale : exemple du PACAP* » et le Pr **Denis Vivien** (Inserm 1237, Caen) a présenté une conférence intitulée « *New tools for the diagnosis and the therapeutic of ischemic stroke* ». Seize communications orales et 121 communications affichées ont été présentées par des doctorants et des chercheurs. Deux prix pour la meilleure communication orale

ont été décernés à **Charles Dolladille** (EA4650, Caen) pour sa conférence intitulée « *Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation - analysis of the WHO pharmacovigilance database* » et à **Lou Grangeon** (U1245, Rouen) pour sa conférence intitulée « *Bi-allelic MYORG variant carriers exhibit primary brain calcification with a distinct phenotype* ». Deux prix pour la meilleure communication affichée ont été décernés à **Marine Basley** (Laboratoire d'hématologie biologique, CHU de Caen) sur le thème « *Intérêt de l'immunophénotypage par cytométrie en flux des lavages broncho-alvéolaires dans la détection des localisations pulmonaires des lymphomes non hodgkinien* » et à **Lisa Brunet** (U1239, Rouen) sur le thème « *Overcoming resistance to targeted therapy: a new combination strategy for the treatment of lung cancer* ».

Promotion

■ Le Dr **Ebba Brakenhielm** a été promue Directeur de Recherche 2^{ème} classe à l'Inserm. Le Dr **Brakenhielm** travaille au sein de l'Unité Inserm 1096 EnVI (Endothélium, Valvulopathies et Insuffisance Cardiaque) dirigée par le Pr **Vincent Richard**. Elle est co-responsable de l'axe 3 'insuffisance cardiaque' de l'Unité, et mène une recherche sur les altérations de la circulation lymphatique du cœur dans les maladies cardiovasculaires, et sur les bénéfices d'une thérapeutique basée sur la stimulation de la lymphangiogenèse dans ces maladies.



Subvention

■ L'Institut Benjamin Delessert a décidé d'attribuer une subvention au Dr **Nicolas Chartrel** et au Pr **Serguei Fetissov** de l'Unité Inserm 1239 pour soutenir leur projet de recherche intitulé « *Les immunoglobulines dirigées contre le peptide 26RFa sont-elles impliquées dans le développement de l'obésité associée au diabète de type 2 ?* ». Montant de la subvention : 20 000 euros.

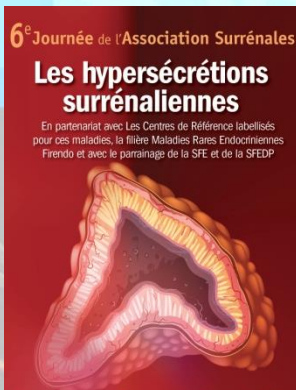


Réunions scientifiques

■ Lors de l'International Congress of Immunology (principal congrès mondial d'immunologie organisé tous les trois ans par l'International Union of Immunology Societies (IUIS)) qui s'est tenu à Pékin, Chine, le 21 octobre 2019, le Pr **Olivier Boyer**, Directeur de l'Unité Inserm 1234 PANTHER, a été invité à donner une conférence sur le rôle de la molécule de costimulation des lymphocytes T ICOS dans un modèle de maladie auto-immune chez la souris.



■ A l'occasion de la 6^e Journée de l'Association Surrénales « Les hyper-sécrétions surrénaliennes » qui s'est tenue à Paris, le 29 novembre 2019, le Pr **Hervé Lefebvre** (Inserm U1239, Di-



recteur Dr **Youssef Anouar**) a été invité à présenter une conférence intitulée « *Rôle des mastocytes dans l'hyperaldostérisme primaire* ».

Thèses

■ Madame **Sarah Leroux** (Inserm U1239, Directeur **Youssef Anouar**) soutiendra le 12 décembre 2019 une thèse d'Université intitulée « *Etude des hypoxies périnatales : conception d'outils et effets sur le développement du cervelet chez la Souris* » (Directeur de thèse : Dr **Delphine Burel**).

■ Monsieur **Alexandre Mutel** (Inserm U1239, Directeur **Youssef Anouar**) soutiendra le 16 décembre 2019 une thèse d'Université intitulée « *La Filamin A, acteur central relayant les mécanismes d'invasion des gliomes de haut-grades : implication dans la signalisation et le trafic du récepteur chimio-tactique de l'urotensine II* » (Directeur de thèse : Dr **Hélène Castel**).

■ Madame **Roxane Gruel** (Inserm U1239, Directeur **Youssef Anouar**) soutiendra le 17 décembre 2019 une thèse d'Université intitulée « *Etude des mécanismes sous-tendant la récupération fonctionnelle post-AVC associée à la transplantation différée de cellules hADSC exprimant le neuropeptide PACAP* » (Directeur de thèse : Dr **David Vaudry**).

■ Monsieur **Paul Dembele** (Inserm U1239, Directeur **Youssef Anouar**) soutiendra le 18 décembre 2019 une thèse d'Université intitulée « *Etude du rôle des protéines G dans les gliomes de haut grade : implication dans la migration et le phénotype mésenchymateux* » (Directeur de thèse : Dr **Hélène Castel**).

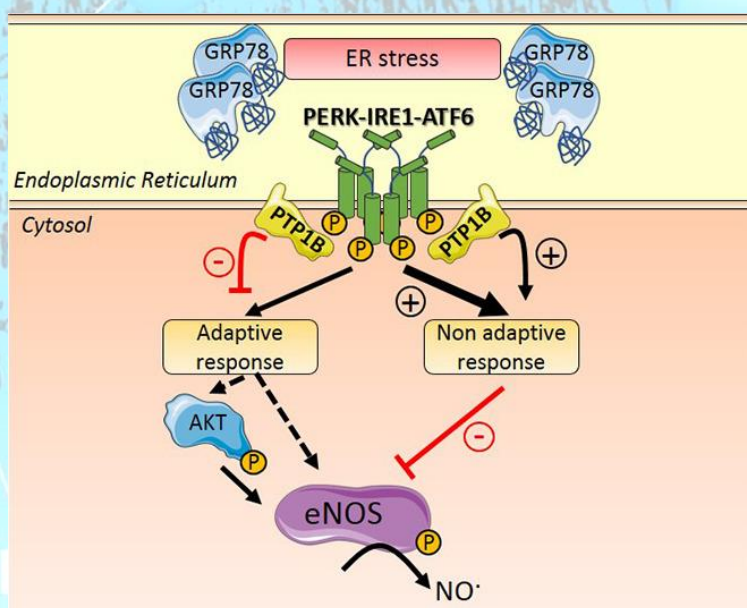
■ Monsieur **Mahmoud Hazime** (Inserm U1239, Directeur **Youssef Anouar**) soutiendra le 19 décembre 2019 une thèse d'Université intitulée « *Etude de l'effet du gliopeptide ODN sur l'activité du cortex cérébral en condition physiologique et post-ischémique chez la souris* » (Directeur de thèse : Dr **David Vaudry**).

■ Monsieur **Maxime Patout** (EA 3830 GRHV, Directeur Pr **Jean-Paul Marie**) soutiendra le 20 décembre 2019 une thèse d'Université intitulée « *Evaluation des techniques pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'insuffisance respiratoire chronique* » (Directeur de thèse : Pr **Antoine Cuvelier**).

Publications

■ **Clavier T., Grangé S., Pressat-Laffouilhère T., Besnier E., Renet S., Fraïneau S., Thiebaut P.A., Richard V., Veber B. and Tamion F.** *Gene Expression of Protein Tyrosine Phosphatase 1B and Endoplasmic Reticulum Stress During Septic Shock*. Dans cet article publié dans *Frontiers in Medicine* (PMID: 31737637, DOI: 10.3389/fmed.2019.00240), les chercheurs et cliniciens de l'UMR U1096 EnVI, en collaboration avec les Départements d'Anesthésie/Réanimation, de Réanimation Médicale et de Biostatistiques, démontrent le lien existant entre l'expression de la protéine tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) et les marqueurs du stress du réticulum endoplasmique chez des patients en choc septique. Ils démontrent chez ces patients que l'activation de la PTP1B et le stress du réticulum endoplasmique sont corrélés à l'évolution de la dysfonction d'organe liée au sepsis, et à des marqueurs des dysfonctionnements endothéliaux. Cette étude, qui s'intègre dans la thèse de sciences du Dr **Thomas Clavier**, est la première traduction chez les patients des études précliniques réalisées précédemment dans l'Unité, sous l'impulsion des Prs **Fabienne Tamion** et **Vincent Richard**, et qui démontraient les effets bénéfiques du blocage de la PTP1B dans les conséquences cardiovasculaires et inflammatoires du choc septique, ainsi que le rôle de la modulation du stress du réticulum endoplasmique dans cette protection (travail de thèse précédent de **Pierre-Alain Thiebaut**).

■ **Dubois S., Tesson B., Mareschal S., Viailly P.J., Bohers E., Ruminy P., Etancelin P., Peyrouze P., Copie-Bergman C., Fabiani B., Petrella T., Jais J.P., Haioun C., Salles G., Jo Molina T., Leroy K., Tilly H. and Jardin F. on behalf of Lymphoma Study Association (LYSA) investigators.** *Refining diffuse large B-cell lymphoma subgroups using integrated analysis of molecular profiles*. Dans cet article publié dans *EBioMedicine* (PMID: 31648986, 2019), les chercheurs de l'Unité Inserm 1245 (Equipe Pr **Fabrice Jardin**, Directeur Pr **Thierry Frébourg**) ont appliqué le principe de l'analyse non supervisée par composantes indépendantes (Independent Component Analysis, ICA) aux profils d'expression génique d'une cohorte de 223 patients atteints de Lymphome Diffus à Grandes Cellules B (LDGCB) afin de mieux décrypter la variabilité transcriptomique au sein de cette entité. Au sein d'une analyse intégrée complète, la trentaine de composantes (signatures géniques) ainsi identifiées ont ensuite été corrélées à des données mutationnelles, de gain et de perte chromosomiques, de FISH, d'immunohistochimie et de pronostic clinique. Notre analyse a également été comparée à des analyses intégrées récemment publiées sur les LDGCB afin de présenter une vue d'ensemble actualisée de l'hétérogénéité de cette pathologie. Ce travail a permis notamment d'identifier deux composantes à impact pronostic significatif : une composante à signature stromale dont l'expression témoigne d'un pronostic positif et une composante liée à 19q13 dont l'expression témoigne d'un pronostic délétère. L'analyse non supervisée a également permis de mieux comprendre les patients non classés selon la classification actuelle des LDGCB

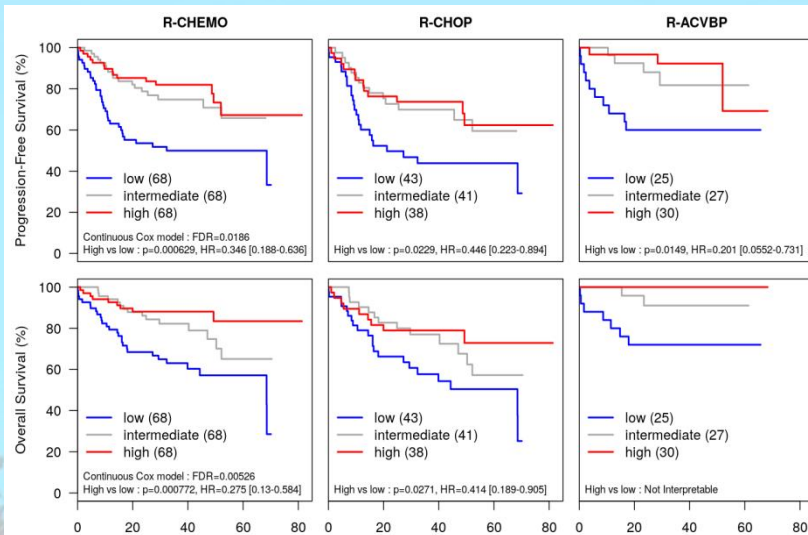


Mécanismes présumés de la régulation du stress du réticulum endoplasmique endothélial par la PTP1B (d'après Thiebaut et coll. *Vascular Pharmacology*, 2018 ;109, 36-44)

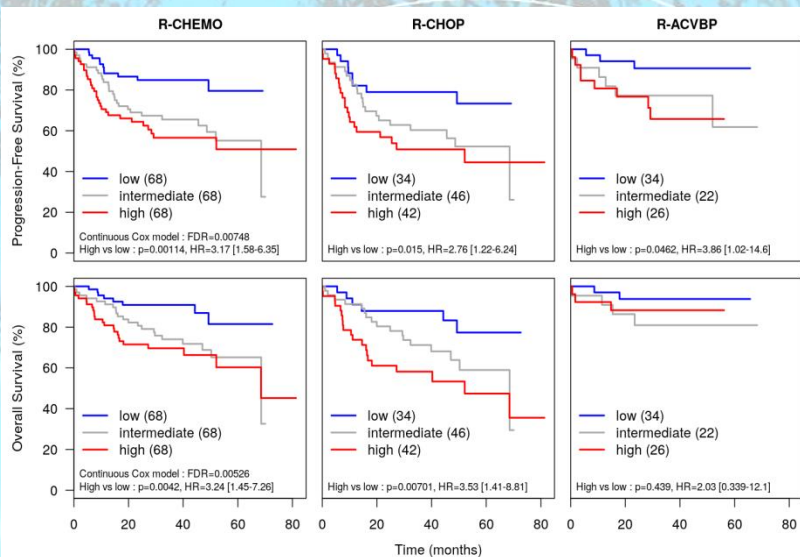
(dichotomie Germinal Center B-like versus Activated B-Cell) qui semblent avoir notamment une participation plus importante de profil transcriptomique de lymphocytes T. Cet article démontre donc une hétérogénéité bien plus importante au sein des LDGCB que le gold standard des sous-types actuellement reconnu depuis les années 2000 et oriente vers la fin de l'utilisation de cette dichotomie. Dans un contexte actuel d'échec de multiples essais cliniques basées sur cette dichotomie, notre étude ouvre la voie vers une stratification plus précise des patients atteints de cette pathologie afin de mieux identifier ceux susceptibles de bénéficier d'une thérapie ciblée.

Les analyses de survie ont été réalisées selon le traitement : « R-chemo » inclut tout traitement associant Rituximab et chimiothérapie, « R-CHOP » inclut les traitements associant Rituximab et chimiothérapie CHOP-like (Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone), « R-ACVBP » inclut les traitements associant Rituximab et chimiothérapie ACVBP (Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vindesine, Bleomycine, Prednisone). Les patients sont groupés en tertiles selon le niveau d'expression de la composante (faible, intermédiaire, élevé). Les survies sans progression (PFS) et survie globale (OS) sont indiquées dans les panneaux supérieurs et inférieurs respectivement.

a

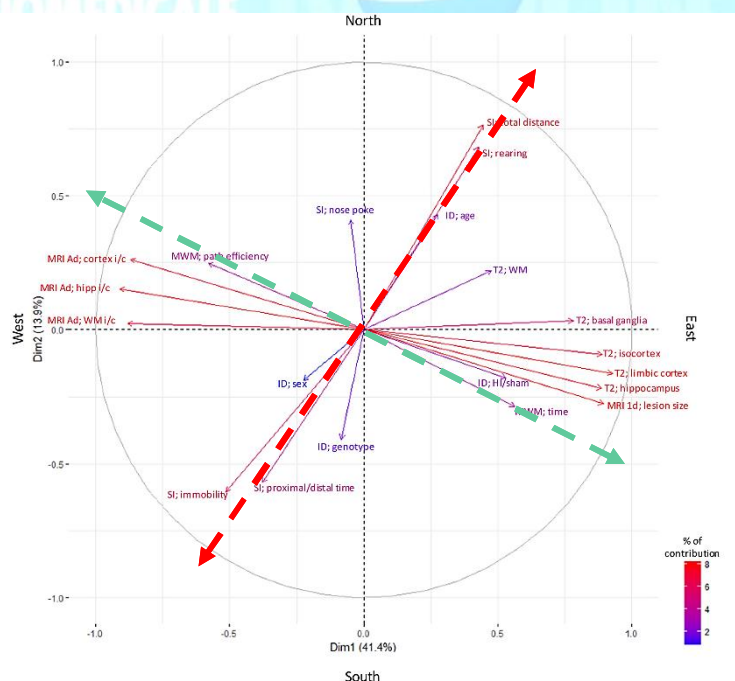


b



Composantes à impact pronostic significatif (figure a : impact pronostic positif de la composante 11 ; figure b : impact pronostic négatif de la composante 23)

■ Dupré N., Arabo A., Orset C., Maucotel J., Detroussel Y., Hauchecorne M., Gonzalez B., Marret S., Vivien., and Leroux P. Neonatal cerebral hypoxia-ischemia in mice triggers age-dependent vascular effects and disabilities in adults; implication of tissue plasminogen activator (tPA). Dans cet article publié récemment dans *Experimental Neurology* (doi: 10.1016/J.experneurol. 2019.113087), les chercheurs de l'Unité Inserm 1245 (Equipe Dr **Bruno Gonzalez**, Directeur Pr **Thierry Frébourg**), de l'UMR-S1237 (Caen) et du service de ressources biologiques du CURIB (Mont-Saint-Aignan) ont réalisé une étude des différences liée à l'âge lors d'un accident hypoxo-ischémique en période périnatale chez le souriceau par la combinaison de l'imagerie (IRM) précoce et de l'étude comportementale des animaux à l'âge adulte. Des analyses complémentaires associent des observations immuno-histologiques et enzymo-histologiques de la microglie et des micro-vaisseaux. Les auteurs valident l'approche expérimentale comme modèle des atteintes observées en clinique néonatale chez des enfants prématurés ou nés à terme, respectivement chez les souris à 5 jours



Projection plane des vecteurs principaux d'une analyse en composante principale regroupant les données IRM et comportementales. 2 axes principaux orthogonaux, NO-SE et NE-SO regroupent principalement les caractéristiques des animaux lésés à 5 ou 10 jours

(P5) ou P10, aux niveaux de l'imagerie IRM, des atteintes histologiques de la substance blanche (SB) et des séquelles cognitives et d'interaction sociale. Les analyses d'activités de l'activateur du plasminogène (tPA) et de la gélatinase-B (MMP9) et le recours à des animaux tPA-KO montrent l'implication de ces enzymes au niveau micro-vasculaire comme facteurs précoces des processus inflammatoires délétères. L'expression constitutive endothéliale de MMP9 à P5 dans la micro-vascularisation de la SB, éteinte à P10, paraît le facteur majeur de la vulnérabilité transitoire de la SB qui se caractérise chez l'Homme par les leucomalacies des grands prématurés.



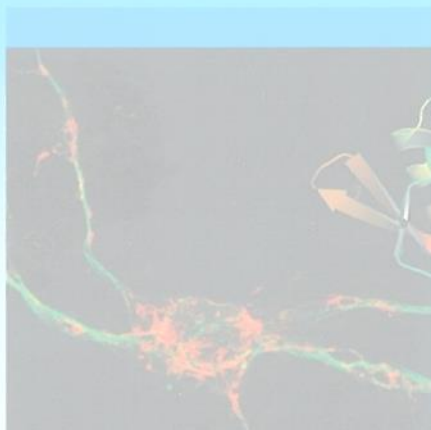
Réunion IRIB

■ La prochaine réunion scientifique de l'IRIB aura lieu le jeudi 5 décembre 2019, à 17 h, dans l'amphithéâtre du CURIB, Mont-Saint-Aignan. Le Dr **Hélène Castel** (Inserm U1239 ; Directeur **Youssef Anouar**) présentera une conférence intitulée «*Cancer, Fatigue and Cognition: a major translational power of preclinical*

models to understand, identified biomarkers and test prevention» et le Dr **Ian Johnston** (Université Sidney, Australie) présentera une conférence intitulée «*Using animal models to test potential therapies for chemotherapy-induced cognitive impairments and peripheral neuropathies*».



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)

