

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



Janvier 2020

N° 68

Cher(e)s collègues, après une année 2019 bien chargée avec en particulier de belles réussites sur les appels d'offres de la Région, et la participation à la préparation du prochain contrat de plan Etat-Région, 2020 sera importante pour notre Fédération et pour les laboratoires qui la composent. Ce sera en effet l'année de la préparation des dossiers du prochain contrat quinquennal d'établissement (2022-2026) : dossier HCERES pour la fédération IRIB bien sûr, mais aussi pour tous les laboratoires et Unités mixtes qui la composent et, c'est une nouveauté cette année, pour la recherche au CHU et les axes forts de recherche clinique sur l'établissement.

Tout ceci bien sûr en cohérence avec la poursuite des rapprochements avec les structures et plateformes de recherche de l'Université et du CHU de Caen.

Nous continuerons bien évidemment également nos efforts vers la structuration et la labellisation de l'Unité Mixte de Service (UMS), à laquelle nous avons déjà donné un nom (HeRaLeS, ou « High-tech Research infrastructure for Life Sciences ». Cette UMS a dès 2019 pu bénéficier d'un fort soutien de l'Université, en particulier via une dotation financière spécifique et la possibilité d'exprimer ses besoins propres en ressources humaines, mais aussi de la Région via les RIN. Nous devons maintenant transformer l'essai et obtenir le soutien des grands organismes de recherche et une part essentielle de notre financement via le prochain CPER.



Cette année encore nous n'oublions pas le rôle majeur de la fédération dans le domaine de l'animation scientifique, et continuerons à vous proposer un riche programme de conférences et de symposiums thématiques. Nos appels d'offres restent disponibles au fil de l'eau pour soutenir financièrement ces actions, contribuant ainsi à la renommée de l'IRIB, de ses Laboratoires et de ses Plateformes. Nous formons le vœu que ce riche programme puisse bénéficier au plus grand nombre, étudiants, techniciens, chercheurs juniors et senior.

Enfin, nous vous souhaitons à toutes et à tous nos meilleurs vœux pour l'année 2020, qu'elle vous apporte bonheur et accomplissement personnel et professionnel.

Création de l'UMT « Protorisk 2 »

■ La Direction Générale de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (DGER) du Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation a agréé pour la période 2020-2025, l'Unité Mixte Technologique (UMT) Protorisk 2 intitulée « *Caractérisation et maîtrise de la contamination des aliments par les parasites protozoaires*

Cryptosporidium spp., *Giardia duodenalis* et *Toxoplasma gondii* ». Cette UMT, basée à Rouen, associe ACTALIA, l'institut du lait et de la sécurité des aliments, et l'Université de Rouen Normandie (EA 7510) et est co-animée par le Dr **S. La Carbona** et le Pr **L. Favennec**.

Réunion scientifique

■ A l'occasion du congrès européen des urgences (EUSEM) qui s'est tenu à Prague du 12 au 16 octobre 2019, le Dr **Virginie Lvovschi** (Inserm U1073) a été invitée à présenter ses travaux menés sur les pratiques de titration morphinique chez les patients douloureux aux urgences dans le cadre de sa thèse de Sciences dirigée par le Pr **Luc Marie Joly** (Service d'Accueil des Urgences du CHU de Rouen) et le Dr **Marie-Pierre Tivolacci** (Centre d'Investigation Clinique 1404/



Inserm U1073). Cette communication orale "Analysis of bedside determinants leading to under-prescription of morphine titration in the Emergency Department: EPIMORPH study" a été classée dans les 10 meilleures communications du congrès : "Ten Best Abstracts of the European Congress on Emergency Medicine", Prague, Czech Republic, 12-16 October 2019", European Journal of Emergency Medicine 2020, 27: 69-75.



Portes ouvertes

■ Dans le cadre des projets de recherche de **Claire Mignard** (Master 2) et **Baptiste Pileyre** (Docteur), soutenus par la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM), l'UMR 1234, Physiopathologie, Auto-immunité, Maladies Neuro-musculaires et Thérapies Régénératrices (PANTHER), a ouvert ses portes le 10 décembre 2019 aux donateurs et partenaires du Comité Normandie de la FRM. Cette



visite a été l'occasion d'une part pour les participants de mieux appréhender le domaine de la recherche médicale et d'autre part de découvrir les travaux sur l'étude des mécanismes impliqués dans la rémission du pemphigus (maladie parfois sévère caractérisée par des décollements de la peau et des muqueuses) et le développement d'une thérapie cellulaire dans les maladies musculaires auto-immunes (myosites) qui font l'objet d'un financement FRM. Monsieur **Philippe Rives**, Président du Comité Normandie, a profité de cette occasion pour rappeler que la Région Normandie est sous dotée en financement FRM et appelle les candidats potentiels à répondre aux différents appels à projet et prix FRM.



Subventions

■ La Conférence de Coordination des Comités Normands de la Ligue Contre le Cancer a décidé d'attribuer, après évaluation par le Conseil Scientifique de Normandie, une subvention au Dr **Luca Grumolato** (Inserm U1239, Directeur Dr



Youssef Anouar) pour soutenir son projet de recherche intitulé «Isolation and characterization of subpopulations of lung cancer cells displaying different sensitivities to EGFR inhibitors». Montant de la subvention : 50 000 euros.

■ Dans le cadre de l'AAPG2019, l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) a décidé de soutenir le projet intitulé «*The pleiotropic cellular function of phosphatidic acid in the secretory pathway deciphered by a novel PA toolbox*» associant le Pr **Maité Montero-Hadjadje** (Inserm U1239, Directeur Dr **Youssef**



Anouar), le Dr **Nicolas Vitale** (Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, UPR CNRS 3212, Strasbourg, porteur), et le Pr **Pierre-Yves Renard** (UMR CNRS 6014), en lui attribuant une subvention de 568 000 euros sur 42 mois.

■ Le Prix Institut Danone France - FRM 2019 a été attribué à **Xavier Fioramonti** (NutriNeuro, INRA, Bordeaux), en collaboration avec les Drs **Chloé Melchior** (Inserm U1073) et **Véronique Douard** (Micalis, INRA, Jouy-en-Josas), pour le projet «*Effet*

du fructose sur la neuroinflammation et les émotions : action directe sur le cerveau ou indirecte par le microbiote intestinal ? (MOODYFRUCTOSE)». Montant de la subvention : 50 000 euros.



INSTITUT
DANONE

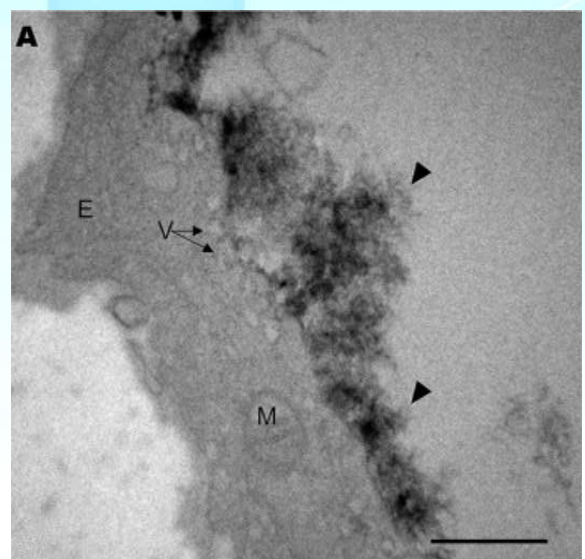
L'alimentation pour la santé



Publications

■ **Le Dieu-Lugon B., Dupré N., Legouez L., Leroux P., Gonzalez B.J., Marret S., Leroux-Nicollet I. and Cleren C.** *Why considering sexual differences is necessary when studying encephalopathy of prematurity through rodent models.* Cette revue a été publiée dans *European Journal of Neuroscience* (PMID:31885096 ; doi: 10.1111/ejn.14664), par l'équipe 4 dirigée par **Bruno Gonzalez** au sein de l'Unité Inserm 1245. La vulnérabilité accrue du sexe masculin face à des événements délétères durant la période périnatale est rapportée à la fois en clinique et dans les modèles d'encéphalopathie de la prématurité chez le rongeur. Dans sa première partie, la revue présente les mécanismes sous-tendant le développement d'un dimorphisme sexuel cérébral chez le rongeur, en se focalisant au niveau de l'hippocampe. Dans sa seconde partie, les spécificités sexuelles des modèles d'encéphalopathie du prématuré sont décrites en se focalisant sur les mécanismes à l'origine des différences intersexuelles de vulnérabilité de l'hippocampe. Enfin, dans sa dernière partie, la revue discute la pertinence de ces modèles d'encéphalopathie de la prématurité. Dans l'ensemble, cette revue souligne qu'il est essentiel de prendre en compte le facteur sexe dans l'étude des mécanismes sous-tendant les déficits observés dans les modèles d'encéphalopathie du prématuré chez le rongeur, et ceci, afin de pouvoir adapter les stratégies thérapeutiques préventives au sexe de l'enfant. Cette revue de la littérature a été réalisée dans le cadre de la thèse de **Bérénice Le Dieu-Lugon**, titulaire d'une allocation Ministérielle.

■ **Miranda S., Billoir P., Le Besnerais M., Joannides R., Richard V., Lévesque H., Armengol G., Bellien J. and Benhamou Y.** *New insights into antiphospholipid-related endothelial dysfunction by assessment of vascular glycocalyx layer: results from a preliminary cross-sectional study.* Dans cet article publié dans *Lupus* (PMID: 31948351 DOI: 10.1177/0961203319897958), les chercheurs et cliniciens de l'UMR U1096 EnVI, en collaboration avec les Services de Médecine Interne/Médecine Vasculaire et de Pharmacologie du CHU de Rouen, démontrent les altérations du glycocalyx endothélial chez les patients porteurs d'un Syndrome des Antiphospholipides (SAPL). Le glycocalyx est une membrane riche en hydrates de carbone qui tapisse la partie luminale de la monocouche endothéliale à l'interface avec le sang, et joue un rôle central dans la régulation de l'inflammation, de l'hémostase et du contrôle du tonus vasculaire. Les données récentes s'accordent pour dire qu'il constitue une cible privilégiée de nombreuses maladies, et un acteur central des phéno-



Imagerie en microscopie électronique du glycocalyx (pointes de flèches) tapissant l'endothélium (reprise de L. Chevalier et coll. *Morphologie* 2017 ;101 :55-63 PMID: 28506708 DOI: 10.1016/j.morpho.2017.04.001)

mènes des dysfonctionnement endothélial. Cependant, les données chez les patients restent très rares. Grâce à une approche d'imagerie non invasive et la mesure de biomarqueurs circulants, l'équipe démontre que les patients SAPL présentent des lésions majeures du glycocalyx qui sont corrélées à la sévérité de la dysfonction endothéliale et à l'apparition de signes précoces d'athérosclérose. Cette étude clinique fait suite à des travaux précliniques réalisés par **S. Miranda** durant sa thèse de sciences (*PLoS One*. 2019;14:e0212614) démontrant les mêmes phénomènes chez des souris présentant un SAPL induit par des anticorps de patients.

■ **Quillet C., Saad C., Ferry G., Vergne N., Anouar Y., Lecroq T. and Dubessy C.** *Improving bioinformatics prediction of microRNA targets by ranks aggregation.* Dans cet article publié dans *Frontiers in Genetics – Bioinformatics and Computational Biology* (2020, sous presse, doi: 10.3389/fgene.2019.01330), les travaux des chercheurs du laboratoire DC2N-Inserm U1239, en collaboration avec les chercheurs de l'équipe TIBS du LITIS ainsi que ceux du LMRS-CNRS 6085, ont permis d'améliorer les prédictions des ARNm cibles des microARN (miRs). En effet, la prédiction bio-informatique des cibles des miRs reste un défi car les logiciels disponibles souffrent d'un manque de précision et de sensibilité, et ces outils fournissent des résultats assez incohérents les uns par rapport aux autres. Ainsi, au lieu de décider quel outil de prédiction utiliser, la méthode développée par les auteurs aide clairement les biologistes à obtenir les meilleures prédictions des cibles des miRs à partir de plusieurs bases de données agrégées. La base de données résultante est disponible gratuitement grâce à un outil Web appelé miRabel (<http://bioinfo.univ-rouen.fr/mirabel/>), et peut prendre en entrée soit une liste de miRs, de gènes ou de voies de signalisation issues de KEGG. miRabel contient notamment 14,7 millions de prédictions dont plus de 350 000 sont validées expérimentalement. Les auteurs ont montré, à l'aide de plusieurs approches statistiques, que les prédictions effectuées par miRabel surpassent celles des autres outils disponibles. Ainsi, miRabel est un outil efficace pour guider les biologistes dans leur recherche des cibles des miRs et intégrer celles-ci dans un contexte biologique. Le travail a été réalisé en grande partie dans le cadre de la thèse d'**Aurélien Quillet**, titulaire d'une allocation doctorale de L'EdNBISE.

miRabel A simple and efficient miRNA target prediction tool

GET STARTED TOOLS HELP ABOUT...

hsa-miR-16

Show 10 entries Search:

gene	miRabel score	PITA	miRanda	SVMicro	TargetScan	ExpVal	5'UTR	CDS
FAM73A	0.0004049040144309	169	175	251	151	YES	NO	NO
CCNE1	0.0004144599952269	247	103	285	137	YES	NO	NO
YWHAQ	0.0004218239919282	47	322	141	331	YES	NO	NO
FRMPD1	0.0004329739895184	164	38	588	56	NO	NO	NO
BDNF-AS	0.0004474229936022	73	265	510	91	YES	NO	YES
ARPP21	0.0004579090000757	445	88	61	354	NO	NO	NO
SLC3A7	0.0004644079890568	563	150	134	138	YES	NO	YES
CCNT2	0.0004747229977511	291	599	52	135	YES	NO	NO
E2F7	0.0004763290953234	203	434	57	374	YES	NO	YES
KCNJ11	0.0005120920250192	143	358	431	260	NO	NO	YES

Showing 1 to 10 of 10,980 entries

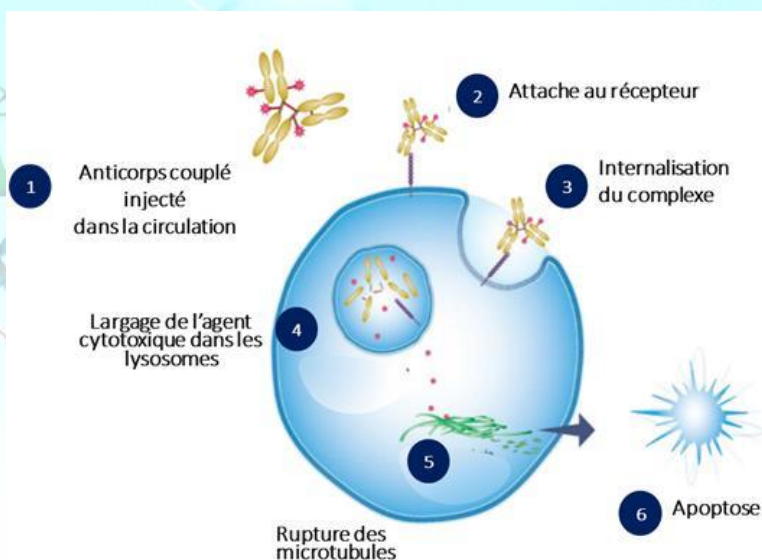
Search impacted pathways.

Proposed threshold: 0.05

Predict

Interface de l'outil miRabel : un exemple est montré en utilisant les prédictions pour hsa-miR-16. Les cibles prédites sont classées en fonction du score de miRabel. Le rang trouvé pour cette interaction dans chaque base de données est également indiqué ainsi que son statut de validation expérimentale et sa sous-localisation éventuelle dans le 5'UTR et le CDS de l'ARNm

■ **Tilly H., Morschhauser F., Bartlett N.L., Mehta A., Salles G., Haioun C., Munoz J., Chen A.I., Kolibaba K., Lu D., Yan M., Penuel E., Hirata J., Lee C. and Sharman JP.** *Polatuzumab vedotin in combination with immunochemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: an open-label, non-randomised, phase 1b-2 study.* Dans ce travail coopératif publié dans *Lancet Oncology* (PMID: 31101489, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30091-9) par le versant clinique et thérapeutique de l'Unité Inserm 1245 (Equipe Pr **Fabrice Jardin**, Directeur Pr **Thierry Frebourg**), le polatuzumab vedotin (PV), qui est un anticorps monoclonal conjugué, est étudié en première ligne pour le traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC). Le PV reconnaît le CD79b, composant du récepteur B des lymphocytes, toujours présent à la surface



Mécanisme d'action du polatuzumab vedotin

des cellules des lymphomes B. Cet anticorps fait entrer dans la cellule ciblée une molécule de monométhyl auristatine E puissant agent anti-tubuline qui bloque la mitose. Les premières études du PV dans les lymphomes en rechute ont montré son efficacité lorsqu'il est utilisé seul ou en association avec un anticorps anti-CD20 mais aussi un effet secondaire attendu, l'apparition de signes de neuropathie périphérique. Pour introduire le PV dans la première ligne de traitement, nous avons proposé une combinaison de type R-CHOP, traitement standard des lymphomes, où la vincristine (le O), qui a une toxicité neurologique, était omise et remplacée par le PV. La phase 1 de cette étude a permis de déterminer la dose optimale de PV dans cette combinaison. Dans la phase 2, 66 patients atteints de LBDGC ont été traités par cette combinaison PV-R-CHP. Globalement, les effets secondaires constatés ne semblent pas différents de ceux, très connus, du R-CHOP. Les signes de neuropathie, uniquement sensitifs, sont retrouvés chez 41% des patients mais de manière peu intense et réversible. L'efficacité est prometteuse puisqu'à la fin du traitement, 89% des patients obtiennent une réponse et qu'à 2 ans 83% d'entre eux n'ont pas de signe de récurrence du lymphome. Ces résultats nous ont encouragés à proposer une étude de phase 3, nommée POLARIX, où le PV-R-CHP est comparé au standard R-CHOP en première ligne du traitement des LBDGC. Dans cet essai randomisé, en double aveugle, international, multicentrique (NCT03274492), 875 patients ont été inclus.

Thèses

■ Madame **Maud Maho-Vaillant** (Inserm UMR1234) a soutenu le 26 novembre 2019 une thèse de Sciences intitulée « *Évaluation des effets des traitements par Rituximab versus corticothérapie seule sur la réponse auto-réactive des patients atteints de Pemphigus* » (Directeurs de thèse : Prs **Pascal Joly** et **Sébastien Calbo**). Ses travaux en collaboration avec le CHU de Rouen ont contribué à montrer que le Rituximab, associé à de la prednisone à court terme,

■ Madame **Camille Sautreuil** (Inserm U1245, Equipe **Bruno Gonzalez**, Directeur **Thierry Frébourg**) a soutenu le 17 décembre 2019 une thèse d'Université intitulée « *Etude du CD146 placentaire comme biomarqueur de troubles de l'angiogenèse cérébrale suite à une*

■ Madame **Bérénice Le Dieu-Lugon** (Inserm U1245, Equipe **Bruno Gonzalez**, Directeur **Thierry Frébourg**) a soutenu le 20 décembre 2019 une thèse d'Université intitulée « *Etude longitudinale des effets du MgSO₄ dans un modèle d'encéphalopathie du prématuré,*

■ Monsieur **Alexandre Naccache** (Inserm U1239, Directeur **Youssef Anouar**) soutiendra le 24 janvier 2020 une thèse d'Université intitulée « *Implication des mastocytes et des voies de signalisation intracellulaire*

est à la fois plus efficace et mieux toléré que le traitement de référence par la prednisone seule (Lancet 2017). Si initialement, les cellules B autoréactives sont de phénotype mémoire IgG exprimant fortement IL-1b, après traitement par Rituximab, les cellules B autoréactives détectables ont un phénotype «naïves, non activées», n'exprimant plus l'IL-1b (Front. Immunol. 2019).

alcoolisation in utero ». Ce travail de thèse s'inscrit dans le programme de recherche « *AlcoBrain* » qui vise au diagnostic précoce des troubles neuro-développementaux associés à l'alcoolisation fœtale (Directeur de thèse : Dr **Bruno Gonzalez**).

chez la souris mâle ou femelle. Association avec un inhibiteur d'histone déacétylase » portant sur deux articles de recherche et sur une revue qu'elle a publiés (Directeur de thèse : Dr **Carine Cleren**).

dans le développement des glandes surrénales humaines" (Directrice de thèse : Dr **Mireille Castanet**). La soutenance aura lieu à 14 h dans l'amphithéâtre du Curib.

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)

