

La dermatologie rouennaise à l'honneur

■ Le Pr **Pascal Joly**, Directeur du centre de référence des maladies auto-immunes cutanées bulleuses, membre de l'Unité mixte Inserm 1234 et du Center of Excellence de la Federation of Clinical Immunology Societies coordonnés par le Pr **Olivier Boyer**, a été

reconnu comme l'un des auteurs les plus visibles de la recherche dermatologique internationale des dix dernières années dont le classement vient d'être publié dans le *Journal of the American Academy of Dermatology* (doi.org/10.1016/j.jaad.2020.10.087).

Réunion scientifique

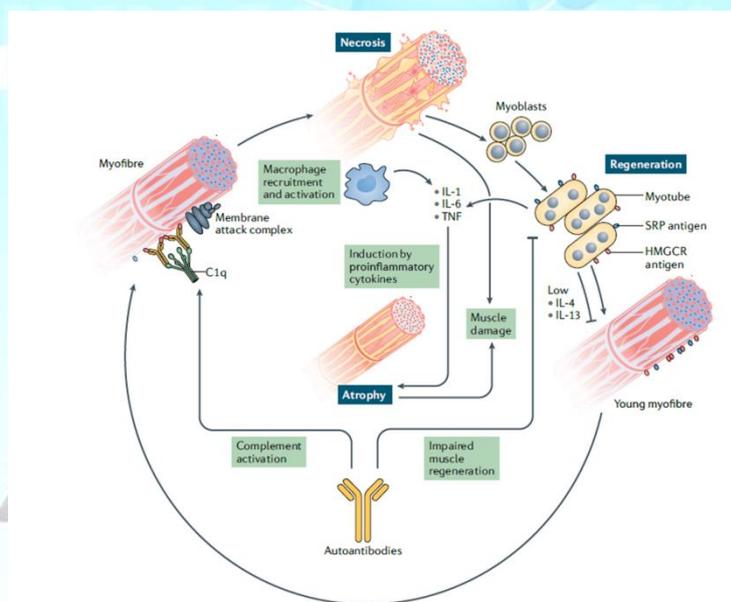
■ Lors du dernier congrès européen de gastro-entérologie (United European Gastroenterology Week) qui s'est tenu virtuellement du 10 au 14 octobre 2020, le Dr **Rachel Marion-Letellier** a été

invitée à présenter une conférence intitulée « *Diet as a trigger for IBD* ».



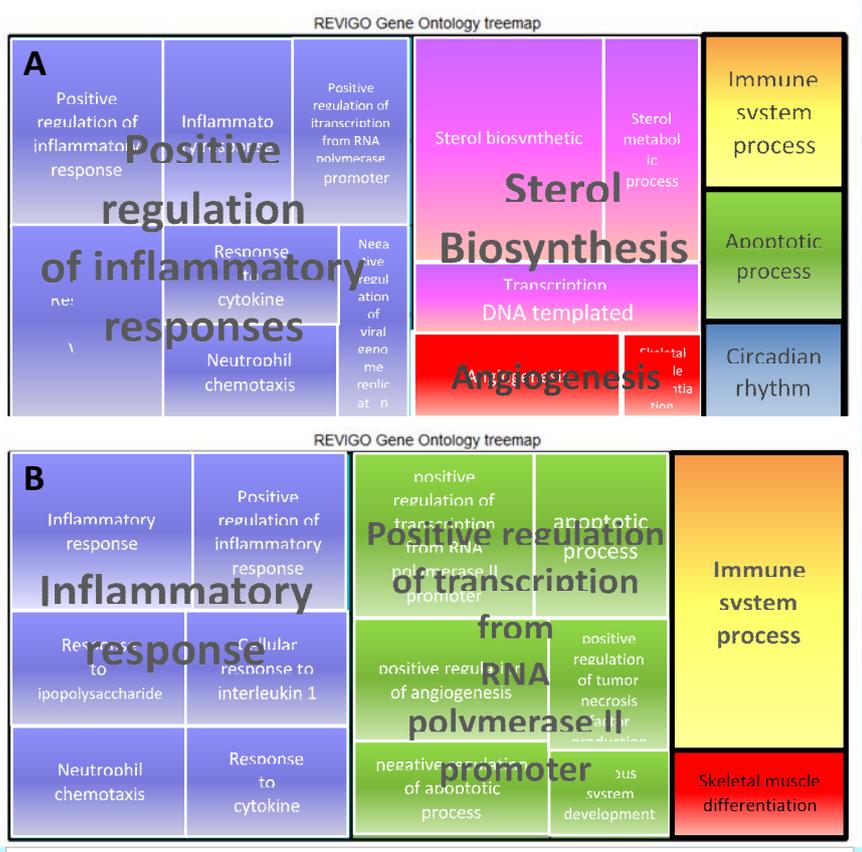
Publications

■ **Allenbach Y., Benveniste O., Stenzel W. and Boyer O.** *Immune-mediated necrotizing myopathy: clinical features and pathogenesis*. Dans cet article publié dans *Nature Reviews Rheumatology* (PMID: 33093664, 2020), le Pr **Olivier Boyer** (Directeur de l'Unité Inserm U1234) et ses collaborateurs de l'Institut de Myologie (Paris) et de la Charité (Berlin) viennent livrer une revue complète sur l'état des connaissances sur les myopathies nécrosantes auto-immunes (IMNM). Constituant un groupe nosologique distinct récemment identifié au sein des myopathies inflammatoires (myosites), les IMNM sont des maladies musculaires acquises graves associées à la présence d'auto-anticorps pathogènes dirigés contre la signal recognition particle (SRP) ou la 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coA reductase (HMGCR, cible pharmacologique des statines hypocholestérolémiantes). Myopathies rapidement progressives, elles se caractérisent par des taux très élevés d'enzymes musculaires circulantes, une résistance au traitement immunosuppresseur de première ligne et un risque accru de cancer dans certaines formes. En démontrant le rôle pathogène des auto-anticorps et du complément, les travaux de l'Unité Inserm 1234 ont ainsi offert le premier modèle murin d'étude des IMNM dont une recherche pharmacologique intense, notamment dans le domaine des traitements anti-complément, devrait offrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.



Mécanisme physiopathologique des myopathies nécrosantes auto-immunes (IMNM). Les auto-anticorps anti-SRP ou anti-HMGCR se fixent sur leurs cibles exprimées de façon ectopique à la surface des fibres musculaires. Cette fixation entraîne une activation de la voie classique du complément, une nécrose des fibres musculaires, le recrutement de macrophages, la synthèse de cytokines inflammatoires et une inhibition de la régénération musculaire.

■ **Dupré N., Derambure C., Le Dieu-Lugon B., Hauchecorne M., Detroussel Y., Gonzalez B.J., Marret S. and Leroux P.** *Age-dependent gene transcription effects at two development stages in the neonate mouse brain.* Dans cet article récemment accepté dans *Frontiers in Molecular Neurosciences* (Doi:10.3380/fnmol.2020.587815), les chercheurs des équipes 4 (Dr **Bruno J. Gonzalez**) et 1 (Pr **Thierry Frébourg**) de l'Unité Inserm 1245 (Directeur : Pr **Thierry Frébourg**) ont réalisé une étude des différences liées à l'âge dans les réponses à l'hypoxo-ischémie (HI) chez le souriceau par une approche transcriptomique par micro-arrays et analyse bio-statistique. Les néonatalogistes rapportent des différences de typologie des lésions encourues en période périnatale liées à l'âge gestationnel et au terme à la naissance. Les auteurs avaient validé la modélisation de ces lésions chez la souris à 5 jours (P5) ou P10 par des approches IRM, histologiques et comportementales (**Dupré et al.** 2019 ; doi: 10.1016/J.experneuro.2019.113087). Ici, par une approche globale non dirigée, ils montrent des différences notables dans les réponses transcriptionnelles ouvrant la voie à l'identification de facteurs de réponse liés à l'âge. Ainsi, l'HI induite par ligature permanente carotidienne unilatérale associée à 40 min d'hypoxie (8% O₂) provoque une induction de la transcription par la RNA-polymérase 2, une réponse inflammatoire et immunitaire, l'apoptose et l'angiogenèse à 5 et 10 jours, mais par la mise en jeu de séries de gènes distincts. A P5, les réponses sont précoces et transitoires (3 à 12h après HI), alors qu'elles sont plus tardives puis amplifiées 24h post HI à P10. La répression à P5 des 3/4 des enzymes de biosynthèse du cholestérol constitue une réponse spécifique de cet âge, qui montre aussi une vulnérabilité spécifique oligodendrocytaire et de la substance blanche. L'analyse de facteurs amont à la répression de cette voie semble impliquer la signalisation par l'insuline. On note aussi à P5 une répression de la maturation synaptique, alors qu'à P10 on observe l'induction d'éléments impliqués dans l'excitotoxicité, facteurs potentiels de la flambée inflammatoire retardée. Celle-ci semble liée à la mise en jeu de la voie de signalisation de l'IL-1, spécifique de cet âge. Ces observations pourraient orienter les néonatalogistes vers une surveillance plus orientée de la glycémie et de l'insulinémie chez les grands prématurés et sur la modulation de la réponse inflammatoire chez les enfants asphyxiés nés à terme.



Représentation de la typologie des réponses transcriptionnelles à l'hypoxo-ischémie dans le cerveau de souriceau de 5 (A) et 10 (B) jours, par l'analyse de Gene Ontology et filtrage REVIGO®

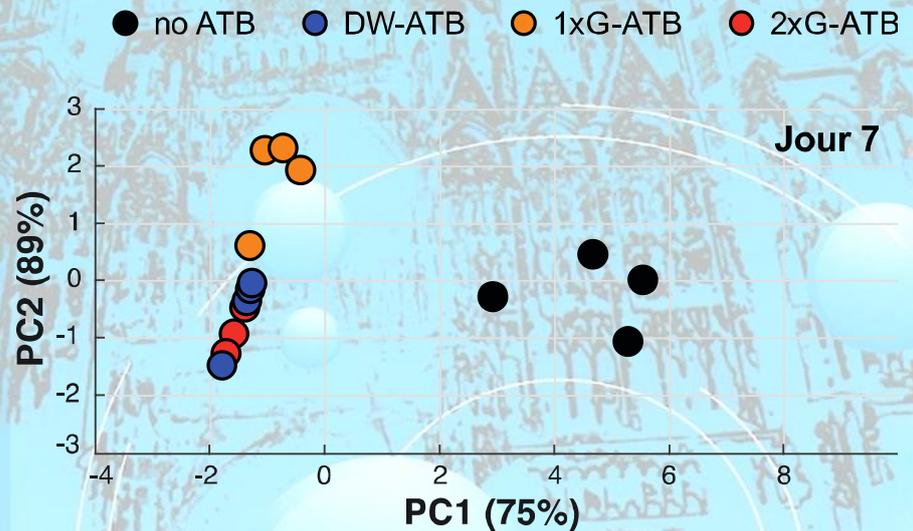
■ **Salameh E., Jarbeau M., Morel F.B., Zeilani M., Aziz M., Déchelotte P. and Marion-Letellier R.** *Modeling undernutrition with enteropathy in mice.* *Scientific Reports* (PMID: 32973261). La malnutrition est la cause du décès d'un enfant sur 5 de moins de 5 ans à travers le monde. Cette malnutrition est souvent associée à une entéropathie mais leurs mécanismes ne sont pas élucidés. Les chercheurs de l'Unité Inserm 1073 (Directeur : Pr **Pierre Déchelotte**), en collaboration avec l'entreprise locale Nutriset, ont développé un modèle murin de malnutrition associée à une entéropathie. Ce projet a été réalisé dans le cadre de la thèse CIFRE de Mme **Emmeline**

		Caloric Restriction	Low Protein Diet	Low Protein Diet + LPS	Low Protein Diet +Acute INDO	Low Protein Diet +Chronic INDO
Growth	Weight loss	✓	✓	✓	✓	✓
	Linear Growth	✓	✓	✓	✓	✓
Barrier function	Inflammation Calprotectin				✓	✓
	Leaky gut					✓

Seule la combinaison d'une dénutrition protéique (Low Protein Diet) et d'un gavage chronique à l'indométacine (INDO) est capable d'induire un modèle de dénutrition associée à une entéropathie.

Salameh co-portée par l'Unité Inserm 1073 et Nutriset grâce à l'appui de la Fondation Charles Nicolle. Comme il est difficile d'étudier directement la fonction intestinale chez des enfants dénutris, ce modèle pré-clinique ouvre des perspectives pour mieux comprendre les processus physiopathologiques impliqués dans cette entéropathie mais également pour identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques.

■ **Tirelle P., Breton J., Riou G., Déchelotte P., Coëffier M. and Ribet D.** *Comparison of different modes of antibiotic delivery on gut microbiota depletion efficiency and body composition in mouse.* Dans cette étude, publiée dans *BMC Microbiology* (PMID: 33176677), le Dr **David Ribet** et les chercheurs de l'Unité Inserm1073 (Directeur : Pr **Pierre Déchelotte**), en collaboration avec la plateforme de Cytométrie en Flux de l'IRIB, comparent l'efficacité de déplétion du microbiote intestinal de différents protocoles basés sur l'utilisation d'antibiotiques à large spectre chez la souris. Les modèles animaux présentant un microbiote intestinal « déplété » sont de plus en plus utilisés pour caractériser le rôle de ce microbiote dans diverses pathologies. Les résultats obtenus constituent un ensemble de données utiles pour les expérimentateurs souhaitant choisir le protocole de déplétion le plus adapté pour évaluer le rôle du microbiote intestinal dans diverses situations physiopathologiques. Ce travail a bénéficié notamment du soutien de la iXcore Foundation, de la Fondation Roquette pour la Santé-Microbiome Foundation, du Fonds de Dotation Janssen-Horizon et du FEDER. Cette étude a été présentée sous forme de ePoster lors des Journées Francophones de Nutrition 2020.



Analyse en composantes principales (PCA) de la composition du microbiote intestinal de souris non traitées (no ATB) ou traitées pendant 7 jours avec des antibiotiques administrés soit dans l'eau de boisson (DW-ATB), soit par gavage une ou deux fois par jour (1xG-ATB ; 2xG-ATB). L'administration d'antibiotiques dans l'eau de boisson permet d'induire une déplétion forte et reproductible de nombreux taxons bactériens du microbiote intestinal des souris, dès 4 jours de traitement, tout en limitant les interactions de l'expérimentateur avec les animaux.

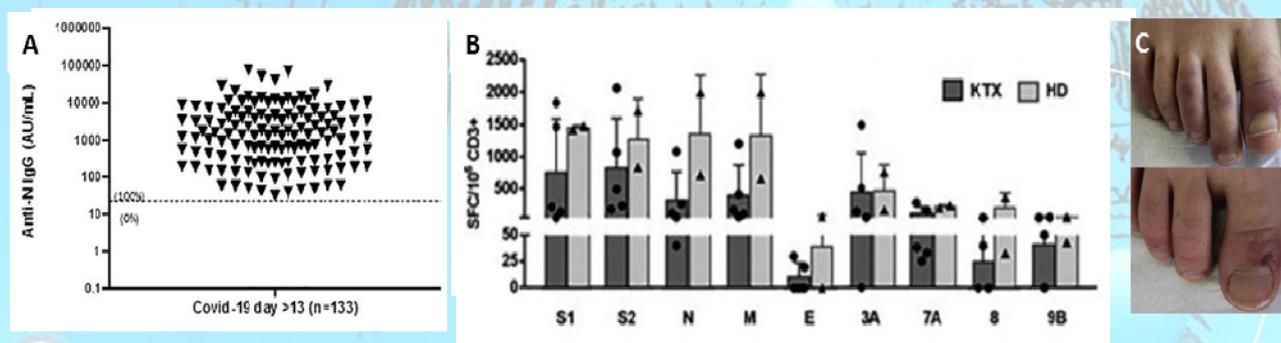
RECHERCHE & INNOVATION
EN NORMANDIE

La recherche immunologique sur la Covid-19 à Rouen

■ **Drouot L., Hantz S., Jouen F., Velay A., Lamia B., Veber B., Sibia J., Lotellier M., Candon S., Alain S., Fafi-Kremer S. and Boyer O.** *Evaluation of humoral immunity to SARS-CoV-2: diagnostic value of a new multiplex addressable laser bead immunoassay.* Dans cet article publié dans *Frontiers in Microbiology* (doi: 10.3389/fmicb.2020.603931), les chercheurs de l'Unité Inserm 1234 (Directeur : Pr **Olivier Boyer**) ont développé un test sérologique sensible et spécifique des anticorps dirigés contre le virus SARS-CoV-2, agent étiologique de la Covid-19, fondé sur la technologie ALBIA. Ce test a fait l'objet d'un dépôt de brevet en avril 2020 (EP 20315157.6, Université de Rouen Normandie, Inserm Transfert et CHU de Rouen). En collaboration avec les virologues des CHU de Strasbourg et de Limoges, les équipes rouennaises ont pu montrer que la totalité des patients testés étaient positifs 13 jours après le début des signes cliniques (A).

■ **Candon S., Guerrot D., Drouot L., Lemoine M., Lebourg L., Hanoy M., Boyer O. and Bertrand D.** *T cell and antibody responses to SARS-CoV-2: Experience from a French transplantation and hemodialysis center during the COVID-19 pandemic.* En parallèle, ils ont développé sous la direction de **Sophie Candon** (Directrice adjointe de l'Unité Inserm 1234) un test ELISPOT de quantification des lymphocytes T spécifiques de différents antigènes protéiques du virus. Dans ce travail publié dans *l'American Journal of Transplantation* (PMID: 33047493) et conduit en collaboration avec **Dominique Bertrand** et l'équipe de néphrologie du CHU de Rouen (chef de service **Dominique Guerrot**), ces outils ont permis de rapporter les premières informations sur le profil immunologique des patients transplantés rénaux et hémodialysés atteints de Covid-19 (B). Une étude clinique plus vaste de l'histoire naturelle de la réponse lymphocytaire au cours de cette infection, notamment chez des sujets transplantés, est en cours.

■ **Hébert V., Duval-Modeste A.B., Joly P., Lemée V., Cellier L., Jouen F., Veber B., Drouot L. and Boyer O.** *Lack of association between chilblains outbreak and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: histologic and serologic findings from a new immunoassay.* Dans cet article publié dans le *Journal of the American Academy of Dermatology* (PMID: 32682889), les investigateurs de l'Unité Inserm 1234 et du service de dermatologie du CHU de Rouen (chef de service **Pascal Joly**) ont montré qu'en l'absence de réponse anticorps évaluée par la méthode ALBIA, la flambée de manifestations cutanées à type d'engelures concomitante à l'épidémie de Covid-19 observée au printemps 2020 (C) n'était pas associée à une infection systémique par le SARS-CoV-2.



Réponse immunitaire chez les patients infectés par le SARS-Cov-2. (A) La méthode ALBIA permet de quantifier les anticorps anti-SARS-CoV-2. Treize jours après l'apparition des signes cliniques, on détecte des IgG dirigées contre la protéine N de nucléocapside du virus chez 100% des patients positifs en RT-PCR. (B) Les patients transplantés rénaux après réduction du traitement immunosuppresseur (KTX) ou hémodialysés en attente de transplantation (HD), positifs en RT-PCR SARS-CoV-2 présentent une réponse immunitaire cellulaire importante (lymphocytes T producteurs d'interféron gamma) contre la plupart des protéines structurales et non structurales quantifiée par ELISPOT. (C) Exemple d'atteinte cutanée à type d'engelures observée pendant la première vague épidémique de Covid-19

Thèse

■ Madame **Ilhem Shili** (Inserm U1239, Directeur : **Youssef Anouar**) soutiendra le 18 décembre 2020 une thèse d'Université intitulée « *Etude des mécanismes impliqués dans les effets protecteurs du PACAP exogène et endogène sur le cerveau d'animaux exposés à l'alcool dans un modèle de syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF)* » (Directeurs de thèse : Pr **Olfa Masmoudi Kouki** et Dr **David Vaudry**).

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

