

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



Janvier 2022

N° 82



Création/Renouvellement des Unités Inserm

■ Par décision du Président-Directeur Général de l'Inserm, l'Unité Inserm 1234 « *Physiopathologie, autoimmunité et immunothérapie* », dirigée par le Pr **Olivier Boyer**, a été renouvelée le 1^{er} janvier 2022.

■ Par décision du Président-Directeur Général de l'Inserm, l'Unité Inserm 1239 « *Différenciation et Communication Neuroendocrine, Endocrine et Germinale* », dirigée par le Pr **Hervé Lefebvre** (directeur-adjoint **Dr Jérôme Leprince**), a été renouvelée le 1^{er} janvier 2022. L'Unité 1239 est constituée de 3 équipes : **équipe 1** « *Physiopathologie Surrénalienne et Gonadique* » (coordonnateur **Nathalie Rives**) ; **équipe 2** « *Peptides régulateurs, Métabolisme énergétique et Comportements motivationnels* » (coordonnateur **Nicolas Chartrel**) ; **équipe 3** « *Plasticité et Physiopathologie Neuroendocrine* » (coordonnateur **Youssef Anouar**).

■ Par décision du Président-Directeur Général de l'Inserm, l'Unité Inserm 1245 « *Génomique du cancer et du cerveau* », dirigée par le Dr **Gaël Nicolas** (directeur-adjoint **Dr Bruno Gonzalez**) a été renouvelée le 1^{er} janvier 2022. L'Unité 1245 est constituée de 5 équipes : **équipe 1** « *Prédispositions héréditaires aux cancers* » (coordonnateur **Claude Houdayer**) ; **équipe 2** « *Génomique et biomarqueurs des lymphomes et des tumeurs solides* » (coordonnateur **Fabrice Jardin**) ; **équipe 3** « *Génomique pour la recherche sur les maladies du cerveau* » (coordonnateur **Gaël Nicolas**) ; **équipe 4** « *Epigénétique et Physiopathologie des troubles du neurodéveloppement* » (coordonnateur **Bruno Gonzalez**) ; **équipe 5** « *Génétique, Biologie et Plasticité des Tumeurs Cérébrales* » (coordonnateur **Hélène Castel Gandolfo**).

■ Par décision du Président-Directeur Général de l'Inserm, l'Unité Inserm 1096 EnVI « *Endothélium, Valvulopathies et Insuffisance Cardiaque* », dirigée par le Pr **Jérémy Bellien**, a été renouvelée à partir du 1^{er} janvier 2022.

■ Par décision du Président-Directeur Général de l'Inserm, l'Unité Inserm 1073 « *Nutrition, inflammation et axe microbiote-intestin-cerveau* », dirigée par le Pr **Moïse Coëffier**, a été renouvelée à partir du 1^{er} janvier 2022.

■ Par décision du Président-Directeur Général de l'Inserm, l'Unité Inserm 1311 « *Dynamique Microbienne associée aux infections Urinaires et Respiratoires (DynaMicURe)* », dirigée par le Pr **Jean-Christophe Plantier**, a été créée à partir du 1^{er} janvier 2022. A la faveur de la vague B d'évaluation des équipes de recherche par le HCERES, le GRAM 2.0 (Groupe de Recherche sur l'Adaptation Microbienne) a vu valider son projet scientifique pour le prochain contrat 2022-2027, et a parallèlement obtenu la labellisation Inserm avec création de l'UMR U1311 DYNAMICURE (Dynamique Microbienne associée aux Infections Urinaires et Respiratoires). Cette reconnaissance des activités de recherche en microbiologie-infectiologie de l'équipe est le fruit d'une évolution et restructuration sur 2 décennies.

Initialement créée en 1998 par le Pr **Jean-François Lemeland**, puis dirigé par le Pr **Jean-Louis Pons**, le GRAM (Groupe de Recherche sur les Antimicrobiens et les Micro-organismes) était constitué d'un petit groupe de bactériologistes médicaux et d'infectiologues de l'université et du CHU de Rouen. Le groupe s'est étoffé par la suite, en intégrant des virologues médicaux de l'URN et du CHU en 2000.

En 2017, l'équipe est devenue bi-site Caen-Rouen, afin de rassembler les bactériologistes et virologues médicaux, et pneumo-pédiatres et infectiologues des 2 universités et CHU de Normandie. La complémentarité de leurs activités scientifiques, mais également hospitalo-universitaires, a permis cette évolution favorable vers le GRAM 2.0, dirigé par le Pr **François Caron**.

Pour le contrat à venir, l'équipe a choisi de se structurer à nouveau en intégrant des bactériologistes fondamentaux de l'UCN, et des personnels du Labéo (pôle de recherche en santé animale), tout en centrant ses orientations scientifiques sur les infections urinaires et respiratoires. Ces infections sont en effet les plus prévalentes dans le monde, et représentent des enjeux majeurs de santé publique, comme entre autres l'antibiorésistance et la pandémie de Covid-19. L'expertise forte dans ces thématiques et la composition microbio-clinique de l'équipe DynaMicURe, dirigée par le Pr **Jean- Christophe Plantier**, vont permettre de questionner de manière transversale et translationnelle, un continuum depuis l'émergence des pathogènes à partir d'un réservoir à leur prise en charge thérapeutique, dans un contexte de santé globale (One Health). Cette nouvelle UMR évolue dans un contexte également structurant au niveau hospitalier, puisqu'elle est associée à la Fédération Normande Microbiologie-Infection-Hygiène (FéNoMIH), fédération inter-CHU de Caen et Rouen créée fin 2017 et favorisant la synergie soins, formation et recherche clinique, et elle est impliquée dans la Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU) RESPIRE, consortium inter-régional Normandie-Hauts de France, sur le thème de la santé respiratoire.

Nominations

■ Le Dr **Bruno Gonzalez** (Inserm U1245) a été élu à la Commission Scientifique Spécialisée n° 4 de l'Inserm (Neurosciences ; Collège A1).

■ Madame **Catherine Beau** (Inserm U1239) a été élue à la Commission Scientifique Spécialisée n° 4 de l'Inserm (Neurosciences ; Collège C).



■ Le Dr **Youssef Anouar** (Inserm U1239) a été élu Président de la Société de Neuroendocrinologie.



Financement

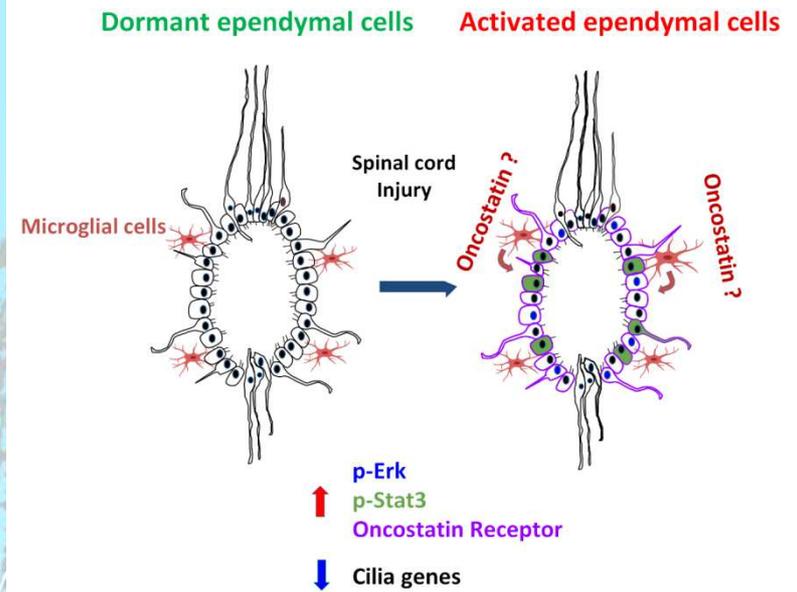
■ Dans le cadre du programme Horizon Europe Framework Programme (HORIZON), le projet **MIMOSA** « *4D Microscopy of biological materials by short pulse terahertz sources* » coordonné par le Pr **Angela Vella** (GPM UMR CNRS 6634, Université Rouen Normandie-INSA de Rouen) a été retenu pour l'AAP EIC Pathfinder Open 2021. Ce projet associe des équipes de recherche française, italienne, allemande, suédoise et canadienne, dont les laboratoires du CORIA (Pr **Ammar Hideur**, UMR CNRS 6614, Université Rouen Normandie-INSA de Rouen) et l'Unité Inserm 1096 EnVI (Dr **Thomas Duflot**, Pr **Vincent Richard**, Pr **Jérémy Bellien**). Le laboratoire EnVI aura plus particulièrement en charge la production de matériel biologique à l'échelle nanométrique (protéines, micelles, exosomes, lipoprotéines) en vue de son analyse



par cette nouvelle génération de sonde atomique tomographique permettant une représentation nanométrique alliant aux 3 dimensions spatiales la dimension chimique. Montant accordé pour EnVI : 263 134 euros sur un total de 3 100 532 euros.

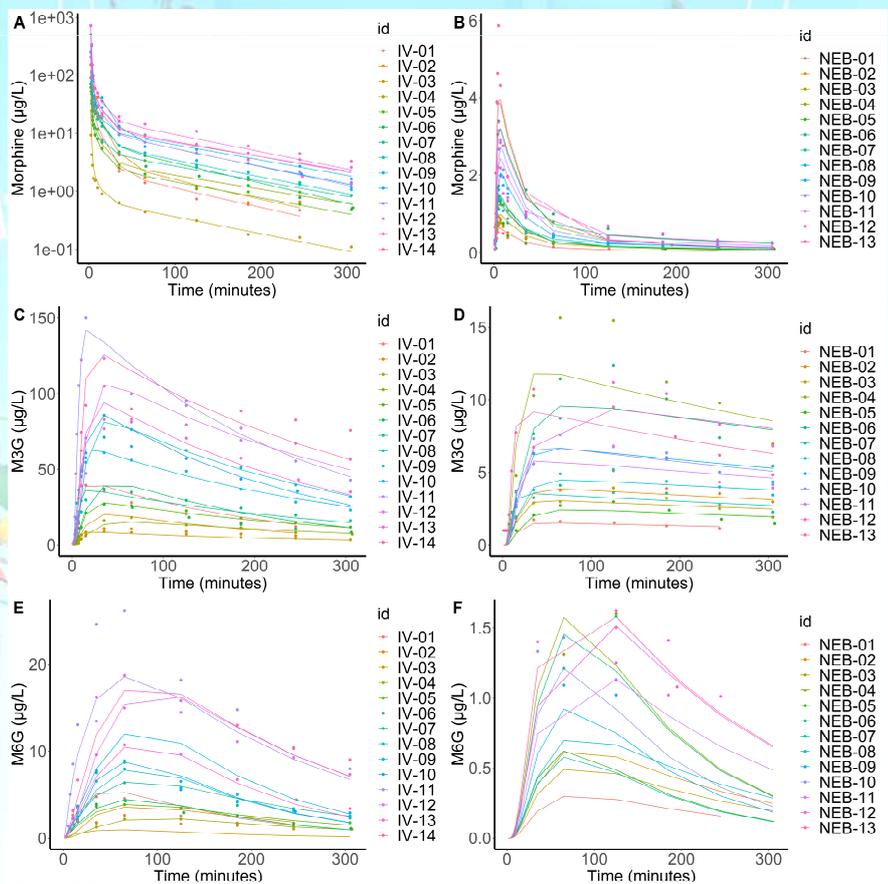
L'obtention de ce financement vient renforcer le Label d'Excellence récemment obtenu sur cette thématique par le Pr **Angela Vella** auprès de la Région Normandie (RIN Label d'Excellence 2021) pour le projet **BIO-TAP** « *4D Microscopy of biological materials at atomic scale* ». Ce dernier projet associe au GPM les laboratoires du CORIA (Pr **Ammar Hideur**), EnVI (Dr **Thomas Duflot**) et Glyco-MEV UPRES-EA 4358 (Dr **Arnaud Lehner**, Pr **Patrice Lerouge**). Montant accordé pour EnVI : 156 000 euros, montant accordé pour Glyco-MEV : 114 000 euros sur un total de 1 324 000 euros.

■ Chevreau R., Ghazale H., Ripoll C., Chalfouh C., Delarue Q., Hemonnot-Girard A.-L., Mamaeva D., Hirbec H., Rothhut B., Wahane S., Perrin F.E., Noristani H.N., Guerout N. and Hugnot J.-P. *RNA profiling of mouse ependymal cells after spinal cord injury identifies the oncostatin pathway as a potential key regulator of spinal cord stem cell fate.* Dans cette publication (*Cells* 10(12), 3332, 2021 ; <https://doi.org/10.3390/cells10123332>) qui associe notamment deux équipes de recherche, celle du Pr **Jean-Philippe Hugnot** (Inserm U1191-CNRS UMR 5203, Université de Montpellier) et celle du Dr **Nicolas Guérout** (UR3830, Université de Rouen), les chercheurs de ces deux équipes ont étudié la réactivité des cellules épendymaires après lésion spinale. Ils se sont intéressés aux facteurs régulant cette activation après la lésion, et ont ainsi pu démontrer que la voie de signalisation de l'oncostatine via son récepteur OMSR était impliquée. Dans cette étude, les chercheurs mettent également en évidence que cette voie de signalisation est probablement induite par les cellules microgliales.



Effet de l'oncostatine sur les cellules épendymaires après lésion spinale et mécanisme d'action

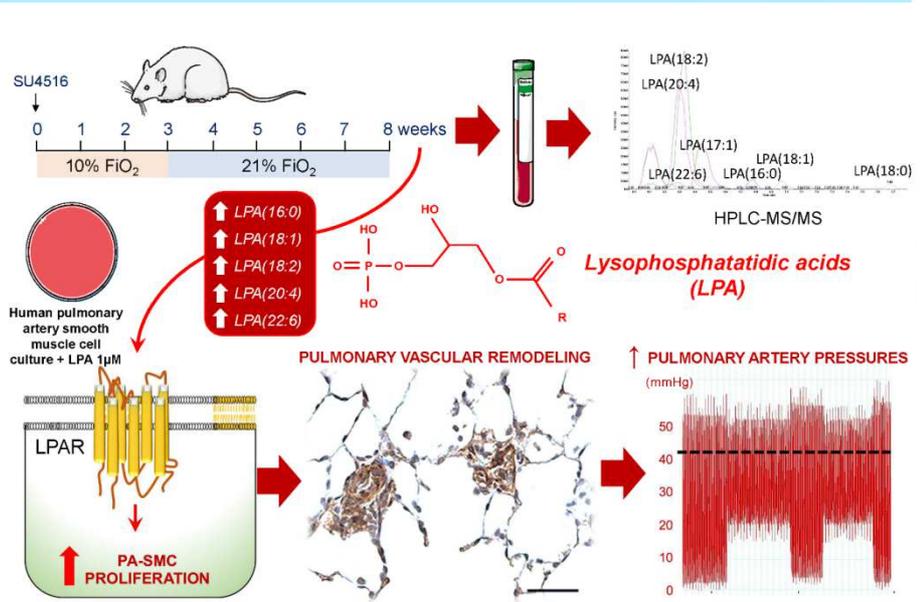
■ Duflot T., Pereira T., Tavalacci M.P., Joannidès R., Aubrun F., Lamoureux F. and Lvovschi V.E. *Pharmacokinetic modeling of morphine and its glucuronides: Comparison of nebulization versus intravenous route in healthy volunteers.* Cet article paru dans *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* ([doi: 10.1002/psp4.12735](https://doi.org/10.1002/psp4.12735)) rapporte les résultats issus d'un projet de recherche clinique impliquant les services de Pharmacologie (chef de Service Dr **Robinson Joannidès**), des Urgences (chef de Service Pr **Luc-Marie Joly**) et le Centre d'Investigation Clinique CIC INSERM 1404 (coordinatrice Pr **Anne-Marie Leroi**) du CHU de Rouen. Ce travail a été financé par le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC-N 2012) obtenu par le Dr **Virginie Lvovschi** afin d'évaluer de nouvelles stratégies de titration morphinique pour la prise en charge de la douleur aux Urgences. Ce projet consistait à étudier et comparer la pharmacocinétique de la morphine et de ses métabolites glucuroconjugués entre la voie intraveineuse (utilisée dans la titration morphinique actuelle) et la voie nébulisée. Grâce à une modélisation pharmacocinétique réalisée par le Dr **Thomas Duflot**, ce travail met en évidence la robustesse de cette nouvelle voie d'administration malgré une faible biodisponibilité et ouvre de nouvelles perspectives pour la prise en charge non invasive de la douleur aux Urgences.



Figures représentant les prédictions individuelles des concentrations en morphine, morphine-3-Glucuronide (M3G) et morphine-6-glucuronide (M6G) par bolus intraveineux (A, C et E, respectivement) et par voie nébulisée (B, D et F, respectivement)

■ **Duflot T., Tu L., Leuillier M., Messaoudi H., Groussard D., Feugray G., Azhar S., Thuillet R., Bauer F., Humbert M., Richard V., Guignabert C. and Bellien J.** Preventing the increase in lysophosphatidic acids: A new therapeutic target in pulmonary hypertension? Cet article paru dans *Metabolites* (doi: 10.3390/metabo11110784)

rapporte les résultats issus d'un projet de recherche translationnelle impliquant l'Unité Inserm 1096 EnVi (directeur Pr Vincent Richard) et l'Unité Inserm UMR_S999 (directeur Pr Marc Humbert). Ce travail a été financé par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR-16-CE17-0012) et s'inscrit dans la continuité des travaux menés par le Dr Thomas Duflot, le Pr Jérémie Bellien et le Dr Christophe Guignabert sur l'implication de l'activité phosphatase de l'époxyde hydrolase soluble (sEH-P) dans les pathologies cardiovasculaires. Les principaux résultats obtenus, résumés dans la figure, montrent une augmentation des concentrations plasmatiques d'acides lysophosphatidiques (LPA), substrat de la sEH-P, dans un modèle murin d'hypertension pulmonaire mais également chez des patients touchés par cette pathologie. De plus, des approches complémentaires *in vitro* démontrent que les LPA potentialisent la prolifération des cellules musculaires lisses isolées d'artères pulmonaires humaines. Ainsi, la modulation de la voie des LPA pourrait constituer une nouvelle approche thérapeutique dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire.

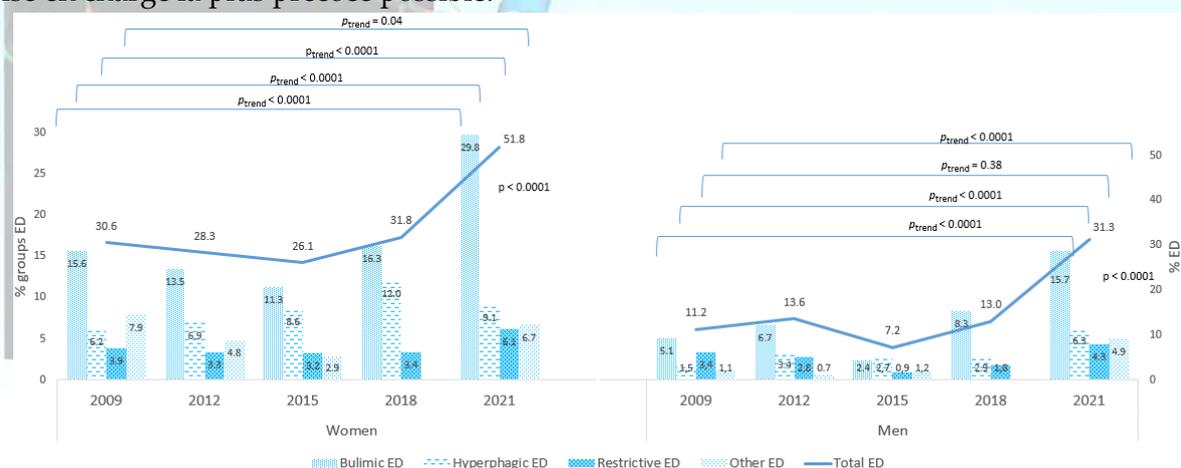


Résumé graphique des principaux résultats obtenus montrant le rôle des acides lysophosphatidiques (LPA) dans la physiopathologie de l'hypertension pulmonaire

■ **Tavolacci M.P., Ladner J. and Déchelotte P.** Sharp increase eating disorders among university students since the COVID-19 pandemic. Dans cet article paru dans *Nutrients* (13, 3415, 2021), les auteurs de l'Unité Inserm 1073 se sont intéressés à l'évolution, entre 2009 et 2021, des troubles du comportement alimentaire (TCA) et de l'indice de masse corporelle chez les étudiants dans le cadre du programme « Ta Santé en Un Clic ». Cinq études, dont la dernière en mai 2021, incluant au total 8981 étudiants, ont permis de mettre en évidence une augmentation alarmante des TCA en 2021 par rapport aux enquêtes précédentes, TCA qui sont maintenant détectés, tous stades confondus, chez 51% des femmes et 31% des hommes, avec particulièrement une augmentation des troubles boulimiques.

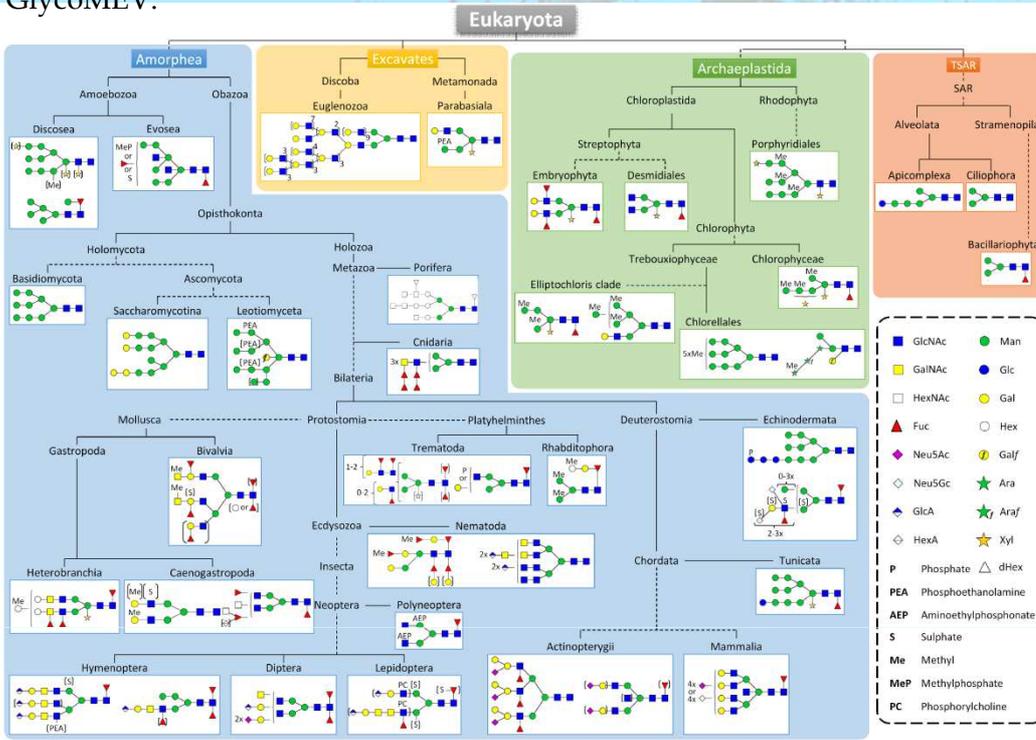
■ **Tavolacci M.P., Ladner J. and Déchelotte P.** COVID-19 pandemic and eating disorders among university students. Dans ce second article paru dans *Nutrients* (13, 4294, 2021), les mêmes auteurs approfondissent les résultats de l'étude de mai 2021 et montrent que l'impact de la pandémie COVID-19 sur les étudiants était surtout marqué sur la dépression, le stress académique et la précarité alimentaire et que ces facteurs étaient associés à un risque accru de troubles du comportement alimentaire.

Au total, ces 2 études montrent bien l'importance de prendre en compte l'impact de la pandémie COVID-19 sur la santé mentale des étudiants et de proposer un large dépistage des troubles du comportement alimentaire pour une prise en charge la plus précoce possible.



Evolution des troubles du comportement alimentaire chez les étudiants selon le genre et la catégorie de TCA 2009-2021 (N=8991)

■ **Toustou C.*, Walet-Balieu M.L.*, Kiefer-Meyer M.C., Houdou M., Lerouge P., Foulquier F. and Bardor M.** (**Equal contribution of the first authors*) *Towards understanding the extensive diversity of protein N-glycan structures in eukaryotes.* Dans cette revue de la littérature publiée dans le journal *Biological Reviews* (2021, doi: 10.1111/brv.12820), les chercheurs du Laboratoire Glyco-MEV, en collaboration avec les Drs **François Foulquier** et **Marine Houdou** de l'UGSF, UMR CNRS 8576, décrivent les processus de N-glycosylation des protéines qui aboutissent en fonction de la phylogénie des espèces à différentes structures glycaniques complexes et discutent, à la lumière de ces données structurales, les mécanismes de régulation des processus de glycosylation démontrés récemment dans les cellules de mammifères et qui impliquent le transporteur ionique TMEM165, protéine pour laquelle des séquences orthologues ont pu être identifiées chez des cellules eucaryotes dont la glycosylation est moins complexe que celle des mammifères. Dès lors, de nombreuses questions subsistent quant au rôle de TMEM165 dans la régulation de la glycosylation chez des eucaryotes comme les microalgues. Ces aspects seront étudiés dans l'ANR PRCE 2021 DAGENTA portée par le GlycoMEV.



Répartition des structures N-glycanniques des protéines en fonction de l'arbre phylogénétique des espèces

Thèses

■ Mademoiselle **Déborah Groussard** (Inserm U1096 EnVI, Directeur Pr **Vincent Richard**) a soutenu le 9 novembre 2021 une thèse de Sciences intitulée « *Anomalies de l'adaptation cardiovasculaire de la polykystose rénale autosomique dominante : analyse du rôle de l'endothélium et impact thérapeutique d'un agoniste dopaminergique* » (directeur de thèse Pr **Dominique Guerrot**). Mademoiselle **Déborah Groussard** a réalisé sa thèse grâce à une bourse de la Région Normandie.

■ Mademoiselle **Marie-Anne Le Sollic** (Inserm U1239, Directeur Dr **Youssef Anouar**) a soutenu le 13 décembre 2021 une thèse de Sciences intitulée « *Rôle du système neuropeptidergique 26RFa/GPR103 dans la régulation de la glycémie dans un modèle murin d'obésité et d'hyperglycémie chronique* » (directeur de thèse : Dr **Gaëtan Prévost** ; co-encadrant : Dr **Arnaud Arabo**). **Marie-Anne Le Sollic** a réalisé sa thèse grâce au financement d'une bourse de la Région Normandie.

■ Mademoiselle **Emmanuelle Carpentier** (Inserm U1239, Directeur Dr **Youssef Anouar**) a soutenu le 15 décembre 2021 une thèse de Sciences intitulée « *Contribution à l'étude du rôle de la SELENOT dans le neurodéveloppement : effet de l'inactivation de son gène sur la migration des neuroblastes lors de la corticogenèse* » (directeur de thèse : Dr **Youssef Anouar**). **Emmanuelle Carpentier** a réalisé sa thèse grâce au financement d'une allocation du Ministère.

Comité de rédaction : Dr Youssef Anouar (youssef.anouar@univ-rouen.fr) – Pr Pierre Déchelotte (pierre.dechelotte@chu-rouen.fr)
Secrétariat : Laurence Matéo (laurence.mateo@univ-rouen.fr)

