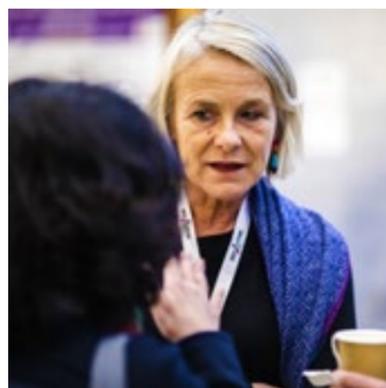


RAPPORT SCIENTIFIQUE

| 2020 | 2021 |



| FONDS DE SOUTIEN À LA RECHERCHE DANS LES SCIENCES DU VIVANT |



MSDAVENIR

une communauté de talents d'excellence !



Depuis 2015, MSDAVENIR a soutenu et accompagné plus de 170 chercheurs et autres professionnels, issus de toute la France, dans la réalisation de 60 projets de recherche scientifique d'excellence. Tous ces projets sont des expériences humaines, collaboratives et innovantes. Ils rassemblent des équipes transverses qui croisent leurs spécialisations et leurs talents pour construire la recherche la plus ambitieuse. Par leur ouverture, leur courage et leur volonté d'agir, ils constituent la communauté scientifique MSDAVENIR qui fait avancer la recherche et la façon de la repenser pour demain. Nous sommes fiers de les accompagner !





Clarisse LHOSTE

Présidente du Conseil
d'administration de MSDAVENIR



EDITO

En créant le fonds MSDAVENIR en 2015, nous avons pour ambition de soutenir les efforts de la recherche scientifique française.

Nous nous sommes attelés à construire une communauté scientifique pluridisciplinaire, capable de porter des projets ambitieux et innovants avec **un seul objectif : faire avancer la science et la connaissance pour améliorer la santé des patients.** Pour y parvenir, nous avons créé les conditions permettant aux chercheurs de prendre des risques afin de trouver des réponses aux enjeux de santé publique et mieux comprendre des pathologies rares.

Ce modèle porte incontestablement ses fruits. **Les 60 premiers projets**, menés dans **7 grands domaines de recherche** en santé, ont d'ores et déjà permis de déposer **14 brevets** et plus de **280 articles** ont été publiés dans des revues scientifiques internationales. MSDAVENIR c'est également **plus de 40 laboratoires** en France, institutions et universités publiques et privées qui coopèrent chaque jour pour faire progresser la santé.

Ce modèle est plus que jamais d'actualité au regard de la période que nous vivons et qui a mis en exergue le besoin de réinvestir massivement dans la recherche en santé et dans les sciences du vivant, de décloisonner les disciplines et les organisations, et de simplifier les procédures.

" Notre volonté est de continuer à soutenir les équipes de chercheurs français, dans le cadre de nouveaux projets qui répondent aux enjeux prioritaires de santé. "



Investissement, décloisonnement et simplification : c'est à ce prix que nous pourrions conserver notre excellence française, notre indépendance stratégique, comme l'a rappelé le Président Macron dans son discours d'annonce du plan Innovation Santé 2030 en juin dernier. MSDAVENIR a ouvert la voie dès 2015.

En janvier dernier, c'est une nouvelle page de l'histoire de MSDAVENIR qui s'est ouverte avec l'annonce d'une seconde enveloppe de financement à hauteur de 42 millions d'euros sur les 3 prochaines années.

Notre volonté est de continuer à soutenir les équipes de chercheurs français, dans le cadre de nouveaux projets qui répondent aux enjeux prioritaires de santé.

Cet engagement renouvelé de MSDAVENIR envers la recherche française traduit notre détermination à continuer d'avancer aux côtés de celles et ceux qui font progresser nos connaissances pour accélérer l'innovation au service des patients et permettre à la France de prendre toute sa place dans la compétition internationale.

Clarisse Lhoste

Présidente du Conseil
d'administration de MSDAVENIR
(depuis 2019)

INTERVIEW

Docteur Dominique BLAZY

Directeur des Affaires Médicales MSD France,
Président du Conseil Scientifique de MSDAVENIR



Les financements accordés par MSDAVENIR aux projets de recherche sont-ils déclencheurs d'autres subventions ?

En effet, j'ai récemment reçu plusieurs témoignages en ce sens : ayant été soutenus par MSDAVENIR avec des enveloppes déjà conséquentes, certains projets scientifiques ont pu bénéficier d'autres dons, sous différentes formes, de l'Europe ou de la France par exemple. **Notre soutien peut donc avoir un réel effet levier pour aider des projets à prendre de l'ampleur.**

Comment sont sélectionnés les projets que soutient MSDAVENIR ?

Quelles sont les principales qualités qui sont observées lors de leur examen ?

Les critères de sélection n'ont pas changé. Tout d'abord, les projets doivent être ambitieux. Certains projets n'ont jamais pu être lancés car ils étaient jugés trop novateurs pour recevoir le soutien de certaines structures qui attendent des preuves de réalisabilité du projet. MSDAVENIR prend un peu plus de risques et donne un coup de pouce aux chercheurs pour qu'ils puissent innover et devenir leader de leur domaine au niveau international.

Ajoutons que le spectre des projets soutenus par MSDAVENIR est extrêmement large. A partir du moment où ils rentrent dans le champ de la santé, les projets peuvent être fondamentaux, translationnels, cliniques ou encore "sociétaux". La Fondation France Répit, par exemple, souhaitait créer une structure pour accompagner et soutenir les aidants des patients chroniques, ce projet rentre complètement dans notre ligne de mire car il a pour finalité le bien-être du patient.

Pourriez-vous nous donner des exemples de projets qui ont apporté des changements concrets pour les patients ?

L'exemple que j'aime bien donner est celui du projet "SURVI" car il a eu un effet immédiat : il a transformé le résultat thérapeutique qu'on pouvait mettre en place. MSDAVENIR a travaillé avec l'hôpital Beaujon sur la recherche de l'infarctus mésentérique. Jusqu'à présent, le risque de mortalité était de 80%, de nombreux patients devaient endurer des chirurgies invalidantes. En mobilisant conjointement des équipes d'imagerie, de chirurgie ou de médecine digestive, nous avons pu identifier un biomarqueur et développer des outils pédagogiques à destination des médecins généralistes pour qu'ils puissent rapidement détecter l'infarctus de l'intestin chez leurs patients. Nous avons inversé la tendance car désormais, le risque de mortalité à la suite d'un infarctus mésentérique n'est plus que de 20%, et les chirurgies sont beaucoup moins invalidantes qu'elles ne l'étaient.

Nous pouvons aussi évoquer le projet "Descendance" dans le domaine de la diabétologie. Ce projet national, mené avec la société savante de Diabétologie, analyse l'ensemble des facteurs de risque de diabète sur plusieurs générations. Les moyens mis en œuvre nous permettent de faire une analyse pointue et détaillée de ces facteurs. MSDAVENIR soutient particulièrement ce type de projets de recherche appliquée qui peut soulager les patients au plus vite.



**"Renouveler ce financement est une
marque de reconnaissance du travail
que nous avons réalisé depuis 2015
et une preuve de réussite."**

Quelle a été votre réaction quand vous avez appris le nouveau financement de MSDAVENIR et quelles sont les perspectives ?

Nous sommes fiers que le financement soit renouvelé. Nous faisons des choix originaux et inhabituels en ce qui concerne la sélection des projets et nous avons aussi une manière de les accompagner qui nous est propre. Renouveler ce financement est une marque de reconnaissance du travail que nous avons réalisé depuis 2015 et une preuve de réussite.

Depuis cette annonce, plus de 70 intentions de projet nous ont été adressées. Nous allons devoir les identifier, les prioriser, mais aussi clarifier quels sont les projets qui peuvent aboutir.

L'autre belle perspective de cette année 2021, est celle de la 4^{ème} Journée Scientifique MSDAVENIR.

Cette journée est importante pour nous, MSDAVENIR, mais aussi pour les chercheurs et leurs projets. Écouter les présentations de confrères qui sont dans d'autres spécialités peut être stimulant pour leur propre sujet de recherche. Ils peuvent ainsi découvrir des projets complémentaires du leur.

J'ai déjà assisté à des rencontres inattendues de personnes proches qui ne s'étaient jamais rencontrées, et qui en ont eu l'occasion grâce à la journée MSDAVENIR. C'est un véritable moment de retrouvailles pour tous les chercheurs.



I SOMMAIRE | Rapport Scientifique 2020/2021



| 1 | PRÉSENTATION DE MSDAVENIR

Mission de MSDAVENIR	p. 12
Notre philosophie & chiffres clés	p. 13
Fonctionnement de MSDAVENIR	p. 14
Programmes soutenus	p. 16



| 2 | MSDAVENIR EN ACTION

Actualités MSDAVENIR	p. 20
Zoom sur la dernière Journée Scientifique MSDAVENIR	p. 22
Interviews	p. 24
Pr Gérard FRIEDLANDER, Pr Jean-Pierre ARMAND, Dr Jean-Pierre LEHNER, Pr Brigitte AUTRAN	



| 3 | DOSSIER SCIENTIFIQUE

Les projets MSDAVENIR Dr Dominique BLAZY	p. 34
Synthèse des 60 projets soutenus par MSDAVENIR	p. 36
Fiches des projets	p. 38



| 1 |
**PRÉSENTATION
DE MSDAVENIR**

Mission de MSDAVENIR

Améliorer ensemble la vie des patients par la recherche et l'innovation

++
++

Depuis 2015, MSDAVENIR, fonds de soutien pour la recherche dans les sciences du vivant, a pour mission d'accompagner les chercheurs dans l'amélioration de la connaissance scientifique et médicale, pour favoriser l'émergence d'innovation au service des patients.

Notre PHILOSOPHIE

MSDAVENIR repose sur trois principes d'action



OUVERTURE

Avec la volonté de développer des collaborations avec la communauté scientifique et médicale, les instituts et laboratoires de recherche, les universités et fondations.



TRANSVERSALITÉ

Avec une contribution dans tous les domaines thérapeutiques, là où les besoins sont les plus importants.



ORIGINALITÉ

Grâce à la stratégie du fonds et le suivi des projets.



75 M€
d'investissement

60
projets
soutenus

Plus de
170
chercheurs
& autres
professionnels

14
dépôts
de brevets

Plus de
280
publications

Fonctionnement de MSDAVENIR



LE CONSEIL D'ADMINISTRATION

définit les orientations stratégiques de MSDAVENIR



Mme Clarisse LHOSTE
Présidente de MSDAVENIR



Mme Aurélie FARRIAUX
Trésorier Directrice financière de MSD France



Mme Valérie GÉRARD
Compliance officer de MSD France



Mme Aurélie ANDRIEUX-BONNEAU
Directrice Politiques de santé, Affaires publiques et Communication

++
++

LE COMITÉ D'INVESTISSEMENT

Afin d'assurer la pérennité et l'efficacité financière de sa dotation en capital, dont les revenus permettent de compléter le financement des programmes scientifiques, le Conseil d'administration de MSDAVENIR s'appuie sur les avis de son Comité d'investissement composé des experts indépendants suivants :

Mme Roseline CHARASSE (*Présidente du Comité*)
Ingénieure patrimoniale au CIC Banque Privé

M. Philippe GUAY
Ancien Commissaire aux comptes IN EXTENSO

M. Bernard PAULET
Ancien Commissaire aux comptes KPMG



LE NOUVEAU CONSEIL SCIENTIFIQUE

étudie les demandes de soutien de projets



Dr Dominique BLAZY
Directeur des Affaires Médicales MSD France
Président du Conseil Scientifique MSDAVENIR



Pr Gérard FRIEDLANDER
Délégué Général de la Fondation Université de Paris
Ancien doyen de la faculté de médecine de l'université Paris-Descartes



Pr Brigitte AUTRAN
Pr Emérite Faculté de Médecine Sorbonne-Université



Pr Jean-Pierre ARMAND
Consultant Oncologie à Gustave Roussy
Ancien Directeur Général de l'Institut Claudius Régaud et de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse



Dr Jean-Pierre LEHNER
Consultant, Ancien Senior Vice-Président, Chief Medical Officer chez Sanofi



Mme Anny TIREL, PhD
Ancienne Directrice des Services Médicaux de MSD France



M. Michael DEAU
Directeur des partenariats scientifiques et opérations stratégiques de MSD France



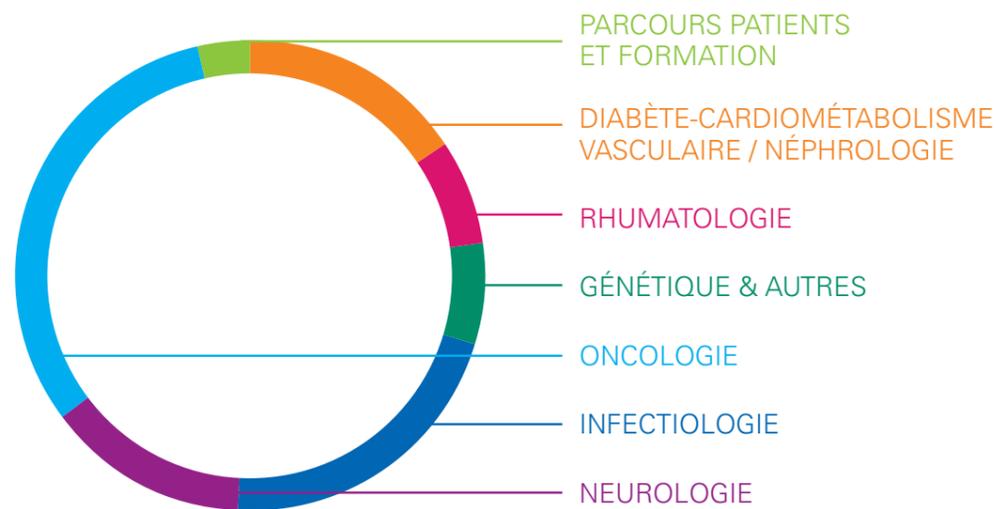
Dr Astrid de HAUTECLOCQUE
Responsable des Partenariats Scientifiques de MSD France

++
++

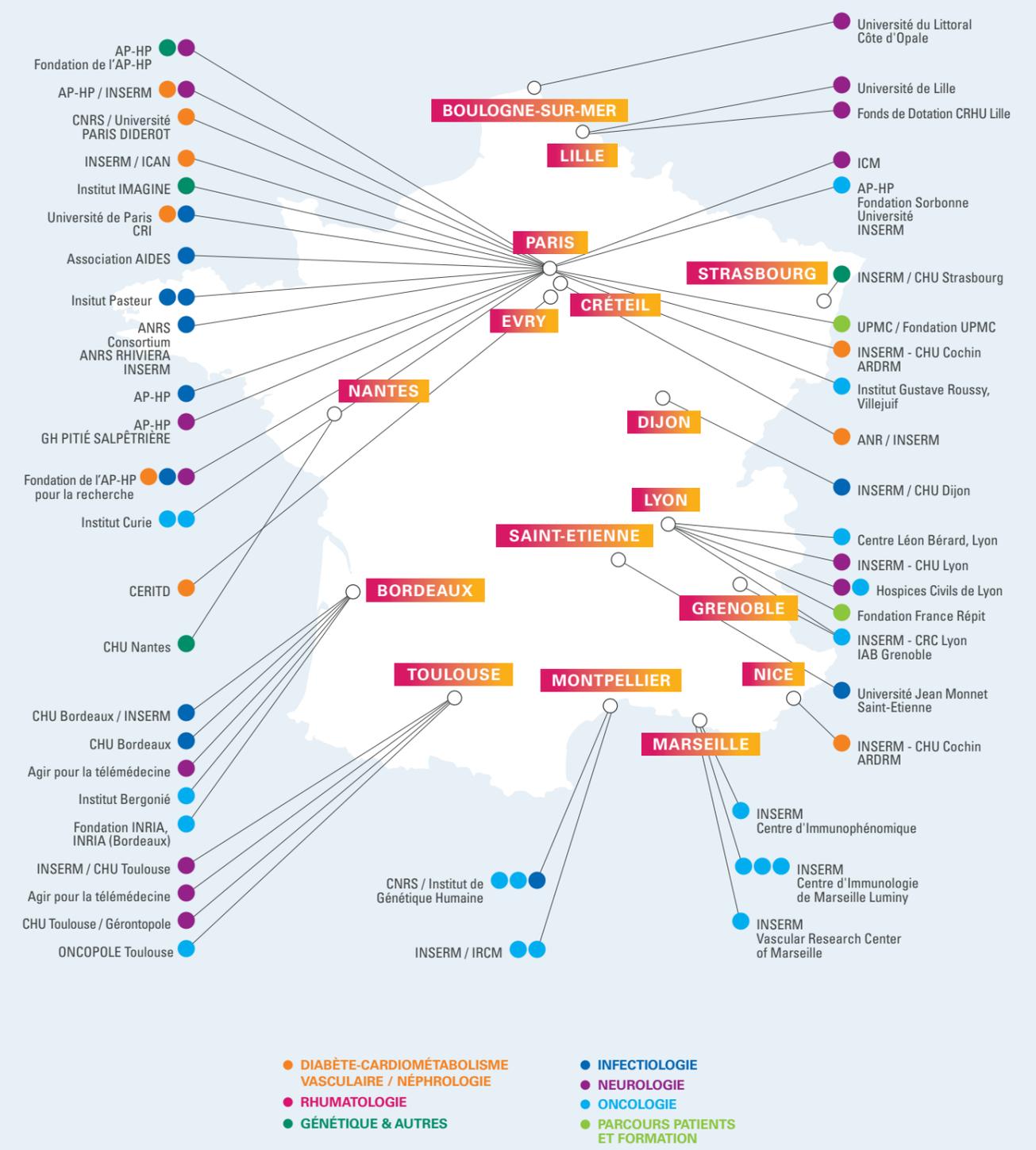
Programmes SOUTENUS

Une initiative d'ampleur nationale

60 projets en partenariats avec les meilleurs instituts de recherche française



++
++





| 2 |
**MSDAVENIR
EN ACTION**

Actualités

MSDAVENIR



MSD investit **42 millions d'euros sur 3 ans** dans son fonds MSDAVENIR pour soutenir de nouveaux projets de recherche en santé en France

Paris, le 25 janvier 2021

MSD France investit aujourd'hui 42 millions d'euros supplémentaires sur 3 ans dans MSDAVENIR, son fonds de soutien à la recherche en santé et dans les sciences du vivant pour financer de nouveaux projets de recherche en France, portant sa dotation globale à 117 millions d'euros.

" Avec ses équipes de chercheurs et ses instituts de premier plan, la France dispose d'atouts considérables en matière de recherche en santé. Nous souhaitons, grâce à ce nouvel investissement, cultiver cette approche partenariale et contribuer ainsi à décloisonner la recherche scientifique."

Clarisse LHOSTE



Juin 2021, un nouveau Conseil Scientifique



L'équipe MSDAVENIR a le plaisir d'accueillir le **Pr Brigitte AUTRAN** en tant que nouveau membre du Conseil Scientifique de MSDAVENIR. Actuellement Professeur Emérite à la Faculté de Médecine de Sorbonne Université (Paris), le Professeur Autran conduit ses recherches au Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses (Cimi-Paris). Experte en immunologie (immunité anti-virale SIDA), vaccins, déficits immunitaires et transplantations, elle a longtemps siégé au Comité Technique des Vaccins (CTV) du ministère de la Santé et au Comité Mondial de Sécurité des Vaccins (GACVS) de l'OMS. Elle a par ailleurs fondé et coordonné CoReVac, le consortium d'AVIESAN/I3M sur les recherches vaccinales françaises et est actuellement membre du Conseil Scientifique sur les Vaccins anti-SARS-CoV2.

Zoom sur la dernière Journée Scientifique

MSDAVENIR

Pour cette 3^{ème} édition de la Journée Scientifique, l'Institut Pasteur a ouvert les portes de son établissement parisien à la communauté MSDAVENIR.

Plusieurs dizaines d'équipes de recherche en santé, issues de toute la France, s'y sont rassemblées pour un moment d'échange et de partage autour de leurs projets et de leurs domaines thérapeutiques. Durant toute la journée, plus de 30 projets ont fait l'objet d'une présentation orale par les chercheurs qui les portent, et les 61 projets soutenus par MSDAVENIR ont été présentés au travers de sessions posters.

Le sujet de la table ronde institutionnelle s'est concentré sur un sur thème fort pour l'avenir de la recherche en santé en France :

« Recherche partenariale, innovation et compétitivité : quel modèle vertueux ? »

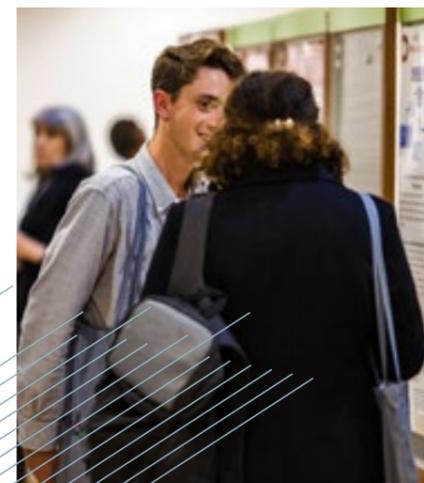
Pour répondre à cette question, plusieurs personnalités sont venues apporter leur vision du sujet avec notamment : **Gilles Bloch** (PDG de l'INSERM), **Stewart Cole** (Directeur Général de l'Institut Pasteur), **Jean Sibilia** (Président de la Conférence des doyens de facultés de médecine), **Iris Pauporté** (Déléguée à la recherche à la Ligue contre le cancer), **Rodolphe Gouin** (Directeur de la Fondation de l'AP-HP pour la Recherche) et **Franck Mouthon** (Président de France Biotech).

Cette troisième édition de la Journée Scientifique MSDAVENIR a, une nouvelle fois, permis de **créer des rencontres et des échanges** entre différents acteurs de la recherche en santé. Issus de domaines thérapeutiques différents, ce moment a été pour eux l'occasion de mutualiser leurs connaissances pour franchir des obstacles avec de nouvelles approches.

« C'est tout le sens que nous souhaitons donner à cette aventure scientifique : développer la transversalité et promouvoir les partenariats publics-privés. » Clarisse LHOSTE

++
++

19 novembre 2019



Pr Gérard FRIEDLANDER

Délégué Général de la Fondation Université de Paris, Ancien doyen de la faculté de médecine de l'université Paris-Descartes, Membre du Conseil Scientifique de MSDAVENIR

INTERVIEW

Que représente MSDAVENIR pour vous ?

MSDAVENIR est un fonds français qui a consacré, entre 2015 et 2018, 75 millions d'euros à des projets en recherche biomédicale. Ce fonds est intéressant pour 3 raisons. Tout d'abord, MSDAVENIR ne se limite pas à certaines thématiques bien que certaines soient privilégiées puisqu'elles correspondent à des préoccupations majeures et d'intérêt pour MSD France. Ensuite, contrairement à tout ce qui se passe dans le financement public de la recherche, il n'y a pas d'appel à projets : MSDAVENIR prend soin de choisir chaque projet, en croisant elle-même les informations et en cherchant des acteurs de la recherche en question bien spécifiques. Cette démarche est fructueuse puisqu'elle permet d'aboutir à des projets de qualité. La troisième raison réside dans le financement : lorsqu'un projet bénéficie d'un financement, il est bien plus conséquent avec MSDAVENIR que lorsqu'il vient du public et il est extrêmement souple dans son usage. J'ajouterais également que le suivi des projets est extrêmement précis et attentif. MSDAVENIR prend le temps d'accompagner les équipes de recherche grâce à des réunions de suivi qui sont pertinentes, à la fois pour les chercheurs et pour MSDAVENIR. Ce système de partenariats public-privé dénote de manière considérable dans le paysage du financement de la recherche biomédicale en France.

« Les partenariats public-privé sont vitaux pour la recherche. J'ai moi-même été directeur d'une structure de recherche. »

Quand j'ai démarré, en 1995, les dotations publiques correspondaient à 80% du budget de fonctionnement, hors salaires. En 2015, quand j'ai arrêté, cette même dotation publique ne correspondait plus qu'à 10-15% du budget de fonctionnement : elle a diminué alors que les besoins ne faisaient qu'augmenter. Les équipes de recherche doivent désormais s'adapter et se tourner vers des financements privés. Le privé apporte également un nouveau cadre : des comptes doivent être rendus, des livrables doivent être produits, les délais doivent être respectés. Le privé oblige à une rigueur et à une régularité qui donne une dynamique à la profession. Plus un chercheur est confronté tôt à cette rigueur, plus vite il deviendra un bon chercheur. En plus d'optimiser l'utilisation de l'argent, cette rigueur est éducative. Ces objectifs fixés par la sphère privée n'empêchent pas les aléas et les difficultés que peuvent rencontrer les équipes mais MSDAVENIR est présent pour les accompagner à les surmonter.

Comment se déroulent les réunions de suivi, quels sont leurs objectifs ?

Ces réunions sont annuelles ou bi-annuelles. Pour les équipes de recherche, elles permettent notamment de faire un point sur l'engagement des fonds pour l'acquisition de matériel ou pour les recrutements. Nous les accompagnons à trouver des réponses à leur questions ou à débloquer certaines situations. Ces moments sont aussi l'occasion de faire un point sur l'avancement du projet au regard de l'agenda initial. Il y a un devoir de faire cette analyse au moins une fois par an afin de constater l'avancement ou d'analyser les problèmes majeurs qui peuvent se poser tels que des problèmes logistiques de recrutement ou des problèmes scientifiques. Il peut arriver que l'on arrive dans des

culs-de-sac à la fois conceptuels et méthodologiques. Il est donc très important d'en faire état, d'essayer de comprendre pourquoi nous y sommes arrivés et de voir comment nous pouvons les surmonter.

Quel est votre rôle chez MSDAVENIR ?

L'équipe de suivi est constituée de deux parties qui sont complémentaires. Il y a d'une part une équipe de permanents, dirigée par Dominique Blazy, et un Conseil scientifique constitué d'experts dont je fais partie. Au sein de celui-ci, mon rôle en tant qu'expert est triple. D'une part, je participe à l'évaluation de certaines des équipes qui ont été soutenues. Je participe également à l'élaboration des Journées scientifiques. Enfin, j'ai aussi un rôle d'évaluateur dans la sélection des projets. Nous assistons l'équipe de Dominique Blazy en lui apportant notre expertise de terrain et notre expertise métier. Nous contribuons aussi à réorienter certaines équipes en faisant évoluer leur projet vers d'autres aires thérapeutiques ou vers l'utilisation de l'intelligence artificielle afin de les rendre plus originaux.

« L'expérience que je vis avec MSDAVENIR est une aventure singulière. »

Je suis vraiment entouré d'acteurs de qualité qui donnent toute leur valeur au parcours de sélection que nous avons mis en place.

Quelles sont les qualités observées lors de la sélection d'un projet ? Doivent-ils davantage répondre à un enjeu de recherche fondamentale ou à l'amélioration de la qualité de vie des patients ?

Il est compliqué de répondre à cette question car nous aimerions que tous les projets soient à la fois impliqués dans la recherche fondamentale et qu'ils aient pour objectif le bien-être et la santé du patient. Nous avons pourtant vu que des projets scientifiques sont capables de répondre à ces deux finalités. Ces derniers mois par exemple, nous avons appris le rôle de la protéine Spike, la façon dont elle s'amarre à des cellules humaines et nous avons aussi réussi à générer des anticorps et développer des vaccins. Nous en découvrons encore tous les jours sur le sujet !

« C'est ce qui est magique dans ces projets : mêler la recherche fondamentale et la recherche appliquée pour le patient ! »

Les deux types de recherche scientifique se mélangent d'autant plus vite que le sujet est aigu et urgent, comme c'est le cas dans la pandémie que vivons. L'équipe de Dominique Blazy a très rapidement saisi la complémentarité qui existe entre la recherche finalisée et la recherche fondamentale : l'un n'a de sens que si l'autre existe. La recherche fondamentale a tout

++
++



intérêt à se pencher vers la recherche finalisée pour le patient. Inversement, parfois il faut prendre le temps de faire des recherches sur des sujets fondamentaux pour répondre à des questions de recherche appliquée. Il existe une compréhension globale et un équilibre entre la recherche fondamentale et la recherche appliquée : l'un permet de faire avancer l'autre.

Comment contribuez-vous à l'organisation des Journées scientifiques MSDAVENIR ?

L'organisation des Journées scientifiques MSDAVENIR se fonde sur des discussions que nous avons au sein du Conseil Scientifique. Nous nous demandons ce qu'il serait intéressant de montrer de nouveau par rapport aux années précédentes pour rendre cette journée la plus attractive possible en réfléchissant aux formats que nous allons produire. Nous essayons d'alterner des communications très courtes avec un meneur de jeu très interactif et des conférences un peu plus longues et collaboratives.

Comment avez-vous accueilli l'annonce de la nouvelle enveloppe ?

Je me suis dit que notre travail ne devait pas être si mauvais puisque MSD a renchéri avec une nouvelle enveloppe de financement qui monte le fond à plus de 100 millions d'euros. Une nouvelle chance s'offre aux projets formidables que nous n'avons pu sélectionner.

« C'est une aventure qui est spectaculaire, au sens où je n'en connais pas d'équivalente de par sa grandeur et son importance. »

++
++

Pr Jean-Pierre ARMAND

Consultant en Oncologie à
Gustave Roussy, Membre du Conseil
Scientifique de MSDAVENIR

INTERVIEW

Que représente MSDAVENIR pour vous ?

Aux Etats-Unis, le système de dotation repose sur la sphère privée qui finance les projets de recherche scientifique tandis qu'en France, l'acteur principal du don pour la recherche est l'Etat. MSDAVENIR est une opportunité extraordinaire pour les chercheurs français qui n'ont pas encore trouvé de réponse institutionnelle à leur demande, que ce soit auprès de l'Inserm ou du CNRS par exemple.

« Les fonds de dotation de l'Etat n'étant pas illimités, on découvre peu à peu l'intérêt d'un financement privé, d'autant que MSDAVENIR a aussi un autre avantage qui le démarque des autres acteurs du don : son intérêt n'est pas financier. »

MSDAVENIR contribue à développer le modèle du partenariat public-privé qui n'est pas encore optimal en France. Concrètement, sur le terrain, la plupart des équipes de chercheurs que MSDAVENIR a aidées ont aussi pu bénéficier de prêts et de supports du domaine public.

Qu'est-ce qui vous a motivé à participer à l'aventure de MSDAVENIR ?

MSDAVENIR est un fonds de soutien qui offre des solutions financières à de bonnes équipes de recherche et apporte de solides outils de gestion de projets qui sont bien différents de ce qu'on peut trouver dans les structures publiques. MSDAVENIR allie la souplesse de la recherche que j'ai connue dans la sphère publique et le cadre structurant amené par le privé. Je pense que les deux milieux se complètent et s'équilibrent.

Pouvez-vous nous expliquer votre rôle en tant qu'expert du conseil scientifique ?

Je suis entré chez MSDAVENIR par le domaine de la cancérologie, en tant que cancérologue. Ce domaine est à mon sens l'un des plus stimulants dans le domaine de la recherche scientifique, il regroupe d'ailleurs le plus grand nombre de projets parmi ceux de MSDAVENIR. Paradoxalement, si j'adore la cancérologie, je trouve énormément de plaisir dans la rencontre des spécialités. Dans la transversalité de nos disciplines, il se passe quelque chose d'extraordinaire. Les outils qui sont mis au point dans la cancérologie sont transposables dans d'autres domaines. Actuellement, je suis un des experts qui a le plus de connaissances dans le

domaine de la cancérologie et je suis chargé de rapprocher les spécialités médicales pour repérer comment la cancérologie peut aider d'autres domaines tels que la rhumatologie ou la neurologie. Mon expertise vient compléter celles de mes collègues cardiologue, néphrologue ou infectiologue dans le cadre des sélections de projet.

Comment sont sélectionnés les projets que soutient MSDAVENIR ? Quelles sont les principales qualités que vous observez lors de leur examen ?

La sélection des dossiers n'est pas seulement un envoi de documents ou de candidatures d'une boîte aux lettres à l'autre après la lecture d'un seul expert.

« Toute une équipe multidisciplinaire est mobilisée pour analyser chaque dossier et rencontrer les équipes qui en sont à l'origine. Ce dispositif est unique, propre à MSDAVENIR. »

Ce système nous permet d'apporter un éclairage différent à chaque projet. L'analyse collective que nous faisons de chaque projet nous permet de l'enrichir de notre expertise. De plus, nous conseillons les équipes dont le projet n'est pas encore abouti pour qu'elles le renforcent ou pour qu'elles changent l'angle de leur approche avec un point de vue plus original par exemple. L'équipe de MSDAVENIR est totalement impliquée dans l'accompagnement des groupes de recherche, qu'elle rencontre pour les connaître et s'assurer de sa réalisation.

Les critères de sélection d'un projet sont très variables d'un projet à l'autre. Personnellement, je m'intéresse particulièrement à la pathologie comparée, c'est-à-dire à la compatibilité des projets entre deux spécialités et en l'occurrence entre le cancer et les autres spécialités. Je me réjouis de savoir que MSDAVENIR peut s'approprier cette transversalité entre les domaines scientifiques. Elle permet par exemple de revaloriser certains projets en cancérologie, non aboutis, en leur donnant un nouvel objectif à travers d'autres spécialités médicales. Toute l'équipe de MSDAVENIR travaille en amont et en aval de la lecture des projets pour donner un maximum de chances à ceux qui sont originaux.

Quelle a été votre réaction lorsque vous avez appris que le financement accordé à MSDAVENIR avait été renouvelé ?

Je craignais que le premier financement soit un "one shot". Par conséquent, apprendre que MSDAVENIR allait bénéficier d'une deuxième enveloppe m'a réjoui et ceci pour deux raisons : MSDAVENIR n'a pas d'équivalent dans aucun pays d'Europe et est unique à la France, et la réussite confirmée du premier financement est unanimement reconnue.



++
++

++
++

Dr Jean-Pierre LEHNER

Consultant, Ancien Senior Vice-Président,
Chief Medical Officer chez Sanofi, Membre
du Conseil Scientifique de MSDAVENIR

INTERVIEW

Que représente MSDAVENIR pour vous ?

MSDAVENIR est une initiative qui permet de replacer la France dans le concours international des innovations et des idées créatrices pour la recherche en santé. De par son modèle, ce fonds est dans une démarche de promotion des partenariats entre le public et le privé.

Aujourd'hui la recherche publique française est en recherche perpétuelle de nouveaux financements pour initier des projets de recherche fondamentale ou appliquée qui doivent nous aider à mieux comprendre les pathologies et trouver de nouveaux traitements.

Avec le Conseil Scientifique, nous avons donc la possibilité de mettre à disposition des financements importants pour soutenir des projets de recherche français.

C'est une bonne initiative parce que tout cela conduit à des découvertes et à des publications dans des revues scientifiques internationales qui contribuent à mettre la France sur le devant de la scène.

« Personnellement j'y trouve un grand intérêt scientifique. Ma participation à cette aventure me permet de continuer à stimuler mon envie de comprendre des sujets auxquels je n'avais pas été particulièrement sensibilisé. »



++
++

C'est important parce que si la méthode n'est pas correctement appliquée, le projet aura toutes les chances de ne pas avoir des résultats interprétables à la fin de l'étude. Souvent les équipes veulent répondre à plusieurs questions à partir d'une seule étude. Mais nous savons pertinemment que si on tente de répondre à plusieurs questions à la fois, on prend le risque de ne répondre à aucune d'entre elles. Donc il faut bien cibler les questions à partir de la thématique de départ.

« Nous sommes également très attentifs au niveau d'ambition des projets qui doit être élevé sans être dithyrambique : il faut toujours inscrire les projets de recherche dans un temps qui est accessible à la vie humaine, sinon cela n'a pas grand sens. »

Comment avez-vous accueilli l'annonce de la nouvelle enveloppe MSDAVENIR ?

Il y a un an, je me demandais ce qu'allait devenir le fonds MSDAVENIR et je m'inquiétais que l'aventure se termine là... c'était donc un très grand plaisir d'apprendre qu'une nouvelle enveloppe allait être allouée pour continuer à soutenir de nouveaux projets dans les prochaines années !

« C'est une bonne nouvelle pour moi, mais c'est surtout une bonne nouvelle pour les projets et les équipes de recherche que nous allons pouvoir soutenir dans l'avenir. »

++
++

Pr Brigitte AUTRAN

Professeur Emérite à la Faculté de
Médecine de Sorbonne Université, Membre
du Conseil Scientifique de MSDAVENIR

INTERVIEW

Que représente MSDAVENIR pour vous ?

MSDAVENIR est une opportunité exceptionnelle pour la recherche médicale française. Ce mécénat, et le volume des financements accordés, favorise des projets extrêmement prometteurs et innovants. MSDAVENIR se caractérise par la capacité à établir un contact réel avec les chercheurs, qui ne passe pas par le biais de réponses via un dossier administratif impersonnel. Au contraire, il a une vraie volonté d'encourager les échanges, les contacts, ce qui permet aux chercheurs d'exprimer et de définir leur projet en détail. Cela leur permet de construire, dès les premiers échanges, une vraie relation avec le Conseil Scientifique de MSDAVENIR pour nourrir les réflexions et la construction des projets.

« Cette question de la relation entre les chercheurs et MSDAVENIR est centrale. Il s'agit d'une réelle opportunité pour les chercheurs de s'exprimer

++
++ plus librement et, par conséquent, de mieux construire leur projet. »

MSDAVENIR pour moi, ce sont ces trois éléments : des financements importants, des échanges poussés et une relation de confiance qui s'instaure très facilement entre les équipes de recherche et les équipes MSDAVENIR.

Pourquoi avez-vous décidé de participer à l'aventure MSDAVENIR ?

Nos équipes de la Pitié-Salpêtrière ont pu bénéficier d'un important soutien de MSDAVENIR et cela m'a montré tout l'intérêt de ce partenariat et de cette relation de confiance entre le Conseil Scientifique et les équipes de recherche.

« Quand la chance de rejoindre le Conseil Scientifique s'est présentée, j'ai accepté avec plaisir car je pense qu'il s'agit d'une chance formidable pour l'ensemble des chercheurs français. »

Par ma formation personnelle, il s'agit également de venir élargir la palette de spécificités et de compétences du Conseil Scientifique. J'avais envie d'aider le Conseil Scientifique MSDAVENIR parce que la mission qu'il s'est donnée me semble extrêmement intéressante et enrichissante.

Quel est votre rôle en tant qu'expert du Conseil Scientifique ?

Évaluer les projets est la mission principale du Conseil Scientifique. Là où la spécificité de MSDAVENIR intervient, c'est dans notre capacité à pouvoir échanger avec les équipes de recherche. Cela nous permet d'avoir de nombreux allers-retours pour accompagner la définition du projet de recherche. Au cours de ces échanges, il est parfois nécessaire de faire le tri entre certains points inutiles ou d'autres points à renforcer autour du projet.

« Dès lors un dialogue se met en place. C'est là que se joue le rôle du Conseil Scientifique : accompagner et conseiller au mieux les équipes de recherche. »

Ce dialogue et cet accompagnement nous permettent de faire le tri entre les projets prometteurs mais qui sont à revoir, ou dont certains points sont à reconstruire, ou les projets d'emblée prometteurs qu'il faut sélectionner rapidement. Le Conseil Scientifique a aussi cette capacité à envisager tout le champ de la recherche biomédicale. La possibilité de pouvoir interagir avec les autres membres du Conseil nous permet vraiment de mieux évaluer les projets.

Comment sont sélectionnés les projets que MSDAVENIR soutient ?

Quels sont les principales qualités à observer (qualité pour la recherche fondamentale, pour le patient, pour la connaissance) ?

Un point particulièrement important aux yeux du Conseil Scientifique est le caractère d'innovation. Le projet apporte-t-il une innovation sur le plan international ou national ? Permet-il de développer un pan de la recherche qui n'est pas assez développé en France ? Un second point important est la faisabilité et la rentabilité scientifique du projet. Que va-t-on découvrir grâce à ce projet ? Quels sont les attendus et leurs impacts sur la stratégie médicale ou la recherche biomédicale ?

« Innovation, faisabilité et importance des résultats attendus. Ce sont vraiment trois points clés pour tester la qualité d'un projet. »

++
++



Quelle a été votre réaction quand vous avez appris le nouveau financement et que va-t-il permettre ?

J'ai été ravie pour les collègues et les équipes qui ont pu bénéficier de ce nouveau financement. Il s'agit d'une chance pour eux et pour nous tous. Plus nombreuses seront les équipes à bénéficier de ce type de financement, mieux se portera la recherche française. À la Pitié-Salpêtrière, nous avons construit un grand programme de recherche multidisciplinaire sur les cancers rares qui touchent les patients souffrant d'immunodépression. Le projet permettait d'amener une innovation qui n'était pas présente en France et de développer des méthodes extrêmement innovantes. Le soutien de MSDAVENIR et la confiance qui nous a été témoignée a permis de monter ces méthodes et de les appliquer sur la thématique très particulière que nous avons choisie.

« Nous avons déjà des résultats extrêmement encourageants et nous pensons que, grâce à MSDAVENIR, les méthodes que nous avons mises en place vont changer notre capacité de diagnostic et nos stratégies thérapeutiques pour ces cancers. »

Voilà typiquement un exemple de l'intérêt de MSDAVENIR pour la recherche en France : faire confiance à des équipes pour mener des recherches de haut niveau et développer des innovations prometteuses. Et cela marche !



| 3 |
**DOSSIER
SCIENTIFIQUE**

Les projets MSDAVENIR

MSDAVENIR, un soutien continu qui fait avancer la recherche scientifique de pointe

Depuis 2015, nous avons réussi à intégrer **60 projets** de recherche en France au sein de MSDAVENIR et **plus de 170 chercheurs**, qui soutiennent ces projets, sont rémunérés grâce à MSDAVENIR.

14 brevets ont pu être enregistrés et **plus de 280 publications** scientifiques de niveau international ont été publiées. Le bilan est très positif, et montre non seulement la réactivité de MSDAVENIR face aux propositions de soutien mais aussi le dynamisme de la recherche en France.

Aussi, l'une des spécialités de MSDAVENIR est de favoriser et de stimuler la transversalité entre les équipes de recherche en créant des projets complexes dans lesquelles les spécialités médicales se rencontrent. Infectiologues, neurologues, oncologues, neurochirurgiens, biologistes... travaillent en cohésion sur des projets d'envergure. MSDAVENIR constitue une grande université où le savoir se partage.

Nous avons également eu à cœur de présenter MSDAVENIR comme un modèle de collaboration public-privé. En tant que structure privée, nous favorisons des projets de recherche entre des laboratoires publics. Nous sommes donc la structure qui vient faire l'intermédiaire entre les différentes parties et les différents bénéficiaires, cliniques et administrations.

Dr Dominique BLAZY

Président du Conseil Scientifique de MSDAVENIR



SYNTHÈSE

des 60 projets soutenus par MSDAVENIR

Diabète-cardiométabolisme Vasculaire / Néphrologie

- 39 CARMMA**
Étude du vieillissement du tissu adipeux
ANR - INSERM
- 40 STIMULATION DU LIGNAGE**
Stimulation du lignage et de la fonction endocrine intestinale dans les maladies métaboliques
INSERM - Sorbonne Université - IHU ICAN
- 41 GSK3β ET DIABÈTE**
Inflammation et diabète
B2PE - CNRS - Université de Paris
- 42 CKD STOP**
Maladies rénales chroniques : des gènes modificateurs aux nouvelles stratégies thérapeutiques
Université de Paris
- 43 DESCENDANCE**
Diagnostic prédictif du diabète
CERITD
- 44 WDDS (WORLD DIABETES DISTRESS STUDY)**
Étude mondiale de la détresse liée au diabète à l'aide de méthodes d'Intelligence Artificielle
INSERM
- 45 SURVI**
Structure d'URgences Vasculaires Intestinales
AP-HP
- 46 iTRANSPLANT**
Intelligence Artificielle pour une médecine de précision
Fondation de l'AP-HP
- 47 INDUCTION DES CELLULES β**
Restauration d'une masse de cellules β fonctionnelle au cours du diabète
ARDRM

Rhumatologie

- 49 BIORIC**
Biomarqueurs associés à la réponse aux anti-TNF
INSERM - CHU Toulouse
- 50 ADIM**
L'adiposité médullaire : un nouveau tissu
Laboratoire PMOI - Université du Littoral Côte d'Opale - Université Lille - Fonds de Dotation CRHU Lille
- 52 MICROBONE**
Microbiote et Os
INSERM - CHU Lyon
- 53 iCARE SpA**
Mécanismes pathogéniques et facteurs prédictifs de la réponse au traitement biologique dans la SPA
Fondation de l'AP-HP

Génétique / Autres projets

- 55 AUTOGEN**
Génétique et auto-immunité
INSERM - CHU Strasbourg
- 56 OMIN**
Observatoire national des Morts Inattendues du Nourrisson
CHU Nantes - ANCRéMIN - CIC Nantes - INSERM
- 57 DEVO-DECODE**
Génétique et maladies rares
Institut IMAGINE
- 59 BIO 3DHE**
Cœur / Œsophage
Fondation de l'AP-HP - Hôpital Saint-Louis

Infectiologie

- 61 p-VISCONTI**
Rémission Infection VIH
ANRS - Consortium ANRS RHIVIERA - INSERM
- 62 VIR-OH**
Pertinence d'un prélèvement viral positif en réanimation
AP-HP - Institut PAOLI CALMETTES
- 63 BIRDY**
Étude de cohorte pédiatrique au Cambodge
Institut Pasteur
- 64 PIBnet**
Création d'une biobanque internationale
Institut Pasteur
- 65 FIGHT-TB**
Vers des stratégies non conventionnelles pour le traitement de la tuberculose
IPBS - CNRS
- 66 MITOPHAGIE**
Impact de la ventilation mécanique sur les pneumopathies aiguës
INSERM - CHU Dijon
- 67 HIDE INFLAMME & SEQ**
Persistance du VIH et de l'inflammation chronique
CNRS - Institut de Génétique Humaine (IGH)
- 68 PROVIR**
Vaccination VIH thérapeutique
CHU Bordeaux
- 69 SIgA**
Immunité muqueuse et vaccination
Université Jean Monnet, Saint-Etienne
- 70 WEFLASH**
Santé sexuelle et parcours de soin
Association AIDES

71 PLAQSIIS

Rôle des plaquettes sanguines à la phase aiguë du sepsis
CHU Bordeaux - INSERM

72 MARVIN

Une application connectée pour améliorer les soins du VIH
Hôpital Saint-Antoine - Fondation de l'AP-HP

73 ENSEIGNEMENT PAR LA RECHERCHE

Nouvelles approches dans le design d'antibiotiques anti-mycobactériens
CRI - Université de Paris

Neurologie

75 SAVE BRAIN

AVC, effets secondaires de la reperfusion
INSERM

76 CERMAID

Maladie d'Alzheimer et parcours clinique
Fondation de l'AP-HP

77 CogFrail

Lien entre fragilité, déficiences cognitives et signes neurologiques de la maladie d'Alzheimer
CHU de Toulouse - Toulouse Gérontopole

78 MEMORA

Dépendance et maladie d'Alzheimer
Hospices Civils de Lyon

79 THALIE

Assistant virtuel intelligent pour le suivi des troubles cognitifs
Agir pour la TéléMédecine - SIMSOFT HEALTHCARE

80 PARIS MÉMOIRE VIVE

Étude des troubles post-traumatiques
AP-HP - GH Pitié Salpêtrière

81 MINI-AD

1^{ère} plateforme française de « mini-brains » dédiée à la maladie d'Alzheimer
ICM

Oncologie

83 SHIVA02

Traitement ciblé sur les altérations génétiques tumorales
Institut Curie

84 MEKANOS

Évaluation de la résistance mécanique de l'os tumoral
Hospices Civils de Lyon - INSERM

85 GnoStiC

Cancer et résistance aux chimiothérapies
CNRS - Institut de Génétique Humaine (IGH)

86 MI-RIOT

Cellules Lymphocytes T innées et cancer
CIML - Marseille - INSERM
Macrophages, CD163 et cellules pancréatiques
CIML - Marseille - INSERM
Cellules Lymphocytes innées et maladie du greffon contre l'hôte
CIML - Marseille - INSERM
CD146 soluble, outils diagnostics et cibles thérapeutiques

Centre cardiovasculaire et nutrition
INSERM - Marseille

Voies de signalisation suppressive de l'immunité anti-tumorale
AMU - INSERM - CNRS - Marseille

91 ERICAN

Reprogrammation Epigénétique de la Plasticité Cellulaire et de la Résilience des Cancers
INSERM - CRC Lyon - IAB Grenoble

92 IDeATion

Cancers et immunodépression
Sorbonne Université - Fondation Sorbonne Université AP-HP - INSERM

93 HEART

Tumeurs rares et médecine personnalisée
Institut Bergonié

94 THRusT

Cancer colorectal, évolution de l'hétérogénéité clonale, test sanguin
INSERM - IRCM

95 MiTest

Évaluation d'un test sanguin sur ADN circulant de dépistage en oncologie
INSERM - IRCM



96 D-IA-Gnose

L'intelligence artificielle appliquée au diagnostic des cancers rares et complexes chez l'homme : une étude de preuve de concept
Centre Léon BÉRARD, Lyon - OWKIN, Paris

97 IMMANENCE

Complexité du contexte immunitaire des cancers ORL
Centre de recherche en cancérologie de Toulouse & Institut universitaire du cancer de Toulouse - ONCOPELE

98 GENE-IGH

Contrôle génétique et épigénétique de la stabilité du génome
CNRS - IGH Montpellier

99 IMMUNOME

The human cancer immunome
Institut Gustave Roussy

100 MICCHADO OSTEOSARCOMA

Caractérisation moléculaire et immunologique des cancers pédiatriques à haut risque, au diagnostic, pendant le traitement et le suivi
Institut Curie



101 PIMIENTO

Amélioration du suivi du cancer du poumon par l'IA
Fondation de l'INRIA - INRIA Bordeaux

Formations et Parcours patients

103 REPIT

Évaluation de l'offre de répit aux aidants
Fondation France Répit

104 UNIVERSITÉ DES PATIENTS

Et si on diplômait les malades ?
Sorbonne Université - Fondation Sorbonne Université



CARMMA

ÉTUDE DU VIEILLISSEMENT DU TISSU ADIPEUX

ANR / INSERM



DIABÈTE-CARDIOMÉTABOLISME / VASCULAIRE / NÉPHROLOGIE

Pr Geneviève DERUMEAUX

CONTEXTE

CARMMA (CARDiac & skeletal Muscle alteration in relation to Metabolic diseases and Ageing) est un consortium regroupant des structures de recherche académiques (AP-HP, INSERM, UPEC et UPMC) et des industriels. Le projet CARMMA repose sur l'hypothèse nouvelle que les comorbidités de l'obésité au premier rang desquelles la cardiomyopathie métabolique, sont associées à une sénescence prématurée du tissu adipeux (TA).

OBJECTIFS

Afin de mieux comprendre le rôle de l'obésité et de la sénescence des adipocytes dans les pathologies cardiovasculaires et le diabète, CARMMA a pour objectif principal de définir les mécanismes par lesquels la sénescence du TA contribue à l'initiation et à la progression des comorbidités cibles de ce projet que sont la cardiomyopathie métabolique et la sarcopénie. CARMMA se concentre en particulier sur les comorbidités cardiaques, métaboliques et musculaires compte tenu de leur fréquence importante et de leur impact sur la qualité de vie des patients atteints d'obésité et de l'impact médicoéconomique de ces pathologies.

RÉSULTATS

Depuis le démarrage du projet (fin 2015), le projet a permis de confirmer dans des modèles murins d'obésité et dans des échantillons humains de TA que l'obésité est bien associée à une sénescence du tissu adipeux en parallèle d'un remodelage pathologique du TA avec fibrose et infiltrat de cellules inflammatoires. Nous avons également mis en évidence un raccourcissement des télomères, marqueur de vieillissement, dans une population de sujets obèses et de patients diabétiques.

Chez les diabétiques sélectionnés pour l'absence de comorbidité et âgés de moins de 50 ans, le raccourcissement des télomères était associé à un taux de dysfonction cardiaque plus important et à des marqueurs de fibrose hépatique. Nous avons par ailleurs démontré que des souris soumises à un régime riche en graisse étaient protégées de la sénescence du TA ainsi que d'une dysfonction myocardique par l'exercice physique (entraînement par natation pendant 4 semaines).

C'est un premier élément dans les objectifs de CARMMA d'établir la preuve de concept que la suppression de la sénescence du TA peut retarder le développement des comorbidités de l'obésité (modèles murins). Nous avons démontré la contribution de la sénescence du TA à la pathophysiologie de la cardiomyopathie métabolique dans le contexte de l'obésité en utilisant des modèles de souris protégées contre la sénescence et soumises à un régime riche en graisse.

Nous avons également identifié un médiateur important dans la sénescence du tissu adipeux et de la dysfonction cardiaque qui nous a conduits à déposer un brevet avec une équipe de chimistes japonais (Université d'Osaka).

Enfin notre consortium a identifié un facteur sécrété par le tissu adipeux qui interagit avec la matrice collagène et régule la myogenèse (AT-secreted ECM factor that interacts with Collagens and regulates myogenesis). Afin de comprendre les mécanismes cellulaires responsables de sénescence du TA, nous avons décidé d'explorer la fonction mitochondriale du tissu adipeux et avons mis au point le protocole d'analyse en utilisant la technique de Seahorse. Nous avons démontré l'existence d'une dysfonction mitochondriale précoce au sein du TA lors de l'instauration d'un régime riche en graisse. Nous avons démontré l'effet bénéfique sur la sénescence du TA de molécules libérant du monoxyde de carbone (CORMs) et de la metformine.

Publications

1. Ernande L. *et al.* **Clinical Implications of Echocardiographic Phenotypes of Patients with Diabetes Mellitus.** *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(14):1704-16.
2. Sawaki D. *et al.* **Visceral Adipose Tissue Drives Cardiac Aging Through Modulation of Fibroblast Senescence by Osteopontin Production.** *Circulation.* 2018;138:809-22.



STIMULATION DU LIGNAGE

& DE LA FONCTION ENDOCRINES INTESTINALES
DANS LES MALADIES MÉTABOLIQUES

INSERM / SORBONNE UNIVERSITÉ / IHU ICAN

Dr Agnès RIBEIRO, UMRS1269, Unité NutriOmics,
Pr K. CLÉMENT, Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière, Paris.

CONTEXTE

Les hormones intestinales produites par les cellules entéroendocrines (CEE), tels que le GLP-1, le GIP et le PYY contribuent à l'homéostasie énergétique, au contrôle de la prise alimentaire et à la sécrétion d'insuline par un effet incrétine. Le renouvellement continu des CEE tout au long de la vie de l'individu, leur permet une adaptation permanente à l'environnement nutritionnel et/ou métabolique. Dans l'intestin adulte, les précurseurs endocrines sont engagés vers une différenciation terminale sous le contrôle d'un réseau complexe de facteurs de transcription qui agissent séquentiellement. Les CEE sont rares et dispersées le long de l'épithélium intestinal, ce qui rend leur étude difficile. Dans le contexte de maladies métaboliques comme le diabète de type 2 (DT2) et l'obésité, la sécrétion plasmatisée d'entérohormones est altérée. Chez le sujet obèse, le remodelage intestinal par le bypass gastrique conduit à amélioration de ces concentrations plasmatiques d'entérohormones accompagnée d'une rémission du DT2 avant même la perte de poids, en partie par des modifications de la sécrétion des entérohormones. Par ailleurs, les analogues de GLP-1 stabilisés visant à augmenter la sécrétion d'insuline lors du DT2, sont contraignants pour le patient de par leur mode d'administration.

OBJECTIFS

L'objectif du projet est de proposer des nouveaux candidats pour stimuler la sécrétion endogène d'entérohormones comme le GLP-1. Il est donc nécessaire de comprendre les défauts fonctionnels des CEE dans l'obésité et le DT2.

RÉSULTATS

Nous avons montré que la signature transcriptomique des CEE, obtenue après tri des CEE humaines discrimine les sujets obèses selon leur statut diabétique (Osinski *et al*, 2020). L'analyse transcriptomique montre que 196 gènes sont différemment exprimés entre les sujets obèses diabétiques et les sujets obèses, GNAT3 étant le plus sous exprimé. Il code pour une sous-unité de la gustducine, une protéine G impliquée dans la transduction du goût sucré conduisant à la sécrétion de GLP-1 en réponse aux sucres.

1. Implication de GNAT3, un gène de la transduction du goût sucré, dans l'obésité et le DT2

L'hypothèse est que la diminution de sécrétion de GLP-1 dans les maladies métaboliques est causée par un défaut intestinal de la transduction du goût sucré. Nous montrons que GNAT3 est sous-exprimé dans les CEE de souris rendues obèses et/ou diabétiques par un régime riche en gras. Dans un modèle murin d'amélioration métabolique après chirurgie mimant le bypass gastrique chez l'Homme, nous montrons une sur-expression de GNAT3 dans l'anse alimentaire et une restauration de la sécrétion de GLP-1 en réponse au glucose.

2. Impact de l'obésité et le DT2 sur l'homéostasie cellulaire des CEE et leur réponse aux sucres

Nous avons mis en place un modèle d'entéroïdes humains, permettant de reconstituer *ex vivo* un épithélium intestinal simplifié à partir de jejunum de patients obèses et obèses diabétiques. Ils comprennent tous les types cellulaires de l'épithélium, les entérocytes, les cellules muco-sécrétrices et de Paneth et les CEE. De plus, les CEE des entéroïdes sont fonctionnelles car elles sécrètent du GLP-1 en réponse au glucose.

PERSPECTIVES

Nous étudierons sur ce modèle d'entéroïdes de patients obèses et obèses diabétiques, l'impact du DT2 dans l'obésité humaine sur l'homéostasie des cellules épithéliales intestinales et sur leur capacité à répondre aux sucres alimentaires et aux édulcorants. Les connaissances sur la régulation nutritionnelle de l'homéostasie intestinale ouvrent de perspectives thérapeutiques pour le traitement du DT2 chez le patient obèse.

Collaborateurs : Le projet bénéficie de l'expertise de Pr P. Serradas sur le diabète et les CEE et du travail de thèse de L. Le Gléau et C. Osinski, doctorantes. Nous collaborons avec nos collègues de l'unité (C. Rouault), les chirurgiens (Dr. L. Genser) et les cliniciens (Dr C. Amouyal, Pr F. Andreelli, Pr C. Poitou).

Publications

- Osinski *et al*, Type 2 Diabetes is associated with impaired jejunal enteroendocrine GLP-1 cell lineage in human obesity. *International journal of Obesity*, 2021.
- Le Gleau *et al*, Intestinal alteration of α -gustducin and sweet taste signaling pathway in metabolic diseases is partly rescued after weight loss and diabetes remission. *American journal of physiology, endocrinology and metabolism*, 2021.



GSK3 β ET DIABÈTE

IMPLICATION DE GSK3 β DANS L'INFLAMMATION DES
ÎLOTS PANCRÉATIQUES AU COURS DU DIABÈTE DE TYPE 2

B2PE / UNIVERSITÉ DE PARIS / CNRS

Pr Jamileh MOVASSAT, Laboratoire de Biologie et Pathologie
du Pancréas Endocrine (B2PE), Université de Paris, CNRS UMR 8251.

CONTEXTE

Le diabète de type 2 (DT2) est associé à un état inflammatoire de bas grade. L'existence d'une inflammation locale pancréatique a été récemment décrite dans différents modèles animaux de DT2 ainsi que chez les patients diabétiques. Elle joue un rôle significatif dans la diminution de la survie et l'accélération de la dysfonction des cellules β pancréatiques, sécrétrices de l'insuline. Des approches pharmacologiques à visée anti-inflammatoire trouvent donc naturellement leur place dans la prévention et le traitement du DT2.

La Glycogène Synthase Kinase 3 β (GSK3 β) est une sérine-thréonine kinase ubiquitaire qui régule de nombreuses fonctions cellulaires. Des travaux récents ont montré que cette enzyme inhibe la croissance des cellules β pancréatiques, et que les inhibiteurs de GSK3 β représentent un moyen efficace pour stimuler la régénération des cellules β dans des modèles de diabète murins.

GSK3 β est également impliquée dans le syndrome inflammatoire commun à différentes maladies telles que les maladies neuro-dégénératives et les colites hémorragiques. Cependant son implication dans l'inflammation des îlots pancréatiques au cours des diabètes reste peu connue.

OBJECTIFS

- Déterminer l'implication de GSK3 β dans l'inflammation des îlots pancréatiques de Langerhans ;
- Evaluer *in vivo* dans des modèles de diabète chez le rongeur, les effets de l'inhibition de GSK3 sur l'amélioration de l'inflammation, et la restauration du nombre et de la fonction des îlots de Langerhans ;
- Déterminer les effets de l'inhibition de GSK3 β sur l'amélioration de la survie et la fonction sécrétoire d'îlots de Langerhans humains, avant et après transplantation.

RÉSULTATS

- Nous avons montré pour la première fois l'implication de GSK3 dans l'inflammation du pancréas endocrine dans le modèle du diabète de type 2 du rat Goto-Kakizaki ;
- Le traitement des rats diabétiques avec un inhibiteur de GSK3 réduit l'inflammation des îlots pancréatiques, diminue la fibrose, restaure partiellement la masse des cellules β , et prévient l'installation du diabète ;
- Chez les rats GK avec un diabète franc, l'inhibition de GSK3 diminue l'hyperglycémie de façon significative ;
- Nous avons montré que GSK3 est impliquée dans la réponse inflammatoire autonome des îlots de Langerhans humains ;
- L'inhibition de GSK3 réduit l'inflammation et améliore la survie des îlots murins et humains en culture avant transplantation ;
- Dans le pancréas au cours du développement, l'inhibition de GSK3 stimule la différenciation et la prolifération des cellules β .

Publication

Implication of Glycogen Synthase Kinase 3 in diabetes-associated islet inflammation, Caterina Luana Pitasi, *et al.*, *J Endocrinol.* 2020 Jan 1;244(1):133-148. doi: 10.1530/JOE-19-0239.



CKD STOP

MALADIES RÉNALES CHRONIQUES :
DES GÈNES MODIFICATEURS AUX NOUVELLES
STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

UNIVERSITÉ DE PARIS



DESCENDANCE

DIAGNOSTIC PRÉDICTIF DU DIABÈTE

CENTRE D'ETUDES ET DE RECHERCHES POUR L'INTENSIFICATION
DU TRAITEMENT DU DIABÈTE (CERITD)

Dr Marco PONTOGLIO & Dr Fabiola TERZI

CONTEXTE

L'incidence croissante de la maladie rénale chronique (MRC) et les conséquences sévères qui y sont associées font de cette affection un enjeu majeur de santé publique. Actuellement 2 millions de personnes en sont atteintes en France et 7 millions en Europe, avec comme conséquences un poids socioéconomique important. La vie des insuffisants rénaux chroniques est détériorée et leur morbi-mortalité est augmentée. Une MRC peut résulter d'atteintes variées du parenchyme rénal qui aboutissent à une réduction du nombre de néphrons fonctionnels. Une fois constituée, la réduction néphronique entraîne, indépendamment de sa cause initiale, une dégradation progressive de la structure et de la fonction des néphrons sains restants. Cependant, la vitesse de progression de la MRC varie considérablement d'un patient à l'autre. Les mécanismes à l'origine de la progression de la MRC ainsi que les facteurs génétiques et environnementaux qui prédisposent les patients à une détérioration plus rapide sont peu connus. La compréhension de la physiopathologie de la progression de la MRC est donc une condition préalable indispensable à l'élaboration de stratégies thérapeutiques et d'outils diagnostiques efficaces.

Le projet baptisé CKDSTOP vise à développer des outils innovants (biosenseurs) afin d'identifier de nouveaux gènes et des thérapies susceptibles de moduler l'évolution des maladies rénales chroniques. Deux laboratoires de recherche, plusieurs services de néphrologie européens ainsi qu'un centre de référence des maladies rénales travailleront en étroite interaction pour mener à bien ce projet.

OBJECTIFS & RÉSULTATS

1. Identifier les gènes modificateurs qui prédisposent au développement d'une maladie rénale. À cet égard, nous avons adopté, en tant que paradigme, le cas de la déficience en HNF1B, la cause génétique la plus fréquente de la MRC congénitale chez l'enfant (près de 50% de la MRC). Pour identifier les gènes qui interagissent avec HNF1B nous avons commencé à mettre en place un criblage fonctionnel par CRISPRi avec un biosenseur qui peut mesurer la puissance de HNF1B comme « read-out ». Les lignées cellulaires qui intègrent ce biosenseur viennent d'être établies.

2. Caractériser les modifications épigénétiques qui intègrent l'effet du stress environnemental sur les réseaux moléculaires qui conduisent à la progression de la MRC. Les modifications épigénétiques seront étudiées dans des cellules rénales en culture primaire provenant des patients atteints d'une MRC d'origine inconnue (près de 25% de tous les cas de MRC). A ce jour, nous avons mis au point toutes les conditions expérimentales nécessaires pour obtenir des cellules rénales de façon non-invasive, c'est-à-dire à partir d'urine du patient. Nous avons pu établir que les cellules proviennent de tous les segments du néphron et maintiennent un certain nombre de marqueurs typiques du segment d'origine.

3. Développer une nouvelle technologie pour cribler des « bibliothèques pharmacologiques » dans la recherche de nouveaux composés susceptibles de retarder la progression de la MRC. Dans ce but, nous rechercherons des composés chimiques capables de moduler la voie EGFR et l'activité HNF1B avec l'utilisation de biosenseurs spécifiques pour chaque voie. Nous avons choisi ces deux voies car il a été déjà établi qu'elles jouent un rôle crucial dans la progression de la MRC chez l'homme. Concernant la voie de l'EGFR, les deux biosenseurs susceptibles de prédire, d'une part l'effet délétère du TGF- α , un ligand de l'EGFR, et d'autre part, l'expression de l'EGF, autre ligand de l'EGFR, ont été développés. En parallèle, des études moléculaires menées au laboratoire ont permis d'identifier une kinase que, en aval du TGF- α , médie son effet délétère. De façon intéressante, il existe un composé chimique capable de bloquer l'activité de cette kinase. Son administration à des souris ayant subi une réduction néphronique, s'est avérée capable de prévenir le développement d'une MRC. Il s'agit d'une découverte majeure qui pourrait rapidement porter à une nouvelle thérapie de la MRC. Concernant HNF1B, là aussi, nous avons terminé le développement d'un biosenseur capable de prédire l'activité transcriptionnelle de HNF1B. Le criblage d'une banque de 1580 médicaments déjà approuvés par la « Food and Drug Administration » (FDA) et la « European Medicines Agency » (EMA) a permis d'identifier une classe de médicament qui stimulent significativement l'activité de HNF1B dans des lignées de cellules rénales. L'efficacité de ces médicaments sur les phénotypes engendrés par l'haploinsuffisance de HNF1B est en cours d'étude.

En conclusion, nous anticipons que ce projet conduira au développement de tests diagnostiques et de nouvelles stratégies thérapeutiques capables d'améliorer la prise en charge de la MRC, un enjeu majeur de santé publique.

Dr Sylvia FRANC & Dr Guillaume CHARPENTIER

CONTEXTE & OBJECTIFS

Validation d'une équation de risque prédictif du diabète de type 2 chez les enfants de sujets diabétiques en vue de réaliser une biopuce de diagnostic prédictif pour le dépistage précoce des sujets à risque, dans les familles concernées.



Avec près de 5 millions de personnes atteintes de diabète en France et près de 800 000 diabétiques non diagnostiqués, combattre le diabète devient une priorité.

En 2025, on estime que le diabète concernera près de 7 millions de français. Face à un problème d'une telle ampleur en termes de nombre d'individus concernés et de fardeau pour la société, la prévention semble la seule réponse adaptée.

L'expansion persistante de la maladie, voire l'accélération de sa diffusion, témoignent de l'échec des recommandations médicales et des campagnes d'information générale, non ciblées.

Notre objectif au CERITD est de créer, en collaboration avec l'équipe du Pr Froguel de l'Institut Pasteur de Lille, une équation de risque prédictif de la survenue de diabète de type 2 (DT2), afin de mettre en place un programme de prévention précoce.

RÉSULTATS

Malgré des difficultés liées au contexte sanitaire COVID, 285 familles dites « à risque », c'est-à-dire un sujet atteint de diabète de type 2 sur 2 générations successives, ont été incluses dans le programme Descendance dans 15 centres investigateurs. Ce nombre d'effectifs est proche de l'objectif affiché de 300 familles et permettra de conduire les analyses génétiques et l'analyse statistique pour la construction de notre équation de risque.

Au total, 840 participants ont terminé l'essai conformément au protocole. Parmi ces participants, 441 (52,5%) sont des sujets atteints de diabète de type 2 et 399 (47,5%) sont des personnes considérées comme non diabétiques.

La phase de constitution de la cohorte et recueil des données cliniques et anamnestiques (par auto-questionnaire) est maintenant terminée. Les données recueillies seront analysées et une procédure de sélection de variables parmi les descripteurs sera mise en place pour déterminer les meilleurs prédicteurs à inclure dans l'équation de risque.

Une biobanque incluant les prélèvements sanguins réalisés chez chacun des participants de la cohorte a été constituée donnant lieu à des analyses génétiques approfondies.

PERSPECTIVES

- Les analyses génétiques sont en cours de réalisation par l'équipe du Pr Froguel, à Lille, et se déroulent selon 3 volets :
 - Exome : Séquençage des parties codantes (identification des mutations rares),
 - Pucés ADN (GPS) : Données importantes pour la conception de l'algorithme,
 - Métabolome (cofacteurs à risque associés).
- Ces données vont permettre à l'équipe de biostatistique de construire l'équation de risque que nous envisageons ensuite de tester dans une population de sujets DT2 n'ayant pas participé à l'élaboration de l'équation.
- La création d'une cohorte de suivi des patients non diabétiques (qui seront alors suivis de façon régulière). Ces patients auront une surveillance clinique biologique tous les trois ans, pour déterminer le taux d'incidence du diabète.

Le Programme Descendance pourrait ainsi nous permettre de prédire non seulement le risque de développer un diabète de type 2 chez les enfants issus d'une famille « à risque » mais également de mettre en place une prévention personnalisée qui sera d'autant plus efficace qu'elle sera envisagée plus tôt.



WDDS

(WORLD DIABETES DISTRESS STUDY)



ÉTUDE MONDIALE DE LA DÉTRESSE LIÉE AU DIABÈTE
À L'AIDE DE MÉTHODES D'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

INSERM / LUXEMBOURG INSTITUTE OF HEALTH (LIH)



SURVI

STRUCTURE D'URGENCES
VASCULAIRES INTESTINALES

AP-HP

Guy FAGHERAZZI

CONTEXTE

La détresse liée au diabète est définie par le fardeau que représentent le stress, les craintes ou encore les émotions liées à la gestion du diabète au quotidien. Elle touche entre 25% et 60% des patients à un moment donné de leur maladie et est donc considérée comme le facteur de santé psychosocial le plus important dans la gestion d'un diabète.

Paradoxalement, elle est aujourd'hui le "parent pauvre" de la recherche en diabétologie. Il y a donc un besoin fort de mieux caractériser les différentes composantes de la détresse liée au diabète en vie réelle.

Pour cela, analyser le digitosome (ie. données générées en ligne par un individu via les réseaux sociaux, ou par son smartphone ou ses objets connectés) des personnes diabétiques va profondément modifier la manière dont on peut caractériser un diabète de type 1 ou de type 2.

Cette approche va permettre d'identifier de nouveaux marqueurs numériques ("digital biomarkers") de risque de complications ou de mauvaise qualité de vie, et in fine, et s'ils sont combinés à d'autres données cliniques ou épidémiologiques, de mieux prévenir les dégradations de santé liées au diabète.

OBJECTIFS

1. Étude de la communauté mondiale de patients diabétiques sur Twitter avec l'analyse de millions de Tweets pour identifier des profils de détresse liée au diabète en vie réelle, à l'aide de méthodes de traitement automatique du langage naturel (Natural Language Processing).
2. Développement d'un outil de prise de décision clinique qui améliore la partie synthèse de la littérature dans le processus de prise de décision tout en simplifiant l'interprétabilité. Les données textuelles sont regroupées hiérarchiquement sous forme d'arborescence et un professionnel de la santé est capable d'agir et de modifier cet arbre pendant l'exploration du cluster jusqu'à une solution définie par l'utilisateur.

3. Identification des associations causales possibles (relations "cause"- "effet") liées au diabète sur la base de données textuelles provenant des médias sociaux du monde entier.

PERSPECTIVES

Cette étude va permettre pour la première fois de caractériser, partout dans le monde, des profils de détresse liée au diabète et de mieux comprendre les relations entre ces facteurs psychologiques et l'état de santé des personnes diabétiques.

Ce projet va également permettre de développer une méthodologie d'analyse innovante, s'appuyant sur des méthodes d'Intelligence Artificielle combinées à des approches cliniques et épidémiologiques traditionnelles, afin de contribuer à développer une recherche en vie réelle moderne en diabétologie.

Une extension à d'autres pathologies que le diabète est actuellement en préparation, avec l'objectif de développer un observatoire mondial de la santé en ligne.

Publications

1. **Insulin pricing and other major diabetes-related concerns in the USA: a study of 46 407 tweets between 2017 and 2019.** Ahne A, Orchard F, Tannier X, ... and Fagherazzi G. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2020;8:e001190. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001190 (Open Access <https://dr.c.bmj.com/content/8/1/e001190>).
2. **Improving literature exploration in the clinical decision-making process: Interactive classification and topic discovery on diabetes-related biomedical literature.** Adrian Ahne, Guy Fagherazzi, Xavier Tannier, Thomas Czernichow, Francisco Orchard. (sous révision)
3. **Etude mondiale de la détresse liée au diabète : le potentiel du réseau social Twitter pour la recherche médicale.** G. Fagherazzi, A. Ahne, ... F. Orchard. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*.
4. **A scoping review protocol on the use of social media for health research purposes.** Charline Bour, Susanne Schmitz, Adrian Ahne, Camille Perchoux, Coralie Dessenne, Guy Fagherazzi. *BMJ Open* (<https://bmjopen.bmj.com/content/11/2/e040671>).
5. **The use of social media for health research purposes: Scoping Review.** Charline Bour, Adrian Ahne, Susanne Schmitz, Camille Perchoux, Coralie Dessenne, Guy Fagherazzi. *JMIR* (<https://www.jmir.org/2021/5/e25736>).

Pr Olivier CORCOS, Responsable de SURVI

Urgences vasculaires intestinales à l'hôpital Beaujon, AP-HP

Equipe : Laboratory for Vascular Translational Science (INSERM 1148) (Dr Nuzzo Alexandre, Dr Kevin Guedj (sc), Pr Antonino Nicoletti), APHP (Dr Katell Peoc'h, Dr Audrey Huguet, Dr Nathalie Gault)

CONTEXTE

Le projet SURVI s'appuie en clinique sur l'unité de soins intensifs de gastroentérologie de l'hôpital Beaujon ouverte en 2016, dont la mission est la prise en charge de l'ischémie mésentérique aiguë (IMA).

RÉSULTATS

- Une étude préliminaire a montré des résultats exceptionnels en termes de mortalité et de taux d'évolution vers la nécrose intestinale. Nous avons ainsi pu identifier un effet protecteur du protocole SURVI sur l'évolution de l'IMA vers la nécrose intestinale puisque l'administration d'antibiotiques oraux était associée à une diminution significative du risque d'évolution vers la nécrose intestinale [HR : 0.16 (95% CI = 0.03-0.62) ; p=0.01]. La mortalité globale était de 13% et variait de 2 à 35% en l'absence ou présence d'une nécrose intestinale, respectivement.
- Une application mobile d'aide à la décision thérapeutique a été développée et étudiée et l'analyse comparée de ses propositions avec les décisions thérapeutiques en vie réelle montre une très bonne concordance.
- Le programme SURVIBIO vise à identifier, à partir de la biobanque prospective, des biomarqueurs diagnostiques d'IMA. A ce jour, nous avons inclus dans cette biobanque 200 patients. Trois approches sont conduites simultanément :
 - 1) Étude de marqueurs d'intérêt déjà connus (en cours) ;
 - 2) Étude protéomique par spectrométrie de masse (ORBITRAP). 48 protéines sont déjà identifiées avec une différence significative entre IMA/non IMA. L'étude est actuellement étendue sur un plus grand nombre d'échantillons ;

3) Étude métabolomique, en collaboration avec l'Imperial College of London, par 3 méthodes complémentaires (spectrométrie par résonance magnétique nucléaire (1H-RMN), spectrométrie de masse couplée ou non à une séparation par chromatographie en phase liquide (LC-MS) ou gazeuse (GC-MS)). La comparaison des différents échantillons par des méthodes statistiques multidimensionnelles dédiées permettra l'identification des variables métabolomiques discriminantes et l'identification de biomarqueurs diagnostiques précoces de l'IMA.

- Modèle expérimental d'ischémie-reperfusion chez le rat Wistar permettant l'étude de biomarqueurs diagnostiques, explicatifs mais aussi de cibles thérapeutiques de l'IMA.

Cette première étape de mise au point du modèle a permis d'étudier l'effet thérapeutique d'un agoniste peptidique du CD31 dans l'ischémie-reperfusion mésentérique. Les résultats de ce travail, publiés en août 2018 dans la revue *Intensive Care Medicine Experimental*, ont montré que le clivage du CD31 et l'activation neutrophilaire est augmenté dans l'IR. Dans ce contexte, la perfusion d'un agoniste du CD31 a prévenu l'augmentation du clivage et de l'activation neutrophilaire et a limité les lésions digestives d'IR. Ainsi dans l'IR, l'activation neutrophilaire médiée par la répression de la signalisation inhibitrice du CD31 et rétablie par le P8RI semble être un mécanisme lésionnel important, source de biomarqueurs diagnostiques potentiels et une voie thérapeutique prometteuse.

Publications

1. Guedj K, et al. **Adipocytes orchestrate the formation of tertiary lymphoid organs in the creeping fat of Crohn's disease affected mesentery.** *Journal of Autoimmunity* 2019; 103:102281.
2. Nuzzo A, et al. **Nouvelles perspectives diagnostiques et thérapeutiques dans le syndrome d'ischémie/reperfusion intestinale.** *Hépatogastro & Oncologie Digestive*. 2019;26(1):127-34.
3. Nuzzo A, Ronot M, Maggiori L, Corcos O. **Rather than Surgical Technique, Dedicated Stroke Centers Improve Bowel and Life Outcomes in Acute Mesenteric Ischemia.** *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(6):471-2.
4. Nuzzo A, et al. **Oral Antibiotics Reduce Intestinal Necrosis in Acute Mesenteric Ischemia: A Prospective Cohort Study.** *Am J Gastroenterol*. 2019;114(2):348-51.
5. Hoang QT, et al. **Peptide binding to cleaved CD31 dampens ischemia/reperfusion-induced intestinal injury.** *Intensive Care Med Exp*, 2018; 6: 27.



iTRANSPLANT

INTELLIGENCE ARTIFICIELLE
POUR UNE MÉDECINE DE PRÉCISION

FONDATION DE L'AP-HP



Pr Carmen LEFAUCHEUR

CONTEXTE

Définition des trajectoires d'évolution pour identifier des profils de risque de patients transplantés

L'avantage de l'approche basée sur des trajectoires comparées aux analyses traditionnelles est sa capacité à cartographier l'évolution fonctionnelle des greffons et à classer les patients dans des groupes distincts, mutuellement exclusifs. Ainsi nous faisons l'hypothèse qu'identifier les profils d'évolution des maladies chroniques sans a priori, et investiguer si ces profils se manifestaient de manière similaire à travers de nombreux cohortes et pays, pourrait apporter une compréhension profonde sur l'universalité potentielle de différentes pathologies, comme le rejet, ses déterminants, et ses associations avec des événements de santé. Nous avons finalisé deux études (en transplantation rénale et cardiaque) et nous avons démarré le travail en transplantation pulmonaire.

- Étude des trajectoires en transplantation cardiaque : identification et caractérisation des trajectoires de coronaropathie des greffons cardiaques afin d'apporter des éléments permettant de mieux stratifier son risque, grâce à l'identification de ses facteurs prédictifs, pour améliorer sa prévention. Ce projet a nécessité la collaboration de 4 centres : HEGP, Hôpital La Pitié Salpêtrière, Leuven (Belgique) et Sinai Medical Center Los Angeles sur 609 patients transplantés entre 2004 et 2015 (Loupy *et al.*, 2020).
- Étude internationale des trajectoires de fonction en transplantation rénale comprenant 14 132 receveurs de greffes rénales parmi lesquels 2 509 provenaient de sept essais contrôlés randomisés et 11 623 de centres européens et américains. Nous avons identifié pour la première fois huit trajectoires distinctes d'évolution de la fonction rénale à long terme et avons conclu que ces trajectoires étaient différentes selon plusieurs aspects liés au donneur, au receveur, aux paramètres cliniques, immunologiques et histologiques qui peuvent être déterminés précocement après la greffe. De manière particulièrement notable, nous avons démontré que les huit trajectoires et leurs déterminants étaient très similaires dans 15 cohortes distinctes en Europe et aux États-Unis (Reynaud *et al.*, 2020).

- Implications cliniques des études de trajectoires : développement d'une application en ligne qui renforce le potentiel d'une évaluation du patient basée sur des trajectoires à un temps précoce après la greffe pour prédire l'évolution du DFGe au long cours et la progression vers l'IRT dans les essais cliniques. En conséquence, dans le but de rendre possible un suivi du patient basé sur les trajectoires, nous avons développé une application en ligne permettant aux cliniciens de prédire le futur probable et personnalisé de la fonction rénale d'un patient donné, ainsi que le risque associé d'échec de greffe.

OBJECTIFS & RÉSULTATS

Evaluation des biomarqueurs non invasifs (dd-cfDNA) pour le dépistage des rejets de greffons rénaux et création d'un score probabilistique intégratif du rejet

Le diagnostic du rejet en transplantation rénale repose actuellement sur l'étude histologique de la biopsie du greffon, un acte diagnostique invasif et coûteux. Le développement de nouveaux biomarqueurs non invasifs tels que la fraction d'ADN libre circulant du donneur (dd-cfDNA) a ainsi émergé. L'objectif de notre étude est de développer un score intégratif comprenant l'ensemble des variables usuelles pour le dépistage du rejet de greffon et d'étudier la valeur additionnelle du dd-cfDNA. Notre étude inclue 1028 biopsies phénotypées en accord avec la classification internationale pour le rejet de Banff 2019. La fraction de dd-cfDNA plasmatique en continue est significativement indépendamment associée au rejet en analyse multivariée ($p < 0.0001$). Son intégration au sein d'un modèle de régression incluant le dd-cfDNA et des variables biologiques et immunologiques augmentent la discrimination du même modèle sans dd-cfDNA (AUC=0.83 vs 0.81 $p=0.024$) avec une bonne calibration démontrant sa valeur additionnelle par rapport aux variables usuelles.

Publications

1. Reynaud M., Aubert O., *et al.*, **Lancet Digit Health** 2021. Published online October 27, 2021.
2. Reynaud M., *et al.*, **Kidney International** 2021. 99:186-97
3. Loupy A., *et al.*, **J. Circulation** 2020. 141(24):1954-67.



INDUCTION DES CELLULES β

RESTAURATION D'UNE MASSE DE CELLULES β
FONCTIONNELLE AU COURS DU DIABÈTE

ASSOCIATION ROBERT DEBRÉ POUR LA RECHERCHE MÉDICALE (ARDRM)

Christian Boitard (Paris) & Patrick Collombat (Nice)

CONTEXTE

The pancreas plays a crucial role in nutritional homeostasis through the synthesis and secretion of hormones and enzymes. This organ includes three main tissue types: endocrine, acinar, and ductal cells. The exocrine pancreas is composed of acinar cells and a highly branched ductal epithelium, whereas endocrine cells are aggregated into islets of Langerhans. The latter correspond to specialized micro-organs consisting of four different cell subtypes, α -, β -, δ -, and PP cells, which produce the hormones glucagon, insulin, somatostatin, and PP (Pancreatic Polypeptide), respectively. Insulin and glucagon function coordinately to control glucose homeostasis, whereas somatostatin and PP regulate the secretion of other hormones and exocrine enzymes.

Diabetes is characterized by high blood glucose levels, which, in most cases, result from the inability of the pancreas to secrete sufficient amounts of insulin. While the autoimmune-mediated destruction of insulin-producing β -cells causes type 1 diabetes (T1D), type 2 diabetes (T2D) results from β -cell failure and eventual loss over time. Current treatments of diabetes fail to strictly restore normoglycemia and, in the case of T1D, even appear as rather palliative, replacing defective insulin secretion by exogenous insulin injections. Therefore, replenishing the pancreas with new functioning β -cells and/or maintaining the health of the remaining β -cells represent critical strategies for the treatment of both conditions. However, strategies aiming to restore new functional β -cells need to consider the underlying mechanisms of β -cell destruction or dysfunction and prevent diabetes recurrence. For T1D, any expansion of β -cells could trigger the autoimmune response responsible for their initial destruction and lead to the eventual loss of newly formed β -cells.

In this context, using the mouse as a model system, it was recently demonstrated that β -cell neogenesis can be forced using α -cells as a source. For instance, through the administration of GABA, it was shown that α -cells could be both regenerated and converted into β -like cells, such cells being able to reverse the consequences of chemically induced diabetes.

RÉSULTATS

Building upon the previous results, we developed a bi-partite approach aiming at:

- Inducing α -cell-mediated β -like cell neogenesis using FDA-approved compound. Four hundred fifty compounds were thus screened for their ability to induce α -cell-mediated β -like cell conversion in a large number of conditions: five were found to be of high interest and are currently being validated *in vivo* with the eventual goals of testing them on human tissues and of gaining further insight into the molecular mechanisms involved.
- Assessing whether GABA can successfully counter autoimmune-mediated β -cell loss (as seen in T1D). Using animal models displaying an autoimmune-mediated attack of β -cells, we demonstrate that GABA significantly decreases diabetes incidence in two different genetic backgrounds, the NOD, and the YES mice. No differences were observed in the immune-cell phenotype in the periphery and pancreatic lymph node.

These experiments open the possibility that a treatment inducing the neof ormation of β -cells may prevent the development of type 1 diabetes; whether it generates, a form of immune tolerance should be addressed.



BIORIC

BIOMARQUEURS ASSOCIÉS À LA RÉPONSE AUX ANTI-TNF

INSERM / CHU TOULOUSE



RHUMATOLOGIE

Jean-Luc DAVIGNON & Alain CANTAGREL

CONTEXTE & OBJECTIFS

Aujourd'hui, les anti-TNFs sont essentiels au traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et d'autres maladies inflammatoires.

Le TNF existe sous forme soluble ainsi que sous forme transmembranaire (tmTNF), toutes les deux bio-actives. Le tmTNF peut agir comme récepteur et transmettre par « reverse signalling » des signaux de régulation, dus au facteur de transcription Nrf2. Nous proposons d'étudier l'impact de la neutralisation du TNF couplée à ce reverse signaling sur la réponse aux anti-TNF et d'identifier les variations dans les réponses aux différentes molécules administrées. Ce travail a pour but de mieux comprendre les mécanismes d'action des inhibiteurs du TNF et d'améliorer la prise en charge des patients atteints de PR répondeurs ou non aux anti-TNF mais également d'autres maladies autoimmunes.

RÉSULTATS

1. Étude du rôle du polymorphisme de NRF2

La première partie du travail a consisté à étudier l'association entre 3 SNPs non synonymes situés sur le promoteur de NRF2 (rs35652124, rs6706649 et rs6721961) et la sévérité structurale à 3 ans définie par le score de Sharp Total à 3 ans.

Les objectifs secondaires étaient :

- de tester l'association entre ces 3 SNPs et la progression structurale à 3 ans
- de tester l'association entre ces 3 SNPs et l'activité de la maladie à l'inclusion et à 1, 2 et 3 ans caractérisée par la VS, la CRP et le DAS28.

La population étudiée a été celle représentée par l'ensemble des patients de la cohorte ESPOIR répondant aux critères de Polyarthrite Rhumatoïde à leur inclusion, soit 671 patients.

Les distributions des génotypes et les fréquences alléliques des 3 SNPs étudiés sont les suivantes : la sévérité structurale à 3 ans a été définie par le score radiologique de Sharp Total à 3 ans. Aucune association n'a pu être identifiée avec les 3 SNPs étudiés. Nous n'avons également trouvé aucune association avec la progression des lésions structurales sur 3 ans, ni avec l'activité inflammatoire clinique (DAS28) ou biologique (VS, CRP) à l'entrée dans la cohorte ou après 3 ans de suivi.

La deuxième partie du travail a consisté à étudier la réponse thérapeutique chez des PR traitées par un anti-TNF (Adalimumab) au cours d'un essai clinique ouvert de phase IV (Etude React). La réponse clinique a été faite sur le DAS28 permettant de classer les patients en bons répondeurs, répondeurs modérés ou non répondeurs. Aucune association n'a pu être identifiée permettant de retenir un de ces 3 polymorphismes comme élément de réponse thérapeutique.

2. Mise en évidence des propriétés anti-oxydantes des différents anti-TNF et exploration de la réponse anti-oxydante aux anti-TNF chez les patients atteints de PR

Nous avons recherché l'activation des gènes en aval de NRF2 afin d'évaluer le potentiel anti-oxydant des anti-TNF.

Un brevet a été déposé.

3. Les modèles animaux d'arthrite : mise en évidence du reverse signaling par anti-TNF *in vivo* chez la souris

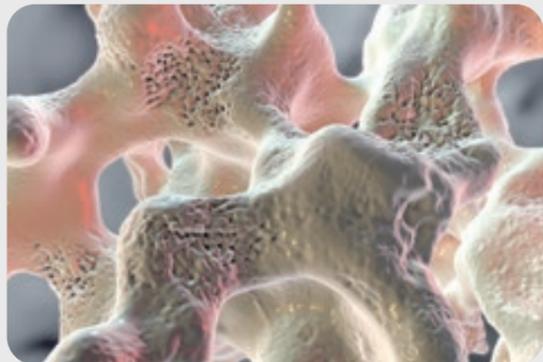
Afin d'évaluer le potentiel du TNF transmembranaire (tmTNF) à induire un signal anti-inflammatoire, nous avons obtenu des souris triples transgéniques : tmTNF-KI, TNF-R1 et R2 KO.

L'administration d'anti-TNF à ces souris ne cible que le tmTNF qui lui-même ne peut avoir que l'anti-TNF comme ligand. Nous avons dans un premier temps induit une arthrite dans les souris wt et 3TG à l'aide d'injections de sérum de souris K/BxN. Un anti-TNF a été injecté tous les 2 jours à ces souris.

Les souris 3TG ont un score clinique réduit en réponse à l'etanercept, ce qui suggère un rôle anti-inflammatoire de tmTNF. Une révision de cet article a été soumise pour publication prochaine.

Publications

1. **METHOD FOR PREDICTING THE RESPONSE TO TNF INHIBITORS.** Numéro de dépôt : PCT/EP2021/078973. Inventeurs : Davignon J-L., Degboe Y., Diallo K., Constantin A., Rauwel B., Boyer J-F., Baron M. Déposants : INSERM / UNIVERSITE TOULOUSE III - Paul SABATIER / CHU DE TOULOUSE / CNRS.
2. **Evidence for tmTNF reverse signaling *in vivo* : implications for an Arginase-1 mediated therapeutic effect of TNF-inhibitors during inflammation.** Diallo K. *et al.* iScience. 2021 Mar 21;24(4):102331.



ADIM

L'ADIPOSITÉ MÉDULLAIRE : UN NOUVEAU TISSU

LABORATOIRE PMOI / UNIVERSITÉ DU LITTORAL CÔTE D'OPALE
UNIVERSITÉ DE LILLE / FONDS DE DOTATION CRHU LILLE

ADIMOS

Pr Julien PACCOU

CONTEXTE & OBJECTIFS

Il est nécessaire de développer de nouveaux outils pour améliorer la détection des patientes ménopausées à risque de fracture. Nous pensons que l'utilisation d'un outil non-invasif, non-irradiant et facilement accessible est indispensable. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) représente la technique de choix et elle permet l'évaluation de l'Adiposité Médullaire (Ad Méd.) qui a un rôle fondamental dans le microenvironnement osseux et un lien inverse avec les valeurs densitométriques.

Nous avons débuté en octobre 2018 une étude cas-témoins ayant pour but d'évaluer l'association entre l'Ad Méd. et les fractures ostéoporotiques chez des femmes ménopausées en comparant le niveau d'Ad Méd. de patientes avec au moins une fracture récente (cas) à un groupe de patientes sans fracture (témoins). La mesure quantitative d'Ad Méd a été mesurée au rachis lombaire par la méthode Dixon. Les patientes ont toutes eu une évaluation de la densité minérale osseuse et de la composition corporelle par absorptiométrie biphotonique à rayons X et des prélèvements sanguins avec constitution d'une sérothèque.

RÉSULTATS

Les inclusions se sont achevées en juin 2021 et les résultats de cette étude seront présentés en communication orale à la journée MSDAVENIR de novembre 2021.

Publication

Paccou J, Penel G, Chauveau C, Cortet B, Hardouin P. **Marrow adiposity and bone: Review of clinical implications.** Bone. 2019 Jan;118:8-15.



ADIMetabone

Dr Stéphanie LUCAS

CONTEXTE & OBJECTIFS

Les adipocytes de la moelle osseuse deviennent une composante essentielle dans la physiopathologie des maladies osseuses. Leur quantité est bien corrélée à la perte osseuse dans différents types d'ostéoporose. La quantité d'adiposité médullaire est également augmentée chez les sujets obèses et diabétiques de type 2 et est bien corrélée avec les taux d'hémoglobine glyquée : ces données sous-tendent l'implication des adipocytes médullaires dans la fragilité osseuse de ces maladies métaboliques.

Le projet ADIMetabone a pour objectif de définir si des facteurs métaboliques communs aux maladies métaboliques et au vieillissement tels que l'hyperglycémie et le stress oxydant régulent les activités sécrétrices des adipocytes médullaires et interfèrent avec la formation osseuse assurée par les ostéoblastes. Dans ce contexte, nous étudions plus spécifiquement l'impact des remaniements de la matrice extracellulaire produits par des adipocytes médullaires en condition hyperglycémique sur les mécanismes cellulaires de l'ostéogénèse à partir de modèles *in vitro* (cellules humaines médullaires stromales) et de modèles murins. La pertinence clinique des données fondamentales est étudiée à partir d'échantillons obtenus lors de la pose de prothèse de genou de patientes post-ménopausées et bénéficiant d'une caractérisation supplémentaire sur le plan métabolique (protocole MEDADIPO, NTC0367883).

RÉSULTATS

Notre première étude a établi que les adipocytes médullaires différenciés *in vitro* répondent à une élévation de la concentration de glucose et des taux de ROS en modifiant leur phénotype et leur capacité de sécrétion d'adipokines vers un profil défavorable à l'os. La poursuite de nos travaux met en évidence que les adipocytes médullaires produisent des composants matriciels différents de ceux des cellules stromales et des ostéoblastes.

De plus, nos premières données obtenues *in vitro* sous-tendent que certaines de ces composantes seraient modulées lors de l'exposition chronique à une forte concentration de glucose. Les matrices adipocytaires dévitalisées favorisent l'adhésion et la prolifération des cellules stromales mais n'altèrent pas leur différenciation en ostéoblastes. Enfin le projet se poursuit par l'analyse d'adipocytes médullaires fémoraux isolés de patientes ménopausées et du modèle murin d'ovariectomie.

PERSPECTIVES

A terme, ce projet translationnel définira si les activités des adipocytes médullaires sont régulées par facteurs métaboliques et permettra l'élaboration de nouvelles stratégies de prise en charge des pathologies osseuses.

Publications

- Rharass T, Lucas S. **High Glucose Level Impairs Human Mature Bone Marrow Adipocyte Function Through Increased ROS Production.** Front Endocrinol (2019) 10:607. doi:10.3389/fendo.2019.00607
- Lucas S, Tencerova M, Weid Bvd, Andersen TL, Attane C, Behler-Janbeck F, Cawthorn WP, Ivaska KK, Naveiras O, Podgorski I, Reagan MR and van der Eerden CJ. **Guidelines for Biobanking of Bone Marrow Adipose Tissue and Related Cell Types, the Biobanking Working Group for the International Bone Marrow Adiposity Society (BMAS).** Front. Endocrinol. (2021) 12:744527. doi: 10.3389/fendo.2021.744527

LIPIDOS

Dr Alexandrine DURING

CONTEXTE & OBJECTIFS

Les lipides sont des acteurs clés de la physiologie osseuse, notamment lors de l'initiation du processus de minéralisation. Qu'en est-il de pathologies osseuses telles que l'ostéoporose (OP) dont la perte osseuse est associée à une augmentation de l'adiposité médullaire ? Quels types de lipides sont augmentés ? Quelles en sont les conséquences sur l'os ? L'hypothèse ici est qu'il y aurait une dérégulation intra-osseuse d'une ou plusieurs voie(s) métabolique(s) associée(s) aux lipides qui jouerai(en)t un rôle dans cette perte osseuse. Ce projet représente une forte originalité via son approche locale, de par la caractérisation des lipides dans 2 compartiments de l'os : la moelle et le tissu minéralisé. Nos travaux préliminaires, réalisés chez la ratte ovariectomisée OVX (modèle d'OP post-ménopausique), ont par ailleurs montré des modifications locales de la composante lipidique dans les fémurs OVX à 9 mois post-ovariectomie (stade avancé), en particulier, l'augmentation des 2 indices (16:1/16:0 et 18:1/18:0) de l'activité $\Delta 9$ -désaturase ; une enzyme impliquée dans une variété de troubles métaboliques, incluant l'obésité, la résistance à l'insuline, le diabète, la stéatose hépatique, l'inflammation et l'athérosclérose.

Les principaux objectifs du projet sont : 1°) caractériser les variations locales de la composante biochimique en relation avec l'altération de l'os au cours du vieillissement et de stades précoces après ovariectomie, 2°) identifier des molécules candidates qui pourraient être responsables de la perte osseuse et 3°) explorer les mécanismes par lesquels ces molécules pourraient altérer la qualité osseuse.

RÉSULTATS

Dans ce projet, l'effet « OVX » est étudié à des stades précoces du développement de la perte osseuse (1, 3 et 5 mois post-ovariectomie) et l'effet « vieillissement » à 6, 12 et 18 mois d'âge. Les premiers résultats confortent notre étude préliminaire, à savoir l'augmentation des deux ratios 16:1/16:0 et 18:1/18:0 dans les fémurs des rattes OVX, comparé aux rattes témoins pour un stade donné, mais aussi avec l'âge des rattes. Deux corrélations ont pu être établies entre différents paramètres biochimiques et physiques : 1°) une relation inverse entre la quantité des lipides totaux présents dans la moelle osseuse et l'épaisseur trabéculaire et 2°) une relation positive entre le rapport 18:1/18:0 et le taux de porosité de l'os cortical des fémurs. En parallèle, les fluides médullaires des tibias sont à l'étude concernant les produits de sécrétion d'origine adipocytaire. Parmi eux, nous avons pu observer une augmentation marquée du taux de l'adiponectine dès le stade de 1 mois post-ovariectomie, qui se poursuit aux deux autres stades. A noter que le taux sérique d'adiponectine pourrait refléter l'activité des adipocytes médullaires. Le projet suit son cours et des analyses génétiques par micro-array des fractions « adipocytes » et « ostéocytes » isolées à partir de la moelle des tibias devraient démarrer très prochainement.

PERSPECTIVES

Ce travail devrait nous conduire à une meilleure compréhension de la composante lipidique locale dans la physiopathologie de la perte osseuse et l'identification de nouveaux biomarqueurs relevant du statut lipidique avec une valeur discriminante élevée pour l'OP.

Publications

- During A, Coutel X, Bertheaume N, Penel G, Olejnik C. **Long term ovariectomy-induced osteoporosis is associated with stearoyl-CoA desaturase indexes in rat femur.** Calcif. Tissue Inter. (2020) 106:315-324.
- During A. **Osteoporosis: A role for lipids.** Biochimie. (2020) 178:49-55.



MICROBONE

MICROBIOTE ET OS

INSERM / CHU LYON

Pawel SZULC & Roland CHAPURLAT

CONTEXTE & OBJECTIFS

Le recrutement pour l'étude MICROBONE a débuté le 8 février 2019. Le retard était dû aux procédures administratives : promotion (INSERM), accord entre l'INSERM et la Prévention des Maladies Osseuses (PMO) pour la réalisation de l'étude. Une partie des travaux de l'étude MICROBONE est réalisée par le personnel de la PMO. La totalité des examens est réalisée sur l'équipement de la PMO. Pour cette raison, le recrutement ne pouvait débuter qu'après la signature du contrat INSERM ADR5 et la PMO.

Jusqu'au 25 octobre 2021, nous avons recruté (bilan complet) 428 femmes, ce qui correspond au 97% de l'effectif butoir. Le recrutement du groupe de référence (densité minérale osseuse normale [DMO], pas d'antécédent de fracture) et celui du groupe ayant une DMO ostéoporotique mais sans antécédent de fracture ont été terminés. De plus, nous avons vu en visite de présélection 325 femmes qui n'ont pas été incluses par la suite pour de différentes raisons, le plus souvent parce qu'elles ne correspondaient pas aux critères d'inclusion. Il y a eu 29 cas de retrait de consentement après la visite de présélection. Malheureusement, l'étude a subi les conséquences de la pandémie (confinement, crainte de venir à l'hôpital).

L'évaluation de la composition du microbiome intestinal par la métagénomique quantitative et les analyses statistiques ont été réalisées au laboratoire MetaGenoPolis (INRAE, Jouy en Josas). Les espèces bactériennes ont été identifiées et quantifiées en utilisant le catalogue de référence 10.4 IGC2.

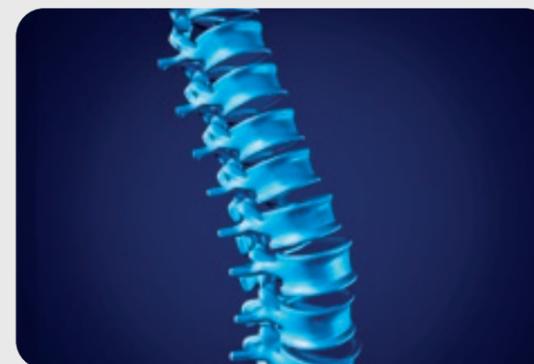
RÉSULTATS

Nous avons effectué une étude pilote de la comparaison du microbiome intestinal chez les 152 femmes (38 femmes de chaque groupe).

Nos résultats préliminaires montrent que les taux de Victivallales, Oscillospirales et Anaerostipes hadrus étaient plus élevés chez les femmes ostéoporotiques par rapport aux femmes ayant une DMO normale ($p < 0.01$). Le taux de Akermansia muciniphila était plus élevé dans le groupe de référence. Les taux de Allisonella histaminiformans et de Burkholderiales étaient plus élevés chez les femmes ayant eu des fractures malgré une DMO normale par rapport aux autres groupes ($p < 0.05$). Le taux de Methanomethylophilaceae était plus élevé chez les femmes ayant une DMO ostéoporotique et les antécédents de fracture par rapport aux autres groupes ($p < 0.001$).

Ces données suggèrent que, chez la femme ménopausée, la DMO et le statut fracturaire sont associés aux composantes spécifiques du microbiome intestinal. Il est indispensable d'étudier les mécanismes potentiels de cette association : état de santé général (Christensenellales, Akermansia muciniphila), masse maigre élevée (Oscillospirales, Victivallales), inflammation (Allisonella histaminiformans, Methanomethylophilaceae), synthèse des acides gras volatiles (Akermansia muciniphila, Anaerostipes hadrus), apport protéique (Christensenellales).

Ces résultats ont été présentés sous forme de poster lors de la Conférence Annuelle de American Society for Bone and Mineral Research en 2020.



iCARE SpA

MÉCANISMES PATHOGÉNIQUES ET FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT BIOLOGIQUE DANS LA SPA

FONDATION DE L'AP-HP

Pr Maxime DOUGADOS

CONTEXTE & OBJECTIFS

La thérapie anti-TNF a révolutionné le traitement de nombreuses maladies inflammatoires chroniques, dont la spondylarthrite (SpA) et la polyarthrite rhumatoïde. Cependant, les inhibiteurs du TNF (TNFi) ne sont pas efficaces chez 30 à 40% des patients. Malgré l'utilisation intensive des TNFi pendant de nombreuses années, la base biologique de l'échec du traitement reste inconnue.

Ici, nous avons étudié l'impact global des TNFi sur les réponses immunitaires, les modifications épigénétiques, notamment les microARNs et la méthylation d'ADN, afin d'améliorer notre compréhension du mécanisme d'action moléculaire des anti-TNF chez les patients SpA et d'identifier les corrélats immunologiques de la réponse thérapeutique au TNFi.

RÉSULTATS

Nous avons démontré que le traitement anti-TNF induit des changements profonds dans la réponse immunitaire innée des patients, mais n'affecte pas l'immunité Th1/Th17. Pour étudier le concept selon lequel le statut immunitaire des patients avant le début du traitement définira leur réponse au traitement par TNFi, des gènes en corrélation avec l'efficacité clinique des TNFi dans les cellules immunitaires stimulées ont été recherchés. Nous démontrons qu'une forte expression de molécules associées à l'adhésion et à l'invasion des leucocytes, à la chimiotaxie et à la signalisation de l'IL-1 est corrélée à un résultat favorable de la thérapie anti-TNF.

Le profilage de la réponse immunitaire fournit de nouvelles informations importantes sur la biologie de l'action anti-TNF chez les patients et peut identifier les voies de signalisation associées aux réponses thérapeutiques au TNFi (Menegatti *et al.*, 2021). Des modifications épigénétiques ont été observées dans diverses maladies inflammatoires et contribuent à des altérations du profil de régulation des gènes dans les populations cellulaires spécifiques concernées par la maladie. Nous avons analysé les profils de méthylation de l'ADN à l'échelle du génome sur 840 000 positions CpG et l'expression des miARN par qPCR et séquençage à haut débit dans les cellules T CD4+ périphériques,

les cellules T cytotoxiques (CD8+) et les monocytes (CD14+) avant et après 3-4 mois de traitement. Les changements de miARN et de méthylation de l'ADN diffèrent largement entre les types de cellules analysés. Contrairement à de nombreux troubles inflammatoires, peu de modifications de la méthylation de l'ADN ont été observées chez les patients atteints de SpA et celles-ci n'étaient pas liées au traitement. Les miARNs sont exprimés de manière différente entre les patients et les témoins et l'analyse de séquençage à haut débit a identifié de nombreux miARNs supplémentaires ciblant des gènes clés dans les voies associées à la maladie (Fogel *et al.* 2019).

PERSPECTIVES

Les objectifs de cette étude sont de définir les mécanismes d'action de ces deux thérapies biologiques chez les patients SpA et de développer des biomarqueurs qui peuvent aider à stratifier les patients vers la thérapie la plus efficace. Pour répondre à cette question, nous avons réalisé un profilage multiparamétrique des effets des inhibiteurs du TNF et de l'IL-17A sur différents paramètres biologiques chez les patients. L'analyse de ces données est en cours.

Nous répliquons également les changements de microARN et leur association avec la réponse thérapeutique dans des échantillons supplémentaires et nous visons à confirmer le rôle des microARN dans la modulation de la polarisation des cellules immunitaires lors du traitement anti-TNF.

Publications

- Rosine N. and Miceli-Richard C. (2021) **Innate cells: the alternative source of IL-17 in axial and peripheral spondyloarthritis.** *Frontiers Immunol.*;11:553742.
- Menegatti S. *et al.* (2021) **Immune response profiling of spondyloarthritis patients reveals signaling networks mediating TNF-blocker function *in vivo*.** *Ann Rheum Dis.*80:475-86.
- Bianchi E. *et al.* (2021) **Editorial: Role of the IL-23/IL-17 Pathway in Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Mechanisms and Targeted Therapies.** *Frontiers in Immunology* 12:770275.
- Mezghiche *et al.* (2021) **Novel approaches to develop biomarkers predicting treatment responses to TNF-blockers.** *Expert Rev Clin Immunol* 17: 331-354. PMID: 33622154.
- Fogel O. *et al.* (2019) **Deregulation of microRNA expression in monocytes and CD4+ T lymphocytes from patients with axial spondyloarthritis.** *Arthritis Res. Therap.*, 21, 51.



AUTOGEN

GÉNÉTIQUE ET AUTO-IMMUNITÉ

INSERM / CHU STRASBOURG



GÉNÉTIQUE & AUTRES PROJETS

Dr Seiamak BAHRAM (Immunologie) &
Pr Jean SIBILIA (Rhumatologie), coordinateurs du projet
Raphael CARAPITO (Immunologie), membre de l'équipe projet

CONTEXTE & OBJECTIFS

Les maladies auto-immunes, affectant un ou plusieurs tissus/organes/systèmes, sont des pathologies multifactorielles caractérisées par la perte de tolérance au soi, dont le mécanisme et les déterminants génétiques ne sont pas encore entièrement élucidés chez l'homme et ce malgré (au niveau génétique) de nombreuses études d'associations pan-génomiques à grande échelle (GWAS, Genome-Wide Association Studies).

Le but d'AUTOGEN est de caractériser en détail le « fond génétique » de l'auto-immunité par le séquençage de génomes/exomes et le séquençage en profondeur d'haplotypes complets du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

Ce projet a pour finalité d'étudier les réseaux physiopathologiques ainsi que d'identifier des gènes clés et/ou des cibles thérapeutiques qui permettront in fine d'améliorer le diagnostic, le pronostic et le traitement des maladies auto-immunes.

RÉSULTATS & PERSPECTIVES

A ce jour, plus de 500 exomes de cas familiaux ou de phénotypes « extrêmes » de pathologies autoimmunes/dysimmunitaires ont été analysés et 12 nouveaux gènes candidats ont été identifiés (3 publications en préparation).

Au-delà des identifications de nouveaux gènes, les mécanismes physiopathologiques ont également été étudiés. Nous avons par exemple analysé l'impact fonctionnel des mutations du gène SRP54 - identifiées par l'équipe du projet AUTOGEN en 2017 - sur le développement de neutropénies congénitales (Juaire *et al.* 2021; Schurch *et al.* 2021).

Un autre exemple est la description du rôle clé du récepteur d'aryl d'hydrocarbure dans le contrôle de l'inflammation articulaire dans l'arthrite sévère liée à l'II-22 (Nehmar *et al.* 2021).

Enfin, les méthodologies expérimentales développées dans le cadre du projet AUTOGEN ont également pu être appliquées à d'autres pathologies pour notamment décrire un programme génique prolifératif dans la leucémie lymphoïde chronique (Schleiss *et al.* 2021) et plus récemment pour caractériser la réponse inflammatoire à l'infection à SARS-CoV-2 au niveau multi-omique (Carapito *et al.* 2021).

Publications

- Carapito, R., M. Konantz, C. Paillard, Z. Miao, A. Pichot, M. S. Leduc, ... A. Shimamura, E. Bottollier-Lemallaz, E. Westhof, C. Lengerke, B. Isidor and S. Bahram (2017). **Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman-Diamond-like features.** *J Clin Invest* 127(11): 4090-4103.
- Juaire, K. D., K. Lapouge, M. M. M. Becker, I. Kotova, M. Michelhans, R. Carapito, K. Wild, S. Bahram and I. Sinning (2021). **Structural and Functional Impact of SRP54 Mutations Causing Severe Congenital Neutropenia.** *Structure* 29(1): 15-28 e17.
- Schurch, C., T. Schaefer, J. S. Muller, P. Hanns, M. Arnone, A. Dumlin, J. Scharer, I. Sinning, K. Wild, J. Skokowa, K. Welte, R. Carapito, S. Bahram, M. Konantz and C. Lengerke (2021). **SRP54 mutations induce congenital neutropenia via dominant-negative effects on XBP1 splicing.** *Blood* 137(10): 1340-1352.
- Nehmar, R., L. Fauconnier, J. Alves-Filho, D. Togbe, A. DeCauwer, S. Bahram, M. Le Bert, B. Ryffel and P. Georgel (2021). **Aryl hydrocarbon receptor (Ahr)-dependent II-22 expression by type 3 innate lymphoid cells control of acute joint inflammation.** *J Cell Mol Med* 25(10): 4721-4731.
- Schleiss, C., R. Carapito, L. M. Fornecker, L. Muller, N. Paul, D. Tahar, ... J. N. Freund, C. Carapito, M. Maumy-Bertrand, S. Bahram, F. Bertrand and L. Vallat (2021). **Temporal multiomic modeling reveals a B-cell receptor proliferative program in chronic lymphocytic leukemia.** *Leukemia* 35(5): 1463-1474.
- Carapito, R., R. Li, J. Helms, C. Carapito, S. Gujja, V. Rolli, ... M. Radosavljevic, J. R. Gulcher, F. Meziani, C. Moog, T. W. Chittenden and S. Bahram (2021). **Identification of driver genes for severe forms of COVID-19 in a deeply phenotyped young patient cohort.** medRxiv: 2021.2006.2021.21257822.
- Georgel, P. (2021). **Crosstalk between Interleukin-1beta and Type I Interferons Signaling in Autoinflammatory Diseases.** *Cells* 10(5).



OMIN

OBSERVATOIRE NATIONAL DES MORTS INATTENDUES DU NOURRISSON

CHU NANTES / ANCREMIN / CIC NANTES / INSERM



DEVO-DECODE

GÉNÉTIQUE ET MALADIES RARES

INSTITUT IMAGINE

Dr Karine LEVIEUX



CONTEXTE & OBJECTIFS

La mort inattendue du nourrisson (MIN) est « le décès d'un nourrisson survenant brutalement alors que rien, dans les antécédents connus du nourrisson, ne pouvait le laisser prévoir ».

Elle constitue la première cause de mortalité infantile en France entre 1 mois et 1 an, représentant environ 250 à 350 décès par an, la France étant l'un des pays au plus fort taux en Europe.

Après réalisation de la totalité des investigations post-mortem recommandées par la HAS, soit la cause du décès est identifiée (cardiaque, génétique, métabolique, traumatique...) soit non, on parle alors de Mort Subite du Nourrisson (MSN) (environ 50 à 70% de ces décès).

La mort d'un enfant est considérée, aux yeux de tous, comme profondément injuste. Devant une telle mort, brutale et incompréhensible, les parents questionnent les médecins. Cependant beaucoup d'interrogations et d'inconnues persistent actuellement quant à l'origine de ces décès.

En 2015 le CHU de Nantes, en collaboration avec l'Association Nationale des Centres Référents de la Mort Inattendue du Nourrisson (ANCREMIN), a mis en place un Observatoire national des MIN (OMIN). Cet observatoire labellisé registre depuis le 1^{er} janvier 2021 recueille les données de tous les enfants de moins de 2 ans décédés de MIN et pris en charge dans l'un des 37 centres de références MIN français, DROM-COM compris.

RÉSULTATS & PERSPECTIVES

L'OMIN est actuellement le seul observatoire au monde permettant de recueillir prospectivement des données épidémiologiques, socio-environnementales, médicales, paramédicales, radiologiques et autopsiques des enfants décédés de MIN.

En 2020, une biocollection (bioMIN) y a été associée, elle devrait permettre de mettre en place des travaux de recherche fondamentale (génétiques, métaboliques, cardiaques...).

L'OMIN a ainsi pour principaux objectifs :

1. L'obtention de données épidémiologiques précises, exhaustives et actualisées des MIN sur le territoire français,
2. L'identification de nouveaux facteurs de risque,
3. Le développement de la recherche médicale fondamentale dans le domaine des MIN,
4. L'amélioration de la prise en charge des familles sur l'ensemble du territoire.

A moyen terme, le but de cet observatoire est de mieux comprendre cette pathologie afin de diminuer le nombre de cas de morts inattendues du nourrisson.

A ce jour, 1250 cas de MIN ont été recensés dans l'OMIN.

3 publications ont été réalisées, 2 sont en cours de rédaction et 8 nouveaux projets de recherche débutés à partir des données de l'Observatoire.

Publications

1. **The French prospective multisite registry on sudden unexpected infant death (OMIN): rationale and study protocol.** Levieux Karine *et al.* *BMJ Open*. 2018 Apr 17;8(4):e020883. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020883.
2. **Sudden unexpected infant death: time for integrative national registries.** Levieux Karine *et al.* *Editorial Arch. Pediatr.* 2017.
3. **Prevalence of positive toxicology analysis from the French national registry for sudden unexpected infant death (Tox-MIN).** Claudet I. *et al.*, *Clin Toxicol (Phila)*. 2021 Jun 3;1-8.

Pr Stanislas LYONNET

CONTEXTE & OBJECTIFS

Despite important advances in genomics, 45% of the genetic diseases remain with an unknown cause, urging the need to increase our scientific and clinical knowledge of these diseases to provide the patients and their families with long-awaited diagnostic and therapeutic solutions. Among these pathologies, the developmental disorders represent a heterogeneous, multifactorial group, affecting one or several organs or tissues, as in the brain anomalies, head and neck malformations, heart defects, skeletal disorders, and eye and auditory diseases. They are present in about 2 to 3% of live births - affecting approximately 150,000 newborns each year in Europe, associated with high-rate mortality, thus representing a major social, economic and health issue. The Devo-Decode project proposes to carry out in-depth investigations beyond the coding regions of the genome, representing 1.3% of the whole DNA only. By focusing on the non-coding regions of the genome (i.e. , representing 98.7% of the entire DNA), the objective is to find new relevant variants explaining the pathophysiological impairments. Led by Prof Stanislas Lyonnet, the Devo-Decode project will build on the unique organisation of the Imagine Institute, gathering in the same place patients, medical doctors, researchers, and engineers. 8 reference centres and clinical units for rare diseases, 8 research laboratories and 8 core facilities, working in close interaction, will participate in the project.

RÉSULTATS

Results from the team of Heart Morphogenesis led by Sigolène Meilhac

How a specific shape determines organ function is a central question in Developmental Biology. My team uses the mammalian heart as a striking model of morphogenesis, in which the alignment of cardiac chambers is essential for the function of orchestrating double blood circulation.

Unmet medical needs in human cardiology include understanding the origins of the most frequent congenital malformation for which poor genetic counselling is available. Advances in heart morphogenesis have been hampered by an absence of tools and methods able to deliver accurate, quantitative descriptions of cardiac anomalies taking into the spatio-temporal context of development at sufficient resolution and able to disentangle the specific contributions of different factors. We aim to uncover embryological mechanisms at different scales (molecular, cellular, anatomical) generating the 3D shape of the heart and to assess the impact on human diseases.

The secreted factor Nodal has been shown to be a major left determinant. Although it is associated with severe congenital heart defects, how Nodal is sensed by organ-specific precursor cells to generate asymmetric organogenesis is currently unknown. In the publication Desgrange *et al.* *Developmental Cell* 2020, we report that Nodal is transiently active in precursors of the mouse heart tube poles, before the morphological changes of heart looping. In conditional mutants, we show that Nodal is not required to initiate asymmetric morphogenesis. We provide evidence of a heart-specific random generator of asymmetry that is independent of Nodal. Using 3D quantifications and simulations, we demonstrate that Nodal functions as a bias of this mechanism: it is required to amplify and coordinate opposed left-right asymmetries at the heart tube poles, thus generating a robust helical shape. We identify downstream effectors of Nodal signalling by RNA sequencing, regulating asymmetries in cell proliferation, cell differentiation and extracellular matrix composition. Our work provides novel insight into how Nodal regulates asymmetric organogenesis.

Nodal conditional mutants provide a model of non-penetrant anomalies in heart looping. In the future, we will use our multi-modality imaging pipeline (Desgrange *et al.*, *Disease Models and Mechanisms* 2019) to correlate looping anomalies with specific congenital heart defects. Thus, our work provides novel insight into the mechanism of complex congenital heart defects with impaired blood circulation.





BIO 3DHE

BIOCONSTRUCTION 3D DU CŒUR ET DE L'ŒSOPHAGE

FONDATION DE L'AP-HP / HÔPITAL SAINT-LOUIS

Results from the team of Genetics in Ophthalmology led by Jean-Michel Rozet

Congenital microcoria (MCOR) is a rare autosomal dominant disease characterized by unreactive pinhole pupils lacking iris dilator muscle (DM). Open-angle glaucoma (GLC) and high myopia (HM) are frequent in MCOR. In 2015, we ascribed the disease to 13q32.1 deletions. By studying mouse models, we generated, we suggest that MCOR is due to unanticipated complex mechanisms linked with 3D regulation of gene expression. We show aberrant expression of the SOX21 transcription factor in the iris, the binding of which to a regulatory region of TGFβ-2 induces overexpression and accumulation of its product in the iris and aqueous humor. Consistent with the known link between TGFβ-2 accumulation in the aqueous humor and open-angle GLC, our results indicate optic nerve degradation that is the hallmark of GLC, including Primary open-angle glaucoma (POAG).

Furthermore, we show that SOX21 is expressed in the posterior but not anterior pigment epithelium of the iris which gives rise to the dilator muscle, suggesting a TGFβ-2 paracrine signalling. Together our data suggest that overexpression of TGFβ-2 links the iris malformation, GLC and even myopia (TGFβ-2 contributes to axial elongation of the eye) in MCOR, making this rare disease a highly valuable model to analyse eye development, the mechanisms of common POAG and to develop treatments.

To verify our hypothesis, we will combine analysis of mouse models at different developmental stages with studies in human iris cell models and patients affected with MCOR and POAG, respectively. We use sophisticated tools including genome editing, a higher-resolution study of the 3D architecture of the genome and single-cell RNA-sequencing available to elucidate the mechanisms of MCOR and associated symptoms and to provide an atlas of iris and CB cell populations. We will take advantage of our unique cohort of multigenerational MCOR families with and without associated symptoms, to identify genetic factors that predispose to GLC in MCOR and assess them in a POAG cohort.

Brevet

Methods and pharmaceutical compositions for treating ocular diseases. (Brevet SOX21 - ep 20 305 396).

Publications

1. **Transient Nodal Signaling in Left Precursors Coordinates Opposed Asymmetries Shaping the Heart Loop.** Desgrange *et al.* Dev Cell 2020 Nov 23;55(4):413-431.e6.
2. **Congenital Microcoria: Clinical Features and Molecular Genetics.** Angée C *et al.* Genes (Basel). 2021 Apr 22;12(5):624. doi: 10.3390/genes12050624.
3. **Loss of the neurodevelopmental disease-associated gene miR-146a impairs neural progenitor differentiation and causes learning and memory deficits.** Fregeac J *et al.* Mol Autism. 2020 Mar 30;11(1):22.
4. **MINPP1 prevents intracellular accumulation of the chelator inositol hexakisphosphate and is mutated in Pontocerebellar Hypoplasia.** Uccuncu E, *et al.* Nat Commun. 2020 Nov 30;11(1):6087.
5. **cGAS-mediated induction of type I interferon due to inborn errors of histone pre-mRNA processing.** Uggenti C *et al.* Nature Genetics 2020;52:1364-1372.
6. **Genetic and phenotypic spectrum associated with IFIH1 gain-of-function.** Rice GI *et al.* Human Mutation 2020;41:837-849
7. **Differential Expression of Interferon-Alpha Protein Provides Clues to Tissue Specificity Across Type I Interferonopathies.** Lodi L *et al.* Journal of Clinical Immunology 2021;41:603-609.
8. **Mutations in COPA lead to abnormal trafficking of STING to the Golgi and interferon signalling.** Lepelley A *et al.* Journal of Experimental Medicine 2020;217:e20200600.
9. **ADAR1 mediated regulation of neural crest-derived melanocytes and Schwann cell development.** Gacem N *et al.* Nature Communications 2020;11:198.
10. **Generation of an iPSC line (IMAGINi022-A) from a patient carrying a SOX10 missense mutation and presenting with deafness, depigmentation and progressive neurological impairment.** Banal C, *et al.* Stem Cell Research 2020;48:101936.

Dr Lionel FAIVRE

CONTEXTE & OBJECTIFS

Le projet BIO 3DHE vise à acquérir et à développer des technologies d'impression 3D pour le domaine de l'ingénierie tissulaire avec comme objectif de construire des tissus, des organoïdes et des organes à des fins de recherche et d'applications cliniques.

Le projet s'articule en particulier autour de deux applications cliniques qui sont étudiées depuis plus de dix ans dans le laboratoire UTC de St-Louis : d'une part, la construction d'un substitut d'œsophage et, d'autre part, la construction d'un patch vascularisé qui permettrait d'augmenter la survie de tissus bioimprimés *in vitro* pendant leur maturation, puis *in vivo* après implantation.

RÉSULTATS & PERSPECTIVES

Substitut de l'œsophage :

Nous explorons la bioimpression par extrusion et la formulation de bioencres pour reproduire la morphologie et les fonctions des différentes couches de tissus qui composent l'œsophage, en s'appuyant sur l'expertise du laboratoire dans le développement d'un œsophage décellularisé actuellement évalué en clinique.

Une formulation complexe à base de poly-capro-lactone-co-glycolide, de polymères naturels, et d'agent moussant a été développée pour assurer les fonctions primordiales de soutien et de porosité du substitut œsophagien.

Il s'agit ainsi de tenir compte des exigences d'élasticité, d'innocuité, de biocompatibilité, de suturabilité et in fine de dégradabilité, pour que le substitut puisse être recolonisé par les cellules du patient et régénérer un œsophage fonctionnel.

Les substituts imprimés par bioimpression à extrusion de 3 cm de long et 2 cm de diamètre montrent une excellente tenue post-impression, une bonne cytocompatibilité sans générer de réponse immunogène *in vitro*, une recolonisation par des cellules *in vitro* avec la formation d'une couche de cellules épithéliales en surface, une migration de cellules endothéliales dans la matrice poreuse, une lente biodégradation dans

un milieu mimant un environnement œsophagien, une excellente suturabilité à l'œsophage natif sans fuite même en appliquant une pression externe, et des propriétés mécaniques proches de l'organe natif. Ces développements ont donné lieu à un dépôt de brevet et une soumission de publication. Nous envisageons maintenant de passer à des expériences *in vivo*.

Patch vascularisé :

Un verrou majeur dans le domaine de l'ingénierie tissulaire serait levé si les tissus nouvellement fabriqués *in vitro* intégraient un système de vaisseaux sanguins permettant d'assurer l'apport en oxygène et en nutriments des cellules constituant le tissu créé.

Notre approche vise à élaborer un feuillet contenant un réseau de micro-vaisseaux qui pourrait être intégré ensuite avec d'autres types cellulaires ou organoïdes pour en assurer la maturation *in vitro* et qui pourrait ensuite être anastomosé rapidement au système vasculaire du patient.

Nous avons développé une technique de stéréolithographie qui permet d'auto-organiser des cellules progénitrices endothéliales au sein d'un réseau vasculaire à géométrie contrôlée et à échelle de capillaires sanguins.

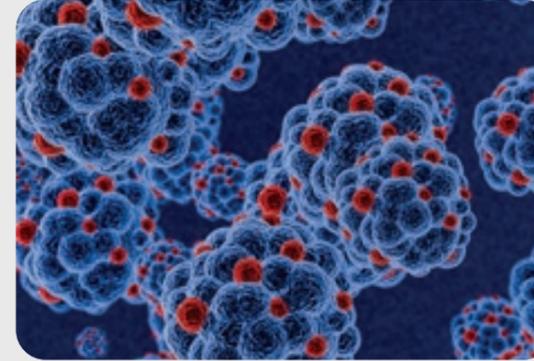
Nous poursuivons la caractérisation des réseaux vasculaires obtenus par stéréolithographie ainsi que leur évolution au cours du temps de culture.

De plus, différents hydrogels tels que l'alginate ou la fibrine sont en cours d'évaluation afin de recueillir le système vasculaire obtenu par stéréolithographie sous forme d'un feuillet manipulable.

Parallèlement, des essais de perfusion grâce à des micro-capillaires de verre sont également en cours afin d'assurer le maintien *in vitro* des réseaux endothéliaux ainsi formés.

Publications

1. **Trends in 3D bioprinting for esophageal tissue repair and reconstruction.** Wissam Farhat, François Chatelain, Auriane Marret, Lionel Faivre, Lousineh Arakelian, Pierre Cattani, Alexandra Fuchs. Biomaterials 267 (2021) 120465.
2. **Biofabrication of an esophageal tissue construct from a polymer blend using 3D extrusion-based bioprinting.** Wissam Farhat, Dmitry Ayollo, Lousineh Arakelian, Briac Thierry, Elsa Mazari-Arrighi, Valentino Capito, Lionel Faivre, Pierre Cattani, Jerome Larghero, Francois Chatelain, Alexandra Fuchs (2021, soumis).



p-VISCONTI

RÉMISSION INFECTION VIH

ANRS / CONSORTIUM ANRS RHIVIERA / INSERM



INFECTIOLOGIE

Asier SÁEZ-CIRIÓN, Institut Pasteur
Roger LE GRAND, CEA

CONTEXTE

Les traitements antirétroviraux ne permettent pas d'éradiquer le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de l'organisme. Le virus persiste dans de cellules dites réservoirs qui sont à l'origine du rebond viral si le traitement est interrompu, imposant une prise en charge médicamenteuse à vie. L'étude ANRS EP47 « VISCONTI » a mise en évidence une rémission durable de l'infection par le VIH chez 27 sujets infectés, 26 d'entre eux ayant initié un traitement lors de la primo-infection. Bien que le virus persiste, cet état de rémission permet à ces sujets d'interrompre durablement toute intervention thérapeutique sans dégradation de leurs paramètres cliniques et immunologiques. Le consortium RHIVIERA a pour but l'identification des mécanismes associés au contrôle de l'infection par le VIH après arrêt du traitement et le développement de nouvelles stratégies permettant d'augmenter la possibilité de rémission. Le projet (primate)-VISCONTI mime dans un modèle macaque d'infection SIV les conditions de l'infection VIH et de son traitement durable chez l'homme. Nous combinons des analyses immunologiques, virologiques, pharmacologiques et de l'imagerie *in vivo* pour cartographier la dynamique des réponses immunitaires et le réservoir viral suite au traitement antirétroviral, précoce (initié 28 jours après l'infection) ou retardé (6 mois après l'infection), et son interruption 24 mois plus tard.

RÉSULTATS

Les résultats de l'étude p-VISCONTI démontrent que l'initiation du traitement antirétroviral 28 jours après l'infection favorise le maintien durable du contrôle viral après l'interruption du traitement. A la fin du suivi, 12 mois après l'interruption du traitement, 9/11 animaux traités à J28 étaient devenus des contrôleurs après arrêt du traitement antirétroviral. Ce taux est significativement supérieur à celui des animaux qui avaient été traités à M6 (3/12 contrôleurs après arrêt, $p=0.02$) et encore plus importante si on le compare au taux de contrôleurs observé dans un groupe d'animaux n'ayant jamais reçu du traitement antirétroviral (1/17 contrôleurs, $p<0.0001$). Le maintien du contrôle de l'infection après l'arrêt du traitement est accompagné par une augmentation de l'activité antivirale des cellules T CD8 anti-SIV chez les sujets traités à J28. Cependant cette activité antivirale n'est

pas observée ni pendant la primo infection (avant tout traitement) ni après l'arrêt du traitement chez les animaux traités à M6 (à l'exception de ceux qui deviennent contrôleurs). Nos résultats montrent que le traitement précoce permet une réponse antivirale « secondaire » plus efficace contre le virus après interruption du traitement que durant la primo infection.

PERSPECTIVES

L'étude p-VISCONTI a démontré que l'initiation du traitement antirétroviral 4 semaines après l'infection favorise la rémission de l'infection par le SIV. Ces résultats confirment les hypothèses émises à la suite des observations de l'étude VISCONTI chez l'homme. Les résultats de p-VISCONTI montrent les effets néfastes d'un délai de démarrage du traitement de 6 mois (pourtant assez précoce par rapport à la situation clinique chez l'homme) sur la probabilité de contrôle après interruption du traitement. Les résultats de p-VISCONTI suggèrent que le rôle précoce de la réponse NK et la maturation optimale de la réponse T CD8 pendant la phase de traitement sont importantes pour le contrôle après l'arrêt du traitement. De multiples autres analyses sont en cours pour finement cartographier la distribution et l'évolution du réservoir viral et les réponses immunitaires et la distribution des antirétroviraux dans les tissus de ces animaux tout au long de l'infection. Nous envisageons par la suite d'utiliser de nouvelles approches thérapeutiques (immunothérapies, reprogrammation cellulaire) pour pouvoir induire un état de rémission chez des animaux qui auront initié un traitement antirétroviral tardivement.

Publications

1. Lemaitre J., *et al.* **Mass Cytometry Reveals the Immaturity of Circulating Neutrophils during SIV Infection.** *Journal of Innate Immunity.* 2020.12:170-181.
2. Mikhailova A., *et al.* **Antiapoptotic Clone 11-Derived Peptides Induce *In Vitro* Death of CD4 + T Cells Susceptible to HIV-1 Infection.** *Journal of Virology.* 2020;94(14):e00611-20.
3. Asier Sáez-Cirión and Irini Sereti. **Immunometabolism and HIV-1 pathogenesis: food for thought.** *Nature Reviews Immunology.* 2020.21: 5-19.
4. Passaes C., *et al.* **Optimal Maturation of the SIV-Specific CD8 + T Cell Response after Primary Infection Is Associated with Natural Control of SIV: ANRS SIC Study.** *Cell Reports.* 32(12):108174.
5. Huot N., *et al.* **SIV-induced terminally differentiated adaptive NK cells in lymph nodes associated with enhanced MHC-E restricted activity.** *Nature communications.* 2021.12.1282.
6. Huot N., *et al.* **Role of NKG2a/c+CD8+ T cells in pathogenic versus non-pathogenic SIV infections.** *iScience.* 2021.24(4):102314.
7. Passaes C., *et al.* **Ultrasensitive Detection of p24 in Plasma Samples from People with Primary and Chronic HIV-1 Infection.** *Journal of virology.* 2021.95(14).



VIR-OH

PERTINENCE D'UN PRÉLÈVEMENT VIRAL POSITIF EN RÉANIMATION

AP-HP / INSTITUT PAOLI CALMETTES

Pr Elie AZOULAY, CHU Saint-Louis
Dr Djamel MOKART, Institut Paoli Calmettes

CONTEXTE

Comment interpréter un résultat viral positif dans les voies aériennes supérieures des patients d'hématologie admis en réanimation.

Les tests diagnostiques non invasifs permettent le diagnostic précoce et parfois le traitement d'infection virale chez les malades traités pour hémopathie maligne.

OBJECTIFS

Évaluer la pertinence clinique de la positivité d'une PCR virale sur un écouvillon nasal chez des patients d'hématologie admis en réanimation.

MÉTHODES

Parmi les 1 011 patients atteints d'hémopathies malignes et admis dans les 17 services de réanimation, un écouvillon nasal a pu être effectué à l'admission en réanimation et congelé chez 747 patients. Une PCR multiplex a été effectuée et ses résultats ont été corrélés avec la mortalité.

RÉSULTATS DE LA PHASE 1

Parmi les 747 patients, un virus a été retrouvé chez 21.3% d'entre eux (56.4% rhinovirus/enterovirus et 30.7% influenza/parainfluenza [PIV]/respiratory syncytial virus [RSV]).

La positivité virale était corrélée avec la présence d'une hémopathie lymphoïde, d'une greffe de moelle, d'une corticothérapie ou d'un autre immunosuppresseur, d'une insuffisance respiratoire aiguë (25.5% vs. 16.3%, P=0.004), et aussi d'un décès en réanimation (28.9% vs. 19.3%, P=0.008).

La mortalité en réanimation est de 26% et la mortalité hospitalière de 37%. L'association entre positivité virale et mortalité était vraie pour tous les virus, mais était plus forte pour influenza/PIV/RSV.

Chez les patients en insuffisance respiratoire aiguë, la positivité virale était associée à la mortalité en analyse multivariée (odds ratio, 2.07; 95% intervalle de confiance, 1.22-3.50).

CONCLUSION PRÉLIMINAIRE

Il est fréquent de retrouver un virus par PCR multiplex dans les voies aériennes des patients d'hématologie admis en réa. En cas d'insuffisance respiratoire aiguë, cela est associé à une mortalité accrue. Ces résultats laissent entrevoir une possibilité de stratification du risque de mortalité par rapport à une PCR virale positive.

RÉSULTATS ATTENDUS DE LA PHASE 2

La phase 2 se fera sur 778 patients afin de valider la prévalence des évènements et l'association d'une PCR positive à la mortalité.

COMMENTAIRES & CONCLUSION PRÉLIMINAIRE

Un examen simple et non-invasif permet d'identifier la présence d'un virus sur un écouvillon nasal dans 20% des cas.

L'association de cette PCR avec la mortalité permet d'envisager une orientation des patients précocement vers la réanimation afin d'éviter une admission tardive dont on sait l'impact sur la mortalité.

Publication

Legoff J. *et al. Clinical Significance of Upper Airway Virus Detection in Critically Ill Hematology Patients.* Am J Respir Crit Care Med. 2019; 199(4):518-528.



BIRDY

ÉTUDE DE COHORTE PÉDIATRIQUE AU CAMBODGE SUR LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

INSTITUT PASTEUR

Elisabeth DELAROCQUE-ASTAGNEAU

CONTEXTE

Les pays à bas revenus concentrent 99% des 10 millions de décès survenant chez les enfants de moins de 5 ans. La période néonatale (0-28 jours) est particulièrement à risque puisqu'elle représente 40% de la mortalité des enfants de moins de 5 ans. Plus d'un tiers de la mortalité néonatale est directement attribuable aux infections sévères. Ces pays constituent probablement un terrain favorable pour l'émergence et la diffusion des bactéries résistantes (précarité, promiscuité, mauvais usage des antibiotiques). Or dans ces pays, la résistance aux antibiotiques pourrait augmenter de façon substantielle la mortalité associée à de nombreuses infections bactériennes, c'est donc un déterminant majeur pour la prise en charge de ces infections.

La plupart des études mesurant le « burden » des infections bactériennes néonatales et la résistance aux antibiotiques proviennent d'études menées dans les hôpitaux, ce qui potentiellement biaise les résultats à cause de l'accès différentiel de ces populations aux structures de soins. Ainsi, le « burden » des infections néonatales, résistantes ou non, n'est pas connu dans les pays à bas revenus ce qui empêche la mise en place d'intervention pour diminuer la mortalité néonatale.

OBJECTIFS

L'objectif principal du programme de recherche BIRDY (Bacterial Infections and antibiotic Resistant Diseases among Young children in low-income countries) était donc d'estimer l'incidence et les facteurs de risque des infections sévères bactériennes, résistantes ou non, au niveau communautaire chez le jeune enfant dans trois pays à bas revenus : Madagascar, Sénégal et Cambodge.

Le programme de recherche s'est déroulé entre 2012 et 2018 à la fois en zone urbaine et rurale de chacun des pays. La méthodologie était standardisée dans les trois pays et a permis un recrutement exhaustif des naissances sur les zones d'études et une identification de tous les cas d'infections développés par un enfant grâce à une surveillance active et passive.

RÉSULTATS

Au total, 3 400 nouveau-nés ont été suivis. Nous avons estimé une incidence d'infection néonatale de 15.2 [10.7-21.8], 6.5 [2.7-15.6] et 10.2 [4.8-21.3] pour 1000 naissances-vivantes à Madagascar, au Cambodge et au Sénégal, respectivement (aux USA : < 1/1000 naissance vivantes). Plus de 2/3 des infections sont survenues pendant la première semaine de vie. Plus de la moitié des bactéries isolées (54.8%) étaient résistantes au traitement recommandé par l'OMS en cas d'infection néonatale (ampicilline et gentamycine). Nous avons identifié que le petit poids de naissance (< 2500 gr) et que la présence d'une odeur fétide du liquide amniotique à l'accouchement étaient des facteurs de risque de développer une infection néonatale précoce dans les 3 pays.

Ces résultats montrent donc le lourd « burden » des infections néonatales dans les pays à bas revenus et suggèrent aussi que les recommandations de l'OMS devraient être modifiées. Enfin, une intervention ciblant les nouveau-nés à risque (< 2500 gr) pourrait être mise en place pendant la première semaine de vie afin de diminuer la mortalité néonatale dans ces pays.

Publications

- Huynh B-T, *et al. Klebsiella pneumoniae carriage in low-income countries: antimicrobial resistance, genomic diversity and risk factors.* Gut Microbes 2020; :1-13.
- Nadimpalli M, *et al. Meat and Fish as Sources of Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing Escherichia coli, Cambodia.* Emerging Infect Dis 2019; 25(1): 126-131.
- Nadimpalli M, *et al. CTX-M-55-type ESBL-producing Salmonella enterica are emerging among retail meats in Phnom Penh, Cambodia.* The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2019;74(2):342-8.
- Huynh B-T, *et al. Bacterial Infections in Neonates, Madagascar, 2012-2014.* Emerging Infect Dis 2018; 24:710-7.
- Herindrainy P, Rabenandrasana MAN, Andrianirina ZZ, Rakotoarimanana FMJ, Padget M, de Lauzanne A, Ndir A, Kermorant-Duchemin E, Garin B, Piola P, *et al. Acquisition of extended spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in neonates: A community-based cohort in Madagascar.* PLoS ONE 2018; 13:e0193325.



PIBnet

PASTEUR INTERNATIONAL BIOLOGICAL RESOURCES NETWORK

INSTITUT PASTEUR

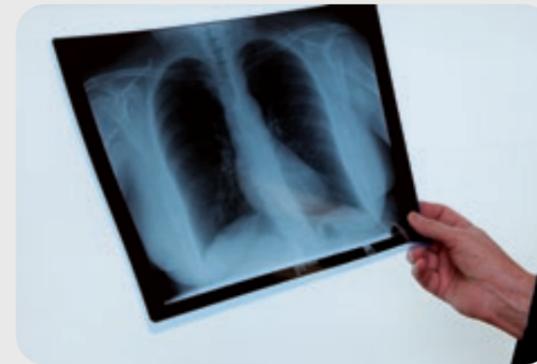
La plateforme de microbiologie mutualisée (P2M) est désormais un outil essentiel au bon fonctionnement de nos laboratoires de références, CNR et CCOMS.

- Plus de 18 000 séquences réalisées.
- En provenance de sources variées : CNR pasteurien (principalement), Centres collaborateurs OMS (CCOMS), Collections historiques, Cellule d'intervention biologique d'urgence (CIBU), CNR extérieurs à l'Institut Pasteur (laboratoire AP-HP le plus souvent), Instituts Pasteur appartenant au Réseau international, INRA, CIRAD, CNRS.

Cette activité, suivant un process quasi-industriel, apporte une réelle plus-value en termes de santé publique, confirmée par les autorités de santé qui ont intégré une partie de ces nouveaux éléments dans le financement des CNR.

Publications

1. Moura A, Tourdjman M, Leclercq A, Hamelin E, Laurent E, Fredriksen N, Van Cauteren D, Bracq-Dieye H, Thouvenot P, Vales G, Tessaud-Rita N, Maury MM, Alexandru A, Criscuolo A, Quevillon E, Donguy MP, Enouf V, de Valk H, Brisse S, Lecuit M. **Real-Time Whole-Genome Sequencing for Surveillance of *Listeria monocytogenes*, France.** Emerg Infect Dis. 2017 Sep;23(9):1462-1470. doi: 10.3201/eid2309.170336. Epub 2017 Sep 17. PubMed PMID: 28643628; PubMed Central PMCID: PMC5572858.
2. Perrin A, Larssonneur E, Nicholson AC, Edwards DJ, Gundlach KM, Whitney AM, Gulvik CA, Bell ME, Rendueles O, Cury J, Hugon P, Clermont D, Enouf V, Loparev V, Juieng P, Monson T, Warshauer D, Elbadawi LI, Walters MS, Crist MB, Noble-Wang J, Borlaug G, Rocha EPC, Criscuolo A, Touchon M, Davis JP, Holt KE, McQuiston JR, Brisse S. **Evolutionary dynamics and genomic features of the Elizabethkingia anophelis 2015 to 2016 Wisconsin outbreak strain.** Nat Commun. 2017 May 24;8:15483. doi: 10.1038/ncomms15483. PubMed PMID: 28537263; PubMed Central PMCID: PMC5458099.
3. Lukarska M, Fournier G, Pflug A, Resa-Infante P, Reich S, Naffakh N, Cusack S. **Structural basis of an essential interaction between influenza polymerase and Pol II CTD.** Nature. 2017 Jan 5;541(7635):117-121. doi: 10.1038/nature20594. Epub 2016 Dec 21. PubMed PMID: 28002402.
4. Moura A, Criscuolo A, Pouseele H, Maury MM, Leclercq A, Tarr C, Björkman JT, Dallman T, Reimer A, Enouf V, Larssonneur E, Carleton H, Bracq-Dieye H, Katz LS, Jones L, Touchon M, Tourdjman M, Walker M, Stroika S, Cantinelli T, Chenal-Francoise V, Kucerova Z, Rocha EP, Nadon C, Grant K, Nielsen EM, Pot B, Gerner-Smidt P, Lecuit M, Brisse S. **Whole genome-based population biology and epidemiological surveillance of *Listeria monocytogenes*.** Nat Microbiol. 2016 Oct 10;2:16185. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.185. PubMed PMID: 27723724.



FIGHT-TB

STRATÉGIES NON CONVENTIONNELLES POUR LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE

INSTITUT DE PHARMACOLOGIE ET DE BIOLOGIE STRUCTURALE (IPBS) / CNRS

Olivier NEYROLLES*, Mamadou DAFÉ, Christophe GUILHOT, Hédia MARRAKCHI, Jérôme NIGOU
*Coordinateur, olivier.neyrolles@ipbs.fr

CONTEXTE & OBJECTIFS

La tuberculose est encore responsable de 1,5 millions de décès chaque année dans le monde.

Afin de développer de nouveaux médicaments contre la maladie, notre projet vise à découvrir, valider et exploiter des cibles non conventionnelles chez l'hôte et le bacille tuberculeux, *Mycobacterium tuberculosis*, permettant de renforcer les mécanismes de défense immunitaire contre *M. tuberculosis* ou de réduire l'inflammation et les lésions pulmonaires associées à la tuberculose, et de neutraliser des facteurs de virulence de *M. tuberculosis* impliqués dans la colonisation de son hôte humain sans avoir d'impact direct sur les processus physiologiques essentiels de la bactérie et donc moins susceptibles de favoriser le développement de résistances. Nous développons également des tests innovants de criblage ciblé *in cellulo* afin de découvrir des composés qui entrent dans la cellule bactérienne, agissent à l'intérieur de la bactérie sur la cible d'intérêt, et ne sont pas dégradés ou efflués par bactérie.

RÉSULTATS & PERSPECTIVES

Nos travaux ont permis d'identifier le ligand naturel de la lectine de type C DCIR, impliquée dans la modulation de l'inflammation tuberculeuse. Les motifs de ce ligand reconnus par DCIR permettront de développer des composés anti-inflammatoires ; d'autre part des anticorps agonistes ciblant DCIR sont en cours de développement et seront prochainement testés *in vivo*. Ces composés et ces anticorps feront l'objet d'un dépôt de brevet. Par ailleurs, un composé stimulant l'autophagie, un processus permettant la destruction du bacille dans les macrophages, a été identifié ; son potentiel thérapeutique est en cours d'évaluation *in vivo*.

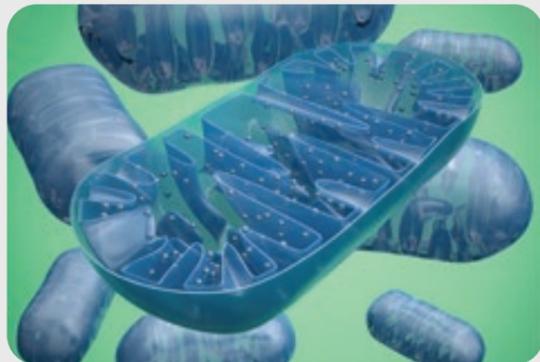
Plusieurs voies métaboliques impliquées dans la capacité de *M. tuberculosis* à survivre dans les lésions hypoxiques des poumons ont été identifiées. C'est le cas en particulier des voies de biosynthèse de la cystéine et de ses dérivés ; ces voies sont en cours d'étude fonctionnelle et fourniront des cibles pour de nouveaux antituberculeux. Des expériences d'évolution expérimentale *in vivo* à partir de souches ancestrales, peu virulentes, de bacilles tuberculeux ont permis d'identifier des gènes impliqués dans la persistance du bacille dans les poumons ; les produits de ces gènes, notamment ceux de la voie de l'AMPc et d'autres impliqués dans la résistance à différents stress, sont en cours d'étude.

Plusieurs cibles de *M. tuberculosis* ont été ou sont en cours de criblage *in cellulo*. C'est le cas des modules toxine/antitoxine MbcTA et MenTA, dont nous avons montré que la toxine associée est bactéricide quand elle n'est pas neutralisée par son antitoxine et qui sont exprimée lors de l'infection. C'est également le cas de la mannosyl-transférase PMT et de l'enzyme PptT, des facteurs de virulence importants du bacille. Pour l'ensemble de ces cibles, des souches rapporteuses de *Mycobacterium smegmatis* (espèce non pathogène proche de *M. tuberculosis*) ont été développées, qui permettront très prochainement des criblages *in cellulo* à haut débit de banques de composés. Enfin, des approches similaires ont déjà permis d'identifier une dizaine d'inhibiteurs de complexes protéiques impliqués dans la synthèse des acides mycoliques, des acides gras impliqués dans la virulence du bacille. La validation et l'optimisation de ces hits sont en cours ; les leads qui en dériveront feront l'objet d'un dépôt de brevet.

Publications

1. Raymond*, Sneiderger* *et al.* Manuscrit en préparation.
2. Allen *et al.* (2021) **Parallel *in vivo* experimental evolution in mice reveals that increased stress resistance was key for the emergence of persistent tuberculosis bacilli.** Nature Microbiology 6, 1082-1093.
3. Ariyachakun *et al.* (2020) **Multi-stress induction of the *Mycobacterium tuberculosis* MbcTA bactericidal toxin-antitoxin system.** Toxins 12(5):329.
4. Carivenc *et al.* (2021) **Phosphopantetheinyl transferase binding and inhibition by amidino-urea and hydroxyppyrimidinethione compounds.** Scientific Reports 11, Article number: 18042.
5. Bories P. *et al.* **Structure-function relationships of the FAS-II dehydratase heterocomplex HadBD required for *Mycobacterium tuberculosis* virulence.** Manuscrit en préparation.





MITOPHAGIE

IMPACT DE LA VENTILATION MÉCANIQUE SUR LES PNEUMOPATHIES AIGÜES

INSERM / CHU DIJON

Cette dysfonction mitochondriale pourrait expliquer la moindre clearance bactérienne pulmonaire et la mortalité élevée observée chez les animaux ventilés.

Ces résultats doivent être confirmés et complétés par une analyse plus fine de la fonction mitochondriale reposant notamment sur la cytométrie en flux. Ils incitent de plus à la recherche de nouvelles voies thérapeutiques ciblant les mitochondries. Ainsi, nous allons tester prochainement l'intérêt d'un traitement par les cellules souches mésenchymateuses, technique capable notamment de restaurer le pool mitochondrial au sein d'un tissu lésé.

Nous avons le plaisir de vous annoncer qu'une première publication scientifique "Adverse mechanical ventilation and pneumococcal pneumonia induce immune and mitochondrial dysfunctions mitigated by mesenchymal stem cells in rabbits" a été acceptée dans la revue *Anesthesiology* (in press). Ce travail se poursuit par deux nouveaux projets soutenus par MSDAVENIR qui visent à mieux caractériser l'effet bénéfique des cellules souches mésenchymateuses stromales sur le devenir, la réponse immunitaire et métabolique au cours de la pneumopathie grave.

Publications

1. Blot, M. *et al.* **Mechanical ventilation and Streptococcus pneumoniae pneumonia alter mitochondrial homeostasis.** *Sci Rep* 8, 11718, doi:10.1038/s41598-018-30226-x (2018).
2. Blot M. *et al.* **Adverse mechanical ventilation and pneumococcal pneumonia induce immune and mitochondrial dysfunctions mitigated by mesenchymal stem cells in rabbits.** *Anesthesiology* (in press).

Pr Pierre Emmanuel CHARLES

CONTEXTE

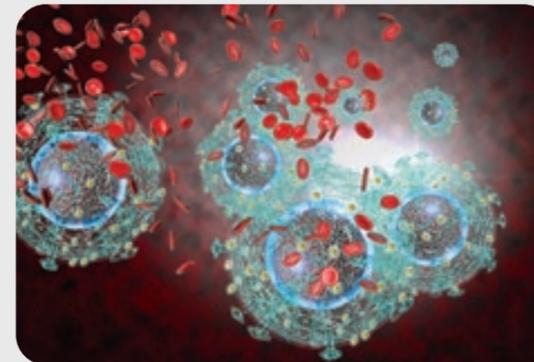
Les pneumonies infectieuses sont une cause de mortalité importante et constante à travers le monde. Le pneumocoque est le principal agent bactérien causal. Malgré une antibiothérapie le plus souvent adaptée, les formes graves, notamment celles nécessitant le recours à la ventilation mécanique (VM), sont associées à une mortalité élevée, témoignant d'une réponse immunitaire inappropriée de l'hôte.

Les mitochondries jouent manifestement un rôle déterminant dans l'efficacité de l'immunité innée en participant à la production de signaux pro-inflammatoires (e.g., les alarmines mitochondriales telles que l'ADN mitochondrial), à la libération de radicaux libres de l'oxygène et à la régulation de l'inflammation.

La dysfonction mitochondriale est de plus un mécanisme décrit comme responsable de dysfonctions d'organe au cours des infections graves. C'est pourquoi nous nous sommes lancés dans l'évaluation des mitochondries dans différents compartiments dans un modèle de pneumonie à pneumocoque chez le lapin soumis à la VM.

RÉSULTATS

Nos travaux ont conduit à une première publication¹ qui décrit dans quelle mesure l'infection par le pneumocoque en elle-même détermine des anomalies profondes, quantitatives et qualitatives du pool mitochondrial au sein des cellules pulmonaires mais aussi des cellules immunes circulantes, et ce d'autant plus si la VM est appliquée.



HIDE INFLAMME & Seq

PERSISTANCE DU VIH ET DE L'INFLAMMATION CHRONIQUE

CNRS / INSTITUT DE GÉNÉTIQUE HUMAINE (IGH) / MONTPELLIER

Pr Pierre CORBEAU

CONTEXTE & OBJECTIFS

Our working hypothesis is that in any individual, a particular combination of causes of immune activation results in a particular profile of immune activation that favours particular comorbidities. Our main model is efficiently treated HIV infection. In this disease, residual viral production, microbial translocation, coinfections, T4 lymphopenia, immune senescence, metabolic disorders and/or immune deregulation, particularly regulatory T cell deficiency may drive a persistent immune activation^[1]. This ongoing immune activation potentially concerns all the actors of the immune system and is thought to fuel comorbidities including insulin resistance and metabolic syndrome, liver steatosis, atherothrombosis, neurocognitive disorders, depression, osteoporosis, frailty, kidney impairment, and certain cancers. Using 68 markers of immune activation and a double non-supervised hierarchical clustering, we have identified in the ACTIVIH study 5 different profiles of immune activation in 120 persons living with HIV-1 (PLWHIV) aviremic under antiretroviral therapy^[2].

Our objectives were to test whether the different immune activation profiles we have uncovered are linked to different causes of immune activation, whether they could fuel different comorbidities, and finally to test our working hypothesis in a general population.

In PLWHIV, we have shown that one immune activation profile was linked to microbial translocation^[3], whereas another one was linked to residual viral production^[4]. Moreover, we have observed that a specific immune activation profile, Profile #2, was correlated with high levels of insulinemia (odds ratio = 12,2, 95% CI 1.8-82.8) and triglyceridemia (odds ratio = 4,2, 95% CI 1.1-16.2b)^[2]. The fact that one characteristic of Profile #2 is an elevated plasma concentration of the soluble receptor I for TNF, a marker of production of an inflammatory cytokine known to inhibit insulin signaling, argues for a causative link between this immune activation profile and insulin resistance.

RÉSULTATS & PERSPECTIVES

As each of us potentially shares with PLWHIV many causes of immune activation, e.g., microbial translocation, the presence in our organism of infectious agents, immune senescence, metabolic disorders, regulatory T cell deficiency, which increase over aging, we tested our hypothesis in a general population. To this aim we recruited 150 persons affiliated to the Social Security and analyzed their immune system. Here again, we identified 5 different immune activation profiles^[5]. Of note, one of these profiles, also characterized by high levels of soluble receptor I for TNF, presented elevated insulinemia, glycemia, triglyceridemia, and γ -glutamyl transferase, a marker of liver injury suggesting liver steatosis in these non-alcoholic volunteers. Of interest, using only three markers, we were able to determine whether a volunteer presented or not this immune activation profile linked to insulin resistance, with an error rate of 5% and a specificity of 99%^[6].

All these data are compatible with our working hypothesis. Identifying with a few markers the immune activation profile of each individual might help in the future to personalize the screening and prevention of the immune activation-driven morbidities this person is at risk for. Moreover, a better understanding of the pathogenic mechanisms linking the different forms of immune activation to chronic diseases could lead to the identification of new predictive markers, and eventually to therapeutic targets.

Publications

1. Younas M, Psomas C, Reynes J, Corbeau P. **Immune activation in the course of HIV-1 infection: Causes, phenotypes and persistence under therapy.** *HIV Medicine* 2016;17:89-105.
2. Psomas C, Younas M, Reynes C, Cezar R, Portales P, Tuailon E, *et al.* **One of the immune activation profiles observed in HIV-1-infected adults with suppressed viremia is linked to metabolic syndrome: The ACTIVIH study.** *EBioMedicine* 2016;8:265-276.
3. Younas M, Psomas C, Reynes C, Cezar R, Kundura L, Portales P, *et al.* **Microbial Translocation Is Linked to a Specific Immune Activation Profile in HIV-1-Infected Adults With Suppressed Viremia.** *Front Immunol* 2019;10:2185.
4. Younas M, Psomas C, Reynes C, Cezar R, Kundura L, Portalès P, *et al.* **Residual Viremia Is Linked to a Specific Immune Activation Profile in HIV-1-Infected Adults Under Efficient Antiretroviral Therapy.** *Front Immunol* 2021;12:663843.
5. Cezar R, Winter A, Desigaud D, Pastore M, Kundura L, Dupuy A-M, *et al.* **Identification of distinct immune activation profiles in adult humans.** *Sci Rep* 2020;10:20824.
6. Cezar R, Desigaud D, Pastore M, Kundura L, Dupuy AM, Cognot C, *et al.* **Insulin resistance is linked to a specific profile of immune activation in human subjects.** *Sci Rep* 2021;11:12314.



PROVIR

VACCINATION VIH THÉRAPEUTIQUE

CHU DE BORDEAUX

Pr Hervé FLEURY

CONTEXTE

Chez des patients HIV+ en succès thérapeutique de cART, les essais de vaccination impliquant notamment la stimulation des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques sont restés sans succès jusqu'à maintenant. Les épitopes CTL sont en effet variables entre les virus circulants et les virus archivés d'une part et la présentation de ces épitopes par les allèles HLA de la population doit être prise en compte de façon plus large d'autre part.

Provir/Latitude 45 a pour but de définir des épitopes CTL conservés dans l'ADN archivé de patients en succès de traitement antirétroviral présentables par les allèles dominants de la population investiguée.

MÉTHODES

Environ 200 patients ont été recrutés à Bordeaux, Rio de Janeiro, Montreal, Lima et Baltimore. Les allèles HLA ont été déterminés par Biologie Moléculaire et les séquences provirales HIV-1 analysées par Sanger et NGS.

Les données de séquences et l'identité des allèles HLA ont été traitées par un logiciel qui, en tenant compte des épitopes CTL de la base de Los Alamos et du simulateur de l'IEDB, a produit une liste d'épitopes présentables par les allèles avec une affinité théorique très élevée.

Dans une phase plus récente, les séquences d'ADN proviral ont été comparées dans deux compartiments, sang et intestin, grâce à une coopération avec la bibliothèque du CHUM à Montreal.

Enfin, de janvier 2019 à janvier 2020, 41 patients infectés par HIV-1 et sous ART efficace, ont été investigués au CHU de Bordeaux pour leur réactivité ELISPOT vis-à-vis des peptides sélectionnés.

RÉSULTATS

Une proposition vaccinale a été faite (HFVAC) qui regroupe 15 peptides présentables par les allèles dominants de la population investiguée.

La comparaison des ADN proviraux entre sang et intestin a montré qu'ils étaient très proches et qu'il n'y a pas de compartimentalisation du virus, du moins au stade chronique sous ART. Parmi les 41 patients investigués par ELISPOT, 69% ont présenté une réactivité face à HFVAC ce qui est très largement supérieur à la réactivité observée à J0 dans certains essais vaccinaux peptidiques comme Vacc-4X.

Le travail a permis aussi de dégager des résultats collatéraux ; en effet, l'analyse de la base de données de séquences HIV du laboratoire dans la perspective du projet nous a permis de détecter un nouveau CRF, le CRF98_cpx.

PERSPECTIVES

La fin du programme financé par MSDAVENIR correspond à la phase animale ; celle-ci est orientée vers des souris humanisées. Les souris humanisées hébergent des cellules T CD4+ et CD8+ humaines ; l'allèle de présentation est le HLA A*02 :01 c'est à dire l'allèle dominant de la population humaine investiguée dans la cadre de Provir. Les souris vaccinées par HFVAC doivent donc développer une réponse cytotoxique mesurée par ELISPOT ; ce sera la dernière étape du programme annoncé dans le cadre de Provir.

Publications

1. Patricia Recordon-Pinson, *et al.* **Phylogenetic analysis of HIV-1 archived DNA in blood and gut-associated lymphoid tissue in two patients under antiretroviral therapy.** Gut Pathog. 2021; 13:20.
2. Hervé Fleury, *et al.* **ART-Treated Patients Exhibit an Adaptive Immune Response against the HFVAC Peptides, a Potential HIV-1 Therapeutic Vaccine (Provir/Latitude 45 Study).** Viruses. 2020; 12(11):1256.
3. Camille Tumiotto, *et al.* **Provir/Latitude 45 study: A step towards a multi-epitopic CTL vaccine designed on archived HIV-1 DNA and according to dominant HLA I alleles.** PLoS One. 2019; 14(2): e0212347.
4. Brunna M. Alves, *et al.* **Estimating HIV-1 Genetic Diversity in Brazil Through Next-Generation Sequencing.** Front Microbiol. 2019; 10:749.

Brevet

Brevet Français FR 1859054 - 01/10/2018 : **Méthode pour le traiter une infection par le virus de l'immunodéficience humaine.** Étendu en brevet Européen EP3860649A1-2021-08-11 : **Method for treating a human immunodeficiency virus infection.**



SIgA

IMMUNITÉ MUQUEUSE ET VACCINATION

UNIVERSITÉ JEAN MONNET, SAINT-ÉTIENNE

Pr Stéphane PAUL

CONTEXTE

Les Immunoglobulines IgA et IgM sécrétoires (SIgA/SIgM) constituent une première ligne de défense des muqueuses aux infections et possèdent la caractéristique de pouvoir traverser la muqueuse intestinale par un mécanisme de transcytose inverse. Les complexes IgA-Ag sont transportés à travers l'épithélium et ainsi pourront déclencher une réponse immunitaire spécifique. Les cellules immunitaires dendritiques présentes au niveau de la muqueuse intestinale interagissent avec les IgA. Ces interactions représentent une piste intéressante dans la mise au point d'une vaccination par voie orale, médiée par la muqueuse intestinale.

OBJECTIFS

Le projet vise à mieux comprendre :

- Le rôle des SIgA et des SIgM au niveau de la muqueuse intestinale et dans le contexte physiopathologie de la maladie de Crohn
- Le mécanisme de la transcytose inverse des SIgA et l'implication sur le plan immunitaire - les voies de signalisation permettant l'optimisation des stratégies de vaccinations orales et nasales.

RÉSULTATS

Nous avons démontré que le mécanisme de transcytose inverse des IgA2 était impliqué dans la maladie de Crohn notamment chez les patients portant des mutations du gène NOD2. Nous avons démontré que l'administration de complexes SIgA/Salmonella induisait des colites inflammatoires chez la souris (Rochereau *et al.*, Nature Communications 2021).

L'augmentation de l'activité de transcytose inverse observée dans les MICI est due à des modifications post-traductionnelles des IgA et en particulier des glycosylations/sialylations. Ces modifications participent à des changements importants du microbiote et augmente l'inflammation chronique chez les patients (Michaud *et al.*, 2021 en révision).

Nous avons également étudié le rôle physiologique des isotypes et isoformes IgA1 et IgA2 dans leur capacité à réguler la réponse immunitaire notamment adaptative. Nous démontrons que les IgA2 dimériques ont la capacité d'activer la réponse CD8 après liaison aux cellules dendritiques via différents récepteurs (Gayet *et al.*, Eur. J. Immunol. 2020).

Les IgM sont également capables de médier cette activité de transcytose inverse via le récepteur TOSO présent à la surface des cellules M intestinales et nasales (Rochereau *et al.*, Cell Reports 2021).

L'utilisation d'anticorps sécrétoires SIgA ou SIgM nous a permis de vectoriser deux antigènes de Salmonella typhimurium (SSE-B et OmpC) pour produire des vaccins monovalents ou multivalents. L'administration de ces vaccins chez la souris par voie nasale est très immunogène. L'efficacité de protection est en cours d'évaluation. (Rochereau *et al.*, Vaccines 2021).

Publications

1. Michaud E., *et al.* **Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : Qui dit MICI dit dysbiose.** Lettre Hepato-Gastroenterologie (2018) Fev.
2. Gayet R., *et al.* **Impact of IgA structure on their ability to modulate adaptive immunity.** Eur J Immunol. (2020) Sep;50(9):1295-1306.
3. Michaud E., *et al.* **Human Secretory IgM: An Elusive Player in Mucosal Immunity.** Trends Immunol. (2020) Feb;41(2):141-156. doi: 10.1016/j.it.2019.12.005.
4. Rochereau N., *et al.* **NOD2 deficiency increases retrograde transport of secretory IgA complexes in Crohn's disease.** Nat Commun. (2021) Jan 11;12(1):261.
5. Rochereau N., *et al.* **Essential role of TOSO/FAIM3 in intestinal IgM reverse transcytosis.** Cell Report (2021) In press.
6. Michaud E., *et al.* **Alteration of microbiota antibody-mediated immune selection contributes to dysbiosis in IBD.** (2021) En révision.
7. Goguyer-Deschaumes R., *et al.* **Metabolites and secretory immunoglobulins: messengers and effectors of the host-microbiota equilibrium.** Trends Immunology (2021) In press.
8. Rochereau N., *et al.* **Use of secretory IgA and IgM as vaccine vehicle strongly induce mucosal protection against Salmonella.** Vaccines (2021) In press.





WeFLASH

SANTÉ SEXUELLE & PARCOURS DE SOIN

ASSOCIATION AIDES

Marc DIXNEUF & Alexandre ASLAN

CONTEXTE

Le projet WeFLASH est porté par l'association Aides en collaboration avec la société AADISS.

Trois personnes constituent l'équipe-projet :

- Le docteur Alexandre ASLAN, président de la société AADISS,
- Paul BERKOVITCH, coordinateur projet et responsable des partenariats,
- Le docteur Jérémy ZEGGAGH, responsable des contenus médicaux et des études d'évaluation scientifiques.

Malgré les progrès des traitements curatifs et préventifs, les IST et en particulier le VIH ne sont pas maîtrisés (6 000 nouveaux cas de VIH dépistés par an en France). WeFLASH est un projet dont le but est d'aider les personnes dans leur santé sexuelle, à intégrer un parcours de réduction des risques adapté à leurs pratiques.

WeFLASH est un outil numérique (site internet + applications mobiles) basé sur deux axes fondamentaux :

- Envoyer des notifications anonymes aux partenaires en cas de positivité biologique à une infection sexuellement transmissible, et les lier au soin pour dépistage et traitement.
- Encadrer le parcours de réduction des risques des personnes (de la prise d'information à la mise en relation avec les centres hospitaliers ou prescripteurs et l'ensemble des professionnels de santé concernés).

OBJECTIFS

L'information et la formation des personnes vis-à-vis de leur santé sexuelle via notre outil WeFLASH, aidera à une meilleure maîtrise de la recrudescence des infections sexuellement transmissibles et visera l'inflexion de la courbe d'incidence du VIH car les personnes exposées seront non seulement orientées vers les professionnels de santé adaptés à leurs pratiques (infectiologues, addictologues, etc.) mais alerteront aussi leurs partenaires de manière anonyme en cas de prise de risque infectieux.

WeFLASH permet ainsi de renforcer le triptyque « Prévenir, dépister, traiter » et de favoriser la recherche en santé sexuelle.

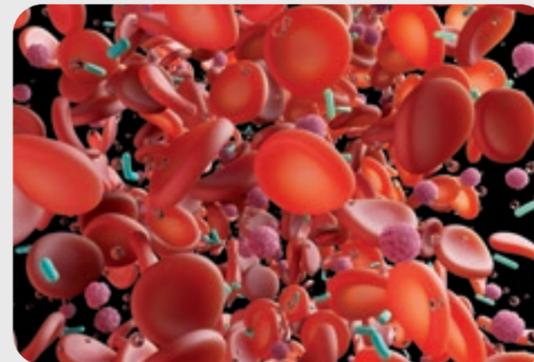
RÉSULTATS

L'application mobile WeFLASH est en phase de test chez notre développeur. Nous avons élaboré un partenariat avec plusieurs centres hospitaliers (Hôtel-Dieu, CHU de Nice...) afin de mettre en place l'outil et de réaliser une phase d'évaluation avec les parties prenantes (utilisateurs, professionnels de santé, accompagnateurs associatifs). Cette phase débutera en décembre et durera jusqu'à fin mars.

Cela nous permettra de mesurer l'impact de l'outil sur les différents acteurs et de préparer son déploiement séquentiel dans le reste des centres sur le territoire national.

Publication

En partenariat avec l'université McGill, nous avons effectué une étude d'acceptabilité de l'outil auprès des principaux acteurs (public, professionnels de santé et institutions). La publication, qui fait l'objet d'un premier poster lors de la SFLS 2018 le 11 et 12 octobre, démontre que l'outil s'intègre de manière naturelle dans le quotidien des utilisateurs (navigation fréquente sur internet et sur les applications depuis un smartphone) tout en répondant aux enjeux de santé publique (WeFLASH a été mentionné dans un rapport de l'ARS de juin 2018 et répond aux objectifs de la stratégie nationale de Santé Sexuelle du gouvernement).



PLAQSIS

RÔLE DES PLAQUETTES SANGUINES À LA PHASE AIGÜE DU SEPSIS

CHU BORDEAUX / INSERM

Dr Antoine DEWITTE

CONTEXTE

Le Sepsis, avant même la pandémie de COVID-19, a été reconnu comme une priorité de santé publique mondiale par l'OMS. Il est responsable de plus de 6 millions de décès par an à travers le monde. En France son incidence annuelle est de 350 cas pour 100 000 habitants, soit plus que le cancer (330/100 000), les AVC ou l'infarctus du myocarde. Si la mortalité du sepsis dans sa forme la plus simple avoisine les 27%, celle des formes les plus graves peut atteindre 50%. Le sepsis est actuellement considéré comme la première cause de mortalité intra-hospitalière.

Le sepsis est actuellement défini comme « une dysfonction d'organes menaçant le pronostic vital causée par une réponse inappropriée de l'hôte à l'infection ». Après exposition à un agent infectieux ou des endotoxines, la physiopathologie du sepsis s'explique à la phase initiale par un état hyperinflammatoire débordant les mécanismes anti-inflammatoires compensateurs.

Étant donné leur rôle dans la réponse inflammatoire et dans l'immunité innée, l'objectif du projet PLAQSIS est d'étudier si l'activation plaquettaire est un facteur contribuant à la dérégulation de la réponse inflammatoire dans le sepsis et à la constitution des défaillances multi-viscérales.

OBJECTIFS & RÉSULTATS

Ce travail propose une approche translationnelle, à la fois fondamentale et clinique, entre les services de réanimation du CHU de Bordeaux et le laboratoire ImmunoConcEpT de l'Université de Bordeaux.

La partie expérimentale a pour objectif de caractériser le rôle des plaquettes sanguines dans la régulation de la réponse inflammatoire à la phase précoce du sepsis.

Une première approche a consisté à étudier la contribution des plaquettes sanguines via le couple CD40/CD154 dans la régulation de la réponse inflammatoire des cellules épithéliales tubulaires rénales, très sensibles au sepsis (1). Nous avons montré que le CD154 stimule puissamment et précocement la sécrétion d'interleukine-6 par les cellules épithéliales tubulaires rénales dans des conditions de privation d'oxygène, mécanisme susceptible de participer aux conséquences délétères de l'activation plaquettaire dans les lésions tubulaires rénales.

Nous étudions actuellement la contribution des plaquettes activées à l'activation et à la différenciation des monocytes et à la régulation de la clearance des NETs (Neutrophils Extracellular Traps) par les cellules myéloïdes.

La partie clinique du projet PLAQSIS est une étude prospective multicentrique qui a pour objectif de comparer les niveaux de marqueurs d'activation plaquettaire (CD154, Beta thromboglobuline, Platelet factor 4, Microparticules plaquettaires, CD62P soluble, RANTES, GRO-alpha, HMGB-1) de patients de réanimation à la phase précoce d'un sepsis. Les critères d'inclusion sont un tableau de choc septique ou un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) évoluant depuis moins de 24h. Les inclusions des patients sont en cours.

Ce projet s'inscrit dans une dynamique internationale de meilleure compréhension des mécanismes de dérégulation de la réponse inflammatoire et immunitaire lors du sepsis. Il constitue une approche innovante vers l'élaboration de marqueurs diagnostiques du sepsis et de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Publication

Dewitte A, Villeneuve J, Lepreux S, Bouche-careilh M, Gauthereau X, Rigotherier C, *et al.* CD154 Induces Interleukin-6 Secretion by Kidney Tubular Epithelial Cells under Hypoxic Conditions: Inhibition by Chloroquine. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:6357046. DOI: 10.1155/2020/6357046.





MARVIN

UNE APPLICATION CONNECTÉE
POUR AMÉLIORER LES SOINS DU VIH

HÔPITAL SAINT-ANTOIN / FONDATION DE L'AP-HP

Bertrand LÉBOUCHÉ, Yuanchao MA, Hayette ROUGIER,
Kim ENGLER, David LESSARD, Tibor SCHUSTER,
Serge VICENTE, Tarek HIJA, Karine LACOMBE

CONTEXTE & OBJECTIFS

Configuration et implantation d'un portail patient et de mesures-patients au service des patients VIH et de leurs soignants à Paris et Montréal.

Intégré à une application smartphone innovante, Opal est un portail de santé connecté centré sur le patient, actuellement utilisé au service d'oncologie du Centre universitaire de santé McGill (Montréal).

Permettant aux patients d'accéder à leur dossier médical (e.g., résultats de tests, plans de traitement) et à divers services (e.g., rendez-vous, matériel éducatif), Opal a déjà prouvé son impact décisif sur la qualité des soins et l'engagement des patients du cancer.

Notre objectif est de le configurer aux soins cliniques du VIH et d'intégrer des mesures-patients dont notre nouvelle mesure-patient connectée le I-SCORE, à ce portail de patients pour comprendre les barrières perçues à une bonne adhérence au traitement antirétroviral et ainsi mieux engager nos patients dans leurs soins.

Grâce au support de MSDAVENIR :

- Nous avons déjà évalué la faisabilité d'utiliser un tel portail patient et les besoins des patients et de leurs soignants à Paris et à Montréal face à son intégration dans le modèle des soins.
- Nous avons ensuite configuré Opal pour les soins du VIH.
- Finalement, nous avons développé un essai pilote visant à évaluer la mise en œuvre de notre mesure-patient I-SCORE à l'aide d'Opal qui débutera en novembre 2021 dans l'unité VIH du Centre universitaire de santé McGill à Montréal. Quand le choix du portail patient à l'AP-HP sera effectif nous pourrions piloter un essai similaire dans le Service de Maladies Infectieuses de l'Hôpital Saint Antoine.

RÉSULTATS & PERSPECTIVES

Le support de MSDAVENIR nous permettra ensuite de développer un essai clinique à plus grande échelle dans 3 cliniques VIH à Paris et dans l'unité VIH du Centre Universitaire de Santé McGill afin de déterminer l'implantation la plus adaptée d'un portail patient et de mesures patients et comment cela est perçu et évalué par les patients et leurs soignants.

Cet essai nous permettra également d'évaluer l'impact de ces interventions sur la santé des patients et sur leurs soins. L'implantation optimale d'un tel portail peut aider les patients à mieux communiquer avec leurs soignants et davantage s'impliquer dans leurs soins dans le long terme.

Publications

1. Chu D, Schuster T, Lessard D, Mate K, Engler K, Ma Y, Abulkhir A, Arora A, Long S, de Pokomandy A, Lacombe K, Rougier H, Cox J, Kronfli N, Hijal T, Kildea J, Routy JP, Asselah J, Lebouché B. **Acceptability of a patient portal (Opal) in HIV clinical care: a feasibility study.** J Pers Med. 2021, 11(2): 134. <https://doi.org/10.3390/jpm11020134>.
2. Engler K, Vicente S, Ma Y, Hijal T, Cox J, Ahmed S, Klein M, Achiche S, Pai N.P, de Pokomandy A, Lacombe K, Lebouché B (decision in progress). **Implementation of an electronic patient-reported measure of barriers to antiretroviral therapy adherence with the Opal patient portal: a mixed method type 3 hybrid pilot study at a large Montreal HIV clinic.** PLOS ONE, Resubmitted June 8, 2021 (PONE-D-20-37626R1).
3. Houlding E, Mate KKV, Engler K, Ortiz-Paredes D, Pomey MP, Cox J, Hijal T, Lebouché B. **Barriers to Use of Remote Monitoring Technologies Used to Support Patients With COVID-19: Rapid Review.** JMIR Mhealth Uhealth. 2021 Apr 20;9(4):e24743. doi: 10.2196/24743.



ENSEIGNEMENT PAR LA RECHERCHE

NOUVELLES APPROCHES DANS LE DESIGN
D'ANTIBIOTIQUES ANTI-MYCOBACTÉRIENS

UNIVERSITÉ DE PARIS / CENTRE DE RECHERCHE INTERDISCIPLINAIRE (CRI)

PERSPECTIVES

Le défi de découvrir de nouveaux antibiotiques est à la fois scientifique et économique. Aucun test simple ne peut déterminer si une molécule donnée sera sûre et efficace chez de vrais patients humains. De nombreux candidats-médicaments doivent donc être avancés pour chaque nouvel antibiotique qui arrive sur le marché - un processus risqué et coûteux.

Dans ce travail, nous utilisons la biologie synthétique pour concevoir la bactérie modèle de laboratoire commune *E. coli* comme outil pour la découverte d'antibiotiques à un stade précoce. Comme preuve de concept, nous avons exprimé une cible médicamenteuse connue contre la tuberculose et découvert un nouvel inhibiteur : le bénazépril.

De nombreuses autres cibles médicamenteuses pourraient être criblées de manière similaire en utilisant le système que nous décrivons. Comme *E. coli* peut être cultivé en toute sécurité et à moindre coût, cette approche peut aider à réduire les coûts et à rendre la découverte de médicaments plus accessible.

Publication

Nadine Bongaerts, Zainab Edo, Ayan A. Abukar, Xiaohu Song, Sebastián Sosa Carrillo, Ariel B. Lindner & Edwin H. Wintermute. **Low-cost drug discovery with engineered *E. coli* reveals an anti-mycobacterial activity of benazepril.** bioRxiv 2021.03.26.437171. <https://doi.org/10.1101/2021.03.26.437171>.

Dr Ariel LINDNER

Directeur de recherches à l'INSERM et co-fondateur du (CRI)

Dusan MISEVIC

Coordinateur du projet

CONTEXTE & OBJECTIFS

Le dépistage sur cellules entières des inhibiteurs de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) est compliqué par la croissance lente de l'agent pathogène et les exigences de bioconfinement. Nous présentons ici un cadre de biologie synthétique pour le dosage des cibles médicamenteuses Mtb dans *E. coli* modifié.

Nous construisons Target Essential Surrogate *E. coli* (TESEC) dans lequel une enzyme métabolique essentielle est supprimée et remplacée par un analogue fonctionnel dérivé de Mtb, liant la croissance bactérienne à l'activité de l'enzyme cible.

RÉSULTATS

Le criblage à haut débit d'un modèle TESEC pour la Mtb alanine racémase (ALR) a révélé que le bénazépril était un inhibiteur ciblé.

Les tests biochimiques *in vitro* ont indiqué un mécanisme non compétitif contrairement à celui des inhibiteurs cliniques de l'ALR.

Il s'agit du premier rapport d'activité antimicrobienne dans un inhibiteur de l'Angiotensin Converting Enzyme (ACE) approuvé et peut expliquer les données cliniques associant l'utilisation d'inhibiteurs de l'ACE à un risque d'infection Mtb réduit.

Nous établissons l'évolutivité de TESEC pour la découverte de médicaments en caractérisant les souches TESEC pour quatre cibles supplémentaires.



SAVE BRAIN

AVC, EFFETS SECONDAIRES DE LA REPERFUSION

INSERM



NEUROLOGIE

Pr Antonino NICOLETTI

CONTEXTE

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont la 5^{ème} cause de décès aux États-Unis et la 1^{ère} cause de handicap chez les adultes dans le monde. 80% sont de nature ischémique (AIS) et résultent d'une occlusion thromboembolique d'une artère cérébrale qui entraîne des lésions tissulaires irréversibles si elle n'est pas levée. La reperfusion s'accompagne toutefois de processus néfastes médiés par les leucocytes, en particulier les neutrophiles, qui infiltrent le tissu ischémié.

OBJECTIFS

Contrôler les actions délétères des leucocytes pendant les phases d'occlusion et de reperfusion de l'AIS afin de limiter les séquelles des AVC. Pour ce faire, nous souhaitons :

- Identifier des biomarqueurs circulants spécifiques de l'activation neutrophilaire à la phase aiguë de l'AVC ;
- Caractériser les facteurs de risque - connus ou émergents - des AVC impactant l'activation neutrophilaire ;
- Mettre au point des méthodes d'imagerie pour visualiser l'inflammation cérébrale ;
- Développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour réduire l'activation des neutrophiles en capitalisant sur les outils développés dans l'équipe pour interférer sur la signalisation CD31, une molécule centrale de l'interface sang/vaisseaux.

RÉSULTATS & PERSPECTIVES

Interface sang/vaisseaux

- La rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) est associée au clivage partiel du CD31 et un traitement avec le peptide P8RI (restaure spécifiquement la signalisation du CD31) a un effet bénéfique [brevet (1)].
- Sélection d'un nouveau peptide 'SP951' actif sur cellules humaines.
- Le déficit en CD31 au niveau des neutrophiles joue un rôle préjudiciable après une ischémie cérébrale. Le CD31 pourrait jouer un rôle dans le maintien physiologique de la perméabilité de la BHE.

Modélisation expérimentale des co-morbidités des AVC

- Le volume des infarctus est plus important chez les rats hyperglycémiques (BHE davantage altérée et taux de transformation hémorragique plus élevé). Les neutrophiles de patients diabétiques hyperglycémiques adhèrent davantage aux cellules endothéliales (2).
- Une bactérie parodontale (*Porphyromonas gingivalis*) compromet l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique lors d'épisodes d'ischémie/reperfusion.

Contrôler les effecteurs moléculaires des neutrophiles

- Les neutrophiles et leurs Neutrophil Extracellular Traps sont des constituants importants des thrombus cérébraux (3).
- Identification de 2 candidats médicament pour inhiber l'élastase (4).

Outils d'imagerie moléculaire

- Nouveaux outils d'imagerie moléculaire ayant un potentiel translationnel (5).
- Ciblage du CD31 clivé en contexte d'ischémie/reperfusion (6,7).

Biomarqueurs de l'activation neutrophilaire à la phase aiguë des AVC

- Le degré de défaillance des mécanismes de régulation des neutrophiles est corrélé aux résultats cliniques post-AVC (8).

Publications & Brevets

1. **Brevet** : Caligiuri G, Nicoletti A, Michel JB. **CD31shed agonists for use in the prevention and/or treatment of reperfusion injury**. 2016. EP16305311.
2. Desilles JP, Syvannarath V, Ollivier V *et al.* **Exacerbation of Thromboinflammation by Hyperglycemia Precipitates Cerebral Infarct Growth and Hemorrhagic Transformation**. *Stroke* 2017;48:1932-1940.
3. Ducroux C, Di Meglio L, Loyau S *et al.* **Thrombus Neutrophil Extracellular Traps Content Impair tPA-Induced Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke**. *Stroke* 2018;49:754-757.
4. **Brevet** : Desilles JP, Ollivier V, Ho-Tin-Noe B *et al.* **Méthodes et compositions pharmaceutiques pour le traitement d'un accident vasculaire ischémique cérébral aigu**. 2018. WO2018210860A1.
5. **Brevet** : Caligiuri G, Nicoletti A, Le Guludec D, Bay S, Vigne J. **CD31shed as a molecular target for imaging of inflammation**. 2016. EP16305516.
6. Vigne J, Bay S, Aid-Launais R *et al.* **Cleaved CD31 as a target for *in vivo* molecular imaging of inflammation**. *Sci Rep* 2019;9:19560.
7. Hoang QT, Nuzzo A, Louedec L *et al.* **Peptide binding to cleaved CD31 dampens ischemia/reperfusion-induced intestinal injury**. *Intensive Care Med* 2018;6:27.
8. Meseguer E, Diallo D, Labreuche J *et al.* **Osteopontin Predicts Three-Month Outcome in Stroke Patients Treated by Reperfusion Therapies**. *J Clin Med* 2020;9.



CERMAD

MALADIE D'ALZHEIMER & PARCOURS CLINIQUE

FONDATION DE L'AP-HP / CHU PITIÉ SALPÊTRIÈRE

Dr Bruno DUBOIS

CONTEXTE & OBJECTIFS

Il n'est nul besoin de rappeler l'enjeu de Santé publique que représentent la maladie d'Alzheimer (MA) et maladies apparentées. Les lésions de la MA sont présentes plusieurs années avant que les symptômes n'apparaissent et les traitements, pour être actifs, doivent cibler les phases les plus précoces de la maladie. Le moment est venu de développer la recherche clinique dans la MA pour identifier des marqueurs précoces et fiables. C'est l'objectif du projet CERMAD : créer un grand centre européen de recherche clinique sur la MA. Il s'appuie sur les arguments suivants :

- La recherche clinique des maladies neurodégénératives a pris un retard considérable en France
- Cette recherche clinique doit se faire sur le GHPS, compte tenu des forces en présence :
 - L'ICM avec 28 équipes de recherche en neurosciences, ses plateformes technologiques de neuro-imagerie, de neurosciences cognitives, de biotechnologie et d'incubateur.
 - Le pôle des maladies du système nerveux avec 300 médecins.
 - Les ressources locales avec 5 IRM, une MEG, 2 PET-Scan et un PET-IRM.
 - L'IM2A : premier centre français d'essais cliniques dans la MA ; centre de référence national « démences rares » et centre « malade Alzheimer jeune » ; et centre d'excellence dans les maladies neurodégénératives (CoEN de Paris).
- Avec l'ambition à long terme de la construction d'un bâtiment dédié à la recherche clinique pour les maladies neurodégénératives pour la région IdF et ses 12 millions d'habitants.

RÉSULTATS

Constitution de cohortes de patients exceptionnelles :

- **Etude Insight** : suivi longitudinal d'une cohorte de 318 sujets au statut amyloïde connu (88 A+ en PET Scan) avec 29 publications internationales au cours de ces 3 dernières années, qui montrent :
 - L'existence de mécanismes de compensation (modification de la bande Alpha dans la région frontale en EEG), chez les sujets (+) restent normaux sur le plan cognitif.
 - Le profil de risque qui associe un âge plus élevé, la présence d'une Apolipoprotéine E de type 4 dans le sang, de troubles dysexécutifs discrets lors de l'évaluation cognitive initiale et d'un volume hippocampique légèrement inférieur.

- **La cohorte Socrates** : comporte 350 patients souffrant de différents types de démence, hautement phénotypés (notamment PET-IRM et PL avec biomarqueurs systématiques) avec base de données, biobanking et suivi longitudinal annuel.

Projet Santé Cerveau :

Il s'agit d'un projet structurant sur la région IdF consistant dans la mise au point d'un outil digital évaluant les fonctions cognitives, utilisable à distance. Un protocole de validation est en cours qui montre une très bonne concordance entre la performance Santé Cerveau et le bilan approfondi réalisé dans le centre mémoire. L'application est développée en partenariat avec l'ARS et avec le réseau de consultation de mémoire et des pharmaciens.

PERSPECTIVES

Construction d'un bâtiment dédié à la recherche clinique de la MA et apparentés qui sera constitué de 3 secteurs différents mais coordonnés : un secteur hospitalier pour les patients adressés au centre dans le cadre de cohortes fléchées, un secteur d'essais thérapeutiques et un secteur de recherche dans le domaine de la biologie des systèmes et du datamining. Le principe de la construction du bâtiment CERMAD dédié à la recherche clinique sur la maladie d'Alzheimer et initié par le soutien de MSD Avenir a été acté par la direction du GH Pitié-Salpêtrière à la fin de l'année 2020. Depuis cet accord de principe, les événements se sont accélérés : accord du Doyen pour la surélévation du bâtiment Charcot ; constitution d'un véhicule juridique porteur du projet (Association CERMAD dédiée à la collecte de fonds) ; plusieurs réunions de cadrage avec la Direction de l'hôpital et la Direction des Travaux (Patrick Lhermitte), l'hôpital sera maître d'œuvre et assurera la maîtrise d'ouvrage ; réunions de programmation avec la Société Embase pour la finalisation du Programme technique détaillé (début 09/2021) ; concours ouvert pour la sélection des 3 groupements (Conception-Réalisation) qui seront retenus (fin 09/2021) ; réunions pour établir le business plan ; réalisation de la Plaquette "grands donateurs" ; contacts pris avec la Caisse des Dépôts ; recherche de grands mécènes (en cours).

Publications

1. Federica Cacciamani *et al.* **Neurosci.** 2021; 13: 697234.
2. Gregory Penner *et al.* **PLoS One.** 2021; 16(1): e0243902.
3. Dubois B *et al.* **Lancet Neurol.** 2021 June; 20 (6): 484-496.
4. Dubois B *et al.* **Lancet Neurol.** 2018 Apr; 17(4):335-346.
5. Vergallo A. and the INSIGHT-preAD study group. **Alzheimers Dement.** 2019 Jun;15(6):764-775.



CogFrail

LIEN ENTRE FRAGILITÉ, DÉFICIENCES COGNITIVES ET SIGNES NEUROLOGIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

CHU DE TOULOUSE / TOULOUSE GÉRONTOPOLE

Pr Bruno VELLAS

CONTEXTE & OBJECTIFS

La fragilité physique et les troubles cognitifs sont deux complications fréquentes du vieillissement. Plusieurs mécanismes physiopathologiques peuvent contribuer à la co-expression de ces deux syndromes liés à l'âge incluant des facteurs vasculaires, hormonaux, ou nutritionnels. Ils peuvent également être la conséquence d'une dérégulation systémique provoquée par les mécanismes biologiques du vieillissement.

Plusieurs études suggèrent également un lien direct entre la présence de lésions amyloïdes cérébrales retrouvées dans le cadre de la maladie d'Alzheimer et la fragilité physique. Cependant peu d'études se sont intéressées à la prévalence de ces lésions chez les sujets âgés fragiles.

Notre objectif principal est d'évaluer la prévalence des sujets présentant une amyloïdopathie cérébrale au sein d'une population de sujets âgés avec fragilité cognitive.

RÉSULTATS

Rapport d'avancée de l'étude (23/06/2021)

Trois cent dix sept sujets ont été inclus durant la période d'inclusion (03/01/2017 au 28/02/2020). Un total de 163 (41%) participants sont toujours en cours d'étude (suivi de 2 ans), 130 (41%) ont terminé l'étude, et 103 (32.5 %) patients sont sortis prématurément de l'étude (dont 24 décès).

Premiers résultats

A l'inclusion, les participants ont une moyenne d'âge de 82.6 ans (\pm 5.2 ans), sont majoritairement de sexe féminin (64%), avec un score MMSE moyen de 24.3 (\pm 2.8)).

Sur le plan physique, 55.1% sont pré-fragiles et 44.9% fragiles, avec une vitesse de marche moyenne à 0.79 (\pm 0.22).

Parmi les 176 TEP-amyloïdes déjà analysées, la prévalence des sujets présentant une amyloïdopathie cérébrale est de 54% d'après l'analyse quantitative (cut-off SUV à 1.17).

Les sujets amyloïdes positifs et négatifs diffèrent peu sur le plan socio-démographique, médical, fonctionnel, nutritionnel et cognitif.

Il faut cependant retenir que les sujets amyloïdes négatifs ont un IMC significativement plus élevé (27.6 \pm 5.1 vs 25.8 \pm 4.0, $p=0.010$), ont plus fréquemment un antécédent de diabète (32.5% vs 12.5%, $p=0.001$), un taux de vitamine D plus bas (20 [14.5-31.5] vs 25.5 [18-34], $p=0.044$), et un volume hippocampique plus faible (2.34 [1.88-2.39] cm³ vs 2.45 [2.09-2.57], $p=0.0113$).

PERSPECTIVES

- Le dosage de sanguin de phospho-tau-181 et de neurofilaments sanguins avec pour objectif de mieux phénotyper sur le plan neurologique la population de l'étude.
- Le développement d'hypothèses de type gérosience visant à évaluer le lien entre les principaux mécanismes génétiques, moléculaires et cellulaires du vieillissement et la fragilité cognitive, avec une approche métabolomique et épigénétique grâce aux prélèvements sanguins, de marqueurs du microbiote intestinal, de sénescence grâce à des prélèvements de selles, de cheveux et de peau (biopsie cutanée).
- Le dosage des PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cell) est implémenté depuis 2020 et permettra d'étudier le lien entre les agents pathogènes neurotrope, l'immunité cellulaire et la maladie d'Alzheimer.

Publication

Sourdret, S., Soriano, G., Delrieu, J. *et al.* **Cognitive Function and Amyloid Marker in Frail Older Adults: The Cogfrail Cohort Study.** *J Frailty Aging* (2020). <https://doi.org/10.14283/jfa.2020.57>



MEMORA

DÉPENDANCE ET MALADIE D'ALZHEIMER

HOSPICES CIVILS DE LYON

Virginie DAUPHINOT, Claire MOUTET, Mathieu VERDURAND, Achille TEILLAC, Frédéric GERVAIS, Christelle MOUCHOUX, Floriane DELPHIN-COMBE, Antoine GARNIER-CRUSSARD, Pierre KROLAK-SALMON.

Et le groupe de recherche MEMORA-MEMAURA. Hospices Civils de Lyon (Centre Mémoire de Ressource et de Recherche de Lyon, Centre de recherche Clinique « Vieillesse - Cerveau - Fragilité », Institut du vieillissement I-Vie).

OBJECTIFS

MEMORA - MEMAURA : cohorte prospective, de données de santé en vie réelle, de patients reçus en consultation mémoire avec troubles de la mémoire ou apparentes.

- Etudier l'impact économique et auprès des aidants de la maladie d'Alzheimer (MA) : analyse des données de coûts médicaux directs de l'Assurance Maladie Française.
- Etudier les trajectoires du déclin cognitif chez les patients MA au stade léger et leur prédicteur.

RÉSULTATS

- Dans un échantillon de 2 038 patients (âge moyen : 80,2 ans \pm 7,8) inclus dans la cohorte MEMORA entre 2012 et 2017, avec une plainte cognitive subjective (PCS) (n=698), un trouble neurocognitif (TNC) léger (n=792) ou un TNC majeur en lien avec une MA (n=548), le coût total moyen était plus élevé chez les patients avec un déficit cognitif plus important : 8 071 € chez les patients avec plainte ; 9 675 € chez les patients avec un TNC léger, 10 396 € chez les patients avec une MA au stade léger ; 10 833 € chez les patients avec une MA au stade modéré ; 10 631 € chez les patients avec une MA au stade sévère (P value < 0,001). Les séjours dans les hôpitaux publics représentaient la majorité des frais médicaux directs au cours du premier semestre suivant la consultation mémoire (68,2% du coût total), quel que soit le stade du déficit cognitif. Le fardeau des aidants augmentait avec la gravité du déficit cognitif (P < 0,001).

- Dans un échantillon de 363 patients atteints d'une MA au stade léger inclus dans la cohorte MEMORA, des modèles mixtes à classes latentes ont permis l'identification de 2 trajectoires principales : une trajectoire de déclin cognitif lent (évalué à partir des mesures de MMSE successives) et concernant 86% des patients, une trajectoire de déclin cognitif rapide concernant 14% des patients. L'âge était un prédicteur important, les patients plus jeunes appartenant principalement à la trajectoire de déclin cognitif rapide. Un niveau d'éducation plus élevé, le sexe féminin et la signature biologique de la MA (biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien) avaient tendance à être associés à un déclin rapide, mais les associations n'étaient pas statistiquement significatives.

PERSPECTIVES

- Les coûts médicaux directs et le fardeau des soignants augmentent au fur et à mesure de la progression du déficit cognitif en lien avec la MA. Ces résultats contribuent à évaluer la valeur économique potentielle d'une intervention thérapeutique visant à stopper ou ralentir la progression de la MA.
- Deux trajectoires distinctes de déclin cognitif sont mises en évidence dans la MA légère. L'hétérogénéité de l'évolution de la maladie dans la MA pourrait être liée à la nature hétérogène de la neuropathologie sous-jacente chez les individus recevant un diagnostic clinique de MA.

Publications

- Dauphinot V, Garnier-Crussard A, Moutet C, Delphin-Combe F, Späth HM, Krolak-Salmon P. **Determinants of Medical Direct Costs of Care among Patients of a Memory Center.** J Prev Alzheimers Dis. 2021 ;8(3): 351-361. doi: 10.14283/jpad.2021.16.
- Gervais F, Dauphinot V, Mouchoux C, Krolak-Salmon P. **Exposure to Anticholinergic and Sedative Drugs and Healthcare Costs in Older Patients with Neurocognitive Disorders.** J Alzheimers Dis. 2021;80(4):1515-1524. doi: 10.3233/JAD-201127.
- Dufournet M, Moutet C, Achi S, Delphin-Combe F, Krolak-Salmon P, Dauphinot V; MEMORA group. **Proposition of a corrected measure of the Lawton instrumental activities of daily living score.** BMC Geriatr. 2021 Jan 12; 21(1):39. doi: 10.1186/s12877-020-01995-w.



THALIE

ASSISTANT VIRTUEL INTELLIGENT POUR LE SUIVI DES TROUBLES COGNITIFS

AGIR POUR LA TÉLÉMÉDECINE, BORDEAUX / SIMSOFT HEALTHCARE, TOULOUSE

André JOLY

CONTEXTE

Grâce aux innovations du projet THALIE et l'étude clinique associée, nous progressons en maturité vers la fourniture d'un « logiciel assistant » pour soulager le clinicien des tâches mécaniques des tests cognitifs, lui permettre une plus grande concentration sur l'observation clinique de son patient, et ainsi préserver l'approche humaine de la prise en charge de chacun.

OBJECTIFS

L'objectif du projet THALIE est de mettre au point un format innovant, interactif et oralisé, du suivi des troubles cognitifs.

Cet outil, appelé THALIE par SimSoft Industry, permettra de réaliser et interpréter de manière simple, fiable et reproductible les tests neuropsychologiques existants et validés, tout en soulageant le personnel soignant des tâches « mathématiques » liées à l'interprétation de ces tests et favorisant ainsi le temps « qualitatif » consacré à l'observation clinique du patient.

THALIE vise ainsi à optimiser le suivi des patients diagnostiqués Alzheimer ou maladies apparentées par une évaluation simplifiée et standardisée des troubles cognitifs. THALIE est la première technologie testée pour ce type d'utilisation.

Les principaux objectifs du projet consistent à valider :

- Un format interactif et oralisé du suivi des troubles cognitifs,
- L'utilisabilité en pratique médicale d'un assistant virtuel d'évaluation supervisé,
- La possibilité d'obtenir des résultats d'évaluation reproductibles.

RÉSULTATS

Les travaux réalisés ont permis la mise au point d'un prototype logiciel à la fois apte à répondre aux objectifs fixés dans le cadre de ce projet, répondant aux attentes des professionnels de santé et des patients, et conforme aux exigences médico-scientifiques et réglementaires inhérentes à sa destination finale prévue.

Une étude clinique pilote est en cours afin d'évaluer la faisabilité de l'utilisation en pratique clinique de ce prototype et d'obtenir les premières données de performances cliniques du dispositif THALIE.

Quatre centres EHPAD de tests en région bordelaise participent à cette étude. Une quinzaine de patients régulièrement suivis ont été recrutés et ont utilisé le prototype avec leur psychologue.



PARIS MÉMOIRE VIVE

ÉTUDE DES TROUBLES POST-TRAUMATIQUES

AP-HP / GH PITIÉ SALPÊTRIÈRE

Pr Alain BRUNET, McGill University, Department of Psychiatry

Pr Bruno MILLET, Hôpital Universitaire de la Pitié Salpêtrière, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), Département de Psychiatrie adulte

ANALYSE DESCRIPTIVE

A ce jour, Paris MEM est le plus grand essai thérapeutique évaluant l'efficacité du blocage de la reconsolidation mnésique dans les états de stress post-traumatiques (ESPT) survenant dans les suites d'une catastrophe d'origine humaine à grande échelle. Cette nouvelle technique de soins qui associe un traitement médicamenteux (le propranolol) à la remémoration active de l'événement traumatisant présenterait un double avantage, si elle s'avère efficace :

- Offrir un traitement étiologique de la maladie post-traumatique ;
- Renforcer l'arsenal thérapeutique pour traiter les patients souffrant de troubles psychiatriques liés aux traumatismes, non seulement pour les communautés des pays occidentaux mais aussi dans le monde pour les communautés frappées par la terreur ou une catastrophe.

Au cours de cette étude 347 patients ont pu être inclus dans le protocole de soins dont 272 dans le bras du blocage de la reconsolidation mnésique versus 75 dans le bras contrôle. Les données recueillies ont permis de décrire les 2 cohortes : le groupe Blocage de la reconsolidation mnésique et le groupe TAU (Treatment as usual). Les variables comprennent les paramètres sociodémographiques, la durée du ESPT, les comorbidités psychiatriques, les troubles prémorbides et les co-prescriptions. Le résultat principal de l'analyse de l'efficacité est basé sur le delta (T3 moins T0) de la gravité des symptômes de l'ESPT à l'aide de l'outil PCL-S. Ainsi le paramètre utilisé pour évaluer l'efficacité concerne la différence du score PCL-S moyenne entre T3 et T0. Le delta de EQ5D-5 L (T3 moins T0) examine l'efficacité du point de vue économique sur la santé.

Les analyses des données descriptives permettent de retrouver un plus grand nombre de victimes de sexe féminin (69,16%) que masculin (30,84%). Une courte majorité des patients était en couple (51%) tandis que 77,24% des personnes de l'échantillon étaient titulaires au moins du Bac ou d'un diplôme supérieur. 67,5% d'entre eux présentaient un emploi. Aucune différence significative socio-démographique n'apparaissait entre le groupe « blocage » et le groupe « TAU ».

L'âge au moment de l'inclusion était de 41,28 ans (+/- 12,91). Si la majorité des patients étaient suivis par un psychiatre ou un psychologue clinicien (71,01%), la proportion de patients suivis étant significativement plus importante dans le groupe « blocage » ($p < 0.01$), l'immense majorité des patients étant suivie pour l'ESPT (94,69%), et cela depuis plus de deux mois (88,98%). Plus de 98% ne présentait pas de contre-indication à la prise de propranolol permettant le blocage, les Tensions artérielles moyennes des deux groupes n'étant pas différente ($P = 0.9$). La majorité des patients suivaient un traitement médicamenteux concomitant (78,96%), 49,28% d'entre eux présentant un problème médical significatif passé ou présent.

Sur le plan diagnostique, 93,78 % présentaient un ESPT soit isolé, soit avec symptômes dissociatifs, soit à expression retardée sans différence significative entre les deux groupes. Les scores d'intensité d'ESPT n'étant pas significativement différents entre les deux groupes.

Publication

Paris MEM : A study protocol for an effectiveness and efficiency trial on the treatment of traumatic stress in France after the 2015-2016 terrorist attacks.
BMC Psychiatry- Manuscript Number: BPSY-D-18-00391R5
Trial registration: Clinical Trials (ClinicalTrials.gov). June 3, 2016. NCT02789982



MINI-AD

1^{ÈRE} PLATEFORME FRANÇAISE DE « MINI-BRAINS » DÉDIÉE À LA MALADIE D'ALZHEIMER

INSTITUT DU CERVEAU ET DE LA MÊLE ÉPINIÈRE (ICM)

Philippe RAVASSARD

CONTEXTE

Aujourd'hui la maladie d'Alzheimer (MA) représente la principale cause de dépendance chez le sujet âgé et un fardeau économique considérable dans nos sociétés industrialisées. De plus, cette maladie ne dispose d'aucun traitement efficace sur le long terme. Les nombreux échecs des essais cliniques concernant des molécules actives pour la MA peuvent s'expliquer en partie par le fait que la transposition chez les patients des approches thérapeutiques issues des modèles précliniques utilisés s'avère particulièrement inefficace. Il est donc indispensable de développer de nouveaux modèles permettant cette transposition.

Il est possible aujourd'hui de générer des organoïdes appelés « mini-brains » à partir de cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) qui permettent de recréer *in vitro* l'environnement cellulaire complexe de régions du cerveau humain et de disposer ainsi de tissus reproduisant les phénotypes de la maladie. Ces organoïdes sont donc à la fois un outil puissant pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et un modèle plus proche de l'humain, idéal pour préparer l'entrée de nouvelles molécules en clinique.

RÉSULTATS

- Nous avons développé et validé un modèle d'organoïdes assemblés (« assemloïdes ») qui récapitulent des éléments essentiels de la complexité du cortex humain en termes de composition neuronale et d'architecture tissulaire. Les conditions de culture ont été optimisées afin d'améliorer la reproductibilité du modèle ainsi que la maturation des organoïdes.
- Nous avons établi un système très efficace de transfert de gène permettant de marquer spécifiquement avec des protéines fluorescentes les neurones corticaux excitateurs et inhibiteurs qui se développent dans les organoïdes. Nous avons également implémenté une stratégie de purification par anticorps des astrocytes, un type cellulaire glial fortement impliqué dans la MA. Ces approches nous permettent ainsi d'établir les profils moléculaires spécifiques de ces types cellulaires (transcriptome et épigénome).

- Afin d'extraire des informations aux niveaux cellulaire et fonctionnel, nous avons aussi développé des outils d'électrophysiologie et d'analyse histologique automatisée.
- Nous avons acquis des lignées iPSCs de 3 patients atteints de formes familiales de la MA (mutations ponctuelles dans les gènes APP et PSEN1, et duplication du gène APP) pour lesquelles nous avons généré des clones isogéniques corrigés par édition génomique Crispr-Cas9. Afin d'étudier une forme sporadique de la MA, nous avons de plus généré des iPSCs portant le principal facteur de risque génétique connu (allèle APOE4) à partir d'une lignée contrôlée.
- La culture à long terme (> 4 mois) des organoïdes de patients permet de reproduire l'accumulation d'amyloïde beta agrégée et l'hyperphosphorylation de Tau, deux phénotypes cellulaires majeurs de la MA. Les analyses moléculaires et fonctionnelles sont aujourd'hui en cours.

PERSPECTIVES

Forts de notre système de culture d'organoïdes et de nos stratégies de purification de neurones et de glies, nous sommes en mesure d'extraire et de comparer les profils complets d'expression des gènes de trois populations cellulaires issues d'individus sains et de patients.

Nous analyserons non seulement les transcrits codants mais aussi les longs ARN non-codants (lncRNA) qui sont de puissants régulateurs contrôlant l'expression génique. De plus nous caractériserons les zones ouvertes de la chromatine dans ces populations.

Ces approches combinées permettront d'identifier des signatures moléculaires spécifiques, associées à des types cellulaires et à la pathologie.

Collectivement nos travaux nous donneront accès à un nouveau modèle utilisable pour le criblage précoce de molécules d'intérêt pharmacologiques et à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques codantes ou non-codantes.

Publication

Galet, B., Cheval, H. and Ravassard P. **Patient-derived midbrain organoids to explore the molecular basis of Parkinson's disease.** *Frontiers Neurol.* 2020. 11:1005. doi: 10.3389/fneur.2020.01005



SHIVA02

TRAITEMENT CIBLÉ SUR LES ALTÉRATIONS GÉNÉTIQUES TUMORALES

INSTITUT CURIE



ONCOLOGIE

Investigateur Principal : **Pr Christophe LE TOURNEAU**, MD, PhD.
 Manager scientifique : **Maud KAMAL**, PhD.
 Department of Drug Development & Innovation (D³i), Institut Curie,
 Paris & Saint-Cloud, France.

CONTEXTE & OBJECTIFS

De nombreuses thérapies ciblées sont aujourd'hui approuvées pour le traitement des cancers solides et hématologiques. Plusieurs études rétrospectives et essais non randomisés de médecine de précision ont démontré l'intérêt des analyses moléculaires, et ce, indépendamment de la localisation tumorale dans le traitement du cancer. SHIVA01 a été le premier essai randomisé de médecine de précision évaluant une stratégie thérapeutique basée sur le profil moléculaire de la tumeur des patients selon un algorithme de traitement prédéfini chez les patients avec un cancer réfractaire et ayant reçu plusieurs lignes de traitements. Les données de l'essai SHIVA01 ont suggéré que cette approche semblait particulièrement pertinente dans le sous-groupe des patients ayant une altération de la voie RAF/MEK.

L'objectif principal de l'essai SHIVA02 est de valider les résultats prometteurs obtenus dans la voie de signalisation RAF/MEK pour les patients traités dans SHIVA01 en introduisant les améliorations suivantes :

- Un nouveau design qui utilise le patient comme son propre contrôle,
- Un algorithme de traitement repensé avec un focus sur la voie de signalisation RAF/MEK,
- des études ancillaires utilisant la cytologie et l'ADN tumoral circulant pour les analyses moléculaires.

RÉSULTATS

Fin mai 2021, 257 patients étaient inclus dans l'essai SHIVA02. 193 patients ont pu être analysés. Une altération moléculaire ciblable selon l'algorithme de traitement de SHIVA02 a été identifiée chez 49 patients. Les analyses comparatives entre la biopsie et la cytologie ont montré une concordance élevée en termes d'altérations moléculaires.

Ces résultats récemment publiés soulignent que chez certains patients pour lesquels il n'est pas possible de faire de biopsie, une cytologie à

l'aiguille fine, moins invasive, est aussi informative quant à l'identification d'altérations ciblables. Un nouveau panel "DragonDx" incluant 570 gènes et permettant l'évaluation de la charge mutationnelle (tumor mutational burden [TMB]), l'instabilité des microsatellites (MSI), ainsi que la signature HRD (homologous recombination deficiency) a été développé fin 2019 et est actuellement déployé.

Ce panel va permettre de commencer, dès septembre 2021, le deuxième objectif ancillaire qui va évaluer la corrélation entre les altérations moléculaires identifiées sur le ctDNA avec celles identifiées sur la tumeur. Nous allons également nous focaliser sur 10 patients ayant reçu une thérapie ciblée afin d'étudier les signatures de méthylation qui peuvent être prédictives de la réponse au traitement.

PERSPECTIVES

SHIVA02 est un essai de médecine de précision qui constitue une source précieuse de données moléculaires prospectives et cliniquement annotées permettant l'exploration de biomarqueurs prédictifs de la réponse aux traitements ciblés. Les analyses sur le ctDNA débiteront avant fin 2021.

Le Dr Pauline du Rusquec, oncologue médical au sein du D3i, démarre en novembre une thèse de sciences dirigée par le Pr Christophe Le Tourneau et le Pr Xavier Paoletti au sein de l'unité INSERM U900 sur l'utilisation des patients comme leurs propres témoins pour juger de l'efficacité des traitements anticancéreux.

D'autre part, plusieurs consortia européens et nationaux s'intéressent à l'essai SHIVA02 dans le cadre de projets de collaborations transnationales.

Publications

1. Morel A, Masliah-Planchon J, Bataillon G, Becette V, Morel C, Antonio S, Girard E, Bièche I, Le Tourneau C, Kamal M. **De Novo ESR1 Hotspot Mutation in a Patient with Endometrial Cancer Treated with an Aromatase Inhibitor**. Aug 2019 JCO Precision Oncology.
2. Dupain C, Masliah-Planchon J, Gu C, Girard E, Gestraud P, Du Rusquec P, Borcoman E, Bello D, Ricci F, Hescot S, Sablin MP, Tresca P, de Moura A, Loirat D, Frelaut M, Vincent-Salomon A, Lecerf C, Callens C, Antonio S, Franck C, Mariani O, Bièche I, Kamal M, Le Tourneau C, Servois V. **Fine-needle aspiration as an alternative to core needle biopsy for tumour molecular profiling in precision oncology: prospective comparative study of next-generation sequencing in cancer patients included in the SHIVA02 trial**. Mol Oncol. 2021 Jan;15(1):104-115.



MEKANOS

ÉVALUATION DE LA RÉSISTANCE MÉCANIQUE DE L'OS TUMORAL

HOSPICES CIVILES DE LYON / INSERM

Pr Cyrille CONFAVREUX

CONTEXTE & OBJECTIFS

La fracture pathologique est une complication majeure des métastases osseuses. Elle est responsable de douleurs sévères, de perte de mobilité (os longs), de compression médullaire et de déformation (vertèbres). A l'impotence fonctionnelle s'associe l'interruption du traitement oncologique et les complications de décubitus. L'évaluation et la prévention du risque fracturaire est un enjeu majeur de la prise en charge et des RCP-OOS (Oncologie Osseuse Secondaire). Le projet MEKANOS vise à modéliser le risque fracturaire d'une lésion osseuse de façon personnalisée à partir du scanner quantitatif (qCT) de routine.

MEKANOS est un projet translationnel qui s'appuie sur les compétences multidisciplinaires du Centre Expert des Métastases Osseuses des Hospices Civils de Lyon (CEMOS) notamment orthopédiques (Dr Chaudier, Pr Barrey), scannographiques (Pr Pialat) et rhumato-cancérologiques (Pr Confavreux), de l'expertise en modèles animaux, en biomécanique et en simulation numérique (analyse en éléments finis-FEA) de l'INSERM U1033 (Dr Follet) et de l'IFSTTAR - Université Gustave Eiffel (Dr Mitton).

RÉSULTATS

Des avancées majeures ont été accomplies dans les différents axes du projet MEKANOS, fondamentales et clinique. Sur le versant fondamental, un modèle murin de métastase osseuse a été développé, permettant de tester *in vivo* la résistance mécanique de l'os tumoral et de développer le modèle numérique. De plus, des tests de résistance mécanique ont été réalisés sur des vertèbres et des fémurs *ex vivo*, avec des lésions induites artificiellement, afin de tester le modèle numérique. Enfin, un axe « intelligence artificielle » est en cours de développement, avec comme objectif la segmentation automatique des métastases osseuses.

Sur le versant clinique, l'étude MEKANOS est désormais ouverte dans 7 centres investigateurs : Hôpital Lyon Sud et Hôpital Edouard Herriot des Hospices Civils de Lyon, Hôpital Cochin, AP-HP, Institut Jean Perrin, Clermont-Ferrand, CHU de St Etienne, CHU d'Angers, CHU de Poitiers.

Au total, 36 patients ont été inclus, et 79 localisations osseuses ont été retenues pour l'étude (40 vertèbres, 15 fémurs et 24 os sains controlatéraux). Les images issues de ces premiers scanners sont en cours d'analyse afin de valider les modalités d'analyse FEA.

Un amendement au protocole nous a permis d'intégrer dans l'étude clinique l'analyse biomécanique du tissu tumoral. Au total, nous avons inclus dans l'étude ancillaire 21 patients supplémentaires, pour lesquels nous avons pu collecter des pièces chirurgicales de cancer du sein (N = 6), cancer du rein (N = 7), cancer de la thyroïde (N = 3) et métastases osseuses (N = 5). Les propriétés biomécaniques des tissus tumoraux sont en cours d'analyse et seront intégrées dans le modèle de simulation numérique.

PERSPECTIVES

L'étude MEKANOS va se poursuivre avec l'ouverture d'autres centres investigateurs. Ceci permettra d'accroître le nombre d'images de vertèbres et d'extrémités supérieures du fémur ostéolytique pour alimenter le modèle d'analyse FEA.

Au laboratoire, les tests biomécaniques sur des blocs vertébraux lombaires *ex vivo* avec défauts se poursuivent, tout comme les premières analyses tissulaires viscoélastiques humaines dans le but de les intégrer à terme dans la simulation numérique.

Le projet MEKANOS fédère les équipes partenaires autour d'une prise en charge personnalisée optimale du risque fracturaire en synergie avec la prise en charge oncologique au service de nos patients.

Publications

- [2021] GARDEGARONT M, ALLARD V, CONFAVREUX C, BERMOND F, MITTON D, FOLLET H. **Variabilities in μ QCT-based FEA of a tumoral bone mice model.** J Biomech, doi: 10.1016/j.jbiomech.2021.110265.
- [2020] DELPUECH B, NICOLLE S, CONFAVREUX CB, BOUAZZA L, CLEZARDIN P, MITTON D, FOLLET H. **Failure prediction of tumoral bone with osteolytic lesion in mice. Developments and Novel Approaches in Biomechanics and Metamaterials.** doi:10.1007/978-3-030-50464-9_2.
- [2020] RIGLET L, CONFAVREUX C, CHAUDIER P, PIALAT J-B, BERMOND F, GARDEGARONT M, FOLLET H, MITTON D. **Ex vivo experiments on femurs to assess metastatic bone strength.** Comput Methods in Biomech Biomed Engin. doi:10.1080/10255842.2020.1815312.



GnoStiC

CANCER ET RÉSISTANCE AUX CHIMIOTHÉRAPIES

CNRS / INSTITUT DE GÉNÉTIQUE HUMAINE (IGH), MONTPELLIER

Philippe PASERO & Angelos CONSTANTINO

CONTEXTE & OBJECTIFS

Les enzymes de réparation de l'ADN jouent un rôle central dans le maintien de l'intégrité du génome et représentent une des principales barrières contre le cancer.

Le projet GnoStiC reconsidère les mécanismes de réparation de l'ADN en caractérisant leur assemblage au sein de structures non membranaires permettant une meilleure coordination de ces processus.

Ce projet est mené par un consortium d'experts en réplication et réparation de l'ADN, biologie des télomères, biologie structurale et inflammation.

RÉSULTATS

Les résultats obtenus depuis 2020 dans le cadre du projet GnoStiC ont permis de caractériser le mécanisme d'autoassemblage de facteurs impliqués dans la signalisation des dommages de l'ADN, sous la forme de condensats biomoléculaires (Frattini 2021).

Ils ont également montré comment les mécanismes de réparation des fourches de réplication contribuent à éviter l'instabilité génétique (Delamarre 2020, Forey 2020, 2021, Pardo 2020, Promonet 2020).

Des membres du consortium ont optimisé une méthode d'analyse de la composition protéique d'un locus unique, ce qui représente un véritable tour de force technologique (Gauchier 2020).

Enfin, dans la continuité des travaux réalisés les années précédentes, le projet GnoStiC a permis d'identifier de nouveaux régulateurs clés de la voie cGAS-STING impliquée dans la réponse inflammatoire (Guerra 2020).

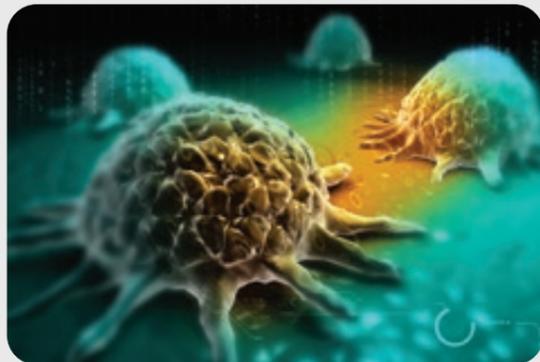
PERSPECTIVES

Les résultats obtenus dans le cadre du projet GnoStiC apportent un éclairage nouveau sur les mécanismes de résistance à la chimiothérapie et d'échappement à la surveillance du système immunitaire via l'auto-assemblage de structures complexes.

A terme, ces travaux devraient ouvrir la voie au développement de traitements plus efficaces contre le cancer, s'appuyant sur ces avancées conceptuelles.

Publications

- Delamarre A, Barthe A, ... Géli V, Pasero P, and Lengronne A, (2020). **MRX increases chromatin accessibility at stalled replication forks to promote nascent DNA resection and cohesin loading.** Mol Cell, 77, 395-410.
- Forey R, Poveda A, Sharma S, ... Lengronne A, Chabes A, Pardo B, and Pasero P, (2020). **Mec1 is activated at the onset of normal S phase by low dNTP pools impeding DNA replication.** Mol Cell, 78, 396-410.
- Forey R, Barthe A, ... Gasser SM, Morillon A, Pasero P, Lengronne A, and Poli J, (2021). **A role for the Mre11-Rad50-Xrs2 complex in gene expression and chromosome organization.** Mol Cell, 81, 183-197.
- Frattini C, Promonet A, Alghoul E, ... Basbous J, and Constantinou A, (2021). **TopBP1 assembles nuclear condensates to switch on ATR signaling.** Mol Cell, 81, 1231-1245.
- Gauchier M, van Mierlo G, Vermeulen M, and Déjardin J, (2020). **Purification and enrichment of specific chromatin loci.** Nat Methods 17, 380-389.
- Guerra J, Valadao AL, Vlachakis D, ... Kossida S, Langevin C, and Laguette N, (2020). **Lysyl-tRNA synthetase produces diadenosine tetraphosphate to curb STING-dependent inflammation.** Science Advances, 6:eaa3333.
- Pardo B, Moriel-Carretero M, Vicat T, Aguilera A, and Pasero P, (2020). **Homologous recombination and Mus81 promote replication completion in response to replication blockage.** EMBO Rep, 21, e49367.
- Promonet A, Padioleau I, Liu Y, ... Chen CL, Lin YL, and Pasero P, (2020). **Topoisomerase 1 prevents replication stress at R-loop-enriched transcription termination sites.** Nat Commun, 11, 3940.



MI-RIOT

CELLULES LYMPHOCYTES T INNÉES ET CANCER

CENTRE D'IMMUNOLOGIE DE MARSEILLE-LUMINY (CIML)

Pr Eric VIVIER

CONTEXTE & OBJECTIFS

Single-cell transcriptomic landscape reveals tumour-specific innate lymphoid cells associated with colorectal cancer progression.

This project was done in collaboration with Dr Bing Su's laboratory in Shanghai Institute of Immunology, Shanghai, China.

Innate lymphoid cells (ILCs) are tissue-resident innate antigen-independent lymphocytes that regulate immunity to pathogens and commensal organisms for tissue homeostasis⁽¹⁾. ILCs are classified into five major groups, natural killer (NK) cells, helper-like ILC1s, ILC2s, ILC3s, and lymphoid tissue-inducer (LTi) cells⁽¹⁾. Given the large amounts and nature of the cytokines they produce, ILC subsets are likely to be involved in cancer immunity but may also contribute to tumor-associated inflammation.

Colorectal cancer (CRC) is the third most prevalent cancer in women and men, and the second most frequent cause of cancer-related deaths worldwide⁽²⁾, despite remarkable improvements in therapeutic strategies. Dysregulated ILC responses have been linked to the development of intestinal cancers.⁽³⁻⁶⁾

RÉSULTATS

We used unsupervised hierarchical clustering to investigate helper-like ILC heterogeneity at steady-state and during CRC in the blood, normal mucosa and gut tumors⁽⁷⁾. Compared to normal mucosae, Helper-like ILCs from CRC patients were found to contain two additional subsets: a CRC tissue-specific ILC1-like TIGIT⁺ subset present in tumors from CRC patients but absent from the blood, and a CRC tissue-specific ILC2 subset, absent from normal mucosae.

The CRC tissue-specific ILC1-like TIGIT⁺ had a transcriptional profile more closely resembling the ILC1 gene signature than that of any other ILCs. Still, they segregated away from tumor ILC1, suggesting that they differed markedly from 'conventional' gut ILC1. Because CRC tissue-specific ILC1-like TIGIT⁺ cells have high levels of PD1 and TIGIT, they may be further unleashed by anti-PD1 and anti-TIGIT immunotherapies.

Several data support a model in which ILC2s infiltrate tumors via an IL-33-dependent pathway⁽⁸⁻¹⁰⁾ and mediate tumor immune surveillance by promoting cytolytic CD8⁺ T-cell responses. IL-33 is overexpressed in colorectal tumors and high levels of IL-33 are frequently observed in low-grade adenocarcinomas and early colorectal tumors⁽¹¹⁾. We analyzed that the survival rate is higher in the IL-33-high group of colon cancer patients than in IL-33-low patients, suggesting that CRC tissue-specific ILC2 might be indicative of a good prognosis in CRC. However, PD-1 expression on TILC2 from the late stage of CRC may be of bad prognosis.⁽¹²⁾

PERSPECTIVES

Finally, we identified SLAMF1, a single-chain type I transmembrane receptor, as the only cell surface marker for which transcript levels were higher in ILCs from tumor and blood of CRC patients.

ILCs expressing SLAMF1 on their surface were also present at higher frequency in tumors and blood from CRC patients than in healthy donors. High levels of SLAMF1 were correlated with better survival of CRC patients.

Our results, therefore, suggested that SLAMF1 might be an anti-tumor biomarker in CRC.

Références & Publications

1. E. Vivier *et al.*, *Cell* **174**, 1054-1066 (2018).
2. F. Bray *et al.*, *CA Cancer J Clin* **68**, 394-424 (2018).
3. P. Carrega *et al.*, *Gut* (2020).
4. A. Fuchs *et al.*, *Immunity* **38**, 769-781 (2013).
5. A. Ikeda *et al.*, *Cancer Immunol Res.* (2020).
6. Y. Simoni *et al.*, *Immunity* **46**, 148-161 (2017).
7. J. Qi *et al.*, *Cell Reports Medicine* **2**, 100353 (2021).
8. M. F. Chevalier *et al.*, *J Clin Invest* **127**, 2916-2929 (2017).
9. J. A. Moral *et al.*, *Nature* **579**, 130-135 (2020).
10. I. Saranchova *et al.*, *Sci Rep* **6**, 30555 (2016).
11. K. D. Mertz *et al.*, *Oncoimmunology* **5**, e1062966 (2016).
12. S. Wang *et al.*, *Cell Res* **30**, 610-622 (2020).



MI-RIOT

CIBLAGE DES MACROPHAGES EXPRIMANT LE CD163 DANS LE CANCER DU PANCRÉAS

CENTRE D'IMMUNOLOGIE DE MARSEILLE-LUMINY (CIML)

Toby LAWRENCE

CONTEXTE & OBJECTIFS

L'accumulation de macrophages associés aux tumeurs (TAM) dans les cancers humains a été fortement liée à la progression maligne et au mauvais pronostic. Dans le cadre de ce projet, nous étudierons le rôle des TAM exprimant le CD163 et explorerons leur potentiel comme cibles thérapeutiques en utilisant des nanoparticules lipidiques ciblées (LNP). Le LNP ciblé par l'anticorps CD163 chargé de cytotoxines sera utilisé pour appauvrir spécifiquement le TAM au cours du développement tumoral chez la souris.

Notre objectif est d'obtenir une preuve de concept pour la déplétion ciblée de la TAM en tant qu'approche thérapeutique dans le traitement du cancer. Nous espérons que cela ouvrira la voie à de nouvelles approches thérapeutiques dans le domaine du cancer humain.

RÉSULTATS & PERSPECTIVES

Rôle immunosuppresseur de la TAM CD163⁺ : Nous avons mis au point une stratégie pour épuiser sélectivement la TAM CD163⁺ en utilisant des nanoparticules lipidiques cytotoxiques ciblées par des anticorps (CD163-LNP). La déplétion sélective de la TAM CD163⁺ a réduit de manière significative la croissance des mélanomes, qui était associée au recrutement et à l'activation des cellules T CD4⁺ et CD8⁺.

Ces expériences ont montré que les TAM CD163⁺ sont spécifiquement associées à la suppression immunitaire dans ce modèle de tumeur.

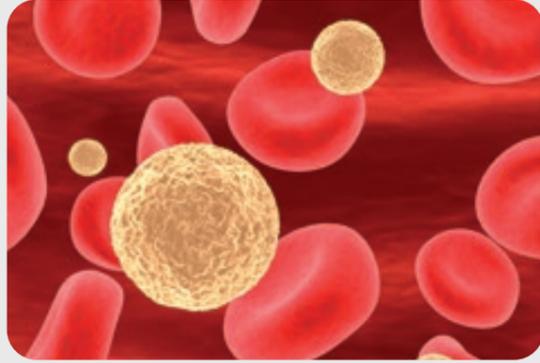
Nous avons maintenant étendu ces études à la génération de souris CD163-iCre, que nous avons croisées avec des souris Csf1r-Isi-DTR pour l'ablation spécifique de la TAM CD163⁺. L'ablation génétique de la TAM CD163⁺ a également induit une régression du mélanome qui a été associée à l'augmentation du recrutement de cellules T CD8 activées. Le phénotypage immunitaire approfondi des mélanomes après déplétion de la TAM CD163⁺ a montré une augmentation significative du recrutement des monocytes inflammatoires. De plus, le blocage du recrutement des monocytes après déplétion de la TAM CD163⁺ a empêché l'accumulation de cellules T CD8 activées et a abrogé ces effets thérapeutiques.

Ces études ont confirmé que la TAM CD163⁺ contribue spécifiquement à la suppression immunitaire dans ces mélanomes, contrairement aux macrophages inflammatoires dérivés de monocytes qui favorisent les réponses immunitaires anti-tumorales.

Les études actuelles explorent les voies de signalisation spécifiques qui régulent les fonctions de ces différentes populations myéloïdes associées aux tumeurs.

Publications

1. Etzerodt A, Moulin M, Doktor TK, Delfini M, Mossadegh-Keller N, Bajenoff M, Sieweke MH, Moestrup SK, Auphan-Anezin N, Lawrence T. **Tissue-resident macrophages in omentum promote metastatic spread of ovarian cancer.** *J Exp Med.* In press.
2. Etzerodt A, Tsalkitzi K, Maniecki M, Damsky W, Delfini M, Baudoin E, Moulin M, Bosenberg M, Graversen JH, Auphan-Anezin N, Moestrup SK, Lawrence T. **Specific targeting of CD163^{hi} TAMs mobilizes inflammatory monocytes and promotes T cell-mediated tumor regression.** *J Exp Med.* 2019 Oct 7;216(10):2394-2411.
3. Goossens P, RodriguezVita J, Etzerodt A, Masse M, Rastoin O, Gouirand V, Ulas T, Papantonopoulou O, Van Eck M, Auphan-Anezin N, Bebiem M, Verthuy C, Vu Manh TP, Turner M, Dalod M, Schultze JL, Lawrence T. **Membrane Cholesterol Efflux Drives Tumor-Associated Macrophage Reprogramming and Tumor Progression.** *Cell Metab.* 2019 Jun 4;29(6):1376-1389.



MI-RIOT

CELLULES LYMPHOCYTES INNÉES & MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE

CENTRE D'IMMUNOLOGIE DE MARSEILLE-LUMINY (CIML)

Dr Frédéric VÉLY, Marseille Immunopôle.
Service d'immunologie, UF Déficiés Immunitaires,
AP-HM Equipe "Innate Lymphoid cells", CIML.

CONTEXTE & OBJECTIFS

Nous sommes des immunologistes spécialisés dans l'immunité innée. Notre équipe étudie en particulier le rôle des cellules innées lymphoïdes (Innate Lymphoid Cells : ILCs) en situations normales et pathologiques.

Trois projets sont menés dans le cadre du programme MSDAVENIR - MI-RIOT :

- Signature transcriptomique des ILCs en situation normale et tumorale
- ILCs et maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)
- NKp46+ ILCs dans le cancer

Face au besoin médical lors de l'épidémie de COVID-19, nous avons réorienté également une partie de nos activités dans la dissection de l'immunité au cours de la maladie.

RÉSULTATS

Nous avons défini chez l'homme à l'échelle de la cellule unique le profil transcriptomique des cellules Natural Killer (NK) dans le sang, la rate et la moëlle osseuse, ainsi que celui des ILCs de l'intestin. Nous avons aussi pu décrire l'impact de 2 maladies cancéreuses, la leucémie myéloïde aiguë et le cancer colo-rectal, sur les cellules NK de la moëlle osseuse et de l'intestin, respectivement.

Nous avons aussi pu montrer qu'au site tumoral, les ILCs comprenaient à la fois des cellules NK et des ILC1s et que celles-ci pouvaient exercer des fonctions différentes, ie anti-tumorales pour les cellules NK et pro-tumorales pour les ILC1s.

Finalement, nous avons montré l'importance de la cascade du complément dans les formes sévères de pneumonies COVID-19.

PERSPECTIVES

Nos résultats permettent d'enrichir notre connaissance des ILCs à travers les ressources transcriptomiques que nous mettons à la disposition de la communauté scientifique et médicale.

Par ailleurs, nos données fondent les bases de développement de traitements innovants dans le cancer et la COVID-19. Des essais cliniques de phase 2 et 3 sont la conséquence directe de nos études publiées dans Cell en 2019 et dans Nature en 2020.

Publications

1. Crinier A. *et al.* **Definition of Natural Killer cell heterogeneity in human and mouse by high-throughput single-cell RNA sequencing.** *Immunity*, 2018, 49: 971-986.
2. André P. *et al.* **Anti-NKG2A mAb is a checkpoint inhibitor that promotes anti-tumor immunity by unleashing both T and NK cells.** *Cell*, 2018, 175: 1731-1743.
3. Gauthier L. *et al.* **Multifunctional natural killer cell engagers targeting NKp46 trigger protective tumor immunity.** *Cell*, 2019, 177, 1701-1713.
4. Carvelli J. *et al.* **Association of COVID-19 inflammation with activation of the C5a-C5aR1 axis.** *Nature*, 2020 Jul 29. doi: 10.1038/s41586-020-2600-6.
5. Crinier A. *et al.* **Single-cell profiling reveals the trajectories of natural killer cell differentiation in the bone marrow and a stress signature induced by acute myeloid leukemia.** *Cellular and Molecular Immunology*, 2021 May;18(5):1290-1304.



MI-RIOT

CD146 SOLUBLE, OUTILS DIAGNOSTICS & CIBLES THÉRAPEUTIQUES

CENTRE DE RECHERCHE EN CARDIOVASCULAIRE ET NUTRITION (C2VN) / INSERM UMR-S 1263, AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ

Marcel BLOT-CHABAUD

CONTEXTE

SOLUBLE CD146: diagnostic tool and therapeutic target in tumors over-expressing cdi46.

CD146 is a membrane glycoprotein neo-expressed on many tumors (melanoma, colon, prostate, breast, pancreas, ...). It is associated with an increased invasion and dissemination and thus constitutes a factor of bad prognosis. We have identified soluble CD146 (sCD146) as a new factor generated by the shedding of the membrane form. Of interest, it is highly secreted by CD146-positive tumors. This factor displays both autocrine effects on cancer cells and paracrine effects on endothelial and immune cells, promoting tumor angiogenesis, growth and dissemination.

Glioblastoma is a highly aggressive and malignant grade IV tumor that originates from astrocytes in the Central Nervous System. Despite the multifaceted therapeutic interventions, including chemo, radio, and immuno-therapies, it remains the most resistive and lethal tumor among primary brain tumors. Currently, Avastin, an anti-VEGF monoclonal antibody, is the most common therapy prescribed for newly diagnosed patients. However, glioma tumor cells have developed manifold mechanisms to counteract the anti-angiogenic effect of this drug.

OBJECTIFS

We thus tested the hypothesis that sCD146 could participate in these escape mechanisms in glioblastoma. In addition, we decided to generate a humanized anti-sCD146 antibody able to block the effects of the molecule.

RÉSULTATS

For the first time, we have demonstrated that sCD146, which plays a major role in resistance to current chemotherapies, is secreted by different Glioblastoma cells, particularly in response to avastin. We have also shown that targeting sCD146 with mucizumab, our novel humanized anti-sCD146 mAb, not only protects from the aforementioned effects but also allows an additive therapeutic effect with Avastin in a mouse model of subcutaneous xenografting of the glioblastoma cells. This could constitute a key breakthrough in Glioblastoma therapy.

Other experiments are currently in progress to confirm the effects of the antibody after orthotopic injection of the cells.

Publications

1. Maeva Dufies, *et al.* **Soluble CD146 is a predictive marker of pejorative evolution and of sunitinib efficacy in clear cell renal cell carcinoma.** *Theranostics*; 2018; 8(9): 2447-58.
2. Anaïs Moyon, *et al.* **Early prediction of revascularization by angiogenesis targeting positron emission tomography.** *Theranostics*; 2018; 8(18):4985-94.
3. Nollet M, *et al.* **A novel anti-CD146 antibody specifically targets cancer cells by internalizing the molecule.** *Oncotarget*. 2017; 8(68):112283-96.
4. Wael Traboulsi, Jimmy Stalin, *et al.* **Therapeutic targeting of soluble CD146/MCAM with the M2J-1 monoclonal antibody prevents metastasis development and procoagulant activity in invasive tumors.** *International Journal of Cancer*; 2020; 147(6):1666-79.
5. Ahmad Joshkon Jimmy Stalin, *et al.* **J Cell Immunology** ; 2020; 2(3): 116-23.

Patents

1. **Methods and kits for predicting the sensitivity of a subject suffering of renal cancer to sunitinib.** M. DUFIES, N. BARDIN, F. DIGNAT-GEORGE, G. PAGES, M. BLOT-CHABAUD. Patent number: 17305972.6-1405.
2. **Radiolabeled soluble CD146, preparation and uses thereof.** B. GUILLET, M. BLOT-CHABAUD, F. DIGNAT-GEORGE, P. GARRIGUE, J. STALIN, A. MOYON. Patent number: 17305198.8-1453.
3. **Human soluble CD146 proteins, preparation and uses thereof.** M. BLOT-CHABAUD, M. NOLLET, R. BACHELIER, N. BARDIN, F. DIGNAT-GEORGE. Patent number: 17306271.2-1410.
4. **Anti-CD146 antibodies and uses thereof.** M. BLOT-CHABAUD, B. GUILLET, M. NOLLET, J. STALIN, N. BARDIN, F. DIGNAT-GEORGE. Patent number: 17306348.8-1403.



MI-RIOT

VOIES DE SIGNALISATION SUPPRESSIVE DE L'IMMUNITÉ ANTI-TUMORALE

CENTRE D'IMMUNOLOGIE DE MARSEILLE-LUMINY / INSERM / CNRS /
CENTRE D'IMMUNOPHÉNOLOGIE / AIX MARSEILLE UNIVERSITÉ

It allowed us to decipher in a time-resolved and quantitative manner the dynamics of the signalosomes that assemble in primary T cells following physiologic TCR engagement.

We also applied the same strategy to several coinhibitors (CD5, PD-1, BTLA, TIM3) and costimulators (CD6, CD28).

As illustrated here we validated the strategy in the case of the LAT adaptor and then showed that in the case of CD6 and CD5, our systems-level study provides the most comprehensive analysis yet on the composition of the CD6 and CD5 signalosomes of primary effector CD4+ T cells. Interestingly, CD6 assembles in effector T cells a multitask signalosome endowed with both opposite regulatory functions.

The molecular foundation provided for CD6 functions provides cues for future translational applications in settings such as those that lead to autoimmune diseases.

Publications

1. He, L., *et al* (2021). **ARHGAP45 controls naive T- and B-cell entry into lymph nodes and T-cell progenitor thymus seeding.** EMBO Rep 22, e52196.
2. Locard-Paulet, *et al* (2020). **LymphoAtlas: a dynamic and integrated phosphoproteomic resource of TCR signalling in primary T cells reveals ITSN2 as a regulator of effector functions.** Mol Syst Biol 16, e9524.
3. Mori, D., *et al* (2021). **The T cell CD6 receptor operates a multitask signalosome with opposite functions in T cell activation.** J Exp Med 218, e20201011.
4. Zhai, Y., *et al* (2021). **Opposing regulatory functions of the TIM3 (HAVCR2) signalosome in primary effector T cells as revealed by quantitative interactomics.** Cell Mol Immunol 18, 1581-1583.

Bernard MALISSEN

CONTEXTE & OBJECTIFS

Quantitative interactomics of the TCR signal-transduction network of primary effector T cells helps design coinhibitory and costimulatory-based immunotherapies.

T cells play a central role in adaptive immunity. Although the T cell antigen receptor (TCR) controls T cell physiology, it does not work in isolation and the signals it triggers are tuned by a multitude of other surface receptors that deliver positive (costimulators) and negative (coinhibitors) information.

Therapeutic antibodies (immune-checkpoint inhibitors) blocking coinhibitors have become standard treatments for metastatic melanoma.

However, we lack a satisfying comprehension of the way T cells integrate inputs from multiple signalling pathways.

RÉSULTATS & PERSPECTIVES

To make sense of the formidable complexity of the signal transduction networks involved in T cell activation, we combined "omic" and gene editing.



ERICAN

REPROGRAMMATION ÉPIGÉNÉTIQUE DE LA PLASTICITÉ CELLULAIRE & DE LA RÉSILIENCE DES CANCERS

INSERM / CRC LYON / IAB GRENoble

Pr Pierre HAINAUT & Pr Patrick MEHLEN

CONTEXTE

La résilience thérapeutique est la conséquence de la capacité des cellules cancéreuses à contourner l'arsenal thérapeutique grâce à leur capacité d'évolution adaptative dans leur microenvironnement. Le projet ERICAN regroupe 15 équipes de recherche et mobilise ses forces sur 2 axes – épigénétique et plasticité cellulaire – pour décrypter les mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine de la résilience thérapeutique. Le programme se décline sur plusieurs pathologies basées sur des modèles précliniques exemplatifs des résistances aux thérapies ciblées et aux immunothérapies.

OBJECTIFS

- Décrypter les mécanismes moléculaires et cellulaires à l'origine de la résilience thérapeutique.
- Identifier les marqueurs de l'écosystème tumoral impliqués dans la résilience.
- Proposer des approches thérapeutiques innovantes pour contrecarrer la résilience.

RÉSULTATS

Le projet se décline en 4 thématiques dont les résultats marquants à 30 mois sont :

Modèles cellulaires et animaux innovants :

- La création d'une plateforme « organoïdes » et la mise au point de modèles cellulaires de résistance, supports d'analyses par une approche holistique (phénotypique et omiques).
- La dérivation de modèles précliniques de résistance aux thérapies ciblées (mélanome) et le développement de modèles de xénogreffes (cancer pulmonaire).

Voies moléculaires et cellulaires de la reprogrammation épigénétique des cellules cancéreuses :

- La découverte d'un facteur impliqué dans la dynamique de la chromatine avec l'identification de son rôle dans la transformation maligne.
- La reprogrammation traductionnelle par ciblage du ribosome au cours du processus de plasticité cellulaire en réponse aux chimiothérapies.
- L'exploration des mécanismes moléculaires de la programmation épigénétique impliqués dans l'échappement thérapeutique dépendant de TP53.

Reprogrammation expérimentale de la plasticité :

- L'identification de régulateurs épigénétiques qui sous-tendent la conversion phénotypique et l'hétérogénéité intra-tumorale dans le cas du mélanome.
- L'étude de la reprogrammation épigénétique de la dynamique chromatinienne.
- Le développement de stratégies expérimentales pour étudier la signalétique spatio-temporelle de la mobilité cellulaire induite par le microenvironnement tumoral.
- L'identification et le ciblage thérapeutiques de mécanismes de résistance au 5-FU médiés par les macrophages.

Intégration des données biologiques des systèmes :

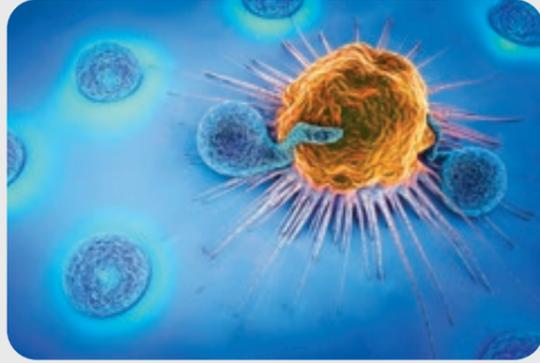
- La construction d'une première version de carte de signalisation croisée impliquée dans les résistances aux traitements par l'intégration des données biomédicales collectées.

PERSPECTIVES

ERICAN poursuit l'étude des mécanismes de reprogrammation qui sous-tendent la conversion phénotypique des cancers vers l'acquisition de la résilience. L'intégration des différents axes, soutenue par la génération de données omiques, permet d'identifier et de proposer de nouvelles cibles pour des interventions à visée thérapeutique.

Publications

Les premières publications sont attendues dans un délai de 12 à 18 mois.



IDeATlon

CANCERS & IMMUNODÉPRESSION

SORBONNE UNIVERSITÉ / FONDATION SORBONNE UNIVERSITÉ / AP-HP / INSERM

Pr Jean-Philippe SPANO, Pr Brigitte AUTRAN
& l'IDeATlon Study Group

CONTEXTE & OBJECTIFS

L'étude IDeATlon est un programme pluridisciplinaire de recherche translationnelle recherchant de nouveaux biomarqueurs immuno-moléculaires dans des tumeurs rares survenant dans un environnement immunodéprimé (infection VIH ou transplantation) ou dans des tissus dépourvus de défenses immunitaires comme le cerveau. Les objectifs en sont d'améliorer la compréhension du contrôle immunitaire de ces tumeurs, de fournir de nouveaux marqueurs diagnostiques et pronostiques d'efficacité thérapeutique, de survie ou de résistance aux traitements, ainsi que de nouvelles cibles moléculaires de stratégies thérapeutiques potentielles et de générer un nouveau modèle prédictif de réponse à l'immunothérapie. Il est prévu d'inclure 200 patients atteints de lymphomes non-hodgkiniens (LNH), de cancers bronchiques non à petites cellules (NSCLC) ou de gliomes. L'étude ouverte se poursuit jusqu'à fin 2022.

RÉSULTATS

Nous avons inclus à ce jour 121 patients dont 53 LNH, 55 gliomes et 13 NSCLC. Pour répondre aux objectifs du projet IDeATlon, nous avons développé des processus d'analyse : i) moléculaire par séquençage tumoral à haut débit de l'exome entier (WES) comparé au génome constitutionnel et de l'ARN (RNAseq) et par séquençage du génome des cellules tumorales circulantes, ii) bio-informatique (Ideation@SiRIC) subdivisé en 3 pipelines adaptés au 3 axes majeurs : caractérisation des biomarqueurs tumoraux, prédiction des néo-antigènes tumoraux et analyse des données d'ADN tumoral circulant ou de cellules tumorales circulantes ; iii) immunologique par étude fonctionnelle de la réactivité des lymphocytes de patients des peptides correspondants aux néo-antigènes tumoraux autologues prédits.

1. L'analyse bio-informatique des données WES (WES-workflow) générant la liste de variants somatiques annotés permet d'identifier les gènes mutés par patient ainsi que le calcul de la charge mutationnelle comparée aux différents cancers décrit dans TCGA et la signature mutationnelle selon Alexandrov par tumeur. Le pipeline intègre également l'analyse des CNV (Copy Number Variation) afin d'identifier des amplifications et pertes de grande taille ainsi que le calcul de la ploïdie et la pureté des tumeurs étudiées permettant l'inférence de la clonalité des variants somatiques.

Ce WES-workflow a permis l'analyse de 83 tumeurs (séquencées à ce jour) et l'identification des marqueurs moléculaires aussi bien les mutations des gènes TP53, MYC, TBL1XR1 et PIM1 (fréquentes dans les LNH) que la co-délétion des bras chromosomiques 1p19q caractéristiques des gliomes de bas grade. L'étude de la TMB (Tumour Mutational Burden) a permis de distinguer dans les LNH une charge mutationnelle plus élevée dans le groupe EBV- comparé au groupe EBV+ et de confirmer ainsi les résultats précédemment décrits. Une étude fine des mutations caractéristiques des tumeurs étudiées est en cours.

2. Le pipeline de prédiction des néo-épitopes ou d'antigènes spécifiques de tumeurs (TSA-workflow) combine l'analyse des mutations somatiques à partir des ADN/ARN et l'expression des allèles mutés et des locus HLA à partir de l'ARN. Il analyse également la clonalité des récepteurs BCR et TCR, permet d'identifier les clones majoritaires des cellules B et T et de prédire les néo-épitopes sur les BCR des LNH. À l'aide du TSA workflow, 319 néo-épitopes pour 9 tumeurs (4 LNH, 4 gliomes et 1 NSCLC) ont été prédits et identifiés ; les peptides correspondants ont été synthétisés et sont en cours d'analyse fonctionnelle. La prédiction des autres néo-épitopes est en cours.

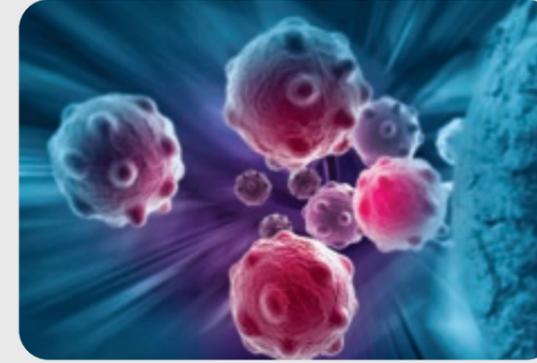
3. Le pipeline d'estimation de la fraction tumorale analyse des données de Whole Genome Sequencing à faible couverture (LC-WGS) et permet l'identification de CNV et l'estimation de la ploïdie et de la fraction tumorale dans le plasma. 84 LC-WGS ont été analysés. Les résultats montrent que 6 échantillons présentent une fraction tumorale supérieure à 10% dont 5 correspondent à des LNH et 1 à un NSCLC et ont donné lieu à une publication.*

PERSPECTIVES

L'avancée du programme IDeATlon a déjà permis le recrutement de plus de la moitié de l'effectif prévu, de développer et valider les méthodologies de séquençage à très haut débit et un pipeline spécifique d'analyse bio-informatique. Les premiers résultats obtenus dans les LNH et les gliomes, validés par des données de la littérature, confirment l'hypothèse d'une charge mutationnelle dépendante de l'EBV et du statut MMRd et permet d'individualiser de nouveaux marqueurs immuno-moléculaires dans ces tumeurs rares survenant dans des environnements immunodéprimés.

Publication

*Bouzidi A, et al. and the IDEATION study group (2021). Front. Cell Dev. Biol. 9:661272.



HEART

TUMEURS RARES ET MÉDECINE PERSONNALISÉE

INSTITUT BERGONIÉ, BORDEAUX

Pr Antoine ITALIANO

CONTEXTE

Les cancers rares appartiennent au groupe des maladies rares, habituellement définies comme des maladies avec une fréquence de moins de 50/100,000.

Même quand ces tumeurs sont définies d'une manière plus conservatrice, en prenant en compte quelques particularités (par exemple en choisissant des cancers avec une incidence autour ou inférieure à 5/100,000/année), les cancers rares représentent environ 20% de tous les cas de néoplasies malignes.

La survie des patients avec des cancers rares est significativement plus mauvaise que celle de patients avec des cancers plus fréquents.

OBJECTIFS

Évaluer la proportion de patients avec une tumeur rare à un stade avancé présentant au moins une altération génomique ciblée, telle que définie dans le protocole de l'étude.

DESIGN DU PROJET

- HEART est une étude multicentrique conçue pour identifier des altérations moléculaires actionnables dans les cancers rares à un stade avancé.
- Sera réalisé dans cette étude un séquençage à haut débit nouvelle génération.

Les Patients inclus dans le projet HEART, chez qui une modification génomique ciblée aura été identifiée, pourront par la suite être inclus dans un essai clinique, évaluant l'intérêt d'une thérapie ciblée.

Les données génétiques et cliniques seront intégrées dans une base de données spécifique permettant de rechercher et d'établir une corrélation entre les données cliniques avec le profil génétique.

RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

Au 31 décembre 2020, 574 patients ont été inclus dans l'étude.

- Une altération génétique actionnable a été identifiée chez 290 patients (50.5%).
- 215 patients (37.5%) ont reçu une thérapie correspondant à cette altération, le plus souvent dans le cadre d'un essai clinique.



THRusT

CANCER COLORECTAL, ÉVOLUTION DE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ CLONALE, TEST SANGUIN

INSERM / IRC MONTPELLIER

Dr Alain THIERRY

CONTEXTE

Le cancer colorectal est une tumeur maligne de la muqueuse du côlon ou du rectum. Entre 60 et 80 % des cancers colorectaux (CCR) se développent à partir d'une tumeur bénigne. Le risque de transformation de la tumeur bénigne en cancer (adénocarcinome) varie en fonction de la taille et de la composition des cellules qui peuvent présenter une grande hétérogénéité spatio-temporelle. Suite à la résection de la tumeur primaire (chirurgie), 30 à 50% des patients récidivent dans les cinq ans. Il est donc crucial de pouvoir détecter précocement et précisément la maladie minimale résiduelle (MMR) pour permettre un suivi efficace du patient et prévenir la dissémination de métastases. Ceci ne peut se faire qu'à condition de caractériser moléculairement la tumeur d'origine, et donc d'évaluer son hétérogénéité clonale afin de pouvoir suivre correctement ses éventuelles résurgences. Cependant, en raison des limites des biopsies tissulaires, il n'existe actuellement aucun moyen efficace d'évaluer l'évolution moléculaire de la maladie globale au cours de la thérapie. Par conséquent, il est nécessaire de pouvoir disposer d'un test sanguin pour améliorer le confort du patient.

En effet, les cellules tumorales libèrent de l'ADN dans la circulation sanguine, qui peut ensuite être analysé à partir d'une simple prise de sang pour surveiller l'apparition au cours du traitement de multiples clones de résistance (1,2). Les « biopsies liquides » et plus particulièrement l'ADN tumoral circulant (ADNtc) pourrait donc permettre de capturer la complexité de l'hétérogénéité tumorale tout en minimisant les risques et les coûts associés aux patients. Ceci suppose de disposer de tests diagnostiques très performants et d'une grande sensibilité et spécificité. Les tests moléculaires IntPlex® mis au point par l'équipe permettront de réaliser ces analyses de suivi longitudinal personnalisé dans le cadre du projet THRusT. En effet, la première validation clinique de l'analyse de l'ADNtc en oncologie a été rapportée par notre équipe et était basée sur la détection par IntPlex® des mutations KRAS et BRAF dans le tissu tumoral apparié et le plasma chez les patients CCR (1). IntPlex® est la première méthode multimarqueur unique à analyser l'ADNtc. Il bénéficie déjà de 8 ans de développement et de tests, et est renforcé par une récente étude médico-économique démontrant sa faisabilité chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique (mCRC) dans un contexte clinique. En plus de la détermination qualitative de la présence de mutations ponctuelles, quatre autres paramètres quantitatifs (détermination de la concentration totale et mutante de l'ADNtc, de la charge de mutation et d'un indice de fragmentation) ont été validés cliniquement (3,4). Ils ont montré une grande valeur pronostique dans une cohorte de patients mCRC, élargissant la portée de l'utilisation de l'ADNtc comme outil de diagnostic (5).

OBJECTIFS

Ce projet, soutenu par l'union européenne (appel à projet ERA-NET TRANSCAN-2), regroupe au niveau européen 5 partenaires : l'IRCM (Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier), le VHIO (Valle de Hebrón Instituto de Oncología, Barcelone), l'IRCCS (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Turin), l'ICM (Institut de Cancérologie de Montpellier) et l'ICO (Institut Català d'Oncologia, Barcelone). Des patients souffrant de CRC au stade III (non métastatique) seront recrutés dans les différents centres cliniques (ICM, IRCC, VHIO, ICO) et suivis sur une période minimale de 3 ans. Après chirurgie et résection de la tumeur primaire, celle-ci sera analysée afin de déterminer les différentes populations clonales qui la composent (par recherche des mutations caractéristiques du CCR et séquençage NGS). Chaque tumeur de chaque patient sera ainsi caractérisée, étiquetée de façon moléculaire. Cette identification tumorale pourra alors être suivie au niveau sanguin par la technique IntPlex®, plus adaptée à une étude longitudinale à partir de prélèvements sanguins. Portant sur près de 450 patients, cette étude permettra d'évaluer la puissance diagnostique, voire pronostique, de la technique IntPlex® dans le cadre de la détection de la MMR, par détection d'une signature moléculaire personnalisée adaptée au patient.

RÉSULTATS

Cette étude longitudinale novatrice donnera un aperçu des changements de mutations somatiques qui conduisent à la progression de la tumeur et à l'évolution de l'hétérogénéité intra- et inter-tumorale. Le suivi de la dynamique temporelle et les variations de fréquence des mutations liées au cancer permettront de concevoir des tests diagnostiques précis pour adapter le traitement ciblé à chaque patient spécifique. Notre approche constituera une preuve de concept sur la possibilité de récupérer des informations quantitatives et qualitatives sur la progression du cancer et l'expansion clonale avec un dosage peu invasif, rapide et rentable qui pourrait être applicable dans les diagnostics standards. Bien que les méthodologies soient déjà cliniquement validées, ce projet est très novateur et stimulant, et permettrait d'ouvrir la voie à la véritable médecine personnalisée pour les patients CCR ainsi que pour les patients ayant d'autres stades ou d'autres cancers.

Publications

1. Thierry *et al.* **Clinical validation of the detection of KRAS and BRAF mutations from circulating tumor DNA.** *Nature Medicine*. 2014 (20).
2. Di Nicolantonio *et al.* **Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer.** *Journal of clinical oncology*. 2008 (26).
3. Moulrière *et al.* **Multi-marker analysis of circulating cell-free DNA toward personalized medicine for colorectal cancer.** *Molecular oncology*. 2014 (8).
4. Moulrière *et al.* **Circulating Cell-Free DNA from Colorectal Cancer Patients May Reveal High KRAS or BRAF Mutation Load.** *Transl Oncol*. 2013 (6).
5. El Messaoudi *et al.* **Circulating DNA as a Strong Multimarker Prognostic Tool for Metastatic Colorectal Cancer Patient Management Care.** *Clin Cancer Res*. 2016 (22).



MiTest

ÉVALUATION D'UN TEST SANGUIN SUR ADN CIRCULANT DE DÉPISTAGE EN ONCOLOGIE

INSERM / IRC MONTPELLIER

Dr Alain THIERRY

CONTEXTE

La progression du cancer à des stades tardifs sans l'apparition de symptômes est l'une des raisons majeures pour lesquelles il figure parmi les principales causes de décès dans le monde. Par conséquent, un diagnostic précoce, avant qu'une personne ne présente des signes de maladie, et lorsque le traitement est plus susceptible d'être efficace, augmenterait les chances de guérison. Cela pourrait aider à réduire la mortalité associée au cancer et augmenter la survie globale des patients. Mais le développement de techniques de dépistage efficaces a été limité pour de nombreuses raisons comme la sensibilité réduite et la spécificité des tests, l'hétérogénéité inter et intra-tumorale, ...

L'ADN circulant (cfDNA) est apparu comme un biomarqueur potentiel, en particulier dans le cancer, et fait l'objet d'études approfondies en recherche translationnelle et clinique. Son analyse présente un fort potentiel dans le diagnostic, la détection de la maladie résiduelle, la surveillance de la récurrence et le contrôle de la réponse thérapeutique ; et ce, uniquement par un prélèvement sanguin non invasif. Plusieurs efforts sont en cours afin d'évaluer le potentiel de ce biomarqueur pour le dépistage précoce du cancer.

OBJECTIFS & RÉSULTATS

Sur la base d'expériences initiales dans des modèles de culture cellulaire, murins et de plasmas humains, le potentiel des paramètres quantitatifs et structuraux du cfDNA ont été indépendamment démontrés. De la sorte, des méthodes spécifiques d'analyse de paramètres liés à la concentration plasmatique, l'origine (nucléaire et mitochondriale), de fractions de taille des fragments des cfDNA ont été sélectionnées. Par la suite, ces variables ont été évaluées dans un grand cohorte rétrospective de 289 individus sains et 983 patients atteints de divers types de cancer.

Après ré-échantillonnage de l'âge, l'évaluation a été effectuée indépendamment, puis les variables ont été combinées à l'aide d'une approche d'intelligence artificielle par machine learning. Ainsi l'implémentation d'un modèle de prédiction d'arbre de décision, pour la détection et la classification des patients sains et cancéreux, montre des résultats sans précédent, notamment pour les stades 0, I et II du cancer colorectal (spécificité 0,89 et sensibilité 0,72). Par conséquent, la preuve de concept d'utilisation de biomarqueurs quantitatifs et structuraux à partir de l'analyse de cfDNA, et la classification avec un apprentissage automatique ont été mises en évidence, et cette approche se révèle une stratégie efficace pour le dépistage du cancer (Tanos *et al.* 2020).

Nous sommes persuadés que ces résultats puissent être améliorés par l'ajout d'autres biomarqueurs comme ceux issus de la fragmentomique (analyse haut débit des fragments de cfDNA par séquençage), de la méthylation ou de la détection d'altérations génétiques. En tous cas, nous sommes convaincus que le dépistage universel des cancers par prélèvement sanguin se réalisera par l'analyse de multiple marqueurs de l'ADN circulant assistée par intelligence artificielle.

Publications

1. Thierry AR. **A Step Closer to Cancer Screening by Blood Test.** *Clin Chem*. 64(10):1420-1422 (2018).
2. Thierry, A. R. *et al.* **Clinical validation of the detection of KRAS and BRAF mutations from circulating tumor DNA.** *Nat. Med*. 20, 430–435 (2014).
3. Thierry, A. R. *et al.* **Clinical utility of circulating DNA analysis for rapid detection of actionable mutations to select metastatic colorectal patients for anti-EGFR treatment.** *Ann. Oncol*. 28, 2149–2159.
4. Thierry, A. R., El Messaoudi, S., Gahan, P. B., Anker, P. & Stroun, M. **Origins, structures, and functions of circulating DNA in oncology.** *Cancer Metastasis Rev*. 35, 347–376 (2016).
5. Tanos R, Tosato G, Otandault A, Al Amir Dache Z, Pique Lasorsa L, Tusch G, El Messaoudi S, Meddeb R, Diab Assaf M, Ychou M, Du Manoir S, Pezet D, Gagnière J, Colombo PE, Jacot W, Assénat E, Dupuy M, Adenis A, Mazard T, Mollevi C, Sayagués JM, Colinge J, Thierry AR. **Machine Learning-Assisted Evaluation of Circulating DNA Quantitative Analysis for Cancer Screening.** *Adv Sci*. 2020 Jul 29;7(18):2000486. doi: 10.1002/advs.202000486. PMID: 32999827; PMCID: PMC7509651.



D-IA-GNOSE

L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE APPLIQUÉE AU DIAGNOSTIC DES CANCERS RARES ET COMPLEXES CHEZ L'HOMME : UNE ÉTUDE DE PREUVE DE CONCEPT

CENTRE LÉON BÉRARD, LYON / OWKIN, PARIS



JY. Blay, F. Galateau-Salle, M. Karanian, F. Tirode, C. Maussion, P. Courtiol, M. Moarii, E. Pronier, A. Romagnoni, B. Gross, N. LeStang, M. Jean-Denis, F. Ducimetière, D. Pissaloux, T. Clozel, G. Wainrib.

CONTEXTE & OBJECTIFS

D-IA-GNOSE is a research project aiming to establish novel AI-based tools.

The diagnosis of rare cancers is challenging, cause of misdiagnosis and inappropriate treatment and reduced survival. The nosological classification of human cancer is based on a combination of histological analysis, immunohistochemistry and the presence of genomic alterations of the cancer cell. Cancer classification has been complexified by the characteristic of the tumor microenvironment important predictors of sensitivity to immune checkpoint treatments. The aims of D-IA-Gnose are: to improve diagnostic accuracy in rare cancer, to decipher complex histologies, to identify new markers predictive of outcome, to optimize prediction of the tumor microenvironment and treatment response in two rare cancer models where the CLB has large expertise: sarcomas and mesotheliomas. Since 2017, a partnership was established between Owkin and the Centre Léon Bérard. The rapid implementation of AI-based tools using H&E, a panel of Antibodies, Sequencing (WES and WTS) is now moving to the clinic for a more accurate classification improving the current standards of clinical practice.

TEAM 1

SGC & GIST: Prediction of prognosis in SGC (complex genomic sarcoma).

The current prognosis tool used in clinical practice to evaluate the risk of metastasis relapses for Soft Tissue Sarcoma patients is a nomogram called Sarculator. It is based on the patient's age, the tumor grade, the tumor size and the histological evaluation. The primary aim is to use Artificial Intelligence on Whole Slide Images (WSI) combined with clinical data to develop a prognosis score that outperforms the Sarculator. Clinically, this tool would be able to improve the indication of chemotherapy. The secondary goal is to assess the benefits of a federated learning setting for training deep learning models in separate centers.

RESULTS

Using deep learning methods on histology, models were built on WSI to predict Overall Survival and Metastasis-Free Survival and in local

settings. They outperform the Sarculator nomogram. A single model is now developing in a federated learning setting to validate its performance in a multicenter approach and strengthen its robustness for future use.

TEAM 2

MESOTHELIOMAS

The first step was to evaluate outcomes indicators using Deep learning on H&E of WSI (Whole Slide Images) from the MESOBANK/MESOPATH published in Nature Medicine in 2019.

RESULTS

Then, to further evaluate the potential of deep learning at the molecular level, we analyzed WTS (Whole Transcriptomic Sequencing) from 198 patients retrieved from Franck Tirode's database. We realized a supervised approach and confirmed the performance of MESONET prediction on this new dataset of WSIs that were similar to pathologists classification (C-index MESONET = 0.60 versus C-index Histomean = 0.62). Then to gain insights into the molecular mechanisms underlying histological heterogeneity, the consensus hierarchical clustering of all tumors using the same RNAseq data were able to individualize 6 clusters instead of the three histological subtypes, based on their molecular signatures epithelioid and sarcomatoid scores with one cluster (CL3 being immune cold). Later we used Microenvironment Cell Population Counter (MCP-counter) to assess the proportion of several immune cell populations in the tumor microenvironment. This analysis demonstrated that tumors from high-risk MESONET patients were significantly associated with lower B cell infiltrations than their low-risk counterparts. As a result, Differentially expressed (DE) genes analyses identify genes overexpressed among CL3-tumors versus non-CL3-tumors for future identification of innovative therapy targets.

Publications

- Blay JY. **Editorial: Customizing sarcoma management and treatment.** *Curr Opin Oncol.* 2019 Jul;31(4):302-303.
- Courtio P, Maussion C, Moarii M, Pronier E, Pilcer S, Sefta M, Manceron P, Toldo S, Zaslavskiy M, Le Stang N, Girard N, Elemento O, Nicholson AG, Blay JY, Galateau-Salle F, Wainrib G, Clozel T. **Deep learning-based classification of mesothelioma improves prediction of patient outcome.** *Nat Med.* 2019 Oct;25(10):1519-1525.
- Galateau Salle F, Le Stang N, Tirode F, *et al.* **Comprehensive Molecular and Pathologic Evaluation of Transitional Mesothelioma.** *JTO* 2020 Jun;15(6):1037-1053.



IMMANENCE

COMPLEXITÉ DU CONTEXTE IMMUNITAIRE DES CANCERS ORL

CENTRE DE RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE DE TOULOUSE & INSTITUT UNIVERSITAIRE DU CANCER DE TOULOUSE - ONCOPOLE

Pr Maha AYYOUB & Pr Jean-Pierre DELORD

CONTEXTE & OBJECTIFS

600 000 patients dans le monde et 19 000 en France sont diagnostiqués chaque année avec un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (cancer ORL). La majorité des patients présentent une maladie localement avancée au diagnostic, et plus de 50% récidiveront dans les 3 ans. Pour ceux qui connaissent une progression dans les 6 mois après traitement par chimiothérapie à base de sels de platine de la maladie primaire ou de la récurrence, la survie médiane ne dépasse pas 6 mois. L'immunothérapie par anticorps anti-PD-1/PD-L1 pour le traitement des cancers ORL réfractaires au platine a montré une prolongation de la survie globale et a conduit à l'inclusion de l'immunothérapie dans la prise en charge de ces cancers. Malgré cette avancée majeure, seule une proportion des patients répond à l'immunothérapie. Dans le but de contribuer à l'appréciation des mécanismes de résistance des cancers ORL à l'immunothérapie, le projet IMMANENCE a le double objectif :

- de comprendre les réseaux complexes d'épuisement lymphocytaire au site tumoral,
- d'analyser la réponse T spécifique de l'ensemble des antigènes tumoraux exprimés par la tumeur et son rôle dans la réponse aux immunothérapies.

RÉSULTATS

Par des approches phénotypiques, fonctionnelles et transcriptomiques, nous avons étudié l'expression des points de contrôle immunitaire (PCI), dont PD-1, dans les lymphocytes T CD8 et CD4 au site tumoral, les mécanismes conduisant à leur expression et de la capacité des lymphocytes PCI+ à répondre *in vitro* aux anticorps bloquants anti-PD-1. Nous avons identifié une population de lymphocytes T CD8 épuisés, spécifiques de la tumeur et répondeurs aux anti-PD-1 *in vitro*. Nous avons montré que la proportion de ces lymphocytes dans les tumeurs ORL était prédictive de la réponse clinique à l'immunothérapie par blocage de l'axe PD-1/PD-L1 (Balança CC *et al.*, *Cancer Immunol Res.* 2020). Au vu de leur cytotoxicité directe vis-à-vis des cellules tumorales, les lymphocytes T CD8 ont été au centre des études sur l'immunité adaptative anti-tumorale. Cependant, nos travaux et ceux d'autres laboratoires montrent que des lymphocytes T CD4 spécifiques des antigènes sont présents à des fréquences élevées au site tumoral suggérant leur implication dans la phase effectrice de la réponse

anti-tumorale. La caractérisation des lymphocytes T CD4 infiltrant les tumeurs nous a permis d'identifier une population de cellules épuisées, partageant une partie du programme d'épuisement de lymphocytes T CD8. *In vitro*, le blocage de PD-1 a amélioré l'activation des lymphocytes T CD4 épuisés conduisant à la maturation des cellules dendritiques et à la prolifération des lymphocytes T CD8 anti-tumoraux. Nos données identifient l'épuisement des lymphocytes T CD4 infiltrant la tumeur comme un acteur de la réponse aux PCI (Balança CC *et al.*, *JCI Insight* 2021).

PERSPECTIVES

Dans la ligne directe des travaux présentés ci-dessus, nous poursuivons :

- la caractérisation des lymphocytes T épuisés spécifiques des antigènes tumoraux dans la circulation en vue de leur utilisation comme marqueurs de la réponse à l'immunothérapie,
- et nous avons développé des modèles murins orthotopiques de cancer ORL afin d'investiguer les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent l'acquisition de l'épuisement par les lymphocytes T anti-tumoraux.

Nous avons également commencé les travaux destinés à répondre aux questions posées dans le 2^{ème} objectif du projet. Pour cela, dans le cadre du protocole MINER (Monitor ImmuNoThERapy, NCT03514368), nous avons constitué, durant les deux premières années du projet, une cohorte prospective de 25 patients porteurs de tumeurs ORL et traités par anti-PD-1/PD-L1 dont nous avons collecté des échantillons tumoraux avant thérapie, des échantillons sanguins longitudinaux ainsi que les données cliniques. Nous avons séquencé les exomes totaux germinaux et tumoraux ainsi que les ARN tumoraux. Des analyses bio-informatiques en cours permettront de déterminer l'ensemble des antigènes exprimés par la tumeur de chaque patient. Nous allons débiter l'analyse personnalisée de la réponse T spécifique de ces antigènes tumoraux afin de comprendre le rôle de la réponse adaptative T préexistante dans la réponse clinique aux immunothérapies.

Publications

- Balança C.-C., *et al.* **Dual Relief of T-lymphocyte Proliferation and Effector Function Underlies Response to PD-1 Blockade in Epithelial Malignancies.** *Cancer Immunology Research.* 2020, 8: 869-882.
- Balança C.-C., *et al.* **PD-1 blockade restores helper activity of tumor-infiltrating, exhausted PD-1hiCD39+ CD4 T cells.** *JCI Insight.* 2021, 6(2):e142513.



GENE-IGH

CONTRÔLE GÉNÉTIQUE ET ÉPIGÉNÉTIQUE DE LA STABILITÉ DU GÉNOME

CNRS / INSTITUT DE GÉNÉTIQUE HUMAINE (IGH) / MONTPELLIER

Dr Marcel MECHALI

CONTEXTE

A chaque division cellulaire, les informations portées par nos chromosomes sont transmises à chaque cellule fille par duplication de notre ADN et de sa mémoire épigénétique (modifications d'histones et de méthylation de l'ADN). Les erreurs dans cette transmission sont une principale cause de cancer et de vieillissement. La transmission de l'information génétique par la recombinaison méiotique est à l'opposé liée à la diversité cellulaire.

OBJECTIFS

A. Transmission de l'information génétique par la réplication de l'ADN (Groupe Méchali)

- **Fonction des motifs G4 aux origines de la réplication** qui démarre à des positions précises de l'ADN. Nous y avons démontré des motifs en G quadruplex et leur activité fonctionnelle.⁽¹⁾
- **Répertoire des origines de réplication dans les cellules normales et cancéreuses.**⁽²⁾ Nous avons identifié une nouvelle classe d'origines fortes et des origines stochastiques, très fortement augmentées dans la transformation cancéreuse. Un arrangement spécifique des origines le long des domaines chromosomiques est décelé, qui est fortement perturbé par l'expression oncogénique. Le rôle des protéines Polycomb dans la réplication a été également étudié en collaboration avec l'équipe de G. Cavalli.
- **Isolement de nouveaux facteurs impliqués dans la réplication de l'ADN** en utilisant des méthodes de criblage couplées à la protéomique, et en isolant de nouvelles protéines impliquées dans l'activité de réplication.

B. PRDM9, une plateforme pour la formation de cassures double-brin de l'ADN lors de la méiose (Groupe De Massy)

- **Le rôle de PRDM9.** Les cellules méiotiques mettent en place un programme de CDBs et réparation de l'ADN, et leur localisation est déterminée par PRDM9. Nous avons identifié un facteur de remodelage de la chromatine, HELLS, essentiel pour que PRDM9 puisse se fixer sur l'ADN. La conversion de la 5-méthylcytosine en 5-hydroxyméthylcytosine régulant de manière épigénétique la recombinaison méiotique a aussi été découverte.⁽³⁾

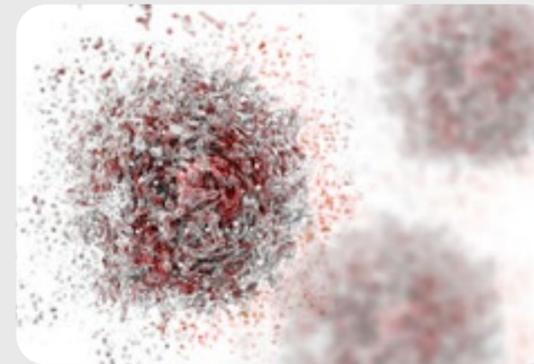
- **Coordination de l'activité de CDBs par l'organisation des chromosomes.** Nous avons déterminé la localisation génomique de deux acteurs de la recombinaison méiotique, MEI4, un composant de l'activité CDBs, et HORMAD1, un composant de la structure chromosomique méiotique. Nos données apportent de nouveaux éléments sur le rôle de PRDM9, la régulation de l'initiation de la recombinaison méiotique et l'organisation 3D du génome.

C. Contrôle épigénétique de la mémoire cellulaire (Groupe Cavalli)

- **Analyse des mécanismes moléculaires** qui régulent l'hérédité épigénétique transgénérationnelle chez la Drosophile (TEI).⁽⁵⁾ Une nouvelle structure 3D chromosomique potentiellement impliquée dans l'hérédité a également été découverte.⁽⁶⁾
- **Identification et caractérisation d'autres cas de TEI au cours du développement.** Un trait héréditaire acquis par un choc de température chez la Drosophile a été démontré, à l'origine probablement des changements génétiques ou épigénétiques.
- **Établissement et investigation d'un cancer induit par des aberrations épigénétiques**⁽⁴⁾ par interférence ARN qui permet le KO transitoire des sous-unités PRC1 du groupe Polycomb (PcG), impliquées dans la mémoire épigénétique. Un KO transitoire suffit à induire une tumorigenèse. Ces tumeurs peuvent être transplantées indéfiniment à plusieurs générations d'hôtes.

Références & Publications

1. Prorok P., *et al.* **Involvement of G-quadruplex regions in mammalian replication origin activity.** *Nat Com.* (2019) 10:3274.
2. Akerman I., *et al.* **A predictable, conserved DNA sequence signature defines Human Core DNA replication origins.** *Nat Com.* (2020) 11:4826.
3. Imai Y.*, Biot M.*, *et al.* **PRDM9 activity depends on HELLS and promotes local 5-hydroxymethylcytosine enrichment.** *eLife* (2020) 9. 10.7554/eLife.57117.
4. Schuettengruber B., *et al.* **Genome Regulation by Polycomb and Trithorax: 70 Years and Counting.** *Cell* (2017) 171, 34-57.
5. Ciabrelli, F. *et al.* **Stable Polycomb-dependent transgenerational inheritance of chromatin states in Drosophila.** *Nat Genet* (2017) 49, 876-86.
6. Szabo Q. *et al.* **Regulation of single-cell genome organization into TADs and chromatin nanodomains.** *Nat Genet* (2020) 11, 1151-57.
7. Jerkovic I., and Cavalli G. **Understanding 3D genome organization by multidisciplinary methods.** *Nat Rev Mol Cell Biol* (2021) 10.1038.
8. Erokhin, M., *et al.* **Clinical Correlations of Polycomb Repressive Complex 2 in Different Tumor Types.** *Cancers* (2021) 13, 3155.
9. Szabo Q., Cavalli G., and Bantignies F. **Higher-Order Chromatin Organization Using 3D DNA Fluorescent In Situ Hybridization.** *Methods Mol Biol* (2021) 2157, 221-37.



IMMUNOME

THE HUMAN CANCER IMMUNOME

INSTITUT GUSTAVE ROUSSY

Aurélien MARABELLE, coordinateur clinique
Laurence ZITVOGEL, coordinatrice scientifique
Mélodie BONVALET, coordinatrice technique

CONTEXTE & OBJECTIFS

The Human Cancer Immunome, atlas immunitaire des tumeurs hépatiques, vésicales, ORL et pulmonaires.

Le projet Human Cancer Immunome a pour vocation de décrire l'infiltrat immunitaire de 4 types de tumeurs solides (foie, vessie, ORL et poumons) afin de mieux comprendre quelles voies immunosuppressives sont impliquées dans l'inhibition de la réponse anti-tumorale et la résistance aux immunothérapies.

Afin d'y parvenir, nous avons mis en place, avec les hôpitaux Franciliens Paul Brousse, Marie Lannelongue, Foch et le service d'anatomopathologie de Gustave Roussy, des collaborations visant à collecter des pièces de tissus tumoral frais issues de résections chirurgicales ou de biopsies. Ces prélèvements sont analysés grâce à diverses technologies, que sont le séquençage ARN et/ou ADN, la cytométrie de flux ou de masse, l'immuno-marquage multiplex sur tissus.

RÉSULTATS & PERSPECTIVES

Depuis le début du projet, plus de 200 spécimens ont été collectés et analysés. Nous avons développé nos recherches à travers 4 axes.

Le premier consiste à décrire l'infiltrat immunitaire des 4 types histologiques à des stades précoces ou localement avancés. Nous avons réalisé par cytométrie de flux une caractérisation élémentaire (lymphocytes T, lymphocytes B, cellules NK, NKT et non-lymphoïdes) mais aussi plus spécifique des lymphocytes T régulateurs (Treg) avec pour objectif d'identifier des marqueurs spécifiques de Treg intra-tumoraux, futures cibles potentielles d'immunothérapies.

Le second axe vise à analyser prospectivement l'infiltrat immunitaire hépatique extra, péri et intratumoral par cytométrie de flux pour mieux comprendre le lien entre la composition de l'infiltrat immunitaire et la physiopathologie du carcinome hépatocellulaire.

De plus, grâce à deux cohortes rétrospectives, nous sommes en train d'étudier par immuno-marquage multiplex ces 3 zones dans des contextes d'invasion micro-vasculaire péri-tumorale ou d'exposition à la radiothérapie stéréotaxique hypo-fractionnée.

Le troisième axe repose sur la caractérisation de l'infiltrat immunitaire des cancers oraux et laryngés par immuno-marquage multiplex. Nous analysons une cohorte de 109 patients pour lesquels nous avons accès à la biopsie pré-chirurgicale, à la pièce de résection et aux ganglions métastatiques appariés. Nous effectuons une analyse semi-quantitative et qualitative des infiltrats immunitaires tumoraux et stromaux afin de déterminer s'il existe un lien entre le pronostic de la maladie et l'intensité et l'homogénéité de l'infiltrat immunitaire.

Le quatrième et dernier axe ambitionne d'identifier les mécanismes de résistance aux immunothérapies grâce à l'analyse d'échantillons prélevés dans le cadre d'essais cliniques à promotion Gustave Roussy.

Ainsi, l'essai MatchR (NCT02517892) nous permet d'étudier les mécanismes de résistances aux anti-PD(L)-1 dans les cancers du poumon avancés (séquençage ARN et ADN), l'essai Hipaniv (NCT048234) ceux à la combinaison anti-PD-1 intraveineux + anti-CTLA-4 intraartériel dans le carcinome hépatocellulaire (cytométrie de flux, séquençage ARN unicellulaire) et l'étude Pandore (NCT03212651) ceux à l'anti-PD-1 néoadjuvant dans le cancer de la vessie (cytométrie de masse, immuno-marquage multiplex).

Une dernière cohorte rétrospective nous offre la possibilité d'étudier les mécanismes de résistances au Bacille de Calmette et Guérin (BCG) intravésical dans les cancers de vessie (séquençage ARN et immuno-marquage multiplex).

L'aboutissement de ces travaux devraient permettre d'étoffer les connaissances sur l'atlas immunitaire des tumeurs et d'améliorer la compréhension de l'impact du microenvironnement immunitaire tumoral sur le pronostic des cancers et la réponse aux immunothérapies.

Publications

1. Dubuisson *et al.*, **EMBO Mol Med**, 2021.
2. Letourneur *et al.*, **Eur J Cancer**, 2020.
3. Rouanne *et al.*, **Cancer Discov**, 2020.
4. Rouanne *et al.*, en révision à **JCI Insight**.
5. Kuksin *et al.*, soumission imminente.



MICCHADO OSTEOSARCOMA

CARACTÉRISATION MOLÉCULAIRE ET IMMUNOLOGIQUE
DES CANCERS PÉDIATRIQUES À HAUT RISQUE, AU DIAGNOSTIC,
PENDANT LE TRAITEMENT ET LE SUIVI

INSTITUT CURIE

Pr Gudrun SCHLEIERMACHER

CONTEXTE

Evaluations biologiques chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte atteint d'un sarcome ostéogène de haut risque.

À ce jour, 80% des enfants, des adolescents et des jeunes adultes diagnostiqués avec une tumeur maligne survivront, mais 20% ne peuvent pas être guéris. Par conséquent, l'amélioration des approches thérapeutiques est d'une importance primordiale.

Le programme nationale MICCHADO vise à réaliser des analyses biologiques chez des patients pédiatriques / adolescents / jeunes adultes diagnostiqués avec des cancers à haut risque afin de mieux comprendre les altérations génétiques et immunologiques moléculaires caractérisant ces tumeurs, leur évolution dans le temps, le rôle de ces découvertes moléculaires dans les tumeurs, la progression et la résistance au traitement, et ainsi, d'améliorer leur précision de diagnostic, et leur gestion thérapeutique par l'identification de biomarqueurs de pronostic et de cibles thérapeutiques potentielles.

L'ostéosarcome, un cancer de point de départ osseux le plus souvent observé chez les adolescents et les jeunes adultes, est un cancer avec un risque élevé de développement de métastases pulmonaires, avec une survie sans maladie à long terme estimée à 20-30% chez les patients présentant des métastases primaires. Seules des connaissances accrues sur la biologie de l'ostéosarcome mèneront à de nouvelles approches thérapeutiques efficaces.

L'étude MICCHADO-OSTEOSARCOMA concerne les patients atteints d'un ostéosarcome de haut risque inclus dans le programme MICCHADO, une étude nationale prospective interventionnelle non thérapeutique.

OBJECTIFS

L'objectif principal de l'étude est d'identifier et caractériser chez des enfants, adolescents et jeunes adultes atteints d'un ostéosarcome de haut risque :

- les altérations moléculaires génétiques d'intérêts et leur évolution pendant le traitement et lors du suivi ainsi qu'en cas de rechute (analyse de l'ADN tumoral circulant),
- les caractéristiques immunologiques significatives, au diagnostic, pendant le traitement et le suivi.

RÉSULTATS & PERSPECTIVES

L'étude se déroule en 4 étapes : inclusion du patient dans l'étude après consentement ; recueil des échantillons ; analyses des échantillons par techniques en biologie moléculaire et immunologie ; analyse des résultats y compris analyse intégrative avec les données cliniques.

Les explorations portent sur les analyses suivantes :

- Analyses en biologie moléculaire-séquençage whole exome tumeur et matériel constitutionnel ; RNAseq) et recherche des altérations génétiques tumeur spécifiques dans les prélèvements itératifs de plasma permettant l'extraction de l'ADN tumoral circulant.
- Analyses en immunologie - caractérisation du microenvironnement tumoral par immunohistochimie et immune profiling de prélèvements sanguins.

Après les autorisations réglementaires depuis avril 2018, l'étude est ouverte dans 30 centres (dont Institut Curie, Gustave Roussy et Centre Léon Bérard), actuellement le programme MICCHADO a recruté 402 patients dont 58 patients atteint d'un ostéosarcome dans l'étude MICCHADO-OSTEOSARCOMA.



PIMIENTO

AMÉLIORATION DU SUIVI DU CANCER
DU POUMON PAR L'IA

FONDATION DE L'INRIA / INRIA BORDEAUX



Olivier SAUT, Directeur de recherche,
INRIA, Institut de Mathématiques de Bordeaux,
CNRS, Université de Bordeaux

CONTEXTE & OBJECTIFS

Le projet Pimiento vise à développer de nouvelles approches mathématiques pour améliorer le suivi et la prise en charge de patients atteints de cancers primitifs du poumon.

Les méthodes utilisées couplent de nouveaux modèles mécanistiques pour le suivi (basés sur des équations aux dérivées partielles) et des modèles dérivés par apprentissage pour identifier des corrélations entre divers marqueurs et l'évolution clinique (rechute, évaluation précoce de la réponse au traitement).

RÉSULTATS

Le déroulement du projet a été fortement perturbé par la crise sanitaire. Le recueil des données ayant pris beaucoup de retard, les développements ont surtout été méthodologiques cette année.

Le pipeline de traitement automatique des données est en place et nous nous sommes concentrés sur deux tâches : la segmentation du parenchyme pulmonaire et des lésions et la classification des patients par approche radiomique.

Segmentation : une approche de réseaux de neurones en cascade a été développée pour la segmentation automatique du parenchyme et des lésions pulmonaires. Les résultats sont très convaincants. L'algorithme a été validé sur des maladies de différents stades (avec des lésions focales ou plus diffuses) et paraît très robuste. Il sera utilisé dans le projet et déployé sur AWS.

Classification : à partir des images brutes et des segmentations, une quantification de l'imagerie radiologique est réalisée par une approche radiomique. Ces caractéristiques sont ensuite corrélées au pronostic thérapeutique par apprentissage automatique. Outre la classification par apprentissage supervisé, différentes méthodes de post-traitement, harmonisation, sélection ont été implémentées. Un algorithme de prédiction de la réponse de stade 4 à l'immunothérapie a été dérivé à l'aide d'une cohorte de l'hôpital Tenon. Ses performances sont très encourageantes et la fin du recueil des données devrait nous confirmer ses qualités.

PERSPECTIVES

Avec un retour à la normale, le projet reprend pleinement sa trajectoire initiale. Deux collaborations sont toujours en cours : avec l'Hôpital Tenon sur les stades 4 par immunothérapie (3-4^{ème} ligne) et avec le centre André Lacassagne sur les stades 1 par radiothérapie stéréotaxique.

Parallèlement nous sommes impliqués dans l'initiative Osiris de standardisation des caractéristiques radiomics ce qui facilitera les études prévues avec le CHU Bordeaux, l'Institut Bergonié et autres membres du consortium.

Publication

Pas de publications sur le projet pour l'instant, les développements méthodologiques sont en cours de finalisation/rédaction pour publication.



RÉPIT

ÉVALUATION DE L'OFFRE DE RÉPIT AUX AIDANTS

FONDATION FRANCE RÉPIT



FORMATIONS & PARCOURS PATIENTS

Henri de ROHAN CHABOT et David PEROL

CONTEXTE & OBJECTIFS

La Fondation France Répit poursuit le programme de recherche sur le répit mis en place avec le soutien du Fonds MSDAVENIR.

La quatrième et dernière année de ce programme de recherche sur le répit a été étendue au 31/12/2022.

RÉSULTATS

Les études Aime 1, Aime 2 et Aime 4 menées entre 2017 et 2020 ont permis de collecter de nombreuses données relatives à la situation, aux impacts et aux besoins des proches aidants de personnes malades, handicapées ou âgées.

Ces résultats sont en cours de formalisation en vue de la publication d'un ouvrage de référence à paraître début 2022.

PERSPECTIVES

A partir des données collectées et des travaux de modélisation réalisés, la Fondation prépare la mise au point d'un outil digital d'évaluation de la situation des aidants et d'orientation vers les dispositifs de soutien adaptés.

L'outil devrait être disponible à la fin du 1^{er} semestre 2022.

Par ailleurs, une étude d'impact du dispositif de répit de la Métropole de Lyon (Équipe mobile et Maison de répit) est en cours de réalisation, à partir d'indicateurs liés à la variation du niveau d'épuisement des proches aidants, de leur qualité de vie et de leur satisfaction à l'égard de leur prise en charge par le dispositif.

Les données seront disponibles et publiées fin 2022.

Publications et Communication Orale

1. Guets, W., Al-Janabi, H. & Perrier, L. **Cost-Utility Analyses of Interventions for Informal Carers: A Systematic and Critical Review.** *Pharmacoeconomics* 38, 341-56 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40273-019-00874-6>.
2. Lefranc A. *et al.* **Présentation orale de l'Observatoire connecté des aidants édition 2017.** 25^{ème} Congrès national de la Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs (SFAP), du 13 au 15 juin 2019 à Paris.
3. Lefranc A. *et al.* **Présentation orale de nos travaux sur l'épuisement de l'aidant.** 16^{ème} congrès mondial de l'European Association for Palliative Care (EAPC), du 23 au 25 mai 2019, à Berlin.
4. Guets W. *et al.* (2019) **Cost-utility analyses of interventions for informal caregivers: a systematic and critical review.** *Ispor Europe* 2019, 2-6 November 2019, Copenhagen, Denmark.



UNIVERSITÉ DES PATIENTS

ET SI ON DIPLÔMAIT LES MALADES ?

SORBONNE UNIVERSITÉ / FONDATION SORBONNE UNIVERSITÉ

Pr Catherine TOURETTE-TURGIS

L'ENGAGEMENT D'UNE VIE AUPRÈS DES MALADES & UNE PROOF OF CARE EN ACTION

Catherine Tourette-Turgis est Professeure qualifiée en Sciences de l'éducation. Elle dirige le Master Éducation Thérapeutique du Patient à Sorbonne-Université, et l'université des patients qu'elle a fondée en 2010. Elle est chercheuse au conservatoire national des arts et métiers à Paris. Ses recherches portent sur les savoirs expérientiels des malades chroniques, les approches capacitaires de la vulnérabilité, les modalités de transformation de l'expérience en expertise, et les dispositifs d'apprentissage inclusifs. Elle est engagée actuellement en oncologie après avoir passé plus de 20 ans dans la lutte contre le sida.

Ce dispositif agile repose sur une équipe de 6 salariés porteurs d'expertises en organisation, pédagogie, communication, développement, soin et santé. Une équipe comprenant des malades salariés engagés dans la cause portée par les valeurs de solidarité et de bienveillance véhiculées par le dispositif innovant.

OBJECTIFS & MÉTHODOLOGIE

Se former à l'Université des Patients - Sorbonne Université, c'est intégrer un dispositif pédagogique innovant qui a atteint le niveau de Proof of Concept : il a démontré sa faisabilité en développant les premiers cursus diplômants, s'appuyant sur des concepts théoriques puissants :

- Les approches capacitaires de la vulnérabilité,
- La transformation de l'expérience en expertise,
- Un nouvel engagement : l'intégration du rétablissement et du post-thérapeutique dans tous les parcours de soin.

RÉSULTATS

Portant dans son ADN des valeurs centrées sur la solidarité et s'inscrivant dans le champ de l'économie sociale et solidaire, l'Université des Patients déploie les activités suivantes :

- Formation et diplômation chaque année de plus de 75 malades à travers plusieurs cursus diplômant d'au minimum 120 heures portant sur la démocratie en santé, la mission patient partenaire en cancérologie et l'éducation thérapeutique.
- Déploiement d'un espace pédagogique générateur de valeurs, de lien social et d'estime de soi.
- Construction d'un plaidoyer institutionnel en faveur de l'inclusion des malades dans les nouveaux métiers de la santé.
- Animation d'un espace de recherche académique sur les méthodologies d'accès à l'expérience vécue des sujets malades et en soin.

L'Université des Patients connaît un enthousiasme grandissant en France et à travers le monde. Il fait partie du french model of care.

Publications

1. Fleury, C., Tourette-Turgis, C. (2018). **Une école française du soin ? Analyse de deux cas d'innovation thérapeutique : l'Université des Patients et la Chaire de Philosophie à l'Hôpital.** Le sujet dans la cité, 1 (7), 183-196.
2. Tourette-Turgis, C., Gligorov, J., Fleury, C., Pelletier, JF. (2018). **Après un cancer, inclure le rétablissement dans le parcours de soin.** Soins, 824, 66-68.
3. Tourette-Turgis, C., Pereira Paulo L. (2018). **Être malade chronique : exercer un métier au service du maintien de soi en vie et transformer son expérience en expertise.** SISYPHUS JOURNAL OF EDUCATION, vol 6 (2) Educação, Saúde e Cuidado [Education, Health and Care | Education, Santé et Soins], pp.25-44.





Immeuble CARRE MICHELET
10-12 Cours Michelet
92800 PUTEAUX

CONTACT@MSDAVENIR.FR

www.msdavenir.fr

  **#MSDAVENIR**



| FONDS DE SOUTIEN À LA RECHERCHE DANS LES SCIENCES DU VIVANT |