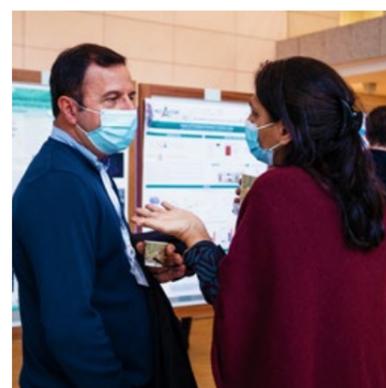
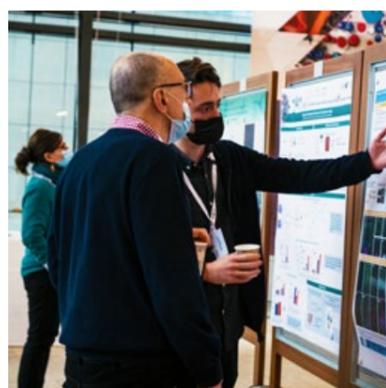
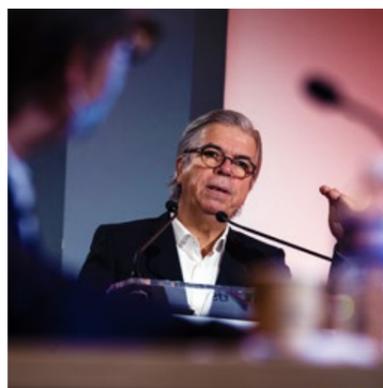


RAPPORT SCIENTIFIQUE

| 2021 | 2022 |



| 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 200 chercheurs et autres professionnels, issus de toute la France, dans la réalisation de 64 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



Il y a 7 ans, nous créons MSDAVENIR avec l'ambition et la conviction forte que la transversalité et la collaboration entre acteurs publics et privés devaient être les deux principes fondateurs pour **faire progresser la connaissance scientifique et médicale, faire émerger les innovations de demain et améliorer la santé des patients.**

Nous concevons notre contribution à l'écosystème de la recherche scientifique en France comme devant passer par un soutien à des projets qui ne pourraient pas être menés sans un appui externe, notamment du fait de leur originalité ou de leur approche risquée.

Notre rôle est d'être un soutien à la recherche, de l'amont à l'aval, de la recherche fondamentale aux conditions de vie des patients et de leur entourage pour favoriser l'innovation, instrument essentiel de réponse aux enjeux de santé publique. Notre engagement participe également au rayonnement de la recherche française dans la compétition internationale.

Le modèle MSDAVENIR a de singulier qu'il a permis de fédérer une communauté scientifique pluridisciplinaire de **plus de 200 chercheurs**, qui porte des projets ambitieux et innovants, dont le but est de faire avancer la science, les connaissances et la compréhension des maladies dans des domaines de santé publique où les besoins sont importants.

En 2021, nous avons souhaité pérenniser cette ambition en portant notre dotation initiale de 75 millions d'euros à **117 millions d'euros d'investissements** pour financer de nouvelles équipes et de nouveaux projets.

Au total, ce sont donc déjà **64 projets** qui ont été ou sont soutenus par le fonds MSDAVENIR, répartis sur l'ensemble du territoire français. Ce sont déjà **18 brevets** issus de ces projets et plus de **420 publications** dans des revues internationales dans quelques **7 domaines thérapeutiques différents**. 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.

Le modèle MSDAVENIR contribue ainsi au programme France 2030 qui place la recherche au cœur de la stratégie qui doit positionner la France en leader de l'innovation de demain dans les secteurs clés de notre économie.

Clarisse Lhoste

Présidente du Conseil
d'administration de MSDAVENIR

INTERVIEW

Docteur Dominique BLAZY

Président du Conseil Scientifique
de MSDAVENIR



ACCÉLÉRER ET DÉCLOISONNER LA RECHERCHE EN FRANCE

+ +
+ +

" Le fonds dédié à la recherche en santé a déjà soutenu 64 projets et s'apprête à investir dans de nombreux projets supplémentaires. "

Quelles sont les missions de MSDAVENIR ?

Notre mission première est de contribuer à stimuler la recherche en France dans des domaines de santé publique où les besoins sont souvent encore non couverts. Créé en 2015, le fonds MSDAVENIR finance et accompagne des projets de recherche innovants, allant de la recherche fondamentale à clinique en passant par les sciences sociales, et menés par des laboratoires, des universités et des instituts de recherche de premier plan. Ses domaines de prédilection sont l'oncologie, les maladies infectieuses mais aussi le métabolisme, le cardiovasculaire, la neurologie – dont la maladie d'Alzheimer – ainsi que les sujets sociétaux, comme la recherche sur le soutien aux aidants avec la Maison de répit située dans la région lyonnaise.

Dans une première phase, nous avons déjà soutenu 60 projets et plus de 170 chercheurs en allouant une première enveloppe de 75 M€. Ainsi, 14 brevets ont été déposés et plus de 280 publications réalisées dans des revues scientifiques internationales de très haut niveau, à l'instar de *Nature* ou *The Lancet*. Une start-up a été créée et d'autres verront le jour prochainement.

2022 sera l'année de nouveaux projets avec une enveloppe de 42 M€. Nous avons déjà reçu plus d'une centaine de propositions !

Quels sont les atouts de ce modèle ?

Notre conviction est que la collaboration public-privé est indispensable en matière de recherche car elle permet une synergie des compétences qui renforce et accélère le processus d'innovation. MSDAVENIR s'applique à apporter un soutien au plus près des besoins des chercheurs, tant dans les choix des projets que dans les garanties apportées aux équipes qui les conduisent.

Par son modèle de gouvernance – qui comprend un conseil d'administration qui s'assure de la bonne allocation de ses fonds et un conseil scientifique qui valide les initiatives soutenues –, sans appel à projets, le modèle MSDAVENIR est plébiscité par les scientifiques. Il encourage l'audace et la prise de risque dans des domaines qui ont le potentiel d'être source d'innovations de rupture et donne une véritable liberté de choix aux chercheurs dans la construction de leur projet.

Par ailleurs, MSDAVENIR offre des garanties essentielles en termes d'indépendance et de prévisibilité. Les chercheurs détiennent la propriété intellectuelle de leurs découvertes et la durée de financement des projets, 5 ans en moyenne, leur permet de se consacrer entièrement à leurs travaux plutôt qu'à la recherche de financements.

Pouvez-vous donner des exemples ?

Ils sont variés. MSDAVENIR soutient notamment le projet p-VISCONTI qui rassemble les équipes pluridisciplinaires du consortium RHIVIERA porté par l'ANRS-MIE, avec des équipes de l'Institut Pasteur et de l'Inserm. Celles-ci travaillent de manière transversale pour comprendre les mécanismes de contrôle de l'infection par le VIH et pour identifier des biomarqueurs prédictifs de la rémission et développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Autre exemple : **MSDAVENIR a apporté son soutien à un projet majeur alliant médecine et intelligence artificielle (IA)**. Porté par le Pr Alexandre Loupy, néphrologue à l'APHP, iTransplant vise à prévenir les risques de rejet de transplantations des organes solides, en s'appuyant sur les expertises d'équipes de l'AP-HP, en partenariat avec l'Inserm et l'université Paris-Diderot. L'outil développé devra permettre, grâce aux données et à l'IA, de déterminer pour chaque patient, de façon personnalisée, le risque de rejet de greffons, d'augmenter la précision des diagnostics au travers de biomarqueurs et, *in fine*, d'améliorer la prise en charge des patients greffés.

Quels fruits recueille MSDAVENIR de ses investissements ?

Notre objectif est de stimuler l'écosystème de recherche français et, surtout, de démontrer qu'en associant les forces de la recherche publique et privée, on va plus loin !

La journée scientifique que nous organisons tous les ans suscite un véritable engouement des équipes de chercheurs, favorise les échanges et renforce ainsi la communauté scientifique MSDAVENIR.

+ +
+ +



I SOMMAIRE I

Rapport Scientifique 2021/2022



| 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
Zoom sur les nouveaux partenariats : Intranziqant, Immuno-Tet, RNACan!	p. 24



| 3 | DOSSIER SCIENTIFIQUE

Les projets MSDAVENIR Dr Dominique BLAZY	p. 34
Synthèse des 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.



117 M€
d'investissement

64
projets
soutenus

Plus de
200
chercheurs
& autres
professionnels

18
dépôts
de brevets

Plus de
420
publications

Fonctionnement de MSDAVENIR



LE CONSEIL D'ADMINISTRATION

définit les orientations stratégiques de MSDAVENIR



Mme Clarisse LHOSTE
Présidente de MSDAVENIR



Mr Pedro COSTA
Trésorier de MSDAVENIR



Dr Golriz PAHLAVAN
Administrateur de MSDAVENIR



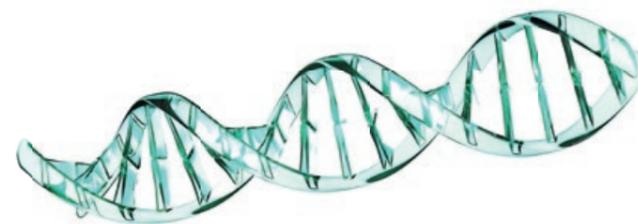
Mme Elise FATOUX
Secrétaire de MSDAVENIR



Mme Aurélie ANDRIEUX-BONNEAU
Administrateur de MSDAVENIR

++
++

++
++



LE CONSEIL SCIENTIFIQUE

étudie les demandes de soutien de projets



Dr Dominique BLAZY
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



Dr Anny TIREL, PhD
Consultante
Ancienne Directrice des partenariats scientifiques chez MSD France



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

++
++

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 :

M. Philippe GUAY (Président du Comité)
Ancien Commissaire aux comptes IN EXTENSO

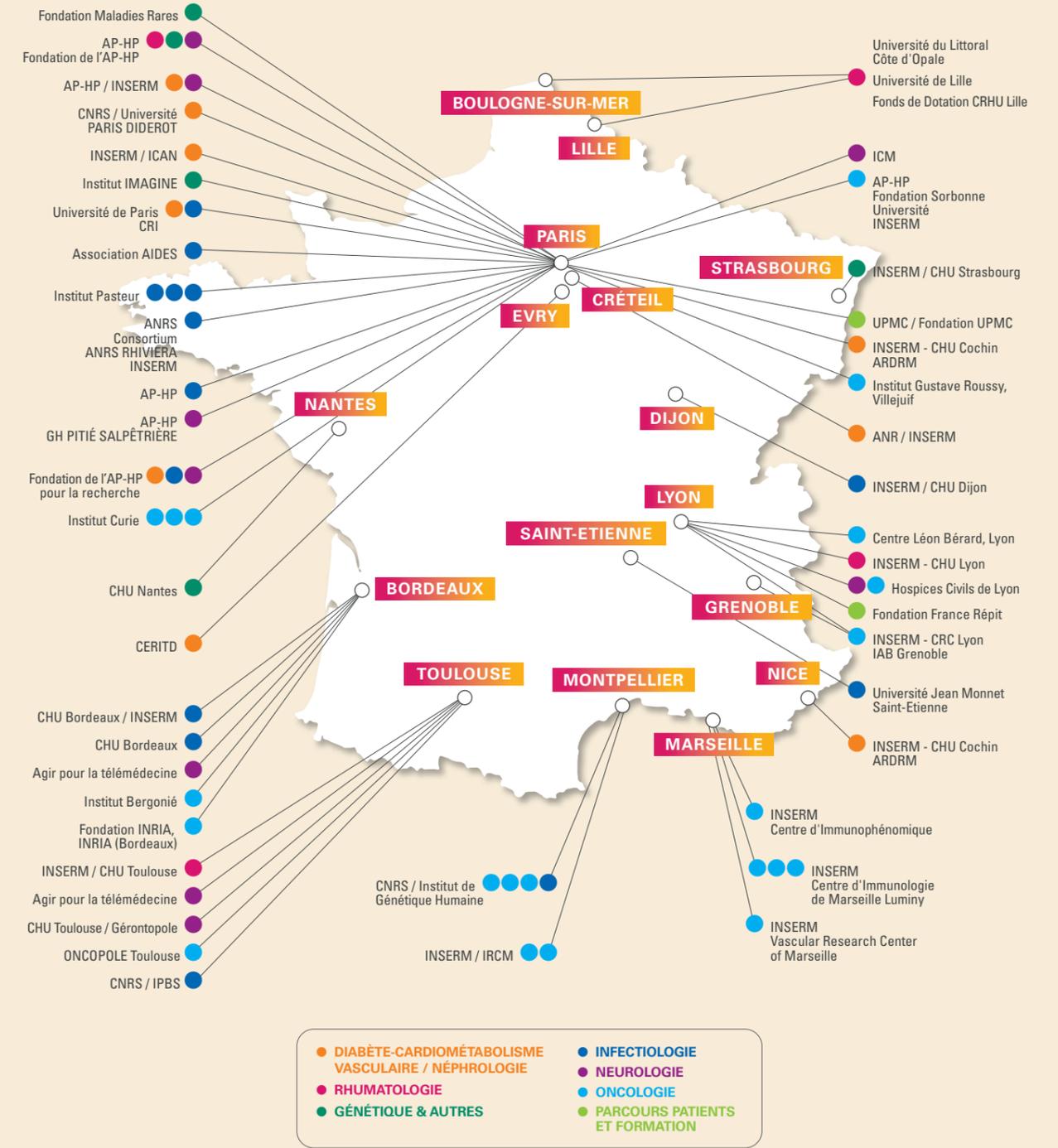
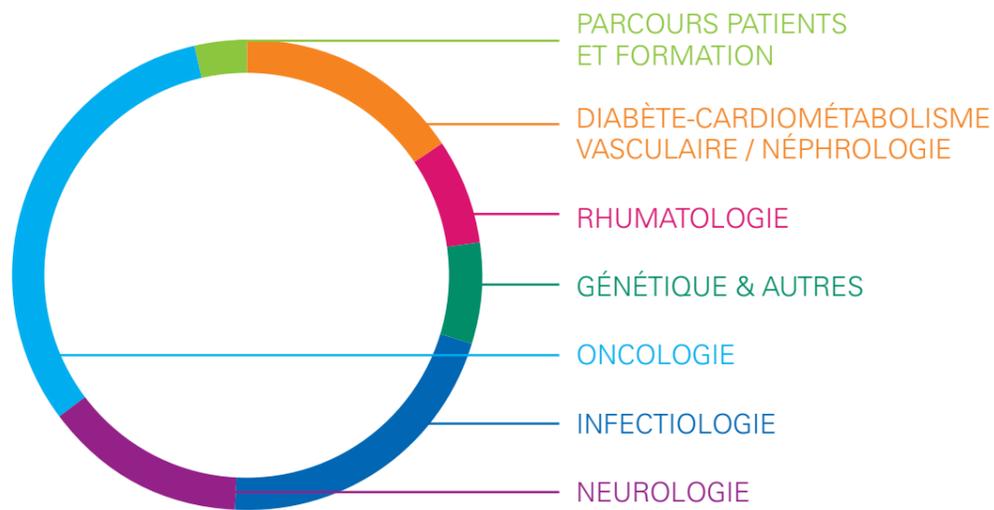
Mme Roseline CHARASSE
Ingénieure patrimoniale au CIC Banque Privé

M. Bernard PAULET
Ancien Commissaire aux comptes KPMG

Projets SOUTENUS

Une initiative d'ampleur nationale

64 projets de collaboration public-privé avec des équipes françaises d'excellence dans le domaine de la recherche.





| 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

"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

25 janvier 2021



MSDAVENIR annonce une nouvelle vague d'investissement

MSDAVENIR porte sa dotation globale à 117 millions d'euros avec une nouvelle vague d'investissements de 42 millions d'euros sur 3 ans. Ces fonds seront consacrés à de nouveaux projets de recherche.

30 novembre 2021



4^{ème} édition de la Journée scientifique

Plus de 60 équipes de recherche scientifique de toute la France, représentant plus de 30 institutions et organismes se sont réunies à l'Institut Pasteur.

7 juin 2022



Intranzigeant

L'Institut Pasteur et MSDAVENIR signent un partenariat pour améliorer les stratégies de contrôle de la propagation des maladies virales à transmission vectorielle comme Zika.

20 septembre 2022



Immuno-Tet

L'institut Curie et MSDAVENIR signent un partenariat afin de faire progresser la science dans le domaine des cancers de mauvais pronostic tels que le cancer du thymus et de mieux comprendre les mécanismes d'auto-immunité.

7 octobre 2022



RNAcan!

L'Institut de Génétique Humaine & MSDAVENIR signent un partenariat pour développer une nouvelle vision du rôle des ARN et mieux prendre en charge, demain, les cancers du sein et du côlon.

Zoom sur la dernière Journée scientifique

MSDAVENIR

Pour cette 4^{ème} édition de la Journée scientifique, l'Institut Pasteur a ouvert les portes de son établissement parisien à la communauté MSDAVENIR.

30 novembre 2021



++
++

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 14 projets ont fait l'objet d'une présentation orale par les chercheurs qui les portent, et les 60 projets soutenus par MSDAVENIR ont été présentés au travers de sessions posters.

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

**INVESTIR DANS LA RECHERCHE :
UN ENJEU D'ANTICIPATION,
DE RELANCE ET DE SOUVERAINETÉ**

Pour répondre à cette question, plusieurs personnalités sont venues apporter leur vision du sujet avec notamment : **Pr. Alexandre LOUPY**, PU-PH, Néphrologue (Département de néphrologie et de transplantation rénale de l'hôpital Necker à Paris, INSERM) ; **Hervé RAOUL**, Directeur adjoint de l'ANRS-MIE ; **Christine CHOMIENNE**, Vice Chair of the EU Cancer Mission ; **Philippe BERTA**, Député du Gard.

Cette nouvelle 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.

« Cette quatrième Journée scientifique est placée sous le signe de l'excellence scientifique mais également sous le signe de la confiance que nous portons dans la recherche française. »

Clarisse Lhoste

Présidente du Conseil d'administration,
MSDAVENIR





++
++

Clarisse LHOSTE

PRÉSIDENTE DE MSDAVENIR,
PRÉSIDENTE DE MSD FRANCE

MSDAVENIR, UNE INITIATIVE UNIQUE AU MONDE QUI BOUSCULE LES FRONTIÈRES DU PUBLIC ET DU PRIVÉ

MSDAVENIR offre une grande liberté aux scientifiques en France, qui leur permet de consacrer toutes leurs forces à ce qui nous anime tous : faire avancer la science par la recherche pour mieux appréhender et comprendre de nombreuses problématiques de santé publique et découvrir, demain, des solutions et des innovations thérapeutiques qui soulageront ou guériront les patients.

UN PARTENARIAT HISTORIQUE AVEC L'INSTITUT PASTEUR

Nous avons financé des projets Pasteur dans différents domaines, mais toujours dans l'excellence qui caractérise l'Institut. **PIBnet**, qui a permis d'aider le séquençage à haut débit des génomes des agents infectieux. **Birdy**, pour l'évaluation de la résistance des bactéries aux antibiotiques dans certains pays, ici le Cambodge. Et en tant que partenaires d'autres structures académiques : **pVisconti**, qui étudie la meilleure stratégie de mise en place de traitement anti-VIH chez les primo-infectés, **ICARE**, dans la recherche sur la spondylarthrite ankylosante.

A travers MSDAVENIR, nous voulons continuer à soutenir la recherche française et contribuer à plus de transversalité, de coopération entre les secteurs public et privé et permettre aux chercheurs d'innover avec beaucoup de liberté.



ZOOM

L'Institut Pasteur et MSDAVENIR signent un partenariat pour améliorer les stratégies de contrôle de la propagation des maladies virales à transmission vectorielle comme Zika

Paris, le 7 juin 2022

L'Institut Pasteur et le fonds de dotation à la recherche en santé MSDAVENIR, du laboratoire pharmaceutique MSD France, ont signé aujourd'hui un partenariat important pour anticiper les réponses à apporter aux futures épidémies virales à transmission vectorielle.

Ce partenariat soutiendra INTRANZIGEANT, premier lauréat de la 2^{ème} vague d'investissements du fonds de dotation MSDAVENIR, porté par les docteurs Louis Lambrechts, responsable de l'unité Interactions virus-insectes et Xavier Montagutelli, responsable du laboratoire Génétique de la souris à l'Institut Pasteur, sur une période de 3 ans.



INTRANZIGEANT, interrompre la transmission du virus, un enjeu clé

Projet multidisciplinaire, **INTRANZIGEANT** vise à identifier les facteurs influençant le cycle de transmission des arbovirus, les virus transmis par les insectes comme le moustique, via un modèle expérimental de transmission du virus Zika.

Utilisant les ressources génétiques de pointe, les installations de biosécurité et l'environnement scientifique de l'Institut Pasteur, ce projet de recherche a pour objectif premier d'améliorer la compréhension des mécanismes de transmission et d'identifier des cibles potentielles pour les stratégies de contrôle de la propagation du virus Zika.

Les maladies émergentes à transmission vectorielle

Elles sont causées par des agents infectieux auparavant inconnus et qui apparaissent dans la population humaine. Très souvent, ces agents infectieux proviennent de réservoirs animaux. Des animaux qui portaient déjà ces pathogènes et qui, à un moment donné, les transmettent à l'homme. L'épidémie se déclenche lorsque le pathogène se transmet de l'homme à l'homme. Parmi ces pathogènes émergents, certains sont transmis par voie respiratoire mais il en existe d'autres qui sont transmis par l'intermédiaire d'un insecte, parfois un arthropode comme une tique ou, plus souvent, un moustique. Pour ces derniers, ils peuvent également transmettre les virus chikungunya, dengue et Zika.

« Traditionnellement, la lutte contre les maladies comme Zika se focalise sur la lutte contre les moustiques, via des insecticides, sur la prévention de l'infection via des vaccins, ou des médicaments pour la guérir. Avec INTRANZIGEANT, nous cherchons à approfondir nos connaissances fondamentales sur un aspect clé, la transmission du virus, son passage du moustique vers l'homme et de l'homme vers le moustique, pour développer, ultérieurement, des méthodes de luttes complémentaires, des modes d'actions permettant d'interrompre le cycle de la transmission. »

Louis Lambrechts

Responsable de l'unité Interactions virus-insectes,
INSTITUT PASTEUR



++
++

Les travaux menés à l'Institut Pasteur ont déjà permis de démontrer des différences entre des populations de moustiques, entre des souches de virus différentes et des différences de sensibilité en fonction du receveur (autrement dit la capacité du virus à se répliquer chez un hôte en fonction de la génétique de ce dernier), indiquant que la génétique est un facteur clé du processus de transmission.

Grâce au soutien apporté par MSDAVENIR, les équipes de Lambrecht et Montagutelli vont disposer de moyens pour tester les différents facteurs génétiques, en fonction des moustiques, des souches de virus et des récepteurs, et quelles sont les combinaisons génétiques, qui favorisent ou défavorisent la transmission du virus Zika.

Zika, un virus emblématique des maladies émergentes à transmission vectorielle

Circulant chez les primates, les singes, le virus Zika est connu depuis 75 ans mais n'était pas problématique pour la santé humaine avant 2007 et son expansion massive et mondiale au cours des années 2015 / 2016. C'est à cette époque que sont apparus des symptômes gravissimes comme la naissance de bébés avec de petites têtes, les microcéphalies, ou des troubles neurologiques comme le syndrome de Guillain-Barré...

De plus, avec INTRANZIGEANT, Louis Lambrechts et Xavier Montagutelli ambitionnent de développer un modèle permettant de s'adapter aux futures pathologies virales à transmission vectorielle. Le travail réalisé sur Zika pourrait servir de modèle pour toute maladie émergente dont l'agent pathogène est transmis par un insecte vecteur.

« L'une des spécificités du virus Zika repose sur la complexité de sa propagation qui implique 3 acteurs : l'hôte (animal ou humain), le moustique et enfin le virus. En conjuguant les expertises de l'unité Interaction virus-insectes et du laboratoire Génétique de la souris et avec l'apport des plateformes technologiques de haut niveau de l'Institut Pasteur, nous mettons en place une dynamique qui permettra de mieux décrypter les interactions entre ces acteurs et donc de mieux comprendre les mécanismes de transmission des virus de ce type. Des virus auxquels nous serons de plus en plus confrontés. »

Xavier Montagutelli

Responsable du laboratoire Génétique de la souris,
INSTITUT PASTEUR

++
++



MSDAVENIR, un engagement fort depuis 2015 en faveur de la recherche

« Je suis heureuse que MSDAVENIR puisse soutenir le projet INTRANZIGEANT à l'Institut Pasteur qui s'intéresse à une priorité de santé publique. Aujourd'hui pour le virus Zika et demain peut-être pour d'autres virus, l'enjeu est de mieux comprendre comment des maladies infectieuses émergentes se transmettent du monde animal à l'humain, dans une perspective de santé globale et pour mieux les prévenir. »

Clarisse Lhoste

Présidente du Conseil d'administration, MSDAVENIR

« L'Institut Pasteur salue l'engagement et le soutien de MSDAVENIR en faveur du projet INTRANZIGEANT. Ambitieux sur le plan de la recherche fondamentale, ce projet a le potentiel de contribuer de façon significative à de nouveaux progrès en matière de santé publique globale. L'Institut Pasteur et MSDAVENIR réaffirment ainsi leur détermination à œuvrer ensemble dans la lutte contre les maladies infectieuses émergentes. »

Professeur Stewart Cole

Directeur général, INSTITUT PASTEUR



ZOOM

L'Institut Curie et MSDAVENIR signent un partenariat pour améliorer le traitement des cancers du thymus

Paris, le 20 septembre 2022

L'Institut Curie, premier centre français de lutte contre le cancer, et le fonds de dotation à la recherche en santé MSDAVENIR, du laboratoire pharmaceutique MSD France, annoncent la signature d'un partenariat dont l'objectif est de développer des stratégies thérapeutiques personnalisées, types immunothérapies ou thérapies ciblées, pour lutter contre les cancers du thymus rares, et aujourd'hui sans solution thérapeutique suffisamment efficace. Le projet « IMMUNO-TET » visera à étudier les caractéristiques moléculaires et immunitaires de ces tumeurs sur une durée de 3 ans.

Les tumeurs malignes du thymus¹, l'organe central du système immunitaire, touchent environ 250 personnes chaque année en France. Dans la plupart des cas, ces cancers prennent naissance dans les cellules épithéliales du thymus : on parle de tumeurs épithéliales thymiques (TETs). Les traitements actuels reposent principalement sur la chirurgie, lorsqu'elle est possible, celle-ci étant associée à la survie la plus prolongée. D'autres stratégies thérapeutiques telles que la chimiothérapie, la radiothérapie ou les traitements antiangiogéniques², ont une efficacité limitée.



« Rares et orphelines, les tumeurs du thymus peuvent se révéler particulièrement agressives et entraînent souvent des récurrences. Il n'existe pas aujourd'hui d'option thérapeutique secondaire lorsque les thérapies initiales échouent, notamment dans le cas de TETs avancées ou métastatiques. Il est donc plus que jamais nécessaire de développer des traitements inédits et personnalisés pour lutter efficacement contre ces cancers, et augmenter la survie et la qualité de vie des patients. »

Pr Nicolas Girard
Oncologue et pneumologue
à la tête de l'Institut du Thorax Curie-Montsouris

Comprendre les tumeurs du thymus pour mieux les soigner

Nommé « IMMUNO-TET », ce projet va bénéficier de l'excellence et de la transversalité uniques qu'offrent le Centre de recherche et l'Ensemble hospitalier de l'Institut Curie en matière de recherche fondamentale, de recherche translationnelle et de recherche clinique. Il s'attachera à caractériser le microenvironnement tumoral des TETs, en identifiant leurs caractéristiques immunitaires et moléculaires, afin de mieux comprendre les mécanismes responsables de la naissance de ces tumeurs. L'exploitation de ces données permettra de définir différents types de TETs³, ce qui constituera une base solide pour le développement de thérapies ciblées et d'immunothérapies. Ces approches pourraient apporter de nouvelles innovations de traitement dans la prise en charge des patients. Une caractéristique clé des TETs est leur tendance à engendrer le développement de réactions autoimmunes. L'étude du microenvironnement immunitaire des TETs permettra d'identifier les patients à haut ou faible risque d'aggravation des troubles auto-immuns et ainsi opter pour les thérapies les plus adaptées.

1. Petite glande située dans la partie supérieure du thorax, entre les poumons et sous le sternum, le thymus a deux fonctions principales : la lutte contre les infections, maladies et autres agents étrangers, à travers la fabrication de lymphocytes T, et le bon fonctionnement du système immunitaire, à travers la production d'hormones notamment.
2. Les traitements antiangiogéniques visent à éradiquer la tumeur en la privant de nutriments et d'oxygène.
3. Il existe plusieurs types de TETs. Leur classification permet de distinguer les thymomes - divisés en cinq sous-types (A, AB, B1, B2 et B3) - et les carcinomes thymiques.

Ce projet contribuera à progresser dans le domaine des cancers de mauvais pronostic dont font partie les cancers rares comme le cancer du thymus, tel que préconisé au sein de la Stratégie décennale de lutte contre les cancers.

L'Institut Curie, expert dans la prise en charge des cancers du thymus

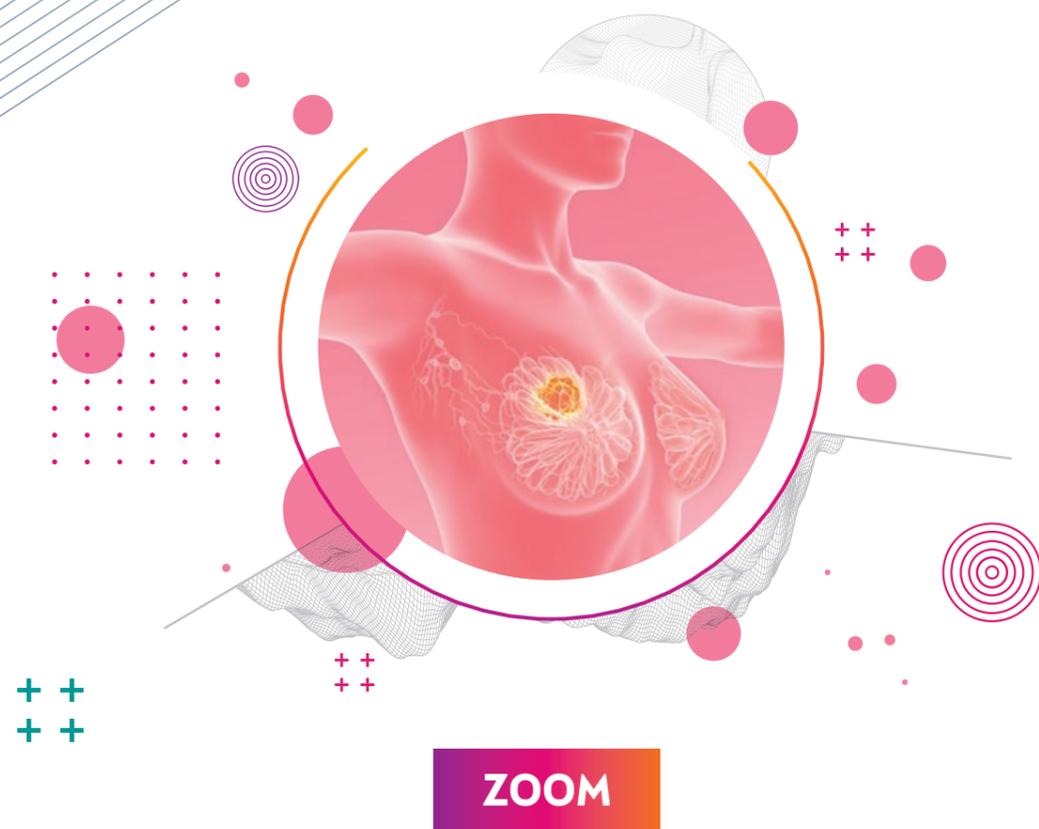
L'Institut Curie dispose d'une expertise unique dans la prise en charge multidisciplinaire des tumeurs du thymus, notamment à travers la création en 2017 d'un centre d'excellence dédié aux patients atteints de tumeurs thoraciques : l'Institut du Thorax Curie-Montsouris, sous la responsabilité du Pr Nicolas Girard. Les équipes de l'Institut Curie collaboreront avec les équipes de l'Institut Mutualiste Montsouris pour recruter des patients et collecter les échantillons.

« Nous nous réjouissons du lancement d'IMMUNO-TET qui offre de nouveaux horizons à la prise en charge des cancers du thymus, synonymes de nouveaux espoirs pour les patients. Avec IMMUNO-TET, nos équipes de chercheurs et nos équipes médicales vont mobiliser tous les moyens et expertises nécessaires pour développer de nouvelles solutions thérapeutiques, plus innovantes et plus performantes. Ce projet d'envergure n'aurait pas pu voir le jour sans le soutien de MSDAVENIR dont nous partageons l'engagement à accélérer la conception des traitements de demain, »

Pr Steven Le Guill
Directeur de l'Ensemble hospitalier de l'Institut Curie
Pr Alain Puisieux
Directeur du Centre de recherche de l'Institut Curie

« Nous sommes heureuses que le fonds de dotation MSDAVENIR puisse soutenir le projet IMMUNO-TET qui a pour ambition de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour mieux lutter contre les cancers du thymus. Grâce à sa qualité et son approche pluridisciplinaire, ce programme de recherche illustre parfaitement l'ambition de notre fonds, qui est de soutenir les équipes de recherche les plus innovantes en France. »

Clarisse Lhoste
Présidente du Conseil d'administration de MSDAVENIR
Dr Gobriz Pahlavan
Membre du Conseil d'administration de MSDAVENIR



L'Institut de Génétique Humaine & MSDAVENIR : un partenariat pour développer une nouvelle vision du rôle des ARN et mieux prendre en charge, demain, les cancers du sein et du côlon



Montpellier, le 7 octobre 2022

Après les succès des projets HIDE INFLAMME & Seq, GnoStiC et GENE-IGH, MSDAVENIR et le CNRS renouvellent leur partenariat pour soutenir une nouvelle initiative de l'Institut de Génétique Humaine. Le projet « RNAcan! » a pour objectif d'éclairer le rôle émergent de l'ARN dans l'assemblage de compartiments cellulaires et d'aborder de nouveaux usages de l'ARN dans le traitement des cancers.



L'ARN, un matériau biologique qui nourrit de nombreux espoirs pour la médecine

Depuis la découverte de l'ARN messager au début des années 1960, les progrès de la recherche ont sans cesse permis de mieux comprendre le rôle et le fonctionnement de l'ARN. La mise en œuvre récente des vaccins à ARN contre le coronavirus a également démontré de manière spectaculaire l'incroyable potentiel thérapeutique de ces derniers.

« L'ARN est l'une des découvertes les plus importantes des dernières décennies et certainement des décennies à venir. Elle a changé notre vision de l'origine de la vie et nous a permis de lutter contre la covid-19. Le projet RNAcan! est né directement de ces deux facteurs : l'amélioration de nos connaissances fondamentales et les possibles réponses applicatives en oncologie. Il est également directement lié à notre passion de chercheur pour l'ARN. » indiquent les porteurs du projet.

Martine Simonelq & Edouard Bertrand

RNAcan! Déchiffrer le rôle des ARN d'échafaudage en cancérologie

L'acide ribonucléique ou ARN est une molécule permettant de transmettre l'information codée dans notre génome pour permettre la synthèse des protéines nécessaires au fonctionnement de nos cellules. Une classe particulière d'ARN, dits d'échafaudage, jouent également un rôle important dans l'organisation et le fonctionnement de nos cellules, mais ce rôle structural reste mal connu. Le projet RNAcan! s'attaque à cette question complexe en s'appuyant sur un ensemble inédit de technologies innovantes en imagerie et génomique et sur l'expertise combinée de cinq équipes de recherche issues de l'Institut de Génétique Humaine et spécialisées dans la biologie et la régulation de l'ARN.

« Le projet RNAcan! est pour nous stratégique. En comprenant les principes fonctionnels généraux de la compartimentation pilotée par l'ARN, nous pourrions démontrer comment la compartimentation cellulaire aberrante induite par l'ARN peut conduire au cancer. »

Martine Simonelq

Directrice de Recherche CNRS et responsable de l'équipe Régulation des ARNm et développement, à l'Institut de Génétique Humaine

RNAcan! en pratique

Les derniers travaux conduits par les équipes réunies autour de ce projet ont révélé la formation de nouveaux condensats biomoléculaires dans trois processus cellulaires clés, que sont la réparation de l'ADN, l'épissage et la traduction.

RNAcan! vise ainsi à élucider le rôle de l'ARN dans l'assemblage de ces compartiments cellulaires et à déchiffrer comment des défauts dans cette compartimentation favorisent la tumorigénèse.

Grâce à une collaboration étroite avec le SIRIC Montpellier Cancer, qui regroupe des chercheurs et des cliniciens en cancérologie, le consortium abordera comment les ARN d'échafaudage contribuent à la chimiorésistance dans le cancer du côlon, ainsi qu'à la dissémination cellulaire et à la formation de métastases dans le cancer du sein.

Ainsi, le projet devrait apporter une vision nouvelle du rôle des ARN dans la pathophysiologie du cancer, et à terme contribuer au développement de futures stratégies thérapeutiques basées sur les ARN d'échafaudage pour combattre le cancer.

« Il s'agit bien d'un projet fondamental dans tous les sens du terme. Fondamental car les connaissances que nous cherchons à acquérir sont essentielles à la compréhension de l'ARN. Fondamental car nous espérons ouvrir de nouvelles voies de traitement des cancers du côlon et du sein. »

Edouard Bertrand

Directeur de Recherche CNRS et responsable de l'équipe Biologie cellulaire de l'ARN, à l'Institut de Génétique Humaine.

MSDAVENIR, un engagement fort avec l'IGH

« Je suis heureuse du soutien que MSDAVENIR apporte au projet RNAcan! Les ARN sont plus que jamais porteurs de larges espoirs scientifiques face aux défis majeurs que représentent les cancers. De plus, ce nouveau partenariat renforce les liens entre MSDAVENIR et l'IGH et plus largement avec le CNRS un acteur majeur de la recherche française et une référence. »

Clarisse Lhoste

Présidente du Conseil d'administration de MSDAVENIR



| 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 **64 projets** de recherche en France au sein de MSDAVENIR et **plus de 200 chercheurs**, qui soutiennent ces projets, sont rémunérés grâce à MSDAVENIR.

18 brevets ont pu être enregistrés et **plus de 420 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 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 dans les rhumatismes inflammatoires
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
- 58 BIO 3DHE**
Cœur / Œsophage
Fondation de l'AP-HP - Hôpital Saint-Louis

Infectiologie

- 60 p-VISCONTI**
Rémission Infection VIH
ANRS - Consortium ANRS RHIVIERA - INSERM
- 61 VIR-OH**
Pertinence d'un prélèvement viral positif en réanimation
AP-HP - Institut PAOLI CALMETTES
- 62 BIRDY**
Étude de cohorte pédiatrique au Cambodge
Institut Pasteur
- 63 PIBnet**
Création d'une biobanque internationale
Institut Pasteur
- 64 FIGHT-TB**
Vers des stratégies non conventionnelles pour le traitement de la tuberculose
IPBS - CNRS
- 65 MITOPHAGIE**
Impact de la ventilation mécanique sur les pneumopathies aiguës
INSERM - CHU Dijon
- 66 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 d'organoïdes de cerveau 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 lymphoïdes innées et cancer
CIML - Marseille - INSERM
Macrophages, CD163 et cellules pancréatiques
CIML - Marseille - INSERM
Association de l'inflammation liée à la COVID-19 avec l'activation de l'axe C5a-C5aR1
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



102 PIMIENTO

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

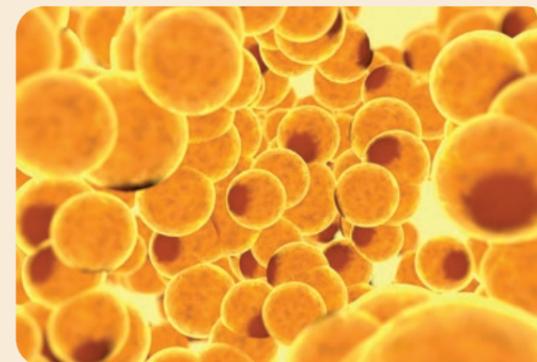
Formations et Parcours patients

104 REPIT

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

105 UNIVERSITÉ DES PATIENTS

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



CARMMA

ÉTUDE DU VIEILLISSEMENT DU TISSU ADIPEUX

ANR / INSERM
SOUTENU DE 2015 À 2021



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 son démarrage (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
SOUTENU DEPUIS 2018

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. 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 plasmatique 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

Implication de la détection des sucres par la voie de signalisation du goût sucré, dans l'obésité et le DT2.

Nous avons montré que la signature transcriptomique des CEE, obtenue après tri des CEE humaines discrimine les sujets obèses selon leur statut diabétique. (Osinski, 2021)

L'analyse transcriptomique montre que le gène GNAT3 est le plus sous exprimé entre les sujets obèses diabétiques et les sujets obèses. Il code une sous-unité de la gustducine, une protéine G impliquée dans la détection du goût sucré conduisant à la sécrétion de GLP-1 en réponse aux sucres. (Le Gléau, 2021)

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 avons montré 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 avons montré une sur-expression de Gnat3 dans l'anse alimentaire et une restauration de la sécrétion de GLP-1 en réponse au glucose. (Le Gléau, 2021).

PERSPECTIVES

Les maladies métaboliques sont associées à une dysbiose du microbiote intestinal (diversité et fonctionnalité). Notre hypothèse est que des changements du microbiote intestinal pourraient contribuer à des modifications de la signalisation entéroendocrine du goût sucré notamment au travers de métabolites d'origine bactérienne, impactant ainsi la sécrétion des hormones incrétines, GLP-1 et GIP.

L'objectif de ce projet est de déterminer si des métabolites bactériens, bénéfiques comme les acides gras à chaîne courte (AGCC) ou bien délétères comme l'imidazole propionate (ImP), peuvent affecter la voie de signalisation du goût sucré dans la cellule entéroendocrine et ainsi la sécrétion des hormones.

Collaborateurs : P. Serradas, L. Le Gléau, C. Osinski, C. Rouault, H. Soula, L. Genser, C. Amouyal, F. Andreelli, C. Poitou, D. Moret.

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 Gléau *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.
- Osinski *et al.* **Enteroendocrine system and gut barrier in metabolic disorders.** Int J Mol Sci, Special Issue "Regulation and Physiopathology of Gut Barrier", 2022, 23, 3732, Review.
- Grosfeld *et al.* **Transport et détection des glucides dans l'intestin et diabète de type 2.** Diabète & Obésité, 2022, 17(54).



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
SOUTENU DE 2016 À 2020

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
SOUTENU DEPUIS 2017



DESCENDANCE

DIAGNOSTIC PRÉDICTIF DU DIABÈTE

CENTRE D'ÉTUDES ET DE RECHERCHES POUR L'INTENSIFICATION
DU TRAITEMENT DU DIABÈTE (CERITD)
SOUTENU DE 2017 À 2022

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, 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 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 fonctionnellement avec HNF1B nous avons mis 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 ont été établies et les résultats du criblage sont en cours d'analyse.

2. Caractériser les modifications épigénétiques qui intègrent l'effet du stress environnemental sur les réseaux moléculaires qui conduisent à la progression de la MRC.

A ce jour, nous avons mis au point toutes les conditions expérimentales nécessaires pour obtenir des cellules rénales de façon non-invasive, cet à dire à partir d'urine du patient. Nous avons pu établir que les cellules proviennent de tous les segments du néphron et qui maintiennent une 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, le biosenseur susceptible de prédire l'effet délétère du TGF- α , un ligand de l'EGFR, a été développé. Il s'agit d'un vecteur capable de monitorer le clivage et la translocation nucléaire de CD44, l'évènement moléculaire clé en aval du TGF- α . 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. De même, des résultats encore préliminaires indiquent que ce composé est également efficace dans la maladie d'Alport, la case génétique la plus fréquente de maladie rénale chronique. 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 des classes 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 à la fois in vitro, dans des cultures de cellules issues de patients, ainsi que dans des cultures organotypiques et, in vivo, dans un modèle expérimental d'haploinsuffisance de Hnf1b.

En conclusion, nous anticipons que ce projet conduira au développement 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



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.

L'incidence du diabète de type 2 (DT2) est en augmentation dans le monde. La Fédération internationale du diabète estime que 463 millions d'adultes (20-79 ans) étaient atteints de diabète dans le monde en 2019 dont 90% de DT2. Ce chiffre était de 537 millions en 2021, et devrait atteindre 700 millions d'ici 2045 (IDF Diabetes Atlas 10th édition). En 2019, en France, près de 4 millions de personnes étaient identifiées comme atteintes de diabète par l'assurance maladie. Selon Santé publique France, la prévalence du diabète sous thérapie médicamenteuse était estimée à 5,3% de la population en 2020, soit 3,5 millions de personnes concernées. Le nombre de personnes atteintes de diabète progresse rapidement non seulement du fait des facteurs environnementaux mais aussi du vieillissement de la population et de l'augmentation de l'espérance de vie des sujets atteints de diabète. Face à un problème d'une telle ampleur en termes de nombre d'individus concernés et du coût que cela implique pour la société, la prévention semble la seule réponse adaptée. L'augmentation rapide de la prévalence du diabète, témoigne toutefois de la faible efficacité des recommandations médicales et des campagnes d'information générale, non ciblées.

L'objectif de l'étude principale Descendance est l'élaboration d'une équation de risque permettant de quantifier pour un sujet donné, issu d'une famille de diabétiques, son risque propre de développer dans le futur un diabète de type 2. Cette probabilité doit pouvoir être estimée à un âge jeune, lorsque le sujet est encore en parfaite santé et ne présente aucun des signes cliniques annonciateurs de la maladie c'est à dire surpoids, HTA, anomalies biologiques minimales de la glycémie ou du bilan lipidique. Le jeune âge des sujets au moment de cette prédiction va rendre inopérants les scores de risque clinico-biologiques classiques, mais permettra de mettre en place une stratégie de prévention à un stade très précoce chez sujet encore indemne, et donc avec les meilleures chances de succès durable. Cette équation de risque agrègera pour sa construction, tous les paramètres prédictifs du diabète de type 2 : des données génétiques et de caractéristiques rétrospectives familiales, environnementales, (activité, silhouette, score alimentaire...).

OBJECTIFS

Le programme Descendance prévoyait le recrutement de 300 familles sur au moins 2 générations, chacune des générations (G1 parents, G2 enfants) comprenant au moins un membre DT2 et un membre non DT2 de 25 ans minimum. Un suivi de cohorte est ensuite envisagé, avec plusieurs objectifs :

- 1) S'assurer au fil du temps, du statut des sujets de deuxième génération initialement classés « non diabétiques », et éventuellement les reclasser si nécessaire. Ceci permettra au fil du temps d'affiner la précision de l'équation de risque.
- 2) Recueil de données complémentaires comme les antécédents et traitements anti-diabétiques.
- 3) Répondre à de nouvelles questions en fonction de l'évolution des techniques et des connaissances.
- 4) Envisager la mise en place d'une stratégie de prévention chez les sujets indemnes de troisième génération, en fonction de leur score de risque préalablement défini par l'utilisation du dispositif mis au point.

RÉSULTATS

Le recrutement entre 2011 et 2020 effectué dans le cadre du programme Descendance, a permis l'inclusion de 286 familles, avec un total de 837 participants explorés (57.1 ± 13 ans, 57,1% femmes, IMC 29.4 ± 6.4 kg/m², HbA1c 6.5%, 133 fumeurs actifs). Parmi les participants, 400 sujets s'étaient déclarés indemnes de DT2. L'absence de dysglycémie a été vérifiée par un test de charge (HGPO) et une mesure d'HbA1c (critères OMS). Les données obtenues avaient toutefois permis d'identifier dans cette population, 25 sujets atteints de DT2 avéré (c'est-à-dire GAJ était ≥ 126 mg/dl ou/et HGPO sur 2h était ≥ 200 mg/dl). De plus, 70 sujets avaient une hyperglycémie modérée à jeun, 38 sujets présentaient une intolérance au glucose et l'HbA1c de 149 sujets à risque (HbA1c entre 5.7 et 6.4%).

CONCLUSION

Le diabète type 2 apparaît généralement après 40 ans, sa fréquence augmente avec l'âge. L'incidence du DT2 augmente avec l'âge, et elle est diagnostiquée à un âge moyen proche de 65 ans. L'incidence est maximale entre 75 et 79 ans. Dans la cohorte Descendance, il est apparu que les frères et sœurs considérés « sains » de nos patients DT2 et ayant également un parent DT2 présentent des anomalies glycémiques dans plus d'1/4 des cas. Cela suggère de nous investir dans un suivi à plus long terme des sujets considérés comme non DT2 et dont plus de 23% avaient un âge < 45ans à l'inclusion. Le suivi de la cohorte Descendance permettra de générer des données supplémentaires afin de rechercher de nouveaux paramètres prédictifs liés à l'évolution de la population susceptibles d'être introduits dans l'équation visant à prédire le risque de la survenue du diabète à l'âge adulte chez des enfants de parents atteints de DT2, à partir de données génétiques, épigénétiques et d'environnement familial.



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)
SOUTENU DEPUIS 2018

Guy FAGHERAZZI

CONTEXTE

La détresse liée au diabète est définie par le fardeau que représentent le stress, les craintes ou encore les émotions liés 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.
4. Création d'une étude de cohorte numérique virtuelle grâce aux données de Twitter en simulant une méthode standardisée qui peut imiter la conception d'une étude de cohorte réelle.

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 est actuellement en préparation, avec l'objectif de développer un observatoire mondial de la santé en ligne.

Publications

1. **Extraction of Explicit and Implicit Cause-Effect Relationships in Patient-Reported Diabetes-Related Tweets From 2017 to 2021: Deep Learning Approach.** Ahne A, ... and Fagherazzi G. *JMIR Med Inform.* 2022 Jul 19;10(7):e37201. doi: 10.2196/37201.
2. **Improving Diabetes-Related Biomedical Literature Exploration in the Clinical Decision-making Process via Interactive Classification and Topic Discovery: Methodology Development Study.** Adrian Ahne, *et al.* *JMIR* (2022) doi: 10.2196/27434.
3. **Emulating a virtual digital cohort study based on social media data as a complementary approach to traditional epidemiology: When, what for, and how?** Guy Fagherazzi, Charline Bour, Adrian Ahne. *Diabetes Epidemiology and Management* 7 (2022) 100085.
4. **Global Diabetes Burden: Analysis of Regional Differences to Improve Diabetes Care.** (PREPRINT). Charline Bour, *et al.* Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4128868> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4128868>
5. **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, ... and Fagherazzi G. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2020;8:e001190. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001190.
6. **Étude 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*, Vol 66 - N° S4, P. S197-S198 - juin 2018. doi : 10.1016/j.respe.2018.04.002.
7. **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* 2021;11:e040671. doi:10.1136/bmjopen-2020-040671.
8. **The use of social media for health research purposes: Scoping Review.** Charline Bour, Adrian Ahne, Susanne Schmitz, Camille Perchoux, Coralie Dessenne, Guy Fagherazzi. *JMIR* Vol 23, N° 5 (2021) (<https://www.jmir.org/2021/5/e25736>).

Autres

Codes et algorithmes développés dans le cadre du projet WDDS en Open Source : <https://github.com/WDDS>



SURVI

STRUCTURE D'URGENCES
VASCULAIRES INTESTINALES

AP-HP
SOUTENU DEPUIS 2016

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
SOUTENU DEPUIS 2018



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 DFG 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)
SOUTENU DE 2018 À 2022

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 DANS LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES

INSERM / CHU TOULOUSE
SOUTENU DE 2017 À 2021



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 avons proposé 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^{ère} partie : étude de 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.

2^{ème} partie : étude de 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.

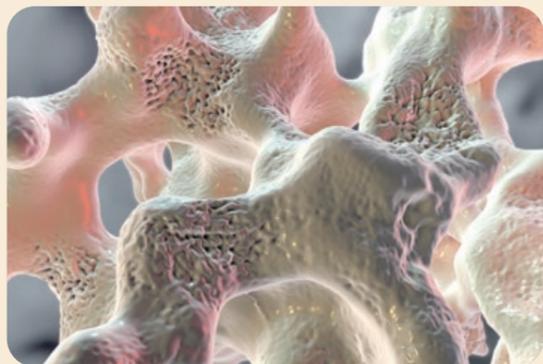
- a) **Mise en évidence des propriétés anti-oxydantes des différents anti-TNF.** Exploration de la réponse anti-oxydante aux anti-TNF chez les patients atteints de PR. Nous avons recherché l'activation des gènes en aval de NRF2 afin d'évaluer le potentiel anti-oxydant des anti-TNF. Un brevet concernant la prédiction de la réponse aux anti-TNF a été déposé.
- b) **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 démontre le rôle anti-inflammatoire de tmTNF. L'implication de l'arginase-1 a été démontrée. Ce travail ouvre des perspectives d'applications thérapeutiques visant à développer des anti-TNF pouvant cibler et activer le tmTNF.

3^{ème} partie : a permis d'identifier les propriétés pro-inflammatoires de la lymphotoxine-alpha (LT α), un membre de la famille du TNF.

Nous avons montré que la LT α est capable d'orienter les macrophages humains et de souris vers un phénotype dit « M1 ». En l'absence de TNF, la neutralisation de la LT α permet de réduire les signes cliniques de l'arthrite expérimentale induite par le sérum K/BxN. En revanche, le switch thérapeutique de patients PR traités avec un anticorps anti-TNF vers l'etanercept qui neutralise le TNF ainsi que la LT α n'a permis de démontrer un avantage, suggérant que la neutralisation combinée du TNF et de la LT α ne présente pas d'avantage par rapport à la neutralisation unique du TNF. La neutralisation de la LT α aux étapes précoces de la PR pourrait en revanche présenter un intérêt thérapeutique. Des études dans ce sens seront nécessaires pour valider cette hypothèse.

Publications

1. Rauwel Benjamin, Yannick Degboé, Katy Diallo, Michel Baron, Jean-Frédéric Boyer, Arnaud Constantin, Jean-Luc Davignon. **METHOD FOR PREDICTING THE RESPONSE TO TNF INHIBITORS.** Numéro de dépôt : EP20306247.6. Déposants : INSERM / UNIVERSITÉ TOULOUSE III - PAUL SABATIER / CNRS.
2. Diallo K, Simons N, Sayegh S, Baron M, Degboé Y, Boyer JF, Kruglov A, Nedospasov S, Novarino J, Aloulou M, Fazilleau N, Constantin A, Cantagrel A, Davignon JL, Rauwel B. **Science.** 2021 Mar 21;244(4):102331. **Evidence for tmTNF reverse signaling in vivo: Implications for an arginase-1-mediated therapeutic effect of TNF inhibitors during inflammation.** doi: 10.1016/j.isci.2021.102331. 2021 PMID: 33889824
3. Benezech A, Gottenberg J-E, Degboé Y, Lasbouygues B, Vatiar A, Kruglov A, Nedospasov S, Grogan J, Briand-Mésange F, Cantagrel A, Ruyssan-Witrand A, Davignon J-L. **Evidence for pro-inflammatory activity of LT α in macrophages: significance in rheumatoid arthritis.** Submitted.



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, SOUTENU DE 2018 À 2021

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 un résumé des principaux résultats, intitulé « *Bone Marrow Adiposity and Fragility Fractures in Postmenopausal Women: The case-control ADIMOS study* » a été soumis au congrès de l'European Calcified Tissue Society (Helsinki, May 2022).

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, SOUTENU DEPUIS 2018

CONTEXTE & OBJECTIFS

La quantité d'adipocytes de la moelle osseuse augmente dans différents types d'ostéoporose. La proportion d'adipocytes médullaires

est notamment bien corrélée aux taux d'hémoglobine glyquée dans l'ostéoporose des sujets obèses et diabétiques de type 2 dont la qualité osseuse est déficiente. Ces données sous-tendent l'implication des adipocytes médullaires dans la fragilité osseuse encore mal comprise de ces maladies métaboliques. Le projet ADIMetabone a pour objectif de définir si des facteurs métaboliques 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 (MEC) produits par des adipocytes médullaires en condition hyperglycémique sur les mécanismes de l'ostéogenèse à partir :

- 1) de cellules mésenchymateuses stromales médullaires, précurseur commun aux ostéoblastes et aux adipocytes, issues de plusieurs donneurs humains ;
- 2) du modèle murin d'ovariectomie qui développe une obésité et un état pré-diabétique ;
- 3) d'échantillons obtenus lors de la pose de prothèse de genou de patientes post-ménopausées (protocole MEDADIPO, NTC0367883).

RÉSULTATS

Notre première étude a déterminé 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.

Notre seconde étude a permis de caractériser un nouveau modèle de MECs produites par les adipocytes médullaires cultivés à faible et forte concentration de glucose. Plusieurs analyses biochimiques confirment la bonne intégrité des MECs après élimination des adipocytes ainsi qu'une modification de leur composition en fonction de la concentration de glucose. Les MECs adipocytaires favorisent l'adhésion et la prolifération des cellules précurseurs sans modifier leur différenciation en ostéoblastes. Toutefois les ostéoblastes générés sur MECs adipocytaires produisent une quantité plus réduite de minéral qui présente par ailleurs plusieurs altérations de qualité par rapport aux contrôles. Ces altérations diffèrent de celles provoquées par la plus forte concentration de glucose seule, suggérant ainsi que les adipocytes médullaires compromettent la qualité osseuse dans l'ostéoporose.

La poursuite de nos travaux met en évidence que les adipocytes médullaires obtenus *in vitro* ou *ex vivo* (après isolement du modèle murin d'ovariectomie et de patientes ménopausées) produisent des composants matriciels différents des cellules médullaires environnantes et/ou des adipocytes non médullaires. L'expression de ces composants sera analysée 1) en lien avec la qualité osseuse chez les souris

ovariectomisées après amélioration de leurs défauts d'homéostasie glycémique et 2) en fonction de plusieurs paramètres métaboliques mesurés chez les patientes post-ménopausées.

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 de la fragilité osseuse dans l'ostéoporose.

Publications

1. Entz L, Falgayrac G, Chauveau C, Pasquier G, Lucas S. **The extracellular matrix of human bone marrow adipocytes and glucose concentration differentially alter mineralization quality without impairing osteoblastogenesis.** Submitted for revision to Bone Reports.
2. 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. (2021) **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. 12:744527. doi: 10.3389/fendo.2021.744527.
3. Rharass T, Lucas S. (2019) **High Glucose Level Impairs Human Mature Bone Marrow Adipocyte Function Through Increased ROS Production.** Front Endocrinol 10:607. doi:10.3389/fendo.2019.00607.

LIPIDOS

Dr Alexandrine DURING, SOUTENU DEPUIS 2018

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

1. 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.
2. During A. **Osteoporosis: A role for lipids.** Biochimie. (2020) 178:49-55.



MICROBONE

MICROBIOTE ET OS

INSERM / CHU LYON
SOUTENU DEPUIS 2017

Pawel SZULC & Roland CHAPURLAT

CONTEXTE

Étude de la relation entre le microbiome intestinal et la fragilité osseuse chez la femme ménopausée.

De nombreuses études montrent l'importance du microbiome intestinal dans la régulation du métabolisme chez l'humain et chez l'animal. Le microbiome intestinal joue un rôle majeur dans la pathogénie des maladies cardiovasculaires, du cancer, des maladies gastrointestinales, de la dépression, de la maladie de Parkinson, de l'autisme etc. Les études récentes suggèrent l'importance du microbiome intestinal dans la régulation du métabolisme osseux dans toutes les périodes de la vie. Les bactéries intestinales influencent l'absorption intestinale du calcium lors de la croissance. Les enzymes sécrétées par les bactéries intestinales régulent le catabolisme des dérivés des estrogènes dans les intestins ce qui peut influencer leur réabsorption dans le sang. Les bactéries intestinales peuvent induire la synthèse des cytokines inflammatoires qui circulent dans le sang et stimulent la résorption osseuse.

OBJECTIFS

L'objectif principal est de comparer l'abondance et la diversité du microbiome intestinal chez la femme ménopausée en fonction de la densité minérale osseuse surfacique (DMOs) mesurée par l'ostéodensitométrie à rayons X et du statut fracturaire (antécédents personnels de fracture par fragilité).

Notre étude propose plusieurs objectifs secondaires :

- étudier la relation de la DMOs avec l'abondance et la diversité du microbiome intestinal chez la femme ménopausée,
- étudier la relation de microarchitecture osseuse au niveau du radius distal et du tibia distal évaluée par la microtomodensitométrie périphérique avec l'abondance et la diversité du microbiome intestinal chez la femme ménopausée,
- étudier la relation de la composition corporelle avec l'abondance et la diversité du microbiome intestinal chez la femme ménopausée,

- étudier la relation de la force musculaire et de la performance physique avec l'abondance et la diversité du microbiome intestinal.

Ces analyses tiendront compte des facteurs hormonaux, des cytokines inflammatoires et des facteurs synthétisés par les bactéries intestinales (en particulier, des acides gras à chaîne courte) qui peuvent interférer dans les relations étudiées.

RÉSULTATS

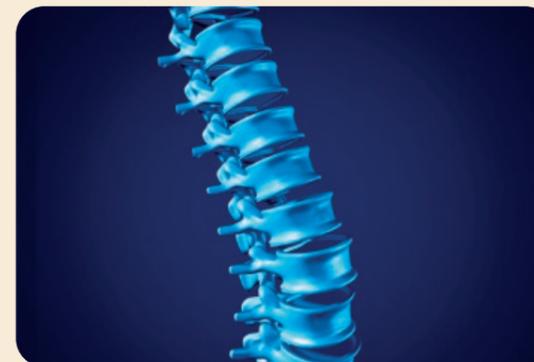
Nous avons effectué une étude pilote de la comparaison du microbiome intestinal chez les 152 femmes (38 femmes de chaque groupe).

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*).

Publication

1. Szulc P, Meslier V, Wagner P, Morabito C, Galleron N, Gabou Thiam M, Pons N, Dusko Ehrlich S, Doré J, Chapurlat R, Roume H. **Gut microbiota and bone status in postmenopausal women**. Pilot study. *J Bone Miner Res*, 2020, Vol 35, Suppl 1, 220, P-551.



iCARE SpA

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

FONDATION DE L'AP-HP
SOUTENU DEPUIS 2017

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

1. 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.
2. Mezghiche *et al.* (2021) **Novel approaches to develop biomarkers predicting treatment responses to TNF-blockers**. *Expert Rev Clin Immunol* 17: 331-354. PMID: 33622154.
3. Rosine Nicolas *et al.* **Characterization of blood mucosal Associated Invariant T (MAIT) cells in Axial Spondyloarthritis and of resident MAITs from control axial entheses**. *Arthritis & Rheumatology* 2022 Feb 14. doi: 10.1002/art.42090. Online ahead of print.
4. J. Tost (2023) **Current and emerging technologies for the analysis of the genome-wide and locus-specific DNA methylation patterns**. In *DNA methyltransferases - Role and Function* (eds. A. Jeltsch and R.Z. Jurkowska), *Adv. Exp. Med. Biol.*, in press.

Brevet

M. Dougados, L. Rogge and collaborators have recently submitted a European patent application entitled **"Immunological signatures and parameters predicting therapeutic responses to anti-TNF therapy"** (filing number EP 15306536.2).



AUTOGEN

GÉNÉTIQUE ET AUTO-IMMUNITÉ

INSERM / CHU STRASBOURG
SOUTENU DEPUIS 2017



GÉNÉTIQUE & AUTRES PROJETS

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

CONTEXTE

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).

OBJECTIFS

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

A ce jour, plus de 800 exomes de cas familiaux ou de phénotypes « extrêmes » de pathologies autoimmunes/dysimmunitaires ont été analysés, ce qui a permis l'identification de plus de 10 nouveaux gènes candidats.

Nous avons par exemple récemment pu identifier et valider le rôle d'une mutation gain de fonction du gène WAS dans une maladie associant à la fois un phénotype hématologique de neutropénie liée à l'X (macrothrombocytopénie et neutropénie) et une maladie rénale (protéinurie, insuffisance rénale) (Marx *et al.* 2022).

Au-delà des identifications de nouveaux gènes, les mécanismes physiopathologiques ont également été étudiés.

Nous avons notamment validé le rôle du gène MICA, que nous avons précédemment décrit dans le syndrome de Sjögren (Carapito *et al.* 2017), dans le rejet de greffe rénale (Carapito *et al.* 2022).

Sur un plan méthodologique, nous avons développé une nouvelle méthode de sélection de variables à partir de données de type « omiques » qui a permis l'amélioration nos analyses multiparamétriques (Bertrand *et al.* 2021).

Ces méthodologies analytiques et expérimentales développées dans le cadre du projet AUTOGEN ont également pu être appliquées pour la caractérisation multiomique de la réponse inflammatoire à l'infection par SARS-CoV-2 (Carapito *et al.* 2022) et l'étude de la réponse inflammatoire dans le COVID-long (Scherlinger *et al.* 2021).

Ce projet d'envergure qui arrive à sa fin nous a permis de mieux comprendre la génétique et la physiopathologie de plusieurs pathologies autoimmunes/dysimmunes.

Publications

1. Marx D., ... Bahram and R. Carapito (2022). **A gain-of-function variant in the Wiskott-Aldrich syndrome gene is associated with a MYH9-related disease-like syndrome.** Blood Adv.6(18):5279-5284.
2. Carapito R., ... and S. Bahram (2022). **The MHC class I MICA gene is a histocompatibility antigen in kidney transplantation.** Nat Med 28(5): 989-998.
3. Carapito R., ... and S. Bahram (2022). **Identification of driver genes for critical forms of COVID-19 in a deeply phenotyped young patient cohort.** Sci Transl Med 14(628): eabj7521.
4. Bertrand F., ... S. Bahram and M. Maumy-Bertrand (2021). **SelectBoost: a general algorithm to enhance the performance of variable selection methods.** Bioinformatics 37(5): 659-668.
5. Scherlinger M., ... and J. Sibilia (2021). **Refining "Long-COVID" by a Prospective Multimodal Evaluation of Patients with Long-Term Symptoms Attributed to SARS-CoV-2 Infection.** Infect Dis Ther 10(3): 1747-1763.
6. Carapito R., ... and S. Bahram (2017). **A new MHC-linked susceptibility locus for primary Sjogren's syndrome: MICA.** Hum Mol Genet 26(13): 2565-2576.



OMIN

OBSERVATOIRE NATIONAL DES MORTS INATTENDUES DU NOURRISSON

CHU NANTES / ANCREMIN / CIC NANTES / INSERM
SOUTENU DEPUIS 2018



DEVO-DECODE

GÉNÉTIQUE ET MALADIES RARES

INSTITUT IMAGINE
SOUTENU DEPUIS 2017

Dr Karine LEVIEUX



CONTEXTE

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

Elle constitue la première cause de mortalité en France entre 1 mois et 1 an, représentant environ 250 à 350 décès par an ; la France est l'un des pays à plus fort taux en Europe. Après réalisation de la totalité des investigations post-mortem recommandées par la Haute Autorité de Santé (HAS), soit la cause du décès est identifiée (cardiaque, génétique, métabolique, traumatique...), soit non, on parle alors de Mort Subite du Nourrisson (MSN) qui représente environ 50 à 70% de ces décès.

Actuellement, beaucoup d'interrogations et d'inconnues persistent 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 (registre 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. Le registre 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...).

OBJECTIFS

- 1) Mettre en œuvre au niveau national une surveillance sanitaire, actualisée et rigoureuse des MIN.
- 2) Suivre et analyser au niveau national les variations géographiques et temporelles d'incidence et réaliser des comparaisons inter-régionales et internationales valides.
- 3) Etudier les disparités des pratiques de prise en charge des centres référents MIN, les optimiser par standardisation.
- 4) Etudier les caractéristiques des MIN (sociodémographiques, environnementales, médicales) et notamment la part des MIN liées à la maltraitance.

- 5) Identifier des nouveaux facteurs de risque de MIN par comparaison à des cohortes de survivants notamment grâce au Système National de Données de Santé (SNDS).
- 6) Conduire des travaux épidémiologiques sur la fréquence et les déterminants (notamment les inégalités sociales) de non mise en œuvre des stratégies de réduction des risques par collaboration avec les grandes études nationales (par exemple, Enquêtes Nationales Périnatales).
- 7) Construire et évaluer des approches innovantes d'éducation à la santé pouvant atteindre notamment les populations les plus défavorisées pour optimiser les pratiques de réduction des risques et diminuer l'incidence de la MIN.
- 8) Initier ou participer à des travaux de santé publique européens dans le domaine des MIN.

A moyen terme, le but de cet observatoire est de mieux comprendre cette pathologie afin de diminuer le nombre de cas de MIN.

RÉSULTATS

A ce jour, 1 510 cas de MIN ont été recensés dans le registre OMIN dont 125 ont une biocollection associée, 3 publications ont été réalisées, 2 sont en cours de soumission, 3 sont en cours de rédaction et 8 nouveaux projets de recherche sont en cours à partir des données du registre.

L'OMIN est actuellement le seul système permettant d'assurer une surveillance épidémiologique des MIN en France. Toutes les données sont régulièrement monitorées, assurant la qualité des données incluses. Les autres données disponibles en France sont celles du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc), celui-ci étant en difficulté pour estimer l'incidence de la MIN et de la MSN ; en effet, les données sont issues uniquement du certificat de décès initial et les conclusions des investigations post-mortem lui sont rarement transmises. De plus, ces données ne sont disponibles qu'avec un délai d'au moins deux ans ce qui ne permet pas d'assurer une surveillance épidémiologique en temps réel.

Publications

1. Levieux K, Patural H, Harrewijn I, Briand Huchet E, de Visme S, Gallot G, Chalumeau M, Gras Le Guen C, Hanf M; OMIN Study Group. **The French prospective multisite registry on sudden unexpected infant death (OMIN): rationale and study protocol.** *BMJ Open.* 2018 Apr 17;8(4): e020883. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020883. PubMed PMID: 29666137.
2. Claudet I, de Visme S, Duthoit G, Barnet L, Marchand-Tonel C, Chever M, Daussac E, Bréhin C, Levieux K; OMIN Study Group. **Prevalence of positive toxicology analysis from the French national registry for sudden unexpected infant death (Tox-MIN).** *Clin Toxicol (Phila).* 2022 Jan; 60(1):38-45. doi: 10.1080/15563650.2021.1933005. Epub 2021 Jun 3. PubMed PMID: 34080518.

Vincent CANTAGREL LAB,
Decoding neurodevelopmental disorders in humans

CONTEXTE

Neurodevelopmental disorders (NDD) encompass a highly heterogeneous group of diseases characterized by impairments in cognition, communication, behavior or motor functioning as a result of atypical brain development. This group of disease includes intellectual disability, autism, attention deficit hyperactivity disorder, specific learning disorder, and motor disorders. Epidemiological studies show that co-occurrence of several neurological features is the rule. This phenotypic overlap is also mirrored at the genetic level. Taken together, these observations support the existence of common pathophysiological mechanisms for DBD which should be viewed as a continuum of developmental brain dysfunction.

Despite recent progresses, a large number of cases remain unexplained. With a combined prevalence of up to 3% of the population, NDD accounts for 10% of the total health care cost in most Western countries. Understanding the biological bases of these conditions is thus a major medical and socio-economical challenge.

OBJECTIFS

Our objectives include the use of genome sequencing and alternative methods to detect new mutations and characterize structural variants involved in NDD.

1. Current standard genetic technologies such as short-read sequencing and chromosomal microarray analysis have limitations to characterize complex chromosomal rearrangements. To overcome this limitation, we tested an alternative and emerging technology, optical genome mapping to characterize a complex genomic disorder.
2. Alternatively, we used genome and exome sequencing on a cohort of patients with cerebellar developmental defects to identify new genetic causes.

RÉSULTATS

1. In Nicole *et al.*, we have identified and molecularly characterized two patients with a 16p13.11p11.2 triplication which was ~13.5 Mb in size. In order to determine the mechanisms underlying the chromosomal rearrangements in the two patients with syndromic intellectual disability, three combined technical approaches (FISH, Whole Genome Sequencing, Bionano Optical Mapping) were employed. Full genetic characterization of these types of events is challenging because of their complexity and the location of the breakpoints within segmental duplications (SDs). These repeat sequences represent 5% of the genome. Unlike chromosomal microarray and short-read based NGS technologies, optical genome mapping was the only technology allowing us to fully characterize these complex chromosomal rearrangements involving SDs and to propose a mechanism that explains its formation.

2. In Coolen *et al.*, we identified several families with children presenting with cerebellar hypoplasia, severe neonatal brainstem dysfunction, and pronounced deficits in cognitive and motor development, associated with different bi-allelic mutations in PRDM13 gene. PRDM13 encodes a transcriptional repressor known to be critical for neuronal subtypes specification in the mouse retina and spinal cord, but had not been implicated, so far, in hindbrain development. Here, we show that loss-of-function of PRDM13 in zebrafish, as well as in human, leads to a reduction in Purkinje cells numbers and a near complete absence of the inferior olive nuclei. Altogether our data identified biallelic mutations in PRDM13 as causing a new olivopontocerebellar hypoplasia syndrome.

Publications

1. **Recessive PRDM13 mutations cause severe brainstem dysfunction with perinatal lethality, cerebellar hypoplasia and disrupt Purkinje cell differentiation.** Coolen M, Altin N, Rajamani K, Pereira E, Siquier-Pernet K, Puig Lombardi E, Moreno N, Barcia G, Yvert M, Laquerrière A, Pouliet A, Nitschké P, Boddaert N, Rausell A, Razavi F, Afenjar A, Billette de Villemeur T, Al-Maawali A, Al-Thihli K, Baptista J, Beza-Meireles A, Garel C, Legendre M, Gelot A, Burglen L, Moutton S, Cantagrel V. *Am J Hum Genet.* 2022 May 5;109(5):909-927.
2. **16p13.11p11.2 triplication syndrome: a new recognizable genomic disorder characterized by Optical Genome Mapping and whole genome sequencing.** Nicolle Romain, Karine Siquier-Pernet, Marlène Rio, Anne Guimier, Emmanuelle Ollivier, Patrick Nitschke, Christine Bole-Feyssot, Serge Romana, Alex Hastie, Vincent Cantagrel, Valérie Malan V. *Eur J Hum Genet* 2022 Jun;30(6):712-720.



BIO 3DHE

BIOCONSTRUCTION 3D DU CŒUR ET DE L'ŒSOPHAGE

FONDATION DE L'AP-HP / HÔPITAL SAINT-LOUIS
SOUTENU DEPUIS 2017

Dr Lionel FAIVRE

CONTEXTE & OBJECTIFS

Le projet 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 afin de 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 postimpression, 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 publication. Nous envisageons maintenant de passer à des expériences à plus long terme *in vitro* pour étudier la dégradabilité du substitut dans différents environnements ainsi que l'efficacité fonctionnelle de la colonisation de la matrice par différents types cellulaires (musculaires, endothéliales et épithéliales).

Patch vascularisé :

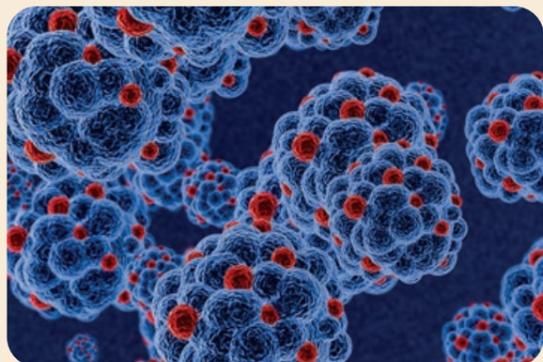
Un verrou majeur dans le domaine de l'ingénierie tissulaire serait levé si les tissus nouvellement fabriqués *in vitro* intégraient un système de vaisseaux sanguins permettant d'assurer l'apport en oxygène et en nutriments des cellules constituant le tissu créé. Notre approche vise à élaborer un feuillet 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 (ou DLP Digital Light bioPrinting) qui permet d'auto-organiser des cellules progénitrices endothéliales en un réseau vasculaire à géométrie contrôlée et à échelle de capillaires sanguins. Nous poursuivons la caractérisation des réseaux vasculaires obtenus par DLP ainsi que leur évolution au cours du temps de culture, notamment pour évaluer si ce modèle présente des processus de type angiogénèse. 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 microcapillaires de verre et à de la microinjection sont également en cours afin de prolonger le maintien *in vitro* des réseaux endothéliaux ainsi formés.

Publications & brevet

1. **T1. 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 Caputo, Lionel Faivre, Pierre Cattani, Jérôme Larghero, Francois Chatelain, Alexandra Fuchs* (2022) Advanced Engineering Materials 2200096.
2. **TRENDS IN 3D BIOPRINTING FOR ESOPHAGEAL TISSUE REPAIR AND RECONSTRUCTION.** Wissam Farhat, François Chatelain, Auriane Marret, Lousineh Arakelian, Lionel Faivre, Pierre Cattani, Alexandra Fuchs. (2021) Biomaterials 267, 120465.
3. **NOVEL BIOINK AND USES THEREOF FOR CONSTRUCTING TISSUES.** Wissam Farhat, Francois Chatelain, Alexandra Fuchs Filed 13/10/2021.
4. **BIOENGINEERING OF HUMAN VASCULAR NETWORKS WITH PREDEFINED GEOMETRY.** Elsa Mazari-Arrighi, Matthieu Lepine, Dmitry Ayollo, Jerome Larghero, Francois Chatelain, Alexandra Fuchs. (*in preparation*)



INFECTIOLOGIE



p-VISCONTI

RÉMISSION INFECTION VIH

ANRS / CONSORTIUM ANRS RHIVIERA / INSERM
SOUTENU DE 2015 À 2022

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 des 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 mis en évidence une rémission durable de l'infection par le VIH chez 30 personnes avec VIH, la majorité ayant initié un traitement lors de la primo-infection. Bien que le virus persiste, cet état de rémission permet à ces personnes d'interrompre durablement toute intervention thérapeutique sans expérimenter un rebond du virus et sans dégradation de leurs paramètres cliniques et immunologiques. En prenant ces cas comme exemple, 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 chez les personnes vivant avec le VIH.

OBJECTIFS

Le projet p(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 à la suite du démarrage d'un traitement antirétroviral précoce (28 jours après l'infection) ou retardé (6 mois après l'infection), et son interruption 24 mois plus tard. L'objectif est de comprendre comment le délai d'initiation du traitement antirétroviral impacte l'équilibre entre la réponse immunitaire et le réservoir viral, et le rebond viral quand le traitement est interrompu.

RÉSULTATS

Les résultats de l'étude pVISCONTI ont montré 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 animaux traités précocement ont expérimenté un rebond viral plus tardif et de plus faibles magnitude, et ont à la fin de l'étude des réservoirs viraux plus faibles et des taux des cellules T CD4 plus élevés que les animaux traités lors de la phase chronique de l'infection. L'étude pVISCONTI nous a permis d'étudier la diversité et l'évolution des réservoirs viraux dans les tissus. Nous avons pu observer comment des caractéristiques constitutives de la réponse immunitaire innée, présentes avant l'infection, peuvent influencer la virémie dans les premières semaines qui suivent l'infection ou l'interruption du traitement. Le délai de démarrage du traitement a un impact durable sur le profil des cellules immunitaires qui affecte les caractéristiques des cellules qui répondent au rebond du virus. Ainsi, le traitement précoce favorise la maturation d'une réponse secondaire efficace qui facilite le contrôle du virus.

Le projet pVISCONTI nous a permis de confirmer, dans des conditions standardisées, l'importance du traitement antirétroviral précoce dans le contrôle du virus après traitement. Nous avons fait des observations originales qui ouvrent des nouvelles pistes de recherche pour développer des stratégies thérapeutiques visant la rémission de l'infection par le VIH.

Publications

- Lemaitre J, *et al.* **Expansion of Immature Neutrophils During SIV Infection Is Associated with Their Capacity to Modulate T-Cell Function.** *Front Immunol.* 2022 Feb 3;13:781356. doi: 10.3389/fimmu.2022.781356. PMID: 35185880.
- Sáez-Ciri3n A, Sereti I. **Immunometabolism and HIV-1 pathogenesis: food for thought.** *Nat Rev Immunol.* 2021, 21(1):5-19. doi: 10.1038/s41577-020-0381-7.
- Huot N, *et al.* **SIV-induced terminally differentiated adaptive NK cells in lymph nodes associated with enhanced MHC-E restricted activity.** *Nat Commun.* 2021 Feb 24;12(1):1282. doi: 10.1038/s41467-021-21402-1. PMID: 33627642.
- Huot N, *et al.* **Role of NKG2a/c+ CD8+ T cells in pathogenic versus non-pathogenic SIV infections.** *iScience* 2021 Mar 15;24(4):102314. doi: 10.1016/j.isci.2021.102314. PMID: 33870131.
- Passaes C, *et al.* **Ultrasensitive Detection of p24 in Plasma Samples from People with Primary and Chronic HIV-1 Infection.** *J Virol.* 2021 Jun 24;95(14):e0001621. doi: 10.1128/JVI.00016-21. PMID: 33952636.
- 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 Rep.* 2020 Sep 22;32(12):108174. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108174. PMID: 32966788.
- Lemaitre J, *et al.* **Mass Cytometry Reveals the Immaturity of Circulating Neutrophils during SIV Infection.** *J Innate Immun.* 2020;12(2):170-181. doi: 10.1159/000499841. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31230057; PMCID: PMC7103026.



VIR-OH

PERTINENCE D'UN PRÉLÈVEMENT VIRAL POSITIF EN RÉANIMATION

AP-HP / INSTITUT PAOLI CALMETTES
SOUTENU DEPUIS 2018

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 événements 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
SOUTENU DE 2015 À 2019

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, Kermorvant-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
SOUTENU DE 2015 À 2019

Dr Vincent ENOUF

CONTEXTE, OBJECTIFS & MÉTHODOLOGIE

Les biobanques jouent un rôle essentiel dans la surveillance des épidémies mais aussi dans les projets de recherche visant à améliorer la santé des populations à travers le monde. L'Institut Pasteur a ainsi initié en 2014 le projet PIBnet, visant à constituer un réseau mondial de surveillance, reposant notamment sur la création d'une biobanque d'envergure mondiale qui implique le Réseau international des Instituts Pasteur (RIIP).

Constitué de 32 instituts situés sur les 5 continents, le RIIP rassemble des collections biologiques exceptionnelles (souches de bactéries, virus, parasites et champignons, échantillons primaires d'origine humaine, vétérinaire ou environnementale en provenance de nombreuses régions du monde). La quantité et la diversité de ces échantillons en font un outil-clé dans la lutte contre les maladies.

Les échantillons issus des différentes collections sont enrichis de métadonnées, associant des informations cliniques et épidémiologiques et des données sur le pathogène concerné. Les bases de données sont enrichies de données de séquences ADN/ARN et d'outils permettant ainsi, par exemple, la comparaison d'une nouvelle souche responsable d'une épidémie aux données globales et donc d'identifier rapidement un clone émergent ou ré-émergent.

RÉSULTATS

La constitution de cette base de données implique l'accès à des technologies de pointe (équipements scientifiques, bioinformatique) et la formation des personnels à ces nouvelles technologies, financés grâce au fonds de dotation MSDAVENIR. Il s'agit de la formation aux techniques de séquençage nouvelle génération, d'utilisation de spectrométrie de masse (MALDI-TOF) et du développement des outils informatiques adaptés à ce projet. La mise en place de ces technologies et des compétences adaptées permet d'alimenter la base de données à partir des souches déjà collectées mais surtout d'analyser en temps réel les souches/échantillons responsables de pathologies diverses dans des environnements différents. Ces analyses génèrent des applications concrètes pour la santé humaine.

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 pasteuriens (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

- 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.
- 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.
- 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.
- Moura A, Criscuolo A, Pousee 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 SOUTENU DE 2018 À 2022

Olivier NEYROLLES*, Mamadou DAFFÉ, Christophe GUILHOT, Hédia MARRAKCHI, Jérôme NIGOU

*Coordinateur, olivier.neyrolles@ipbs.fr

CONTEXTE

Avec 10 millions de nouveaux cas et 1,5 million de décès en 2020, l'OMS a de nouveau classé la tuberculose (TB) parmi les maladies infectieuses les plus meurtrières, juste après le COVID-19 en 2020-2021, dans son rapport 2021.

Le schéma thérapeutique recommandé par l'OMS est long (6 mois au mieux), ce qui favorise l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques. Le développement précoce de la résistance est lié à la forte pression induite par ces médicaments qui ciblent des processus essentiels de la bactérie. Au contraire, de nouveaux médicaments ciblant des facteurs de virulence de *M. tuberculosis* sont moins susceptibles de favoriser le développement de la résistance aux médicaments. De telles stratégies, associées à d'autres renforçant les mécanismes de défense immunitaire contre *M. tuberculosis* ou réduisant l'inflammation (thérapie dirigée vers l'hôte), pourrait permettre d'accroître l'efficacité du traitement de la tuberculose.

OBJECTIFS

Les objectifs du programme de recherche FIGHT-TB sont les suivants :

- 1) identifier et valider des cibles non conventionnelles bactériennes et de l'hôte pour le développement de médicaments antituberculeux et de thérapies ciblant l'hôte, et
- 2) développer des systèmes *in cellulo* innovants basés sur des cibles par le biais d'approches de biologie synthétique pour le criblage à haut débit (HTS) de composés et le développement futur de nouveaux médicaments antituberculeux.

RÉSULTATS

Nous avons récemment identifié la lectine de type C DCIR comme un récepteur impliqué dans la modulation de la réponse immunitaire antituberculeuse et l'inflammation associée. Dans le contexte du projet FIGHT-TB, nous avons identifié le ligand endogène de cette lectine ; il s'agit de la protéine LRP1, exprimée par les cellules myéloïdes. Ce résultat permet d'envisager la synthèse de ligands synthétiques ou d'anticorps pour la modulation de l'activité de DCIR au cours de l'infection. Une autre cible, l'autophagie, a été étudiée. Nous avons mis au point et optimisé l'activation spécifique de l'autophagie dans les poumons de souris à l'aide d'un peptide pro-autophagie. L'effet de ce peptide sur le contrôle de l'infection sera évalué.

Nous avons également exploré si des mutations naturelles trouvées dans un système de régulation bactérien à deux composants (PhoPR) pouvaient expliquer les faibles capacités épidémiques chez l'homme de bacilles tuberculeux rares. L'un des principaux résultats de ces études est le rôle majeur joué par plusieurs régulateurs dans l'adaptation du bacille aux stress rencontrés chez l'hôte. Nous allons maintenant évaluer si nous pouvons altérer la capacité des bacilles à persister dans l'hôte et à résister aux médicaments antituberculeux en modulant l'expression de l'un de ces régulateurs.

Par ailleurs, nous avons conçu, construit et produit une souche mycobactérienne exprimant l'enzyme PMTub (facteur de virulence non-essentiel de *M. tuberculosis*) et permettant de mesurer son activité *in cellulo*. Nous avons validé ce test phénotypique par un criblage qui a permis d'identifier un composé présentant une activité inhibitrice faible mais significative. Le déploiement de ce test sur une plateforme de criblage HTS est en cours. Une stratégie similaire a été développée pour identifier des composés capables d'activer les toxines endogènes MbcT et MenT3 de *M. tuberculosis*.

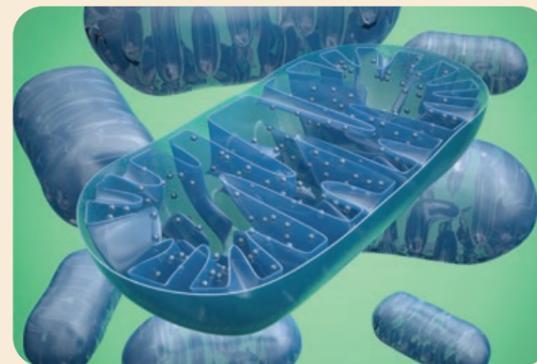
Finalement, un criblage à haut débit a permis d'identifier dix inhibiteurs spécifiques d'un complexe protéique impliqué dans la synthèse des facteurs lipidiques de virulence de l'enveloppe mycobactérienne.

Publications

1. Ariyachakun K, Grabowska AD, Gutierrez C and Neyrolles O. (2020) **Multi-stress induction of the Mycobacterium tuberculosis MbcTA Bactericidal Toxin-Antitoxin System.** *Toxins* 12(5):329.
2. Allen AC, Malaga W, Gaudin C, Volle A, Moreau F, et al. (2021) **Parallel experimental evolution in mice reveals that increased stress resistance was a key event for the emergence of persistent tuberculosis.** *Nat Microbiol* 6(8):1082-1093.
3. Carivenc C, Maveyraud L, Blanger C, Ballereau S, Roy-Camille C, et al. (2021) **Phosphopantetheinyl transferase binding and inhibition by amidino-urea and hydroxypyrimidinethione compounds.** *Sci Rep* 11:18042.
4. Corral D, Charton A, Krauss MZ, Blanquart M, Levillain F, et al. (2022) **Metabolic regulation of IL-18Ra+ ILC2 differentiation into ILC1-like cells during Mycobacterium tuberculosis infection.** *Cell Rep* 33(13):108547.
5. Boudehen Y-M, Faucher M, Maréchal X, Miras R, Rech J, et al. (2022) **Mycobacterial resistance to zinc poisoning requires assembly of P-ATPase containing membrane metal efflux platforms.** *Nat Commun* 13(1):4731.
6. Payros D, Alonso H, Malaga W, Volle A, Mazères S, et al. (2021) **Rv0180c contributes to M. tuberculosis cell shape and to infectivity in mice and macrophages.** *PLOS Pathog* 17:e1010020.
7. Jagannath C, McBride JW and Vergne I. (2021) Editorial - **The autophagy pathway: bacterial pathogen immunity and evasion.** *Front Immunol* 12:768935.

Brevet

Bories P, Bardou F, Constant P, Tranier S., Bon C., Mourey L., Roche P., Ducoux M., Marcoux J., Quémar A. **Innovative molecules decreasing virulence of Mycobacterium for the treatment of tuberculosis.** Priority patent # EP22305894, filed at the European Patent Office on June 20, 2022



MITOPHAGIE

IMPACT DE LA VENTILATION MÉCANIQUE SUR LES PNEUMOPATHIES AIGÜES

INSERM / CHU DIJON SOUTENU DEPUIS 2017

Pr Pierre Emmanuel CHARLES

CONTEXTE

Dysfonctions mitochondriales et réponse immune de l'hôte au cours de la pneumonie à pneumocoque : impact de la ventilation mécanique et apports d'un traitement par les cellules souches mésenchymateuses stromales.

Le sepsis résulte d'une réponse dérégulée de l'hôte causant des défaillances d'organes. La survenue de dysfonctions mitochondriales pourrait y contribuer comme cela a été décrit dans les monocytes. Les pneumopathies aiguës communautaires, représentent la principale cause de décès d'origine septique. La ventilation mécanique (VM) s'impose dans 20% des cas de pneumopathies à *Streptococcus pneumoniae* (S.p.), la mortalité atteignant 50%. L'étirement cyclique des cellules pulmonaires dû à la VM génère une inflammation stérile et des dommages tissulaires (i.e. ventilator-induced lung injury (VILI)). Il serait d'autant plus important que le volume courant (VT) appliqué aux voies respiratoires est élevé (e.g., VM protectrice si VT réduit vs. VM adverse dans le cas contraire). Ces contraintes mécaniques seraient capables d'induire des dysfonctions cellulaires et immunes, et notamment des troubles de l'homéostasie mitochondriale et des dysfonctions de la chaîne respiratoire.

OBJECTIFS

Nous nous proposons d'explorer grâce à un modèle de pneumonie à S.p. chez le lapin l'impact de la VM, selon qu'une stratégie « protectrice » ou « adverse » est appliquée, avec un intérêt particulier pour la réponse immune et les altérations mitochondriales quantitatives et qualitatives, puis de tester l'intérêt d'un traitement adjuvant à l'antibiothérapie (ATB) par les cellules souches mésenchymateuses stromales (CSMs).

RÉSULTATS

La VM aggrave considérablement la pneumonie à pneumocoque chez le lapin, ce d'autant qu'elle est « adverse », la mortalité atteignant alors 100%, les lésions pulmonaires étant majorées ainsi que les défaillances

respiratoire (hypoxémie profonde et hypercapnie) et métabolique (hyperlactatémie). S'y associent une baisse de la clearance bactérienne pulmonaire, une diffusion extra-pulmonaire de l'infection et une inflammation locale et systémique plus marquée. Le pool mitochondrial hépatique était significativement diminué chez les animaux soumis à la VM « adverse » ; celle-ci entraînait également des altérations marquées des potentiels de membrane des mitochondries des macrophage et des neutrophiles dans les compartiments alvéolaires et sanguins. Le relargage extra-cellulaire d'ADN mitochondrial était également significativement plus important dans le compartiment alvéolaire des animaux soumis à la VM agressive, témoignant de dommages mitochondriaux plus marqués dans ce groupe.

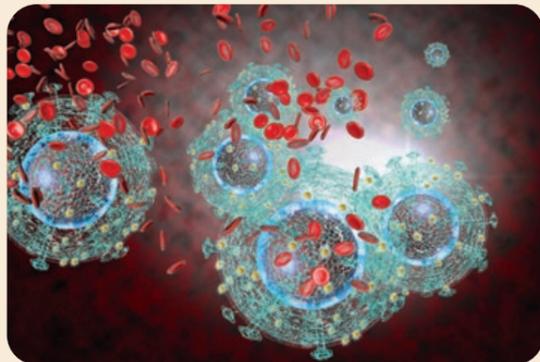
Différentes stratégies thérapeutiques comprenant un antibiotique actif sur le pneumocoque (ATB), l'administration intra-veineuse de CSMs ou l'association des deux furent évaluées en référence à un groupe contrôle recevant un placebo, chez des animaux tous soumis à une VM « adverse ». Une amélioration spectaculaire de la survie fut observée chez les animaux traités, plus spécialement avec la combinaison ATB-CSMs. Seuls, ATB et CSMs amélioreraient la clearance bactérienne pulmonaire et prévenaient la diffusion systémique de l'infection. Il existait par ailleurs un effet anti-inflammatoire marqué des CSMs. Enfin, les CSMs restauraient le potentiel de membrane des cellules immunes alvéolaires et circulantes, la densité mitochondriale abaissée par l'infection étant inchangée.

Au total, les CSMs combinées à l'ATB améliorent drastiquement l'évolution de la pneumonie à pneumocoque dans notre modèle, en mitigeant l'inflammation, en augmentant les défenses antibactériennes de l'hôte, tout en restaurant l'activité métabolique des cellules immunes.

Publications

1. Blot M, Jacquier M, Pauchard LA, Rebaud C, Marlin C, Hamelle C, Bataille A, Croisier D, Thomas C, Jalil A, Mirfendereski H, Piroth L, Chavanet P, Bensoussan D, Laroye C, Reppel L, Charles PE. **Adverse Mechanical Ventilation and Pneumococcal Pneumonia Induce Immune and Mitochondrial Dysfunctions Mitigated by Mesenchymal Stem Cells in Rabbits.** *Anesthesiology*. 2022 Feb 1;136(2):293-313.
2. Grazioli S, Dunn-Siegrist I, Pauchard LA, Blot M, Charles PE, Pugin J. **Mitochondrial alarmins are tissue mediators of ventilator-induced lung injury and ARDS.** *PLoS One*. 2019 Nov 22;14(11):e0225468.
3. Blot M, Pauchard LA, Dunn I, Donze J, Malnuit S, Rebaud C, Croisier D, Piroth L, Pugin J, Charles PE. **Mechanical ventilation and Streptococcus pneumoniae pneumonia alter mitochondrial homeostasis.** *Sci Rep*. 2018 Aug 6;8(1):11718.





HIDE INFLAMME & Seq

PERSISTANCE DU VIH ET DE L'INFLAMMATION CHRONIQUE

CNRS / INSTITUT DE GÉNÉTIQUE HUMAINE (IGH) / MONTPELLIER
SOUTENU DE 2016 À 2021

Pr Pierre CORBEAU

CONTEXTE

Bases moléculaires et cellulaire de la persistance du VIH et de l'inflammation chronique observée chez les patients sous thérapie antirétrovirale.

Bien que les traitements antirétroviraux (HAART) affectent efficacement l'infection productive par HIV, ils ne peuvent cibler le réservoir viral persistant. Ce dernier empêche l'éradication définitive du virus chez les patients et les obligent à rester à vie sous traitement. Cibler les sources de la persistance virale est donc nécessaire en plus des HAART pour aboutir à leur guérison. Cibler le réservoir viral nécessite une compréhension de son établissement et de son maintien aussi bien sur le plan moléculaire que cellulaire. De plus, Les comorbidités (athéromatose, troubles neurocognitifs, stéatose hépatique, syndrome métabolique, ostéoporose, atteinte rénale, fragilité générale, voire certains cancers) sont actuellement les causes principales de morbi-mortalité chez la majorité des personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Ces comorbidités sont favorisées par l'activation immunitaire généralisée présente chez les PVVIH, activation qui perdure malgré un traitement antirétroviral efficace. Cette hyperactivité du système immunitaire est alimentée par plusieurs causes : persistance d'une production virale, voire d'infections de novo, translocation microbienne, coinfection, immunosénescence, lymphopénie T CD4+, déficit en lymphocytes T régulateurs. Plusieurs travaux ont montré qu'il pouvait y avoir, chez les patients répondeurs virologiques, une activation cellulaire T CD4+, T CD8+, B, NK, monocytaire, polynucléaire, de l'inflammation et même une activation des cellules endothéliales et de la fibrinolyse.

HIDE INFLAMME & seq est un consortium collaboratif composé de chercheurs et cliniciens visant à développer des stratégies pour cibler le réservoir du VIH et contrôler l'activation immunitaire.

OBJECTIFS

Plusieurs stratégies thérapeutiques visant le réservoir viral ont été proposées. Parmi ces stratégies, « shock and kill » visent à réactiver

(shock) les réservoirs viraux et provoquer leur mort (kill), notamment en utilisant des traitements visant à lever la latence virale. Pour ce faire, cette stratégie nécessite une compréhension fine des mécanismes moléculaires à l'origine de la latence transcriptionnelle dans les cellules réservoir y compris les lymphocytes CD4 quiescent. La stratégie dites « kill » visent elles à directement cibler et tuer ces mêmes réservoirs. Cette dernière stratégie est cependant conditionnée par l'identification de marqueurs qui leurs seraient spécifiques et permettraient de les différencier de cellules non-infectées. L'expression de tels marqueurs pourraient être la conséquence d'une réponse de la cellule à l'infection ou de fonctions des protéines virales libérées après infection, dans le cytosol. Notre objectif est de mieux comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires à l'origine de l'établissement et le maintien du réservoir viral afin de proposer des stratégies thérapeutiques efficaces.

Concernant le contrôle de l'activation immunitaire chronique observée chez les PVVIH, nous avons émis l'hypothèse selon laquelle chez un répondeur virologique donné, une combinaison particulière de causes d'activation immunitaire aboutit à un profil particulier d'activation immunitaire et que ce profil va favoriser l'émergence d'une combinaison particulière de comorbidités. Pour cela, nous avons réalisé le profil global d'activation des cellules immunitaires, des cellules endothéliales et de la coagulation chez les PVVIH.

RÉSULTATS

Identification d'un marqueur de surface des cellules réservoir du VIH-1.

Les efforts de guérison se sont concentrés sur la stratégie visant à purger les réservoirs en utilisant un large éventail d'agents permettant la réactivation du VIH en combinaison avec la trithérapie, mais ont échoué jusqu'à présent. Dans une seconde approche appelée stratégie « kill », une protéine de surface de la cellule hôte qui pourrait démasquer les lymphocytes T CD4 persistants du VIH pourrait faciliter leur destruction directe. Notre laboratoire a identifié le CD32a comme marqueur de surface cellulaire du réservoir du VIH des lymphocytes T CD4, ce qui ouvre de nouvelles voies vers une meilleure compréhension, un contrôle et une éradication du réservoir du VIH-1.

Mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation transcriptionnelle du VIH-1.

Afin de mieux comprendre la régulation transcriptionnelle du génome proviral, nous avons identifié le protéome de l'ADN viral intégré sous forme latente ou transcriptionnellement active. Parmi les protéines associées au VIH-1 transcriptionnellement actif, nous avons identifié de nombreux facteurs impliqués dans la réparation de l'ADN. Nous avons confirmé le recrutement de facteurs de réparation de l'ADN, tels que MDC1 et les sous-unités du complexe MRN, MRE11 et NBS1, au VIH-1 suite à l'activation de la transcription. Nous avons en outre montré que la perte de MRE11 et NBS1 entraîne l'association du marqueur de dommages à l'ADN, γ H2AX, au VIH-1 actif sur le plan transcriptionnel. Nous proposons que les facteurs de réparation de l'ADN, tels que le MRN, s'associent à l'ARN polymérase II pour protéger le génome proviral de l'instabilité du génomique. Nous avons identifié le complexe nucléaire de surveillance des mARNs comme un répresseur de la transcription viral.

Pour mieux comprendre la latence transcriptionnelle virale, nous nous sommes intéressés à la régulation de l'ADN viral avant son intégration dans le génome de la cellule hôte. Nous avons montré que dans le noyau, les histones sont rapidement chargées sur l'ADN du VIH non intégré nouvellement synthétisé. Fait intéressant, l'architecture de la chromatine autour du promoteur viral est différente entre l'ADN du VIH non intégré et intégré. Plus précisément, nous avons identifié un nucléosome présent sur le site d'initiation de la transcription (région hypersensible à la DNase (NucDHS)) de l'ADN du VIH non intégré. NucDHS contribue à la répression transcriptionnelle de l'ADN du VIH non intégré en empêchant le recrutement de RNAPII. La découverte du nucléosome NucDHS questionne l'état chromatinien du provirus latent dans les cellules réservoir du VIH-1 et devrait être considéré dans l'élaboration des stratégies visant à réactiver le virus latent.

Vers une médecine personnalisée pour le traitement de l'activation immunitaire chronique et la prévention des comorbidités associées au VIH.

En profilant un large panel de marqueurs d'activation immunitaire chez 150 individus non-infectés et 240 PVVIH avirémiques sous ART, nous avons montré qu'il existait des profils d'activation immunitaire

différents dans la population générale comme chez les répondeurs virologiques. Nous avons corrélé un profil d'activation immunitaire identique dans les deux populations à l'insulinorésistance et à des signes de syndrome métabolique. De plus, nous avons montré que seuls 3 marqueurs d'activation permettent d'identifier ce profil d'activation immunitaire. Cela signifie que dans un futur proche, il serait possible de profiler systématiquement n'importe qui et ainsi de connaître son risque de développer un syndrome métabolique et les maladies chroniques qui en découlent. Nos résultats ouvrent la voie à un dépistage et à la prévention personnalisés de morbidités chroniques fréquentes.

Publications

1. Machida S., *et al.* Exploring histone loading on unintegrated HIV DNA reveals a dynamic nucleosome positioning between unintegrated and integrated viral genome. *PNAS* 2020 ; 117(12), 6822-6830.
2. Morchikh M., *et al.* HEXIM1 and NEAT1 lncRNA form a multi subunit complex that regulates DNA-mediated innate immune response. *Mol Cell*. 2017 ; 67(3):387-399.
3. Descours B., *et al.* Identification of a marker of CD4 T cell HIV reservoir harboring replication-competent provirus. *Nature* 2017 ; 543(7646):564-567. See also Descours *et al.* *Nature*. 2018 ; 561(7723).
4. Salifou K., *et al.* Chromatin-associated MRN complex protects highly transcribing genes from genomic instability. *Sciences Adv.* 2021 ; 7(21):eabb2947. doi: 10.1126/sciadv.abb2947.
5. Grasso G., *et al.* NF90 modulates processing of a subset of human pri-miRNAs. *Nucleic Acids Res.* 2020 ; 48(12):6874-6888. doi: 10.1093/nar/gkaa386.
6. Contreras X., *et al.* Nuclear RNA surveillance complexes silence HIV-1 transcription. *PLoS Pathog.* 2018 ; 14:e1006950. doi: 10.1371/journal.ppat.1006950.
7. Salifou K., *et al.* Des complexes protéiques impliqués dans la surveillance de l'ARN nucléaire inhibent la transcription du VIH-1. *Médecine/Sciences* 2019 ; 35:113-115. doi: org/10.1051/medsci/2019018
8. Barbier J., *et al.* An NF90/NF110-mediated feedback amplification loop regulates dicer expression and controls ovarian carcinoma progression. *Cell Res.* 2018 ; 28:556-571. doi: 10.1038/s41422-018-0016-8.
9. Psomas C., *et al.* Increased Neutrophil Surface PD-L1 Expression in Tobacco Smokers: Consequences for Anti-PD-1 Treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019 ; 80(2):e48-e49.
10. Younas M., *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.
11. Cezar R., *et al.* Identification of distinct immune activation profiles in adult humans. *Sci Rep.* 2020 ; 10(1):20824.
12. Younas M., *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.
13. Cezar R., *et al.* Insulin resistance is linked to a specific profile of immune activation in human subjects. *Sci Rep.* 2021 ; 11(1):12314.
14. Petitdemange C., *et al.* Infectious Agent-Induced Chronic Immune Activation: Causes, Phenotypes, and Consequences. *Front Immunol.* 2021 ; 12:740556.



PROVIR

VACCINATION VIH THÉRAPEUTIQUE

CHU DE BORDEAUX
SOUTENU DE 2017 À 2021

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, Montréal, 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 biothèque du CHUM à Montréal.

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
SOUTENU DE 2016 À 2020

Pr Stéphane PAUL

CONTEXTE

Les Immunoglobulines IgA et IgM sécrétoires (SIgA/SIgM) mais aussi et sans doute les IgD et les IgE constituent une première ligne de défense des muqueuses aux infections. Elles possèdent la caractéristique de pouvoir traverser la muqueuse intestinale entre autres mais aussi les muqueuses respiratoires par un mécanisme de transcytose inverse. Les complexes IgA-Ag sont ainsi transportés à travers l'épithélium et ont la capacité de déclencher une réponse immunitaire spécifique mais aussi une forte réponse inflammatoire ou tolérogène. 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 muqueuse afin notamment d'améliorer la prise en charge de vaccins au niveau oral ou respiratoire.

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. En particulier d'étudier les modifications post-traductionnelles de ces anticorps au cours des pathologies inflammatoires et d'en évaluer les conséquences notamment dans la modification de la composition du microbiote intestinal.
- Le mécanisme de la transcytose inverse des SIgA et des SIgM et l'implication sur le plan immunitaire. L'utilisation d'immuno-antigène muqueux sous forme de complexe stable IgA-Ag ou IgM-Ag présente des avantages majeurs dans le domaine de la vaccination contre de nombreux pathogènes. Les propriétés de ce système cargo développé au sein de notre laboratoire seront étudiés *in vitro* et *in vivo*.

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). Nous avons également clairement démontré que ces altérations

de la réponse IgA étaient liées à des modifications post-traductionnelles des IgA chez ces patients et en particulier des glycosylations. La modification du pattern naturel des glycosylations des IgA2 et des IgA1 modifient fortement le microbiote fécal mais aussi tissulaire régulant ainsi le processus inflammatoire. La modification des IgA amène à une reconnaissance altérée de certains souches commensales ou pathogènes dans différents modèles (Michaud *et al.*, Embo Mol Med 2022).

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 2022).

Publications

1. Gayet R. *et al.* **Impact of IgA structure on their ability to modulate adaptive immunity.** Eur J Immunol. (2020) Sep;50(9):1295-1306.
2. 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.
3. Rochereau N, Roblin X, Michaud E, Gayet R, Chanut B, Jospin F, Corthésy B, Paul S. **NOD2 deficiency increases retrograde transport of secretory IgA complexes in Crohn's disease.** Nat Commun. (2021) Jan 11;12(1):261.
4. Nicolas Rochereau, Eva Michaud, Rémi Gayet, Xavier Roblin, Blaise Corthésy, Stéphane Paul. **Essential role of TOSO/FAIM3 in intestinal IgM reverse transcytosis.** Cell Report (2021) Nov 16;37(7):110006.
5. Michaud E, Waeckel L, Gayet R, Goguyer-Deschaumes R, Chanut B, Jospin F, Bathany K, Monnoye M, Genet C, Prier A, Tokarski C, Gérard P, Roblin X, Rochereau N, Paul S. **Alteration of microbiota antibody-mediated immune selection contributes to dysbiosis in inflammatory bowel diseases.** EMBO Mol Med. (2022) Jul 4:e15386.
6. Goguyer-Deschaumes R, Waeckel L, Killian M, Rochereau N, Paul S. **Metabolites and secretory immunoglobulins: messengers and effectors of the host-microbiota intestinal equilibrium.** Trends Immunol. (2022) Jan;43(1):63-77. doi: 10.1016/j.it.2021.11.005. Epub 2021 Nov 27.
7. Rochereau N. *et al.* **Use of secretory IgA and IgM as vaccine vehicle strongly induce mucosal protection against Salmonella.** Vaccines (2022) In press.





WeFLASH

SANTÉ SEXUELLE & PARCOURS DE SOIN

ASSOCIATION AIDES
SOUTENU DE 2016 À 2019

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.

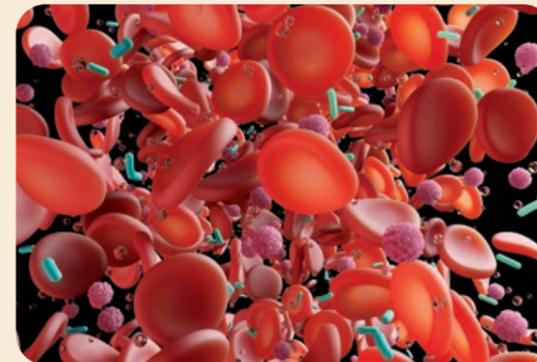
RÉSULTATS

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
SOUTENU DEPUIS 2017

Dr Antoine DEWITTE

CONTEXTE

Le sepsis est un état aigu de dysrégulation de la réponse de l'organisme à une infection entraînant la perte de fonction des organes et un risque vital pour le patient.

L'OMS estime à environ 30 millions le nombre de personnes atteintes de sepsis chaque année, avec 6 millions de décès. Bien que notre compréhension de la physiopathologie du sepsis ait progressé, les options thérapeutiques restent limitées à l'optimisation de la volémie et à l'administration précoce de vasopresseurs et d'antibiotiques.

La physiopathologie du sepsis se caractérise par un "orage cytokinique" qui participe au recrutement de cellules inflammatoires et immunitaires et à l'activation de la coagulation. Parmi les mécanismes de réponse innée de l'organisme, l'immunothrombose permet la formation de caillots sanguins dont le but est de contenir et de détruire les pathogènes. L'interaction entre le système immunitaire et la coagulation contribue notamment à la création de Neutrophils Extracellular Traps (NETs), constitué d'un réseau fibrillaire sur un maillage d'ADN extracellulaire libéré par les neutrophiles activés. Les NETs constituent une trame bactéricide et thrombogène sur laquelle vont s'associer des acteurs cellulaires et moléculaires de l'immunité. Ces processus d'immunothrombose peuvent cependant devenir néfastes lorsqu'ils ne sont plus contrôlés. Des données récentes de notre équipe suggèrent un rôle de l'immunothrombose dans la physiopathologie du syndrome de détresse respiratoire aiguë lié au COVID-19.

Au-delà de leur rôle dans la coagulation, les plaquettes sont désormais reconnues comme des acteurs de la réponse immunitaire, au carrefour des réponses innées et adaptatives. Elles contiennent un large éventail de cytokines, de molécules de coagulation et de l'inflammation. Elles expriment également à leur surface de nombreux récepteurs transmembranaires tels que des Toll Like Receptors (TLR) ou des intégrines capables de recruter des leucocytes. Elles peuvent aussi induire la production de NETs. Le niveau de thrombopénie est un marqueur classique de la gravité du sepsis.

OBJECTIFS

PLAQSIS est une étude translationnelle, à la jonction de la recherche fondamentale et de la recherche clinique. Elle comprend une étude clinique prospective multicentrique. Son objectif est d'explorer le rôle des plaquettes sanguines dans la dysrégulation des phénomènes d'immunothrombose et de la réponse immunitaire dans le sepsis. Notre hypothèse est que les plaquettes pourraient contribuer à la dysrégulation de la réponse de l'organisme et aux défaillances d'organes.

RÉSULTATS

Environ 75 patients en choc septique et 75 patients contrôles en post-opératoire d'une chirurgie lourde (à l'origine d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique) ont été inclus (effectif prévisionnel de 200 patients).

- L'analyse préliminaire des marqueurs d'activation plaquettaire (notamment sCD40L, Rantès, Beta-thromboglobuline...) et des microparticules plaquettaires semble suggérer un défaut d'activation plaquettaire à la phase précoce du choc septique, ce qui pourrait constituer un biomarqueur intéressant de patients candidats à des thérapies ciblées.
- L'analyse des marqueurs de NETs semble indiquer une NETose importante associée à un déséquilibre de la balance NETs/DNase.
- Enfin l'analyse de l'activation et de la différenciation monocytaire semble indiquer une polarisation monocytaire anti-inflammatoire dans le contexte d'immunothrombose associée à un pronostic péjoratif.

Publications

1. Prével, R ; Dupont, A ; Labrousse-Colomer, S ; Garcia, G ; Dewitte, A ; Rauch, A *et al.* **Plasma Markers of Neutrophil Extracellular Trap Are Linked to Survival but Not to Pulmonary Embolism in COVID-19-Related ARDS Patients.** Front Immunol, 2022.
2. Dewitte, A ; Labat, A ; Duvignaud, PA ; Bouche, G ; Joannes-Boyau, O ; Ripoché, J *et al.* **High mean arterial pressure target to improve sepsis-associated acute kidney injury in patients with prior hypertension.** Ann Intensive Care, 2021, 11, 139
3. Dewitte, A ; Villeneuve, J ; Lepreux, S ; Bouche, G ; Gauthereau, X ; Rigother, C *et al.* **CD154 Induces Interleukin-6 Secretion by Kidney Tubular Epithelial Cells under Hypoxic Conditions: Inhibition by Chloroquine.** Mediators Inflamm, 2020.





MARVIN

UNE APPLICATION CONNECTÉE
POUR AMÉLIORER LES SOINS DU VIH

HÔPITAL SAINT-ANTOIN / FONDATION DE L'AP-HP
SOUTENU DEPUIS 2018

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

CONTEXTE

Les mesures I-Score : outils cliniques et de recherche validés par les patients et professionnels de la santé pour identifier les barrières à une bonne prise des antirétroviraux et favoriser leur prise en charge.

L'adhésion aux antirétroviraux (ARV) demeure une problématique à échelle mondiale qui comporte des défis d'ordre personnel, professionnel, et populationnel. Un large éventail de facteurs peut perturber une bonne prise des médicaments et près de 40% des personnes avec le VIH n'aurait pas une adhésion optimale aux ARV (soit une prise de 90% à 95% ou plus des doses). Chez les professionnels de la santé du VIH, l'identification des troubles d'adhésion et de leurs origines peut être limitée tout comme leur prise en charge clinique. L'atteinte du I=I (indétectable = intransmissible) et de ses bénéfices pour la santé publique et l'éradication de la pandémie dépend d'une adhésion aux ARV adéquate de l'ensemble des personnes avec le VIH.

Les recommandations cliniques incluent l'évaluation régulière de l'adhésion aux ARV et de ses barrières. Toutefois, il n'y a pas de consensus sur la marche précise à suivre. Un outil validé qui permettrait de capter de façon efficiente, systématique, et complète les obstacles rapportés par les patients à une bonne prise de leurs ARV pourrait servir à améliorer la connaissance sur ces facteurs, faciliter la prise en charge des problèmes connexes, et même prévenir la non-adhésion.

OBJECTIFS

Partant d'un concept élaboré par notre équipe, soit l'idéal d'une « interférence minimale » des ARV dans la vie des personnes avec le VIH dérivé d'une analyse qualitative d'entrevues auprès d'experts en VIH, nous avons décidé de poursuivre la création d'un score d'interférence (I-Score) qui servirait à la recherche et aux soins cliniques pour le VIH au Canada et en France. Les objectifs de ce projet sont les suivants :

- 1) Conduire une analyse de besoins auprès de personnes avec le VIH et de leurs soignants sur l'outil proposé et engager ces acteurs clés.
- 2) Évaluer la qualité des mesures existantes sur les barrières à l'adhésion aux ARV.
- 3) Produire un cadre théorique des barrières à l'adhésion aux ARV pour guider l'élaboration du contenu de la mesure.
- 4) Générer les énoncés (le contenu).

- 5) Traduire les énoncés de l'anglais au français.
- 6) Valider le contenu auprès de personnes avec le VIH et de soignants (pour ne garder que les énoncés pertinents).
- 7) Administrer les énoncés auprès de personnes avec le VIH pour évaluer leurs qualités psychométriques.
- 8) Piloter l'outil clinique court (I-Score à 7 énoncés) dans les soins VIH.
- 9) Poursuivre la validation de l'ensemble énoncés.
- 10) Étendre l'implantation clinique du I-Score dans les sites parisiens et montréalais.

RÉSULTATS & PERSPECTIVES

- 1) L'analyse de besoins a mis en évidence l'intérêt et les préférences pour le I-Score (publication 1).
- 2) Deux revues d'instruments réalisées par notre équipe ont confirmé l'absence d'une mesure de barrières appropriée (pub. 2).
- 3) Le cadre théorique créé comprend 6 dimensions et 20 sous-dimensions de barrières (pub. 3).
- 4-6) Cent énoncés ont été générés, traduits, et ensuite évalués par 40 personnes avec le VIH et 57 professionnels français et canadiens lors d'un Delphi (pub. 4).
- 7) Les 49 énoncés retenus ont été administrés à plus de 250 PVVIH et des analyses préliminaires démontrent la pertinence clinique du I-Score à 7 énoncés.
- 8) Un essai pilote en cours intègre le I-Score à 7 énoncés dans les soins VIH au Centre universitaire de santé McGill (CUSM) (pub. 5).
- 9) Nous comptons créer plusieurs outils adaptés à des usages distincts.
- 10) En 2023, nous allons implanter et évaluer l'outil I-Score à Saint-Antoine (Paris, K Lacombe) grâce à MSDAVENIR et au CUSM.

Publications

1. **Antiretroviral adherence: assessing the needs of HIV clinicians through qualitative analysis.** *Quality of Life Research.* 2018;27(2):379-388.
2. Engler K, Toupin I, Vicente S, Ahmed S, Lebouché B. **A review of HIV-specific patient-reported measures of perceived barriers to antiretroviral therapy adherence: what themes are they covering?** *Journal of Patient-Reported Outcomes.* 2019;3:37.
3. Engler K, Lénárt A, Lessard D, Toupin I, Lebouché B. **Barriers to antiretroviral therapy adherence in developed countries: a qualitative synthesis to develop a conceptual framework for a new patient-reported outcome measure.** *AIDS Care.* 2018;30(sup1):17-28.
4. Engler K, Vicente S, Mate KKV, Lessard D, Ahmed S, Lebouché B. **Content validation of a new measure of patient-reported barriers to antiretroviral therapy adherence, the I-Score: results from a Delphi study.** *Journal of Patient-Reported Outcomes.* 2022;26(1):28.
5. Engler K, Vicente S, Ma Y, Hijal T, Cox J, Ahmed S, Klein M, Achiche S, Pai NP, de Pokomandy A, Lacombe K, Lebouché B. **Implementation of an electronic patient-reported measure of barriers to antiretroviral therapy adherence with the Opal patient portal: Protocol for a mixed method type 3 hybrid pilot study at a large Montreal HIV clinic.** *PLoS ONE.* 2021;16(12):e0261006.



ENSEIGNEMENT PAR LA RECHERCHE

NOUVELLES APPROCHES DANS LE DESIGN
D'ANTIBIOTIQUES ANTI-MYCOBACTÉRIENS

UNIVERSITÉ DE PARIS / CENTRE DE RECHERCHE INTERDISCIPLINAIRE (CRI)
SOUTENU DEPUIS 2019

Ariel B. LINDNER, Jake WINTERMUTE,
Nadine BONGAERTS, Sophie GONTIER,
Ayak ABUKAR, Anshu BHARDWAJ
INSERM U1284, Center for Research and Interdisciplinary,
Université Paris Cité

CONTEXTE

In response to emergent antibiotic resistance, new strategies are needed to enhance the effectiveness of existing antibiotics. Chemical genetics in the synthetic biology era offers new tools for long-standing challenges in antimicrobial drug discover. With genetic modifications to targeted functional pathways, microbial strains can be sensitized to drugs of a particular mechanism.¹ High-throughput screening of these strains may then reveal new drugs that act specifically on the modified pathway. Recent successful applications of chemical genetics have produced novel drug scaffolds and helped to identify drug mechanisms in a variety of microbial pathogens.

OBJECTIFS

We have developed a synthetic biology platform for targeted drug screening with the power to scale to assay hundreds of metabolic drug targets in dozens of human pathogens. We engineer Target-Essential Surrogate *E. coli* (TESEC) strains, in which an essential metabolic pathway has been deleted and replaced with a pathogen-derived equivalent pathway. Drugs that inhibit the growth of TESEC strains, but not wild-type controls, must inhibit the activity, expression or maturation of the targeted pathway.

RÉSULTATS

In developing TESEC, we sought to create a flexible chemical-genetic assay able to accommodate many potential targets. We tested the modularity of our system by constructing and screening additional TESEC strains. We chose 4 enzymes required for amino acid biosynthesis and proposed as anti-mycobacterial drug targets: Asd, CysH, DapB and TrpD). For each target, we deleted the *E. coli* homolog and expressed the codon-optimized enzyme from *Mtb* in the standard TESEC vector. The resulting strains showed diverse dose-responses to target induction and unique induction optima. Following the strategy used for ALR, we selected high and low arabinose induction levels for differential screening.

We performed high-throughput screening of the Prestwick library in triplicate for all 5 targets and selected hit compounds causing differential growth ($OD_{HIGH} - OD_{LOW} > 0.1$) at significant levels (SSMD > 5).

Hits were identified for Asd and DapB. All hit compounds were small and hydrophilic relative to the set of known antibacterials annotated in the Prestwick library. This may reflect the role of the *E. coli* membrane as a selective barrier to activity in the TESEC assay. No hits were identified in the CysH and TrpD strains, which showed poor growth at all induction levels and high variance during screening. These results highlight the importance of precise control and low-burden heterologous expression for robust chemical-genetic drug discovery.

As with benazepril, we validated the hit compounds by creating chemical-genetic growth profiles varying both drug concentration and arabinose induction. Four of the five hit compounds produced characteristically diagonal growth profiles, confirming a relationship between target abundance and drug sensitivity. This relationship was also evident in single arabinose dose-response curves for selected drug levels in the micromolar range: arabinose induction of the TESEC strain, but not a wild-type control, significantly increased resistance to the hit compound. A fifth hit, diethylstilbestrol, showed no interaction with target expression in follow-up assays.

Two of the four confirmed hits have previously shown activity against whole-cell mycobacteria in the micromolar range: pentamidine (8) and bromhexine (9). Both drugs are administered through inhalation and show high bioavailability in the lung. Deoxycorticosterone has been shown to reduce mycobacterial growth within human macrophages. For each of these compounds, our results suggest a previously unknown metabolic anti-microbial mechanism of action. Riluzole has no demonstrated anti-mycobacterial activity to our knowledge, although it contains a trifluoromethoxy group rare in medicinal chemistry and found in many recent anti-TB clinical candidates including delamanid, pretomanid and, telacebec. Of the five hit compounds, only pentamidine showed activity against *M. smegmatis* in the micromolar range. In contrast bromhexine, deoxycorticosterone and riluzole showed reproducible activity in the TESEC strain but not against *M. smegmatis*. This discrepancy may be due, in part, to membrane efflux activities present in wild-type cells but deleted in TESEC strains.

Publication

1. **Low-cost anti-mycobacterial drug discovery using engineered *E. coli*.** Bongaerts N, Edoz Z, Abukar AA, Song X, Sosa-Carrillo S, Haggenmueller S, Savigny J, Gontier S, Lindner AB*, Wintermute EH*. *Nat Commun.* 2022 Jul 7;13(1):3905. doi: 10.1038/s41467-022-31570-3.



SAVE BRAIN

AVC, EFFETS SECONDAIRES DE LA REPERFUSION

INSERM
SOUTENU DEPUIS 2016



NEUROLOGIE

Pr Antonino NICOLETTI

CONTEXTE

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont la 5^{ème} cause de décès aux États-Unis et la première cause de handicap chez les adultes dans le monde. 80% sont de nature ischémique 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 afin de limiter les séquelles des AVC. Pour ce faire, nous souhaitons :

- 1/ identifier des biomarqueurs circulants spécifiques de l'activation neutrophilaire à la phase aiguë de l'AVC ;
- 2/ caractériser les facteurs de risque des AVC impactant l'activation neutrophilaire ;
- 3/ mettre au point des méthodes d'imagerie pour visualiser l'inflammation cérébrale ;
- 4/ 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

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 (1).

- Une bactérie parodontale (*Porphyromonas gingivalis*) compromet l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique lors d'épisodes d'ischémie/reperfusion.
- Mise au point d'un modèle d'instillation locale de cette bactérie qui reproduit la maladie parodontale et aggrave les séquelles d'une ischémie-reperfusion cérébrale (ms en préparation).

Contrôler les effecteurs moléculaires des neutrophiles

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

Outils d'imagerie moléculaire

- Nouveaux outils d'imagerie moléculaire ayant un potentiel translationnel [brevet (3)].
- Ciblage du CD31 clivé en contexte d'ischémie/reperfusion (3,4).

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 (5).
- Résultats confirmés dans une cohorte de validation et résultats étendus à des patients se présentant avec de gros infarctus (ms en préparation).

Publications

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

Brevets

1. Caligiuri G, Nicoletti A, Michel JB. **CD31shed agonists for use in the prevention and/or treatment of reperfusion injury.** 2016. EP16305311.
2. 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.
3. Caligiuri G, Nicoletti A, Le Guludec D, Bay S, Vigne J. **CD31shed as a molecular target for imaging of inflammation.** 2016. EP16305516.



CERMAD

MALADIE D'ALZHEIMER & PARCOURS CLINIQUE

FONDATION DE L'AP-HP / CHU PITIÉ SALPÊTRIÈRE
SOUTENU DEPUIS 2017

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 neuroscience, ses plateformes technologiques de neuro-imagerie, de neuroscience cognitive, de bio-technologie 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

L'annonce récente de résultats encourageants, concernant les études de phase 3 de l'aducanumab, justifie et renforce l'importance de l'approche qui a conduit au CERMAD. En effet ils devraient confirmer :

- La légitimité de la cible amyloïde ;
- La nécessité de découvrir parmi les sujets qui ont des dépôts amyloïdes pathogènes les marqueurs - ou plus probablement les algorithmes - identifiant les sujets à risque d'évolution rapide, ce qui nécessite un large recueil de données dans des cohortes multimodales ;
- La nécessité de rechercher des cibles complémentaires ;
- La nécessité de créer des centres spécialisés capable d'assurer à la fois la fonction de centre de recherche clinique et de centre de dépistage et de traitement. Les interventions thérapeutiques devraient être des actions de prévention secondaire chez les sujets à risque de bascule dans le stade prodromal de la maladie.

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
SOUTENU DEPUIS 2015

Pr Bruno VELLAS

CONTEXTE

La fragilité physique et les troubles cognitifs sont deux complications fréquentes du vieillissement qui ont longtemps été étudiées comme deux entités séparées.

De nombreuses études transversales et longitudinales témoignent cependant d'un lien entre ces deux syndromes, laissant supposer que des mécanismes physiopathologiques communs pourraient mener à la co-expression de signes physiques d'un côté et cognitifs de l'autre. En ce sens, le concept de « fragilité cognitive » a été défini en 2013 par Kelaiditi *et al.*, comme une manifestation clinique hétérogène associant une fragilité physique définie par les critères de Fried et un trouble cognitif défini par une CDR (Clinical Dementia Rating Scale) à 0.5. Elle concernerait 11 à 22% des sujets âgés sur les lieux de soins, et 1 à 4% dans la population générale. Différents facteurs ont été évoqués pour expliquer ce lien : des facteurs vasculaires, hormonaux, thymiques, mais également des lésions neuropathologiques. Plusieurs études suggèrent effectivement qu'il existerait un lien direct entre les lésions développées dans le cadre des pathologies neurodégénératives et une fragilité physique. La présence de lésions amyloïdes cérébrales notamment serait associée à la fragilité, et à un risque d'aggravation de la fragilité.

Notre hypothèse est donc que la fragilité cognitive pourrait être expliquée par la présence d'une amyloïdopathie cérébrale chez une proportion importante de sujets.

OBJECTIFS

L'étude CogFrail est une étude originale, incluant directement dans un service de soin dédié à l'évaluation de la fragilité, des sujets âgés présentant une fragilité physique (critères de Fried) et un trouble cognitif objectif, sans diagnostic de trouble cognitif majeur. L'objectif principal est de mesurer la prévalence des sujets présentant une amyloïdopathie cérébrale dans cette population grâce à la réalisation d'une TEP-amyloïde ou une ponction lombaire. L'évaluation d'une série de paramètres cliniques, nutritionnels, physiques, d'imagerie structurale (par IRM cérébrale), et sanguins, nous permettront également d'évaluer les autres causes possibles de fragilité cognitive.

RÉSULTATS

Le recrutement a débuté en janvier 2017 et le dernier suivi a été réalisé en juillet 2022. Un total de 317 participants a été inclus.

A l'inclusion, les participants ont une moyenne d'âge de 82.6 ans (\pm 5.2 ans), sont essentiellement des femmes (64%), avec un score MMSE moyen à l'inclusion 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). La prévalence des sujets porteurs de l'allèle apoE4 est de 28.4%.

Les résultats des 199 TEP réalisées et de l'analyse du LCR de 16 sujets nous permettent de montrer que la prévalence des sujets avec statut amyloïde positif est de 58.1% (IC 95% 51.2% - 64.8%).

A l'inclusion les sujets amyloïdes négatifs ont un IMC significativement plus élevé (27.5 vs 26.0, $p = 0.015$), sont plus fréquemment diabétiques (30.0% vs 11.2%, $p = 0.001$), ont plus fréquemment une fonction rénale altérée (44.8% vs 28.8%, $p = 0.016$), et ont un nombre plus élevé de médicaments (6.3 vs 5.2, $p = 0.021$).

Sur le plan nutritionnel, les sujets avec un statut amyloïde positif ont des apports nutritionnels totaux et protéiques plus élevés que les sujets amyloïde négatif.

Sur les données volumétriques de l'IRM, et la mesure de la substance blanche, on ne retrouve pas de différence entre les deux populations.

En analyse multivariée, les résultats montrent que seul statut APOE 4 et le diabète (OR : 0.2, IC 95% 0.10-0.58) sont associés au statut amyloïde positif.

Publications

1. Sourdet S, Soriano G, Delrieu J, Steinmeyer Z, Guyonnet S, Saint-Aubert L, Payoux P, Ousset PJ, Ghisolfi A, Chicoulaa B, Dardenne S, Gemar T, Baziard M, Guerville F, Andrieu S, Vellas B. **Cognitive Function and Amyloid Marker in Frail Older Adults: The COGFRIL Cohort Study.** *J Frailty Aging.* 2021;10(2):160-167. doi: 10.14283/jfa.2020.57. PMID: 33575706.
2. Natasha A, Grande de França, Gustavo Diaz, Laetitia Lengelé, Gaëlle Soriano, Sylvie Caspar-Bauguil, Laure Saint-Aubert, Pierre Payoux, Laure Rouch, Bruno Vellas, Philippe de Souto Barreto, Sandrine Sourdet. **Associations between blood nutritional biomarkers and cerebral Amyloid- β : Insights from the COGFRIL Cohort Study.** (*Soumis*)
3. Laetitia Lengelé, Sandrine Sourdet, Gaëlle Soriano, Bruno Vellas, Philippe de Souto Barreto. **Cross-sectional associations of dietary intake with hearing and vision capacities through the mediation of inflammation in older adults: The COGFRIL study.** (*Soumis*)



MEMORA

DÉPENDANCE ET MALADIE D'ALZHEIMER

HOSPICES CIVILS DE LYON
SOUTENU DEPUIS 2017

Pauline DESNAVAILLES, Antoine GARNIER-CRUSSARD,
Virginie Dauphinot, Claire Moutet, Pierre KROLAK-
SALMON et le groupe MEMORA-MEMAURA.

CONTEXTE & OBJECTIFS

Étude des caractéristiques des patients « OLDEST OLD » (85 ans ou plus) reçus en consultation mémoire (cohorte MEMORA).

La part des personnes âgées de plus de 85 ans (« Oldest Old ») dans la population ne cesse de croître et peu d'études actuellement se sont intéressées spécifiquement à cette tranche de la population. La prévalence des troubles neurocognitifs (TNC) est plus élevée que chez les sujets âgés de moins de 85 ans, mais l'expression clinique des TNC, la pathologie sous-jacente, et le rythme du déclin cognitif et fonctionnel pourraient être différents dans cette population par rapport aux sujets âgés de moins de 85 ans. L'étude de l'évolution des capacités fonctionnelles et cognitives en lien avec l'évolution des TNC dans cette sous-population est donc essentielle afin d'améliorer la compréhension et la prise en charge de ces patients.

L'objectif de cette étude est de comparer l'évolution des performances cognitives et des capacités fonctionnelles chez des patients « Oldest Old » âgés de plus de 85 ans lors de la première consultation, en comparaison à des patients de moins de 85 ans lors de la première consultation en centre mémoire pour une plainte cognitive, dans la cohorte en vie réelle MEMORA (Centre Mémoire Ressource et Recherche de Lyon, Hospices Civils de Lyon).

L'évolution des performances cognitives et des capacités fonctionnelles a été évaluée respectivement avec les scores du MMSE et de l'IADL mesurés en consultation mémoire. Un premier modèle linéaire mixte a été utilisé afin de comparer l'évolution du MMSE entre les patients « Oldest Old » et les patients de moins de 85 ans. Le modèle a été ajusté sur le sexe, le niveau d'éducation et le score de comorbidités de Charlson. Un second modèle linéaire mixte a permis de comparer l'évolution de l'IADL entre les deux catégories d'âge, ajusté sur le MMSE à la première visite, l'évolution du MMSE et les variables d'ajustement du premier modèle.

RÉSULTATS & PERSPECTIVES

La population d'étude incluait 7 980 patients dont 28% de patients « Oldest Old ». La durée moyenne de suivi s'élevait à 2,1 ans (Ecart-type [ET] : 1,9) chez les patients de moins de 85 ans et à 1,6 an (ET : 1,5) chez les patients « Oldest Old ».

À la première visite, 26% des patients de moins de 85 ans avaient un diagnostic de TNC majeur, un score MMSE moyen de 21,9 points (ET : 5,8) et un score IADL moyen de 4,8 points (ET : 2,4). Chez les patients « Oldest Old », à la première visite, 37% avaient un diagnostic de TNC majeur, le score MMSE moyen était de 20,1 points (ET : 5,4) et le score IADL moyen de 4,0 points (ET : 2,3). Concernant les performances cognitives, les catégories d'âge n'étaient pas associées à l'évolution du MMSE au cours du temps ($p = 0,058$). Cependant, les capacités fonctionnelles diminuaient plus rapidement chez les patients « Oldest Old » comparées aux patients plus jeunes ($p < 0,001$).

Au regard de ces résultats, les « Oldest Old » représentent le groupe de patients chez lesquels le déclin fonctionnel est plus rapide, mais sans différence sur le déclin cognitif, suggérant que des facteurs systémiques « non cognitifs » participent dans cette population au déclin fonctionnel et à la perte d'indépendance.

Les interventions et la prise en charge des patients âgés devraient tenir compte des caractéristiques spécifiques de cette population particulière, et de futures études, y compris interventionnelles devraient inclure cette tranche grandissante de la population.

Publications

- Dauphinot *et al.* **Economic and caregiver impact of Alzheimer's disease across the disease spectrum: a cohort study.** *Alzheimers Res Ther.* 2022 Feb 12;14(1):34. doi: 10.1186/s13195-022-00969-x. PMID: 35151368; PMCID: PMC8841058.
- 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.*



THALIE

ASSISTANT VIRTUEL INTELLIGENT POUR LE SUIVI DES TROUBLES COGNITIFS

AGIR POUR LA TÉLÉMÉDECINE, BORDEAUX / SIMSOFT HEALTHCARE, TOULOUSE
SOUTENU DE 2016 À 2018

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
SOUTENU DEPUIS 2016

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 D'ORGANOÏDES DE CERVEAU DÉDIÉE À LA MALADIE D'ALZHEIMER

INSTITUT DU CERVEAU ET DE LA MOELLE ÉPINIÈRE (ICM)
SOUTENU DE 2018 À 2022

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 cérébraux 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 ("assembloïdes") qui récapitulent des éléments essentiels de la complexité du cortex humain en terme 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 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 ont ainsi permis 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 contrôle.
- Les cultures à long terme (6 mois) d'assembloïdes des lignées parentales et isogéniques ont été finalisées. Les répertoires moléculaires spécifiques de chaque type cellulaire ont pu être extraits et sont en cours d'analyse.
- La caractérisation histologique et fonctionnelle de ces assembloïdes a permis de mettre en évidence la présence de phénotypes cellulaires classiques de la maladie d'Alzheimer, ainsi que des altérations développementales des lignages neuronaux.

PERSPECTIVES

Fort de notre système de culture d'organoïdes et de nos stratégies de purification de neurones et de glias, 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.

Les analyses en cours des transcrits codants, des longs ARN non-codants (lncRNA) et des zones ouvertes de la chromatine dans ces populations nous permettront ainsi d'identifier des signatures moléculaires de la MA spécifiques de ces types cellulaires.

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

1. 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
SOUTENU DE 2016 À 2022



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

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.

OBJECTIFS

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 :

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

RÉSULTATS

Fin novembre 2021, 262 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 51 patients. Au total 19 patients ont reçu une thérapie ciblée et feront l'objet de l'analyse d'efficacité en utilisant le patient comme son propre contrôle. Les études ancillaires sont en cours. Les analyses comparatives entre la biopsie et la cytologie publiées en 2019 ont montré une concordance élevée en termes d'altérations moléculaires.

Ces résultats 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 druggables. Les analyses sur le ctDNA sont actuellement en cours.

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. La stratégie d'analyse de SHIVA02 porte sur l'utilisation des patients comme leurs propres témoins pour juger de l'efficacité des traitements anticancéreux. La cohorte de SHIVA02 fera partie de plusieurs projets translationnels dans le cadre de consortiums nationaux et européens.

Publications

1. Dupain *et al.* **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.* 2020 Aug 4. doi: 10.1002/1878-0261.12776. PMID: 32750212.
2. Morel *et al.* **De Novo ESR1 Hotspot Mutation in a Patient with Endometrial Cancer Treated With an Aromatase Inhibitor.** *JCO Precis Oncol.* 2019 May 21;3:PO.18.00398. doi: 10.1200/PO.18.00398. eCollection 2019. PMID: 32914015.



MEKANOS

ÉVALUATION DE LA RÉSISTANCE MÉCANIQUE DE L'OS TUMORAL

HOSPICES CIVILES DE LYON / INSERM
SOUTENU DEPUIS 2018

De plus, des tests de résistance mécanique ont été réalisés sur des vertèbres et des fémurs humains *ex-vivo*, avec des lésions induites chirurgicalement, afin de tester le modèle numérique. Des éléments très impactants la résistance ont été observés. Enfin, des preuves de concept de simulation numériques ont été effectuées sur fémur et vertèbres de patients.

Sur le versant clinique, l'étude MEKANOS est ouverte dans 9 centres investigateurs. Des différences majeures concernant les propriétés densitométriques et architecturales des lésions osseuses de cancer primitif solide (poumon, sein, rein, vessie, thyroïde) par rapport à celles de myélome ont pu être observées. Ceci a permis de redéfinir le nombre de patients à inclure: pour les cancers solides, 30 patients ayant au moins une métastase vertébrale et 30 patients ayant au moins une métastase fémorale; et même répartition pour les myélomes (30 vertèbres, 30 fémurs).

A ce jour, 63 patients ont été inclus : parmi les patients atteints de cancer solide, 23 présentaient des lésions vertébrales et 15 des lésions fémorales. Concernant les patients atteints de myélome, 17 possédaient des lésions vertébrales et 10 des lésions fémorales. Les images issues de ces scanners sont en cours d'analyse afin de valider les modalités d'analyse FEA.

De plus, 26 patients (6 cancers du sein, 7 cancers du rein, 5 cancers de la thyroïde et 8 métastases osseuses) ont été inclus dans l'étude ancillaire concernant l'analyse biomécanique du tissu tumoral ; les propriétés biomécaniques des tissus tumoraux ont été analysées (Levillain *et al.* 2022). Une analyse des propriétés intrinsèques de l'interface os/métastase a également débuté et se poursuit actuellement.

Publications

- [2022] LOKBANI W., ALLARD V., BROUSSOLLE T., BARREY CY., CONFAVREUX C.B., ROUX JP., BERMOND F., FOLLET H., MITTON D. **Experiment on ex-vivo vertebral body with defect for numerical model evaluation: bone metastasis.** Submitted August 2022, Clinical Biomechanics.
- [2022] S. Nicolle*, J.-F. Paliere, D. Mitton, H. Follet, C. B. Confavreux. **Multi-frequency shear modulus measurement discriminates tumorous from healthy surrounding tissues.** Submitted July 2022 Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Material.
- [2022] A. Levillain, C.B. Confavreux, M. Decaussin-Petrucci, E. Durieux, P. Paparel, K. Le-Bail Carval, L. Maillard, F. Bermond, D. Mitton, H. Follet. **Mechanical properties of breast, kidney, and thyroid tumours measured by AFM: relationship with tissue structure.** Materialia. Vol 25, September 2022, doi.org/10.1016/j.mtl.2022.101555.
- [2021] CONFAVREUX, C.B.; FOLLET, H.; MITTON, D.; PIALAT, J.B.; CLÉZARDIN, P. **Fracture Risk Evaluation of Bone Metastases: A Burning Issue.** Cancers 2021, 13, 5711. doi.org/10.3390/cancers13225711.



GnoStiC

CANCER ET RÉSISTANCE AUX CHIMIOTHÉRAPIES

CNRS / INSTITUT DE GÉNÉTIQUE HUMAINE (IGH), MONTPELLIER
SOUTENU DE 2016 À 2021

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 LYMPHOÏDES INNÉES ET CANCER

CENTRE D'IMMUNOLOGIE DE MARSEILLE-LUMINY (CIML)
SOUTENU DE 2016 À 2022

Dr Frédéric VÉLY & Pr Eric VIVIER

CONTEXTE & OBJECTIFS

La famille des cellules lymphoïdes innées (ILC) est composée des cellules tueuses naturelles (Natural Killer: NK), ILC1, ILC2 et ILC3, qui participent aux réponses immunitaires aux virus, bactéries, parasites et cellules transformées. Les sous-ensembles ILC1, ILC2 et ILC3 résident principalement dans les tissus et sont profondément marqués par leur organe de résidence. Ils présentent des effets pléiotropiques, entraînant des réponses apparemment paradoxales telles que la réparation des tissus ou, au contraire, l'immunopathologie vis-à-vis des allergènes et la promotion de la tumorigenèse. Malgré cela, un petit nombre d'études suggère aujourd'hui que les ILC non NK ne sont pas forcément très tumorigènes et qu'elles pourraient être exploitées pour générer des réponses anti-tumorales. L'objectif de notre étude est d'analyser le comportement des ILC dans le cancer afin d'évaluer l'intérêt de leur ciblage en immunothérapie anti-tumorale.

RÉSULTATS

Les cellules NK sont des ILC impliquées dans les réponses antimicrobiennes et antitumorales. Plusieurs sous-ensembles de cellules NK ont été signalés chez l'homme et la souris, mais leur hétérogénéité entre les organes et les espèces reste mal caractérisée. Nous avons évalué la diversité des cellules NK de l'homme et de la souris par séquençage de l'ARN unicellulaire sur des milliers de cellules individuelles isolées de la rate et du sang. Un regroupement transcriptionnel non biaisé a révélé deux signatures distinctes différenciant les cellules NK spléniques et sanguines. Cette analyse à résolution unicellulaire a permis d'identifier trois sous-populations dans la rate de souris et quatre dans la rate humaine, ainsi que deux sous-populations dans le sang de souris et dans le sang humain. Une comparaison des profils transcriptionnels au sein d'une même espèce et entre espèces a mis en évidence la similitude des deux principales sous-populations, NK1 et NK2, entre les organes et les espèces. Cette approche impartiale permet de mieux comprendre la biologie des cellules NK et de justifier l'application des études sur les souris à la physiologie et aux maladies humaines. (Résultats dans Crinier A., et al., 2018).

Les cellules NK sont des ILC impliquées dans la destruction des cellules infectées et tumorales. Parmi les cellules NK humaines et murines de la rate et du sang, nous avons précédemment identifié par séquençage de l'ARN unicellulaire (scRNAseq) deux sous-ensembles majeurs similaires, NK1 et NK2. En utilisant la même technologie, nous rapportons ici l'identification, par séquençage d'ARN unicellulaire (scRNAseq), de trois sous-populations de cellules NK dans la moelle osseuse humaine.

L'analyse des pseudo-fréquences a permis d'identifier un sous-ensemble de cellules NK CD56brillant résidentes, les cellules NK0, comme pré-curseur des cellules NK circulantes CD56dim NK1-like et des cellules NK CD56brillant NK2-like dans la moelle osseuse et la rate humaines dans des conditions physiologiques. Les profils transcriptomiques des cellules NK de la moelle osseuse de patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) ont révélé une répression des fonctions effectrices des cellules NK induite par le stress, soulignant l'impact profond de cette maladie sur l'hétérogénéité des cellules NK. Les cellules NK de la moelle osseuse des patients atteints de LAM présentaient des niveaux réduits de CD160, mais le groupe à CD160 élevé avait un taux de survie significativement plus élevé. (Résultats dans Crinier A., et al., 2021).

Les ILC sont des lymphocytes résidant dans les tissus qui se distinguent des lymphocytes T classiques par l'absence de récepteurs spécifiques aux antigènes. Les ILC comprennent les cellules NK, les ILC1, ILC2 et ILC3 de type auxiliaire, et les cellules inductrices de tissu lymphoïde (LTI). Les ILC tumorales sont fréquemment présentes dans divers cancers, mais leur rôle dans l'immunité contre le cancer et l'immunothérapie reste largement obscur. Nous rapportons ici la caractérisation unicellulaire des sous-ensembles de cellules ILC de type helper dans le sang et dans l'intestin dans des conditions saines et dans le cancer colorectal (CRC). L'intestin sain contient des ILC1, ILC3 et ILC3/NK, mais pas d'ILC2. Des sous-ensembles supplémentaires d'ILC1-like et d'ILC2 spécifiques des tumeurs ont été identifiés chez les patients atteints de cancer colorectal. Le membre 1 de la famille de la molécule d'activation lymphocytaire de signalisation (SLAMF1) s'est avéré être sélectivement exprimé sur les ILC spécifiques des tumeurs, et des niveaux plus élevés d'ILC SLAMF1+ ont été observés dans le sang des patients atteints de CRC. Le groupe de patients atteints de cancer colorectal présentant un taux élevé de SLAMF1 avait un taux de survie significativement plus élevé que le groupe présentant un taux faible de SLAMF1, ce qui suggère que SLAMF1 est un biomarqueur anti-tumoral dans le cancer colorectal. (Résultats dans Qi J., et al., 2021).

Publications

- 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.
- 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.** *Cell Mol Immunol.*, 2021, 18:1290-1304.
- Qi J., et al. **Single cell transcriptomic landscape reveals tumor specific innate lymphocyte cells associated with colorectal cancer progression and immunity.** *Cell Reports Medicine*, 2021, 2, 100353.
- Jacquelot N., et al. **Innate Lymphoid Cells and Cancer.** *Nature Immunology*, 2022, 23:371-379.
- Crinier A., et al. **Multidimensional molecular control to define NK/ILC1 identity in cancers.** *Seminars in Immunology*, 2020 Nov 30:101424. doi: 10.1016/j.smim.2020.101424.
- Crinier A., et al. **Helper-like innate lymphoid cells and cancer immunotherapy.** *Seminars in Immunology*, 2019 Feb;41:101274. doi: 10.1016/j.smim.2019.04.002.



MI-RIOT

CIBLAGE DES MACROPHAGES EXPRIMANT LE CD163 DANS LE CANCER DU PANCRÉAS

CENTRE D'IMMUNOLOGIE DE MARSEILLE-LUMINY (CIML)
SOUTENU DE 2016 À 2020

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.

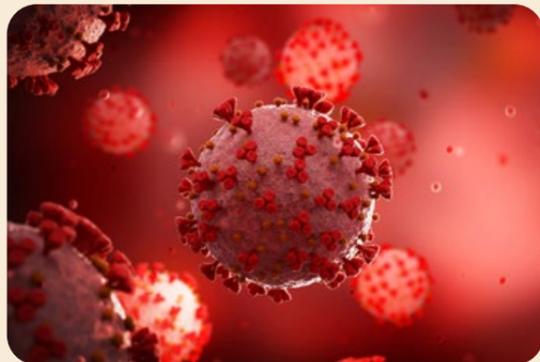
De plus, le blocage du recrutement des monocytes après déplétion de la TAM CD163⁺ a empêché l'accumulation de cellules T CD8 activées et a abrogé ces effets thérapeutiques.

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

- 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.
- Etzerodt A, Tsalkitzis 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.
- Goossens P, RodriguezVita J, Etzerodt A, Masse M, Rastoin O, Gouirand V, Ulas T, Papantonopoulou O, Van Eck M, Auphan-Anezin N, Bebiën 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

ASSOCIATION DE L'INFLAMMATION LIÉE À LA COVID-19 AVEC L'ACTIVATION DE L'AXE C5a-C5aR1

CENTRE D'IMMUNOLOGIE DE MARSEILLE-LUMINY (CIML)
SOUTENU DE 2016 À 2022

Pr Eric VIVIER & Dr Frédéric VÉLY,
Marseille Immunopôle. Service d'immunologie, CIML.

CONTEXTE

La plupart des patients atteints de COVID-19 ne présentent que quelques symptômes légers, mais environ 15 % des patients évoluent vers une pneumonie sévère, et environ 5 % développent un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), pour lesquels de nouvelles stratégies thérapeutiques sont toujours requises.

Le système immunitaire joue un double rôle dans le COVID-19, contribuant à la fois à l'élimination du virus et au développement du SDRA. Une caractérisation détaillée des réponses immunitaires survenant au cours de la progression de la maladie, des formes légères aux formes graves, est donc cruciale pour comprendre comment nous pourrions manipuler l'immunité afin de proposer de nouvelles thérapies.

En particulier, étant donné le besoin urgent de traitements efficaces pour la pneumonie chez les patients atteints de COVID-19, la dissection des réponses immunitaires qui se produisent au cours de l'évolution de COVID-19 pourrait conduire à la réorientation d'immunomodulateurs approuvés et de candidats médicaments déjà approuvés.

OBJECTIFS

Nous avons donc suivi les paramètres immunitaires dans une cohorte de 82 individus : 10 témoins sains (HC), 10 patients paucisymptomatiques (pauci) du COVID-19, 34 patients atteints de pneumonie (pneumo) et 28 patients atteints de SDRA dû au SRAS-CoV-2.

Nous nous sommes concentrés sur les voies moléculaires qui pourraient bloquer l'inflammation associée au SDRA.

RÉSULTATS

- La sévérité de la maladie est associée avec une augmentation de chimiokines et cytokines pro-inflammatoires circulantes (IL-6, CCL4, CCL2, CXCL9).
- La sévérité de la maladie COVID-19 a été associée à une augmentation de C5a dans les sérums. Le facteur de complément C5a, qui est le médiateur d'une forte chimioattraction et de l'activation des cellules myéloïdes, joue des rôles bien documentés dans l'inflammation et les lésions pulmonaires. Le C5a régule l'inflammation en se liant au C5aR1 qui est fortement exprimé sur les cellules myéloïdes. Les cellules C5a et C5aR1+ ont été détectées à un niveau élevé dans les poumons des patients COVID-19 et les C5aR1+ sont associées à des lésions d'endartérite dans les poumons.
- L'avdoralimab, un anticorps monoclonal « Fc silencieux » entièrement humain et dirigé contre C5aR1, a été conçu pour bloquer l'activation et la migration des cellules myéloïdes induites par C5a.
- L'avdoralimab a protégé les souris possédant le C5aR1 humain des lésions pulmonaires aiguës induites par le C5a.
- L'avdoralimab a inhibé la production de facteurs pro-inflammatoires par les cellules myéloïdes de patients COVID-19 stimulées par C5a.

L'axe C5a-C5aR1 est associé à l'inflammation COVID-19 et peut favoriser le recrutement et l'activation des cellules myéloïdes dans les organes endommagés des patients COVID-19 sévères.

Publications

1. Liao M, Liu Y, Yuan J, *et al.* **Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19.** Nat Med 26, 842-844 (2020). doi:10.1038/s41591-020-0901.
2. Demaria O, Carvelli J, Batista L, *et al.* **Identification of druggable inhibitory immune checkpoints on Natural Killer cells in COVID-19.** Cell Mol Immunol (2020). doi: 10.1038/s41423-020-0493-9.
3. Carvelli J*, Demaria O*, Vély F*, *et al.* **Association of COVID-19 inflammation with activation of the C5a-C5aR1 axis.** Nature (2020). doi: 10.1038/s41586-020-2600-6. *These authors contributed equally.



MI-RIOT

CD146 SOLUBLE, OUTILS DIAGNOSTICS & CIBLES THÉRAPEUTIQUES

CENTRE DE RECHERCHE EN CARDIOVASCULAIRE ET NUTRITION (C2VN) /
INSERM UMR-S 1263, AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ
SOUTENU DEPUIS 2016

Pr Marcel BLOT-CHABAUD

CONTEXTE

Le glioblastome est une tumeur de grade IV très agressive et maligne qui provient des astrocytes du système nerveux central.

Malgré les interventions thérapeutiques à multiples facettes, y compris la chimiothérapie, la radio et les immunothérapies, elle reste la tumeur la plus résistante et la plus mortelle parmi les tumeurs cérébrales primaires.

Actuellement, le bevacizumab, un anticorps humanisé anti-VEGF, est le traitement le plus couramment prescrit pour les patients nouvellement diagnostiqués. Cependant, les cellules tumorales de glioblastome ont développé de multiples mécanismes pour contrer l'effet anti-angiogénique de ce traitement.

OBJECTIFS

Nous avons émis l'hypothèse que la molécule CD146 soluble pourrait participer à ces mécanismes d'échappement.

RÉSULTATS

Dans une cohorte de patients sous traitement par bevacizumab, nous avons montré que les patients ayant un mauvais pronostic présentaient une augmentation de la concentration plasmatique de CD146 soluble. *In vitro*, CD146 soluble est effectivement sécrété par différentes lignées cellulaires de glioblastome.

Un traitement avec du bevacizumab augmente de façon très importante la sécrétion de CD146 soluble. Afin de bloquer ces effets, nous avons généré un anticorps monoclonal humanisé. Celui-ci, administré en combinaison avec le bevacizumab, est capable de réduire la croissance et la dissémination tumorale dans un modèle murin de glioblastome humain.

Nous avons ainsi montré que CD146 soluble pouvait constituer un marqueur précoce de l'échappement au bevacizumab chez les patients atteints de glioblastome.

De plus, nous avons généré un anticorps monoclonal humanisé anti-CD146 soluble capable de prévenir cet échappement au bevacizumab dans un modèle préclinique de glioblastome.

Publications

1. Nollet M, Stalin J, Moyon A, Traboulsi W, Essaadi A, Robert S, Malissen N, Bachelier R, Daniel L, Foucault-Bertaud A, Gaudy-Marqueste C, Lacroix R, Leroyer AS, Guillet B, Bardin N, Dignat-George F, Blot-Chabaud M. **A novel anti-CD146 antibody specifically targets cancer cells by internalizing the molecule.** Oncotarget 2017; 8(68):112283-112296.
2. Dufies M, Nollet M, Ambrosetti D, Traboulsi W, Viotti J, Borchiellini D, Parola J, Helley-Russick D., Ravaut A, Bernhard JC, Bardin N, Dignat-George F, Rioux-Leclercq N, Oudard S, Negrier S., Ferrero JM, Chamorey E, Pagès G* and Blot-Chabaud M* **Soluble CD146 is a predictive marker of pejorative evolution and of sunitinib efficacy in clear cell renal cell carcinoma.** Theranostics 2018; 8(9): 2447-2458.
3. Stalin J*, Traboulsi W*, Vivancos-Stalin L, Nollet M, Joshkon A, Bachelier R, Guillet B, Lacroix R, Foucault-Bertaud A, Leroyer AS, Dignat-George F, Bardin N, Blot-Chabaud M. **Therapeutic targeting of soluble CD146/MCAM with the M2J-1 monoclonal antibody prevents metastasis development and procoagulant activity in CD146-positive invasive tumors.** Int J Cancer. 2020;147(6):1666-1679.
4. Joshkon J., Stalin, W. Traboulsi, L. Vivancos-Stalin, M. Nollet, R. Lacroix, R. Bachelier, F. Dignat-George, A. Bertaud, A.S. Leroyer, H. Fayyad-Kazan, N. Bardin, M. Blot-Chabaud. **CD146-Positive Tumors are Associated with Venous Thromboembolism A.** Journal of Cellular Immunology 2020 2; 3: 116-123.
5. Moyon A, Garrigue P, Fernandez S, Hubert F, Balasse L, Brige P, Hache G, Nail V, Blot-Chabaud M, Dignat-George F, Rochais F, Guillet B. **Comparison of a New 68Ga-Radiolabelled PET Imaging Agent sCD146 and RGD Peptide for In Vivo Evaluation of Angiogenesis in Mouse Model of Myocardial Infarction.** Cells. 2021; 10(9):2305.
6. Sharma A, Joshkon A, Ladjimi A, Traboulsi W, Bachelier R, Robert S, Foucault-Bertaud A, Leroyer AS, Bardin N, Somasundaram I, Blot-Chabaud M. **Soluble CD146 as a Potential Target for Preventing Triple Negative Breast Cancer MDA-MB-231 Cell Growth and Dissemination.** Int J Mol Sci. 2022; 23(2):974.
7. Joshkon A, Tabouret E, Traboulsi W, Bachelier R, Simoncini S, Roffino S, Jiguet-Jiglaire C, Badran B, Benjamin Guillet, Foucault-Bertaud A, Leroyer A. S, Dignat-George F, Chinot O, Fayyad-Kazan H, Bardin N and Blot-Chabaud M. **Soluble CD146, a biomarker and a target for preventing resistance to anti-angiogenic therapy in glioblastoma.** Acta Neuropathologica Communications, sous presse.

Brevets

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.
5. **Interest of combining anti-VEGF and anti-soluble CD146 strategies to prevent escape in anti-angiogenic therapy.** M. BLOT-CHABAUD, A. JOSHKON, B. GUILLET, N. BARDIN. N°22306521.0



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
SOUTENU DE 2016 À 2022

Pr Bernard MALISSEN

CONTEXTE

Les cellules T infiltrant les tumeurs ont une capacité réduite à éliminer les cellules cancéreuses. L'expression de molécules co-inhibitrices telles que PD-1 à leur surface explique la diminution de leur fonction effectrice. Ainsi en bloquant les fonctions de ces molécules co-inhibitrices, les anticorps thérapeutiques constituent le traitement standard du mélanome métastatique. Cependant, notre compréhension de l'immunobiologie des molécules co-inhibitrices des lymphocytes T et de leur rôle néfaste lors des réponses anti-tumorales reste incomplète. Par conséquent, l'objectif du présent projet était de définir au niveau systémique les mécanismes par lesquels les molécules co-inhibitrices telles que PD-1, BTLA ou TIM3 entravent les fonctions des cellules T. Pour relever de tels défis technologiques, nous avons dû initialement développer des outils avancés d'interactomique et de phosphoprotéomique qui nécessitaient les expertises complémentaires des équipes de Bernard Malissen (CIPHE, Marseille, France) et de Ruedi Aebersold (Institut de biologie des systèmes moléculaires, ETH, Zurich, Suisse).

OBJECTIFS

Décrypter comment les signaux émis par le récepteur pour l'antigène des lymphocytes T (TCR) sont modulés par des récepteurs co-inhibiteurs tels que PD-1 est d'intérêt fondamental et clinique. Dans le cadre de notre contrat MSDAVENIR, nous développons depuis 2016 une nouvelle approche d'interactomique quantitative permettant de définir la composition et la dynamique des complexes multimoléculaires (signalosomes) qui rendent compte de la fonction des récepteurs co-inhibiteurs dans les cellules T et ce en condition physiologique. Nous avons pu ainsi de définir sur des bases rationnelles les combinaisons d'anticorps thérapeutiques les plus appropriés sur la base de modes d'action incontestés. Comme décrit ci-dessous lors du second semestre de l'année 2021 et le premier semestre de l'année 2022 nous avons étendu aux lymphocytes T humains les approches précédemment développées pour les lymphocytes T de souris. Nous avons également démontré comment le TCR interprétait de manière différentielle des signaux d'intensité différente ; une donnée essentielle dans le développement de cellules CAR-T dépourvues de réactivité collatérale.

RÉSULTATS

Bien que les modèles murins restent une partie intégrante du développement thérapeutique, de nombreuses différences dans les événements de signalisation immunitaire existent entre l'espèce souris et l'espèce humaine. Les connaissances sur les bases moléculaires de la signalisation

des récepteurs immunitaires humains reposent principalement sur l'analyse de lignées cellulaires transformées. Cependant, plusieurs protéines de signalisation clés sont absentes des cellules T humaines transformées empêchant d'étendre certaines des conclusions de ces études aux cellules T humaines normales.

La plate-forme que nous avons développée utilise la nucléofection de Cas9/sgRNA RNP et des vecteurs de recombinaison homologue non viraux et rend les lymphocytes T CD4 et CD8 humains primaires rapidement accessibles à des études d'interactomique. Il nous a permis de définir la composition et la dynamique du réseau de transduction du signal TCR proximal humain et de mettre les similitudes et différences existant entre les espèces humaines et murines. Bien que les humains et les souris dérivent d'un ancêtre mammifère commun qui a évolué indépendamment pendant plus de 90 millions d'années, la composition et la dynamique des réseaux proximaux de transduction du signal TCR chez l'homme et la souris ont montré un degré élevé de conservation évolutive.

En conclusion, cette étude finale de notre projet MSDAVENIR fournit l'analyse au niveau systémique la plus complète à ce jour sur la composition, la stoechiométrie et la dynamique du réseau de transduction du signal TCR proximal dans les cellules T humaines primaires. La possibilité de rendre les lymphocytes T humains primaires aptes à l'interactomique permet de définir précisément si un médicament agit en amont ou en aval d'un signalosome donné du réseau de la transduction du signal TCR humain. Par conséquent, l'analyse accélérée au niveau systémique des voies de signalisation des lymphocytes T humains décrite ici devrait être privilégiée pour optimiser la signalisation des lymphocytes T CAR et évaluer au niveau du système les mécanismes d'action et les effets secondaires possibles des médicaments ciblant l'activation des lymphocytes T humains avant de les traduire au niveau clinique.

Publications

1. Nicolas P, Ollier J, Mori D, Voisinne G, Celis-Gutierrez J, Gregoire C, Perroteau J, Vivien R, Camus M, Burret-Schiltz O, Gonzalez de Peredo A, Clemenceau B, Roncagalli R, Vie H, Malissen B. (2022). **Systems-level conservation of the proximal TCR signaling network of mice and humans.** The Journal of experimental medicine, 219(2). <https://doi.org/10.1084/jem.20211295>
2. Scaramuzzino S, Potier D, Ordioni R, Grenot P, Payet-Bornet D, Luche H, Malissen B. (2022). **Single-cell transcriptomics uncovers an instructive T-cell receptor role in adult gammadelta T-cell lineage commitment.** The EMBO journal, 41(5), e110023. <https://doi.org/10.15252/emj.2021110023>
3. Voisinne G, Locard-Paulet M, Froment C, Maturin E, Menoita M.G, Girard L, Mellado V, Burret-Schiltz O, Malissen B, Gonzalez de Peredo A, Roncagalli R. (2022). **Kinetic proofreading through the multi-step activation of the ZAP70 kinase underlies early T cell ligand discrimination.** Nature immunology. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01288-x>
4. Zhai Y, Celis-Gutierrez J, Voisinne G, Mori D, Girard L, Burret-Schiltz O, de Peredo A.G, Roncagalli R, Malissen B. (2021). **Opposing regulatory functions of the TIM3 (HAVCR2) signalosome in primary effector T cells as revealed by quantitative interactomics.** Cell Mol Immunol, 18(6), 1581-1583. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00575-7>



ERiCAN

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

INSERM / CRC LYON / IAB GRENoble
SOUTENU DEPUIS 2018

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 :

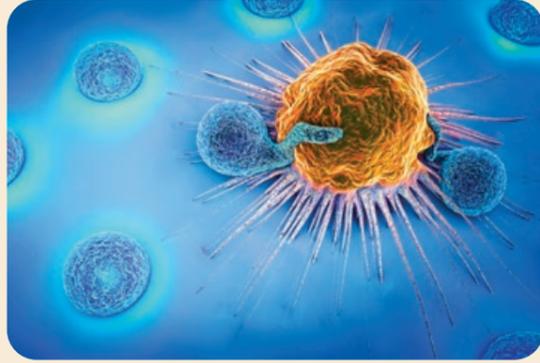
- La construction d'une première version de carte de signalisation croisée impliquée dans les résistances aux traitements par l'intégration des données biomédicales collectées.

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
SOUTENU DEPUIS 2017

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

CONTEXTE

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 cérébraux quasi dépourvus de système immunitaire.

OBJECTIFS

Les objectifs 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 215 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 développé trois processus d'analyse : 1) 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 ; 2) bio-informatique (Ideation@SiRIC) subdivisé en 3 pipelines adaptés aux 3 axes majeurs : caractérisation des biomarqueurs tumoraux (mutations somatiques / charge mutationnelle), prédiction des néo-antigènes tumoraux et analyse des données d'ADN tumoral circulant ou de cellules tumorales circulantes ; 3) immunologique par étude fonctionnelle de la réactivité des lymphocytes de patients vis-à-vis des peptides correspondants aux neo-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 tumorale (CMT) comparée aux différents cancers décrits 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

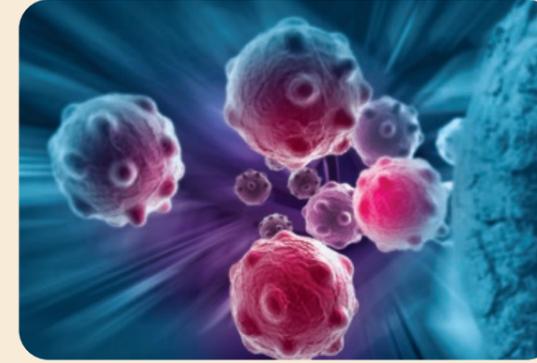
pléïdie et la pureté des tumeurs étudiées permettant l'inférence de la clonalité des variants somatiques. Ce WES-workflow a permis l'analyse de 129 tumeurs séquencées à ce jour. L'étude de la CMT a permis de distinguer dans les LNH une charge mutationnelle plus élevée dans le groupe EBV- comparé au groupe EBV+ indépendamment du statut immunologique et de préciser ainsi les résultats précédemment suggérés par du séquençage ciblé. Par ailleurs, nous avons mis en évidence un profil mutationnel différent en fonction du statut EBV des LNH. Enfin, l'analyse du micro-environnement tumoral est effectuée à l'aide des données RNA pour évaluer la proportion des différents types cellulaires, la diversité et la distribution du répertoire T intra-tumoral et l'expression d'un panel de gènes impliqués dans la réponse immunitaire locale.

2. Le pipeline de prédiction des néo-épitopes ou d'antigènes spécifiques de tumeurs (TSA-workflow) combine l'analyse des mutations somatiques à partir de l'ADN et l'expression des allèles mutés et des locus HLA à partir de l'ARN. Nous avons déjà prédit et identifié à l'aide du TSA workflow, 1750 néo-épitopes pour 40 tumeurs (19 gliomes, 15 LNH et 6 NSCLC) ; les peptides correspondants ont été synthétisés (de 5 à 60 néo-épitopes par patient) et ont fait l'objet d'une validation fonctionnelle. Des réponses T spécifiques de néo-épitopes tumoraux étaient détectables chez 72% des patients malgré le contexte d'immunosuppression ou de localisation cérébrale, dirigées majoritairement contre des néo-épitopes présentés par le CMH2. La prédiction des autres néo-épitopes est en cours.

3. Estimation de la fraction tumorale circulante : ce pipeline analyse des données de Whole Genome Sequencing à faible couverture (LC-WGS) et permet l'identification de CNV et l'estimation de la pléïdie et de la fraction tumorale dans le plasma. Ce workflow permet de détecter la présence d'ADN tumoral circulant dans le sang périphérique des patients afin de lancer des expériences en aval à partir du 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 NSCLC¹.

Publications

1. Bouzidi A, Labreche K, Baron M, Veyri M, Denis JA, Touat M, Sanson M, Davi F, Guillem E, Jouannet S, Charlotte F, Bielle F, Choquet S, Boëlle P-Y, Cadranet J, Leblond V, Autran B, Lacorte J-M, Spano J-P, Coulet F, and the IDEATION study group (2021) **Low-Coverage Whole Genome Sequencing of Cell-Free DNA From Immunosuppressed Cancer Patients Enables Tumor Fraction Determination and Reveals Relevant Copy Number Alterations**. *Front. Cell Dev. Biol.* 9:661272. doi: 10.3389/fcell.2021.661272.
2. M. Baron, K. Labreche, A. Bouzidi, M. Veyri, N. Désiré, V. Leblond, F. Coulet, P-Y. Boëlle, F. Seck-Thiam, D. Roos-Weil, F. Charlotte, F. Davi, E. Poullot, A. Rousseau, C. Haioun, J-P. Spano, B. Autran, S. Choquet, A. Guihot, and the Ideation Study group. **EBV dictates lower tumor neoepitopes scores and intra-tumoral repertoire diversity in NHL from immunocompromised patients**. Résumé accepté à l'oral à l'ASH 2022.



HEART

TUMEURS RARES ET MÉDECINE PERSONNALISÉE

INSTITUT BERGONIÉ, BORDEAUX
SOUTENU DEPUIS 2017

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.

Publication

Brunet M., Khalifa E., Italiano A. **Enabling Precision Medicine for Rare Head and Neck Tumors: The Example of BRAF/MEK Targeting in Patients With Metastatic Ameloblastoma**. *Front Oncol.* 2019;9:1204.



THRusT

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

INSERM / IRC MONTPELLIER
SOUTENU DEPUIS 2018

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
SOUTENU DE 2017 À 2021

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 structurels 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 structurels 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, Tousch 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
SOUTENU DE 2018 À 2022



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

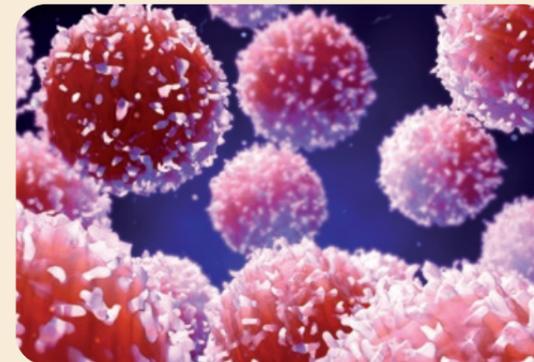
The first step was to evaluate outcomes indicators using Deep learning on H&E of WSI (Whole Slide Images) from the MESOBANK/MESOPATH published in Nature Medicine in 2019.

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.
- Courtioi 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
SOUTENU DEPUIS 2018

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

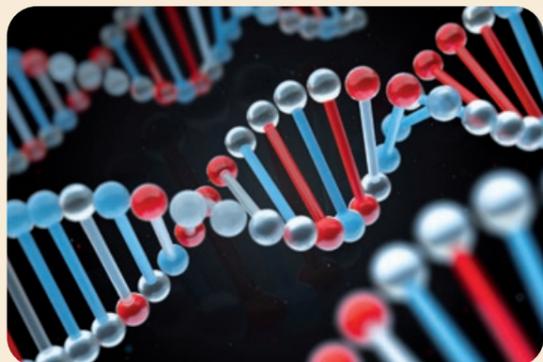
Dans la ligne directe des travaux présentés ci-dessus, nous poursuivons :

- 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
SOUTENU DE 2018 À 2022

Dr Marcel MECHALI

CONTEXTE

L'information portée par nos chromosomes, génétique (ADN) et épigénétique (modifications des histones et de méthylation de l'ADN) doit être transmise fidèlement à chaque division cellulaire. Or, comme tout phénomène de duplication, des erreurs se produisent, dont l'accumulation est une cause principale du cancer et du vieillissement cellulaire. Un cas particulier de division cellulaire, la méiose, permet la production des spermatozoïdes et ovocytes. La formation de cellules par recombinaison méiotique est essentielle à la fécondation. Elle permet de générer la diversité des individus au sein d'une population. Le but de ce projet était de déterminer les signaux génétiques et épigénétiques intervenant dans la transmission du génome au cours des divisions cellulaires et du développement.

OBJECTIFS & RÉSULTATS

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

1. Fonction des motifs G4 aux origines de la réplication. La réplication démarre à des positions précises de l'ADN, les origines de réplication. Nous avons démontré une signature génétique G-riche, permettant de former des structures en G quadruplex ainsi que leur activité fonctionnelle¹.
2. Répertoire des origines de réplication dans les cellules normales et cancéreuses. Nous avons identifié une nouvelle classe d'origines fortes et des origines stochastiques, très fortement augmentées dans la transformation cancéreuse². Un arrangement spécifique des origines le long des domaines chromosomiques est décelé, fortement perturbé dans la progression cancéreuse.
3. Isolement de nouveaux facteurs impliqués dans la réplication de l'ADN. Nous avons utilisé des méthodes de criblage couplées à la protéomique, et isolé de nouvelles protéines impliquées dans l'activité de réplication. Le rôle des protéines Polycomb dans la réplication a été également démontré en collaboration avec l'équipe de G. Cavalli.

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

4. Le rôle de PRDM9. Les cellules méiotiques mettent en place un programme de cassures double-brin (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. Nous avons aussi découvert que la conversion de la 5-méthylcytosine en 5-hydroxyméthylcytosine régulait de manière épigénétique la recombinaison méiotique³.

5. Coordination de l'activité de CDBs par l'organisation des chromosomes. Nous avons déterminé la localisation génomique de deux acteurs de l'activité de CDBs, MEI4 et IHO1, et de deux composants de la structure des chromosomes, HORMAD1 et SYCP3. Nos données apportent de nouveaux éléments sur le rôle de PRDM9, la régulation de l'initiation de la recombinaison méiotique et l'organisation tridimensionnelle du génome⁴.

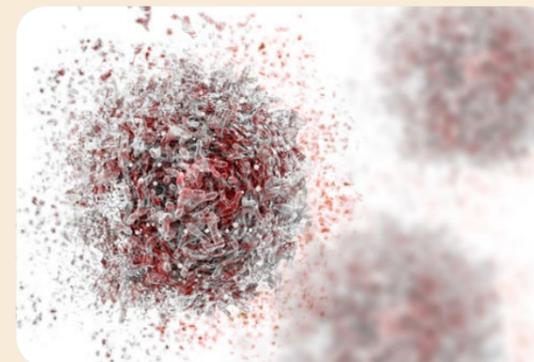
C. Contrôle épigénétique de la mémoire cellulaire (Groupe Cavalli)

6. Analyse des mécanismes moléculaires qui régulent l'hérédité épigénétique transgénérationnelle. Nous avons montré un héritage épigénétique à travers les générations chez la Drosophile (TEI)⁵. Nous avons également découvert une nouvelle structure 3D chromosomique potentiellement impliquée dans l'hérédité⁶.
7. Identification et caractérisation d'autres cas de TEI au cours du développement. Nous avons démontré un trait héréditaire acquis par un choc de température chez la Drosophile. Des changements génétiques ou épigénétiques pourraient être à l'origine de ce phénotype.
8. Établissement et investigation d'un cancer induit par des aberrations épigénétiques. Nous avons établi un système génétique par interférence ARN qui permet le KO transitoire des sous-unités PRC1 du groupe Polycomb (PcG), impliquées dans la mémoire épigénétique⁴. Un KO transitoire suffit à induire une tumorigenèse. Ces tumeurs peuvent être transplantées indéfiniment à plusieurs générations.

Publications

1. Prorok P, Artufel M., Aze A., Coulombe P., Peifer I., Lacroix L., and Méchali M. (2019) **Involvement of G-quadruplex regions in mammalian replication origin activity.** Nat. Commun. 10, 3274.
2. Akerman I., Kasaai B., Bazarova A., Sang P.B., Peiffer I., Artufel M., ... Ballester B. and Méchali M. (2020) **A predictable, conserved DNA sequence signature defines Human Core DNA replication origins.** Nat. Commun. 11, 4826.
3. Imai Y., Biot M., Clément J., Teragaki M., Urbach S., Robert T., Baudat F., Grey C. and de Massy B. (2020). **PRDM9 activity depends on HELLS and promotes local 5-hydroxymethylcytosine enrichment.** eLife 9. 10.7554/eLife.57117.
4. Grey C. and de Massy B. (2021). **Chromosome Organization in Early Meiotic Prophase.** Front. Cell Dev Biol 9, 688878.
5. Fitz-James M.H. and Cavalli G. (2022). **Molecular mechanisms of transgenerational epigenetic inheritance.** Nat Rev Genet. doi: 10.1038/s41576-021-00438-5.
6. Szabo Q., Donjon A., Jerkovic I., ... and Cavalli G. (2020) **Regulation of single-cell genome organization into TADs and chromatin nanodomains.** Nat Genet 11, 1151-57.

Seven other publications between 2021 and 2022 have been relative to this project funded by MSDAVENIR.



IMMUNOME

THE HUMAN CANCER IMMUNOME

INSTITUT GUSTAVE ROUSSY
SOUTENU DEPUIS 2018

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

CONTEXTE

Les thérapies ciblant les tumeurs et le système immunitaire ont révolutionné la façon dont nous comprenons la biologie des cancers et la façon dont nous traitons les patients. Alors que de nombreuses recherches ont été menées au cours des deux dernières décennies afin de décrypter les mécanismes génomiques à l'origine des cancers au niveau somatique et germinale, une approche descriptive et mécanistique similaire reste à faire du côté du microenvironnement tumoral afin de décrire les multiples voies immunosuppressives présentes dans les cancers.

OBJECTIFS

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.

RÉSULTATS

Nous avons mis en place, avec les hôpitaux 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 résection chirurgicales ou de biopsies. Ces prélèvements sont analysés grâce à diverses technologies, telles que le séquençage ARN et/ou ADN, la cytométrie de flux ou de masse, l'immuno-marquage multiplex sur tissus.

Depuis le début du projet, plus de 250 spécimens ont été collectés et analysés. Nous avons développé nos recherches à travers 5 axes :

- Le 1^{er} 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 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 2^e axe vise à analyser prospectivement l'infiltrat immunitaire hépatique extra-, péri- et intra-tumoral par cytométrie de flux pour mieux comprendre le lien entre la composition de l'infiltrat immunitaires et la physiopathologie du carcinome hépatocellulaire.
- Le 3^e axe repose sur la caractérisation de l'infiltrat immunitaire des cancers oraux et laryngés par immuno-marquages multiplex. Nous analysons une cohorte de 146 patients pour lesquels nous avons accès à la pièce de résection et aux ganglions métastatiques appariés. Nous effectuons une analyse semi-quantitative et qualitative des infiltrats immunitaires tumoraux et du stroma 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 4^e axe vise à mieux comprendre les mécanismes de dissémination métastatique dans le cancer du poumon. Le transcriptome de pièces chirurgicales de tumeurs primitives avec et sans métastases ganglionnaires sont analysées parallèlement à des tumeurs primitives et à leurs ganglions métastatiques appariés (essai LungART (NCT00410683)).
- Le 5^e 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 ou Unicancer : MatchR (NCT02517892), Hipaniv (NCT048234), Pandore (NCT03212651) et ImmuneBoost-HPV (NCT03838263). 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.

Publications

1. Letourneur D, Danlos FX, Marabelle A. **Chemokine biology on immune checkpoint-targeted therapies.** Eur J Cancer. 2020 Sep;137:260-271. doi: 10.1016/j.ejca.2020.06.009. Epub 2020 Aug 18.
2. Dubuisson A, Fahrner JE, Goubet AG, Terrisse S, et al. **Immunodynamics of explanted human tumors for immuno-oncology.** EMBO Mol Med. 2021 Jan 11;13(1):e12850. doi: 10.15252/emmm.202012850. Epub 2020 Dec 29.
3. Rouanne M, Adam J, Radulescu C, Letourneur D, et al. **BCG therapy downregulates HLA-I on malignant cells to subvert antitumor immune responses in bladder cancer.** J Clin Invest. 2022 Jun 15;132(12):e145666. doi: 10.1172/JCI145666.
4. Bonvalet M, Danlos FX, Champiat S, Rouanne M, Marabelle A. **Cancer immunotherapy efficacy is driven by tumour biology, not by its histology. Impact on drug development and approvals.** Eur J Cancer. 2022 Feb;162:130-132. doi: 10.1016/j.ejca.2021.12.004. Epub 2022 Jan 1. PMID: 34983015.
5. Goubet A-G, Lordello L, Alves Costa Silva C, PEGUILLET I, Gazzano M, MBOGNING-FONKOU MD, et al. **Escherichia coli-specific CXCL13-producing TFH are associated with clinical efficacy of neoadjuvant PD-1 blockade against muscle-invasive bladder cancer.** Cancer Discov. 2022;1-28.





MICCHADO OSTEOSARCOMA

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

INSTITUT CURIE, SOUTENU DEPUIS 2018

Alexandra SAINT CHARLES (Institut Curie),
Nadège CORRADINI (Centre Léon Bérard),
Claudia PASQUALINI (Gustave Roussy),
Gudrun SCHLEIERMACHER (Institut Curie)

CONTEXTE

Évaluations biologiques chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte atteints d'ostéosarcomes.

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. De plus, la survie est peut-être associée à des séquelles liées aux traitements.

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. Les ostéosarcomes de haut grade sont généralement traités par chimiothérapie préopératoire, chirurgie puis chimiothérapie postopératoire. Le traitement standard actuel conduit à une survie sans maladie à long terme chez environ 60% des patients atteints d'une maladie localisée, versus 20-30% chez les patients présentant des métastases primaires ou des tumeurs de localisation axiale. La réponse histologique à la chimiothérapie préopératoire est apparue comme un indicateur pronostique indépendant pour le contrôle local et systémique. Les nouveaux agents n'ont pas conduit à des changements de normes de traitement universellement acceptés. Seules des connaissances accrues sur la biologie de l'ostéosarcome mèneront à de nouvelles approches thérapeutiques efficaces et permettront d'augmenter la survie de ces patients.

OBJECTIFS

Le protocole 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 le diagnostic, et la gestion thérapeutique par l'identification de biomarqueurs de pronostic et de cibles thérapeutiques potentielles.

L'étude MICCHADO-OSTEOSARCOMA concerne les patients atteints d'un ostéosarcome inclus dans le programme MICCHADO.

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,
- les caractéristiques immunologiques significatives, au diagnostic, pendant le traitement et le suivi du patient (suivi dans le temps).

L'étude a également les objectifs secondaires suivants chez des enfants, adolescents et jeunes adultes atteints d'un ostéosarcome de haut risque :

- Caractériser des biomarqueurs suite aux analyses de biologie moléculaire des échantillons tumoraux au diagnostic, à des fins pronostiques et prédictives.
- Caractériser le microenvironnement tumoral et le profil immunologique de l'hôte, à des fins pronostiques et prédictives.
- Identifier des biomarqueurs pronostiques et prédictifs potentiels sur les échantillons prélevés lors du traitement et du suivi du patient, en fonction des changements, détectés par les techniques de biologie moléculaire sur le ctDNA et sur les résultats immunologiques.
- Investiguer l'impact du microenvironnement de la tumeur et du profil immunologique de l'hôte sur la stratification / classification du risque de la maladie au diagnostic, par comparaison des patients ayant des métastases avec ceux ayant une atteinte localisée.
- Comparer les résultats moléculaires et immunologiques au diagnostic et pendant le traitement (intégration des données).

RÉSULTATS

A la date du 15 septembre 2022, 479 patients ont été inclus dans l'étude MICCHADO dans 30 centres de la SFCE (Société Française de Lutte contre les cancers et les leucémies de l'enfant et de l'adolescent) ; 81 d'entre eux sont atteints d'ostéosarcome (28 patients cohorte 1 et 53 patients cohorte 3). Ayant atteint les objectifs d'inclusion pour les ostéosarcomes de la cohorte 3, l'étude a été fermée aux inclusions pour ces patients.

Pour ces 81 patients atteints d'ostéosarcomes, les analyses en biologie moléculaire et les analyses immunologiques sont actuellement en cours, sur les plateformes participants (I Curie, CLB et Gustave Roussy). Ces analyses moléculaires se focalisent sur des analyses en WES (tumeur et germline), RNAseq et surtout l'ADN circulant en WES, permettant une caractérisation de l'ensemble des altérations génétiques au diagnostic, pendant le traitement ainsi qu'une analyse de l'évolution clonale en cas de progression ou de récurrence. Les analyses immunologiques portent sur une immunohistochimie, sur le prélèvement tumoral, ainsi qu'une description des populations cellulaires par analyse de FACS.

MICCHADO est un projet de recherche et il a été convenu que les résultats des analyses ne seraient pas rendus au médecin / patient. Néanmoins les résultats pourront être rendus dans des situations particulières telles qu'une maladie réfractaire ou une rechute nécessitant une connaissance des altérations moléculaires ciblées, ou encore un contexte de possibles syndromes de prédisposition. A ce jour, 93 demandes de rendu de résultats au clinicien ont été formulées et approuvées par le comité de pilotage de MICCHADO, dont 7 cas d'ostéosarcome. D'après les premiers cas présentés en Molecular Tumor Board, les altérations les plus fréquemment retrouvées sont des altérations somatiques/théranostiques présentes dans les gènes : TP53, MYCN, ALK, EGFR, pour l'ensemble des patients. MICCHADO permet l'étude des altérations génétiques de cancers pédiatriques au diagnostic et s'intègre donc pour cet aspect dans la stratégie globale de la médecine de précision. L'ensemble des données générées et

corrélées dans MICCHADO permettra de mettre en évidence des informations cruciales lorsque l'on considère la possibilité d'adapter des traitements de première ligne.

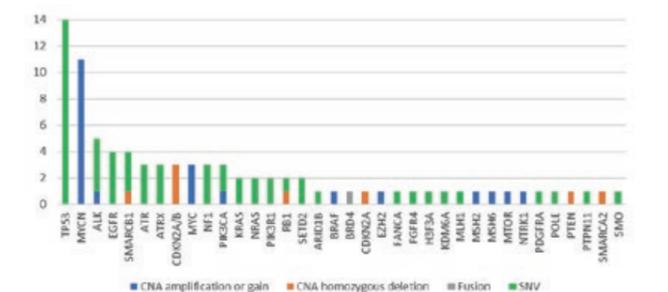
CONCLUSION

Un élément important dans le programme MICCHADO est la collaboration avec les différents comités de la SFCE, ce qui nous permet de :

- Contribuer aux discussions scientifiques autour des résultats d'analyses spécifiques.
- Valider avec le comité de pilotage de MICCHADO les demandes de rendu de résultats d'analyse aux cliniciens.
- Discuter ensemble des interactions et des échanges de données ou d'échantillons dans les situations où des protocoles cliniques porteraient sur des analyses similaires, mais avec des objectifs différents de celui de l'étude.

MICCHADO-Ostéosarcome est réalisé en étroite collaboration avec le protocole Sarcome 13, et les données contribueront à la mise en place de la base de données portant sur les patients atteints d'un ostéosarcome BOOST-data.

Altérations somatiques/théranostiques de patients analysés à la suite d'une demande de rendu de résultats.





PIMIENTO



AMÉLIORATION DU SUIVI DU CANCER DU POUMON PAR L'IA

FONDATION DE L'INRIA / INRIA BORDEAUX
SOUTENU DEPUIS 2018

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

CONTEXTE

Le carcinome bronchique non à petites cellules (NSCLC) représente 85% de tous les cancers pulmonaires. 40 000 nouveaux cas sont détectés chaque année en France, le pronostic est mauvais pour les patients.

Suivant le stade de la maladie, les cliniciens ont plusieurs traitements potentiels à leur disposition : chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapies... L'arbre de décision pour les différentes lignes de traitement devient de plus en plus complexe. Les données collectées lors de la routine ne sont parfois utilisées que partiellement et pourrait être mieux exploitées pour aider les cliniciens dans leurs décisions thérapeutiques.

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

NSCLC

Le recueil de données n'a pas progressé cette année comme prévu. Les résultats obtenus préalablement pour l'évaluation précoce de l'efficacité d'une thérapie ciblée sur les patients atteints de carcinomes au stade IV, bien que satisfaisants et prometteurs, n'ont donc pu être validés à plus grande échelle.

La cohorte d'une soixantaine de patients de l'hôpital Tenon ne permettant pas d'atteindre une puissance statistique suffisante, ce recueil continue et l'extension multi-centrique est envisagée.

SARS-CoV2

Dans le cadre du projet Pimiento, de nouveaux algorithmes de traitement et quantification de l'imagerie radiologique ont été développés. Ces outils reposent sur des approches par apprentissage automatique.

En attendant de nouvelles données sur le NSCLC, nous les avons adaptés pour traiter le problème de l'évaluation du risque de passage d'aggravation de patients atteints de formes légères du SARS-CoV2 dans le cadre du PHRC Predict-Covid CT mené par le CHU Bordeaux.

Plus précisément, il s'agissait à partir des données d'admissions (radiologiques, cliniques, biologiques) de plus de 800 patients des CHU de Bordeaux, Grenoble, Montpellier et de cliniques bordelaises de prédire la dégradation par une approche d'apprentissage supervisé utilisant la quantification de l'imagerie radiologique par une méthode radiomique.

Les modèles développés étaient validés sur deux cohortes externes de 400 patients au total du CHU Nancy (une de scanners injectés, une sans injection). Une approche par apprentissage profond a également été menée mais ne donnait pas de meilleurs résultats.

Entraîné sur des scanners non-injectés, le meilleur modèle donne des AUC 0.767 [0.706, 0.828] sur la cohorte non-injectée du CHU Nancy et 0.722 [0.658, 0.786] sur la cohorte injectée.

Publication

1. M. Zysman, J. Asselineau, O. Saut, E. Frison, M. Oranger, A. Maurac, J. Charriot, S. Bommart, A. Bourdin, G. Dourmes, J. Casteigt, A. Blum, G. Ferretti, R. Thiebaut, F. Chabot, P. Berger, F. Laurent, I. Benlala, **Development and external validation of a prediction model for the transition from mild to moderate or severe form of COVID-19.** *Soumis pour publication.*



FORMATIONS & PARCOURS PATIENTS



RÉPIT

ÉVALUATION DE L'OFFRE DE RÉPIT AUX AIDANTS

FONDATION FRANCE RÉPIT
SOUTENU DE 2015 À 2021

Henri de ROHAN CHABOT et David PEROL

CONTEXTE

Notre programme de recherche, mené avec le soutien du fonds de dotation MSDAVENIR, entre dans sa 8^{ème} année. Le dispositif de répit que nous avons développé, à titre expérimental, à Lyon, composé d'une Equipe mobile de répit et d'une Maison de répit, qui a ouvert ses portes en 2019, a maintenant pris sa place au sein de l'écosystème sanitaire et médico-social du territoire. Parallèlement, la reconnaissance, par les pouvoirs publics, des problématiques des proches aidants comme priorité en matière de santé publique est de plus en plus concrète, avec notamment la mise en place d'une stratégie nationale « Agir pour les aidants 2020-2022 », dont la reconduction a été annoncée à l'occasion de la journée nationale des proches aidants, le 6 octobre 2022, par notre Ministre des Solidarités, de l'Autonomie et des Personnes handicapées. De plus, des missions ont été confiées, sur demande de notre Fondation, à la HAS et à l'IGAS pour travailler sur un référentiel des pratiques (RBBP) et sur un cadre d'autorisation qui nous permettront de déployer plus facilement notre expérimentation Lyonnaise.

OBJECTIFS

Les objectifs de notre programme de recherche étaient les suivants :

- Capitaliser et diffuser des connaissances au sujet des proches aidants,
- Développer des outils d'aide à la décision pour l'évaluation de la situation des proches aidants,
- Évaluer l'efficacité du dispositif de répit déployé au sein de la métropole lyonnaise.

RÉSULTATS

En matière de **capitalisation et de diffusion de connaissances**, nous avons publié un ouvrage intitulé : « Vers des soins de répit - Accompagner les proches aidants », ouvrage destiné à devenir une référence dans le domaine, qui reprend notamment les principaux résultats du programme de recherche que nous avons mené avec le soutien du fonds MSDAVENIR et qui est disponible sur demande à la Fondation France Répit. La tenue, en mars 2022, du 3^{ème} congrès

francophone de répit et d'accompagnement des proches aidants, promu par la Fondation France Répit, a également été l'occasion de diffuser ces connaissances.

En matière de **développement d'outils d'aide à la décision**, notre équipe a développé un instrument automatisé d'évaluation du risque d'épuisement des proches aidants, que nous avons nommé « J'aide, je m'évalue ». Cet instrument, auto-administré, se présente sous la forme d'un questionnaire composé de 32 variables, correspondant aux facteurs de risque d'épuisement identifiés au décours des études que nous avons menées. L'analyse des réponses permet de générer automatiquement un score global de risque d'épuisement, variant de 0 (risque très faible) à 100 (risque élevé), d'une part ; d'autre part, des sous-scores correspondant aux différentes dimensions identifiées comme étant en cause dans la survenue de l'épuisement (santé physique, psychique, qualité de vie, relations sociales, temps passé à l'aide, etc.). Un groupe de travail, composé de professionnels et de proches aidants, a permis de formuler des textes d'interprétation de chacun de ces résultats, sous la forme de constats et de conseils. L'instrument a été développé informatiquement. Il est actuellement évalué auprès d'une cohorte de professionnels et d'aidants volontaires. Les retours encourageants, notamment en matière d'aide à la médiation professionnel-aidant, nous permettent d'envisager sa mise en ligne, sous un format libre d'accès et gratuit, courant novembre 2022.

En matière d'**évaluation du dispositif pilote de répit**, composé d'une Equipe mobile et d'une Maison de répit, l'étude AIME3 est en cours. Une analyse sera réalisée fin 2022 et permettra de tirer des premières conclusions quant à son efficacité.

« Les familles en témoignent et leurs paroles sont à ce titre très explicites. Considérer l'aidant selon ses besoins et ses aspirations est une ligne de conduite indispensable pour accompagner ces proches alliés que constituent les aidants. Les Maisons de Répit en sont des outils précieux qui méritent d'être développées pour conforter les réponses proposées aux aidants. » Sophie CLUZEL, Secrétaire d'État chargée des Personnes handicapées, 2017-2022, préface de l'ouvrage « Vers des soins de répit ».

Publication

1. **Vers des soins de répit - Accompagner les proches aidants.** Ouvrage collectif sous la direction d'Henri de Rohan-Chabot, Délégué général de la Fondation France Répit. Préface de Sophie Cluzel, Secrétaire d'État auprès du Premier ministre, chargée des Personnes handicapées. Disponible à la vente en ligne sur HelloAsso.



UNIVERSITÉ DES PATIENTS

ET SI ON DIPLÔMAIT LES MALADES ?

SORBONNE UNIVERSITÉ / FONDATION SORBONNE UNIVERSITÉ
SOUTENU DE 2015 À 2021

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 diplômants 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

[🐦](#) [in](#) #MSDAVENIR



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