



**HAL**  
open science

# “ Étude des relations entre Immunité et Métabolisme dans les maladies inflammatoires chroniques ”

David Moulin

► **To cite this version:**

David Moulin. “ Étude des relations entre Immunité et Métabolisme dans les maladies inflammatoires chroniques ”. Sciences du Vivant [q-bio]. Université de Lorraine, 2023. tel-04196097

**HAL Id: tel-04196097**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-04196097>**

Submitted on 8 Sep 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Habilitation à Diriger des Recherches**  
« Etude des relations entre Immunité et Métabolisme dans les  
maladies inflammatoires chroniques »

**David MOULIN**  
Soutenue le 19 Juillet 2023

Devant le Jury composé de :

**Rapporteurs**

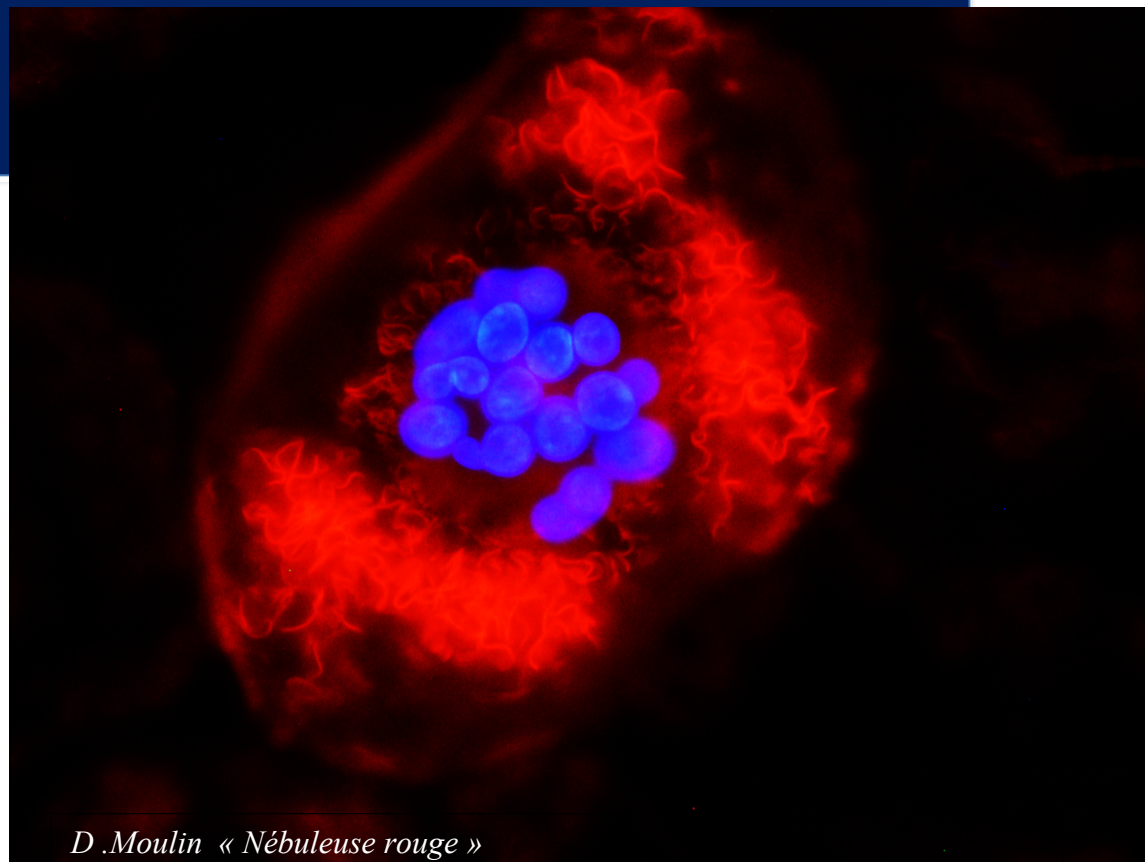
Farida DJOUAD      DR INSERM, Montpellier  
Frédéric BLANCHARD      DR INSERM, Nantes  
Abdelilah WAKKACH      DR CNRS, Nice

**Examineurs**

Claudine BLIN-WAKKACH      DR INSERM, Nice  
Gérard EBERL      Pr PASTEUR, Paris  
Olivier HERMINE      PUPH NECKER, Paris  
Jean-Yves JOUZEAU      PUPH, Vandoeuvre les Nancy

# Dossier de Candidature à l'Habilitation à Diriger des Recherches

David MOULIN – CRCN – IMoPA



# SOMMAIRE

---

<b>1. Curriculum vitae .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Résumé de l'activité.....</b>	<b>5</b>
<b>3. Rapport d'Activité.....</b>	<b>6</b>
<b>4. Enseignement, formation et diffusion de la culture scientifique.....</b>	<b>16</b>
<b>5. Transfert technologique, relations industrielles et valorisation .....</b>	<b>19</b>
<b>6. Encadrement, animation et management de la recherche .....</b>	<b>20</b>
<b>7. Objectifs / Projet de recherche .....</b>	<b>21</b>
Objectifs de Recherche.....	21
Prochaine contractualisation.....	29
Objectifs personnels .....	29
<b>8. Copie du Diplôme de doctorat .....</b>	<b>31</b>
<b>9. Lettre de Parrainage .....</b>	<b>32</b>
<b>10. Listes des communications.....</b>	<b>33</b>
<b>11. Listes des publications .....</b>	<b>37</b>

# 1. CURRICULUM VITAE

---

**MOULIN David**

**Chargé de Recherche CNRS CN**  
UMR 7365 CNRS – Université de Lorraine  
Ingénierie Moléculaire et Physiopathologie Articulaire IMoPA

## Situation professionnelle :

### Chargé de Recherche de Classe Normale

(Recruté CR 2<sup>ème</sup> classe en 2008)

UMR 7365 CNRS – Université de Lorraine

Ingénierie Moléculaire et Physiopathologie Articulaire IMoPA

(Directeurs : Pr Jean-Yves JOUZEAU et Bruno CHARPENTIER)

Biopôle de l'Université de Lorraine – Campus Biologie-Santé

Avenue de la forêt de Haye – CS 50184

54505 Vandoeuvre-lès-Nancy

## Cursus Universitaire :

2008 : Diplôme Universitaire de formation à l'expérimentation animale (Niveau 1)

2002 – 2005 : Doctorat en Biologie Moléculaire, UHP, Nancy I

2001 – 2002 : DEA de Bioingénierie, UHP Nancy I

1999 – 2001 : Licence et Maîtrise de Biologie cellulaire et de physiologie, UHP Nancy I

1997 – 1999 : DEUG Sciences de la Vie, l'Université Henri-Poincaré (UHP) Nancy I

1997 : Baccalauréat Scientifique, Lycée Claude Gellée, Epinal

## Expérience professionnelle :

**Depuis 2008** : Chargé de Recherche – Laboratoire IMoPA

### **2006 – 2007 : Stage Post-Doctoral**

Sujet : Rôle des nouvelles cytokines de la famille de l'IL-1 : Etudes *in vitro* et *in vivo*

Directeur de Recherche : Pr C. GABAY, MD, PhD *Centre Médical Universitaire de Genève, Suisse*

### **2002 – 2005 : Doctorat d'Université**

Sujet : Identification de cibles pharmacologiques des agonistes de PPAR $\gamma$  responsables de leurs potentialités anti-arthritiques

Directeur de recherche : Pr P.NETTER, MD, PhD *Laboratoire de Physiopathologie et Pharmacologie et Ingénierie Articulaires UMR7561, Nancy.*

## Bourses et Prix Scientifiques :

2018 : finaliste du prix Galien Medstartup avec Temisis "Best Collaboration With Academia"

2015 : Lauréat d'une bourse de Recherche de la Société Française de Rhumatologie

2006 : Lauréat du Prix ACHARD-MEDECINE, décerné par l'Académie Nationale de Médecine

2002 – 2005 : Allocataire de recherche du MENRT

2005 : Lauréat du Prix Lydie et Michel WITTNER, décerné par le conseil scientifique de la Faculté de Médecine de NANCY

## 2. RESUME DE L'ACTIVITE

---

Mon activité de recherche se situe à l'interface de la physiopathologie et de la pharmacologie dans le domaine de l'inflammation chronique et notamment l'inflammation articulaire. Après ma thèse en 2005, j'ai effectué mon post-doc à Genève et travaillé sur les cytokines de la famille de l'IL-1, période pendant laquelle une contribution majeure a été de caractériser le rôle de l'IL-33 sur les mastocytes (article cité 259 fois à ce jour). Après mon recrutement en 2008, j'ai mené de front plusieurs projets afin d'obtenir une indépendance financière. Ces projets parfois éloignés, (adipokines dans l'arthrose, récepteurs PPARs dans la polyarthrite, rôle du microbiote dans les spondylarthrites, impact d'inhibiteurs de kinase sur l'immunité mucoale, etc) se rejoignent sous un seul et même concept : celui de **l'immunométabolisme qui est altéré dans les maladies inflammatoires chroniques**. Au cours des 5 dernières années, j'ai opéré un rapprochement vers la clinique afin de confronter nos hypothèses fondamentales, à la réalité des maladies inflammatoires chroniques de plus en plus prégnantes dans nos sociétés. Ceci s'est accompagné d'une évolution thématique importante, avec une attention particulière portée au microbiote intestinal en lien avec ma recherche fondamentale sur le rôle des récepteurs nucléaires et des adipokines dans le contrôle de l'inflammation. Au cours de ma carrière, j'ai publié 35 articles scientifiques dans des revues à comité de lecture (dont 15 en qualité d'auteur correspondant). J'ai obtenu des fonds publics régionaux et nationaux (PIA, CPRC, PHRC, ANR) mais aussi auprès d'organismes privés (Plant Advanced technologies, Pfizer). Enfin depuis 2020 je participe à un projet Européen de type Eurostars. Ces fonds obtenus m'ont permis d'acquérir l'autonomie financière recherchée et de faire émerger de nouvelles thématiques de recherche au sein de notre équipe de recherche et du laboratoire.

### RESUME DES FAITS MARQUANTS:

- **35 publications** dans des revues internationales à comité de lectures (dont 19 en rang utile (1<sup>er</sup> auteur :4, 2<sup>nd</sup> auteur :4, dernier auteur ou co-dernier auteur correspondant: 15 articles)
- Participation à un **projet européen Eurostars** Psoriasis
- Évolution thématique : Rôle du microbiote et de l'immunité mucoale dans les pathologies inflammatoires chroniques
- **9 demandes de fonds obtenues au cours des 5 dernières années** (> 550k€ obtenus en tant qu'investigateur principal)
- collaborations nationales et internationales
- collaboration avec partenaires privés (Pfizer, GSK, Plant Advanced Technologies)
- **co-inventeur de trois brevets**
- **co-encadrement de 3 thèses d'Universités**
- **encadrements de 6 stages post-doctoraux**
- **responsabilités collectives** (conseil de gestion, conseil scientifique de la Faculté de Médecine de Nancy, conseil de pôle de l'université)

### 3. RAPPORT D'ACTIVITE

---

#### Contexte de recherche

Les rhumatismes désignent les maladies, douleurs et dysfonctionnements de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs qui lui sont associés, ainsi que les affections touchant les régions péri articulaires, soit 150 maladies et syndromes d'étiologie complexe.

On estime à 100 millions le nombre de personnes atteintes de rhumatismes en Europe. 20% de la population souffre de rhumatismes en France.

Les rhumatismes constituent le 1er motif de recours aux soins dans notre pays et la cause majeure des arrêts maladie, d'hospitalisation, de handicap physique et de retraite anticipée.

Parmi les affections rhumatismales, on distingue deux grands types de pathologies :

- Les pathologies dégénératives de l'articulation, dont l'archétype est l'arthrose : sa prévalence est estimée à environ 17 %, et le nombre de personnes qui en souffrent en France est évalué entre 9 et 10 millions. L'incidence annuelle de la gonarthrose symptomatique est estimée à 240/100 000 personnes par année, celle de l'arthrose digitale symptomatique à 100/100 000 et celle de la coxarthrose symptomatique à 80/100 000.
- Les Rhumatismes inflammatoires Chroniques (RIC) dont la Polyarthrite Rhumatoïde (PR) et les spondylarthropathies (SPA) sont les plus fréquents avec une prévalence qui varie de 0,3 à 1% pour chacun d'entre eux selon les régions en France soit 0,76 % de la population souffrant de RIC dans le Grand-Est (plus de 40,000 individus pour notre région). L'âge moyen de début de la maladie est de 40 ans pour la PR et entre 15 et 30 ans pour les SPA.

La prise en charge des patients souffrant d'arthrose reste uniquement symptomatique (antalgiques, anti-inflammatoires) et se solde le plus souvent par la pose d'une ou plusieurs prothèses. Ceci engendre des coûts importants liés à l'hospitalisation dans des services médico-chirurgicaux puis dans des unités de réadaptation. Les seuls coûts directs de l'arthrose se situent autour de 3 milliards d'euros et devraient doubler d'ici 2030.

La prise en charge des patients souffrant de RIC, souvent jeunes et actifs, est également un réel enjeu économique et sociétal, puisque le seul coût des traitements médicamenteux (sans prise en compte des frais d'hospitalisation) atteint régulièrement des sommes supérieures à 12.000 euros par an et par patient. Ces maladies évoluent par poussées inflammatoires altérant significativement la qualité de vie et les capacités de travail et sont responsables de comorbidités cardiovasculaires, infectieuses et néoplasiques qui réduisent de façon significative l'espérance de vie des patients.

Dans ce contexte, les travaux scientifiques visant à développer de nouvelles approches thérapeutiques ou à améliorer les traitements actuels sont nécessaires. C'est dans cette démarche que s'inscrit notre projet de recherche explorant des cibles pharmacologiques originales pour le traitement de ces deux grands types de pathologies articulaires.

## Points forts des activités de recherche et résultats marquants

### **Mon projet de recherche vise à améliorer la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans les pathologies articulaires :**

- A) *Compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la physiopathologie de l'arthrose.*

#### *Réseau National Arthrose Projet ROAD puis réseau Netwoark:*

Depuis 2014, je suis impliqué dans le réseau ROAD (Research on OsteoArthritis Diseases– qui regroupe 7 laboratoires français spécialisés dans l'arthrose ayant pour objectif :

- D'établir une caractérisation moléculaire des acteurs de l'arthrose dans des modèles murins
- De stratifier les patients arthrosiques selon leur phénotype (métaboliques, traumatique ou lié au vieillissement) et d'établir la première biobanque nationale de tissus humains arthrosiques
- De développer des stratégies thérapeutiques innovantes dans l'arthrose dont le service médical rendu est très insuffisant puisque seul la pose de prothèse est efficace.

Dans le cadre de ce travail en réseau mon action a porté plus particulièrement sur l'identification de signature moléculaire des gènes de la famille du TGF $\beta$  dans 6 modèles différents d'arthrose expérimentale. Plus spécifiquement, j'ai eu la charge de standardiser et de réaliser les extractions d'ARN en vue de l'analyse transcriptomique des plateaux tibiaux de souris issues des 6 modèles d'arthrose provenant des différents laboratoires français. Ces travaux ont été publiés dans la revue de référence dans le domaine *Osteoarthritis and Cartilage*. [Identification of TGF \$\beta\$  signatures in six murine models mimicking different osteoarthritis clinical phenotypes. Osteoarthritis and Cartilage, Elsevier, 2020, 28 \(10\), pp.1373-1384. \(10.1016/j.joca.2020.06.008\). \(hal-02899374\)](#)

Depuis fin 2019, et à l'issue du programme ROAD financé par la fondation Arthritis, j'ai été nommé leader du WP "Innovation" du réseau Netwoark, réseau financé par l'ITMO Aviesan PMN (Physiopathologie, métabolisme Nutrition). Le réseau NetwoArk vise à rassembler tous les acteurs scientifiques impliqués dans la recherche sur l'arthrose, afin de fédérer et de favoriser l'émergence de travaux scientifiques de haut niveau dans ce domaine. Il est organisé en 4 WPs : Physiopathologie, Biomarqueurs, Prévention et traitement et Innovation.



Les objectifs attendus de ce réseau consistent en :

L'organisation d'un congrès national ou international par an avec une session dédiée à chaque WP (visant surtout Jeunes chercheurs, public attendu de 100 participants). Le premier congrès, initialement prévu en 2020, a été remplacé par des webinaires trimestriels en raison de la pandémie mondiale. Nous espérons pouvoir organiser cet événement cette année.

L'organisation d'un atelier INSERM-CNRS centré sur l'OA (prévu en 2024) avec une focalisation sur l'innovation technologique appliquée à la recherche sur l'arthrose et des cours pratiques : culture cellulaire commune, histologie, imagerie, modèles animaux, chirurgie, analyse fonctionnelle de la marche.

L'organisation/ la participation à une initiative de type EU-COST (prévu en 2024 ou 2025).Le financement COST pour la création de réseaux de recherche permet l'organisation de réunions, conférences, ateliers, missions scientifiques de courte durée, écoles de formation, publications et autres activités de diffusion.

#### *Implication des microARNs dans l'arthrose ?*

Nous avons étudié le rôle des microARNs au cours de la perte du phénotype chondrocytaire associée à l'arthrose. Nous avons démontré que miR-29b est surexprimé chez les patients arthrosiques et montré son rôle de répresseur transcriptionnel dans l'expression de collagènes au cours du processus arthrosique et notamment du collagène de type II, constituant majeur de la matrice extracellulaire.



Publication parue en 2017 dans *BioMed Research International* [MicroRNA-29b Contributes to Collagens Imbalance in Human Osteoarthritic and Dedifferentiated Articular Chondrocytes](#). *BioMed Research International*, Hindawi Publishing Corporation, 2017, 2017, pp.1 - 12. [\(10.1155/2017/9792512\)](#). [\(hal-01704545\)](#).

#### *Description d'un modèle expérimental d'arthrose métabolique*

J'ai participé à la description d'un modèle expérimental original d'arthrose métabolique qui a également permis de mettre en évidence le potentiel thérapeutique de la modulation du récepteur au minéralocorticoïde. Il s'agit de la première démonstration expérimentale qu'un syndrome métabolique peut conduire à l'arthrose. Ces travaux sont parus dans la revue *Annals of the Rheumatic Diseases* en 2018. *Annals of the Rheumatic Diseases*, BMJ Publishing Group, 2018, 77 (2), pp.315 - 316. [\(10.1136/annrheumdis-2016-210700\)](#). [\(hal-01702028\)](#) et ont fait l'objet d'un dépôt de brevet couvrant le potentiel thérapeutique de ces travaux. *Antagonist of mineralocorticoid receptor for the treatment of osteoarthritis*. France, Patent n° : WO2018019843. 2018. [\(hal-02950844\)](#)

#### *B) Compréhension des mécanismes inflammatoires et immunitaires au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques.*

##### *Rôle du tissu adipeux et de PPAR $\gamma$ en physiopathologie articulaire*

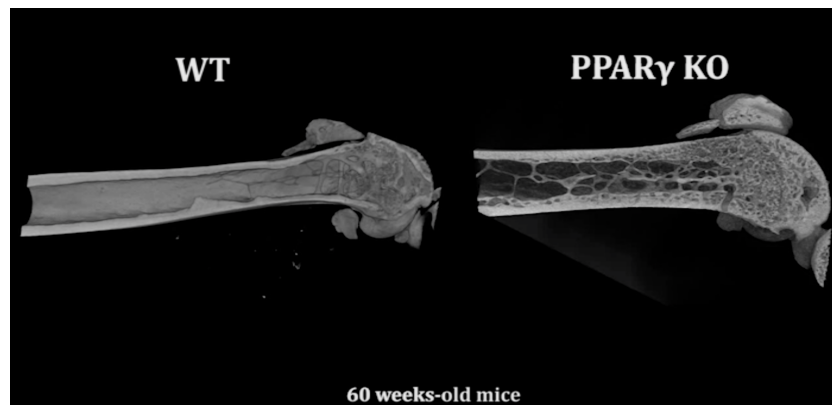
Au cours des dernières années, nous avons poursuivi nos efforts de compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans le contrôle de l'inflammation articulaire par les récepteurs PPAR $\gamma$ . Plus particulièrement, et dans le cadre d'une collaboration avec le Pr Béatrice Desvergne (Center for Integrative Genomics, Université de Lausanne, Suisse), nous avons étudié le phénotype osseux et articulaire des premières souris totalement déficientes en PPAR $\gamma$  afin de mieux cerner les effets anti-inflammatoires et/ou immunomodulateurs liés à l'activation de ce récepteur.

Ces souris représentent un modèle unique, et présentent de nombreux phénotypes inflammatoires liés à l'absence de PPAR $\gamma$  et à une de ses conséquences les plus visibles : l'absence de tissu adipeux. La contribution des adipocytes de la moelle osseuse à l'homéostasie de la niche des cellules souches hématopoïétiques reste controversée. Alors qu'un excès d'adiposité médullaire est généralement considéré comme délétère pour l'hématopoïèse, un rôle actif des adipocytes dans le façonnement de la niche a également été proposé. Nous avons donc étudié les conséquences d'une délétion totale des adipocytes, y compris dans la niche hématopoïétique, sur l'hématopoïèse adulte en utilisant des souris portant une délétion constitutive du gène codant pour le récepteur nucléaire peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ). Nous montrons que les souris lipodystrophiques Pparg $\Delta/\Delta$  présentent une hématopoïèse extramédullaire (EMH) sévère, dont nous avons constaté qu'elle n'est pas intrinsèque aux cellules souches, car reproduite lorsque des cellules souches sauvages sont transférées chez des receveurs Pparg $\Delta/\Delta$ . Ce phénotype n'est pas dû à une altération spécifique liée à la délétion de Pparg, comme l'inflammation chronique, puisqu'il est également retrouvé chez les souris AZIPtg/+, un autre modèle de souris lipodystrophique avec une expression normale de PPAR $\gamma$ , et qui ne présentent que des niveaux très modérés d'inflammation. Dans les deux modèles, l'absence d'adipocytes modifie les sous-populations de cellules myéloïdes et lymphoïdes. L'axe CXCL12/CXCR4 est également dérégulé dans un environnement privé d'adipocytes, soutenant l'hypothèse que les adipocytes sont nécessaires à la mobilisation ou à la rétention normale des cellules souches hématopoïétiques. Dans l'ensemble, ces données suggèrent un rôle important pour les adipocytes, dans le maintien du microenvironnement approprié pour l'homéostasie hématopoïétique.

L'hématopoïèse de ces souris en est très largement altérée avec une orientation des précurseurs commun myéloïde (CMP) vers la lignée myéloïde au détriment des lignées érythroïde et mégacaryocytaire. De plus, une hématopoïèse extra médullaire se produit chez ces souris majoritairement dans le foie et dans la rate. A l'aide d'un autre modèle de souris déficientes en tissu adipeux (souris AZIPF1), nous avons pu démontrer que l'hématopoïèse extra-médullaire était la conséquence de l'absence d'adipocytes dans la niche hématopoïétique et que le « shift » vers la lignée myéloïde était la conséquence de l'inflammation observée chez les souris déficientes en PPAR $\gamma$  mais qu'en aucun cas, ce n'était lié à la déficience intrinsèque en PPAR $\gamma$  dans la lignée hématopoïétique. Ceci a pu être mis en évidence grâce à des expériences de transfert de moelle osseuse. Ces travaux ont été publiés dans *Frontiers in Immunology* en 2018. [Lack of Adipocytes Alters Hematopoiesis in Lipodystrophic Mice](#). *Frontiers in Immunology*, Frontiers, 2018, 9, pp.2573. [\(10.3389/fimmu.2018.02573\)](#). [\(hal-02401054\)](#)

En parallèle de l'étude de l'hématopoïèse et du phénotype articulaire de ces souris nous avons observé un phénotype osseux très marqué. Pratiquement, les os de ces souris sont extrêmement fragiles et cassent à la moindre sollicitation. Nous avons donc conduit en collaboration avec l'équipe de

B Desvergne à Lausanne et celle de Claudine BLIN à Nice des études de microarchitectures osseuses et les résultats se sont avérés spectaculaires (voir figure suivante).



Capture d'écran de la vidéo disponible à l'adresse suivante <https://www.dropbox.com/s/xug384ypv666j6q/Video%2060%20weeks-old%20mice.mov?dl=0>

Montrant un fémur de souris PPAR $\gamma$  KO et de son « littermate » sauvage, on peut noter la présence d'une porosité corticale importante et d'une trabécularisation de la diaphyse.

Ce phénotype osseux complexe, résulte d'une augmentation de l'ostéoblastogenèse induite par la déficience en PPAR $\gamma$  (l'équilibre entre adipogénèse et ostéogénèse étant perdu par les cellules souches), mais aussi d'une osteoclastogénèse très importante. Grâce à des études comparatives de la microarchitecture osseuse dans deux autres modèles de souris lipodystrophiques (Souris AZIP :F1 ou souris invalidées pour PPAR $\gamma$  uniquement dans les cellules exprimant l'adiponectine) ainsi que des expériences de différenciation d'ostéoclaste *in vitro*, nous avons pu démontrer que ce phénotype était la conséquence de l'absence de tissu adipeux et plus particulièrement la conséquence de l'absence d'adiponectine chez ces souris. Les fonctions physiologiques des adipocytes de la moelle osseuse sont peu documentées. Dans cet article, nous avons utilisé des souris PPAR $\gamma$  Ko pour étudier la conséquence de la déficience totale en adipocytes sur l'homéostasie osseuse chez la souris. Nous avons observé chez ces souris lipoatrophiques une augmentation de l'ostéoclastogénèse dans l'os cortical. Nous avons ensuite exploré plus en détail la cause de cette augmentation inattendue de l'ostéoclastogénèse en utilisant deux modèles indépendants de lipoatrophie, qui récapitulent ce phénotype. Ceci démontre que l'hyperostéoclastogénèse n'est pas liée à la déficience en PPAR $\gamma$ , mais est une conséquence de la lipodystrophie totale. Nous avons également montré que l'adiponectine, une cytokine produite par les adipocytes et les cellules stromales mésenchymateuses, est un puissant inhibiteur de l'ostéoclastogénèse *in vitro* et *in vivo*. De plus, des études pharmacologiques d'activation des récepteurs de l'adiponectine par l'agoniste synthétique AdipoRon inhibe l'activité des ostéoclastes matures dans les cellules de souris et humaines en bloquant la formation de podosomes par l'activation de l'AMPK. Enfin, nous avons démontré que le traitement par AdipoRon bloque l'érosion osseuse *in vivo* dans un modèle murin de perte osseuse inflammatoire, offrant ainsi de nouvelles approches potentielles pour traiter l'ostéoporose. Ces travaux extrêmement novateurs car démontrant un véritable dialogue entre le tissu adipeux et l'os ont été difficiles à publier. En effet, nous avons soumis ces travaux pour publication dans 15 revues scientifiques différentes avant que celle-ci ne soit acceptée dans *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. [Lack of Adiponectin Drives Hyperosteoclastogenesis in Lipoatrophic Mice. Frontiers in Cell and Developmental Biology, Frontiers media, 2021, 9, pp.627153. \(10.3389/fcell.2021.627153\). \(hal-03356534\)](#)

Les raisons de ces difficultés sont nombreuses : en premier lieu le fait que nous décrivions une ostéoclastogénèse en l'absence de PPAR $\gamma$  alors que celui-ci avait été désigné comme étant indispensable à la différenciation des ostéoclastes dans une revue de renom (Nature Medicine) en 2007 (doi: 10.1038/nm1672). De plus, le rôle des adipocytes sur la structure osseuse était lui-même décrit uniquement de façon péjorative car l'adiposité médullaire élevée est associée à une faible masse osseuse dans l'ostéoporose, notamment au cours de l'anorexie mentale, et lors du vieillissement. Le fait que nous décrivions un effet régulateur de la résorption osseuse par les adipocytes était donc à contre-courant. Par ailleurs, je dois reconnaître avoir ciblé en premier lieu essentiellement des journaux génériques à fort facteur d'impact ce qui a retardé la publication de ces résultats. Enfin, on notera que ces travaux sur la micro-architecture osseuse et ceux décrits plus avant sur l'hématopoïèse font partie d'un jeu complémentaire de données, que nous avons été tentés de publier ensemble, mais la quantité trop importante de données ainsi que les concepts trop divers nous ont finalement conduit à séparer ces deux histoires.

## Évolution thématique :

### Rôle du microbiote et de l'immunité mucoale dans les pathologies inflammatoires chroniques

Au cours des cinq dernières années, dans l'objectif de confronter nos concepts physiopathologiques observés chez l'animal ou in vitro, je me suis rapproché de la recherche clinique humaine. Dans nos travaux parus et à venir, nous avons mis en évidence le rôle important dans la physiopathologie des rhumatismes chroniques, de cellules immunitaires innées jusqu'alors peu étudiées dans ces affections : les mastocytes. Nous avons mis en relation la mastocytose une affection primitivement hématopoïétique avec les rhumatismes inflammatoires chroniques au travers de la publication d'une étude de cas clinique du service de rhumatologie du CHRU de Nancy associé à une revue de la littérature. ([Clinical Rheumatology 2016](#)).

Par ailleurs, à la lecture de travaux récents de Regan-Komito et al., nous avons rédigé une lettre commune avec le professeur Olivier Hermine, expert reconnu des mastocytoses. En effet Regan-Komito ont démontrés qu'une hématopoïèse extramédullaire se produit dans les articulations de souris développant une spondylarthrite, celle-ci est orientée vers la myélopoïèse probablement induite par le GM-CSF produit par les mastocytes. En outre, confirmant l'importance des mastocytes dans ce modèle, leurs blocages par la cromolyne atténue la gravité de la SpA.

Notre lettre faisant l'écho de ces travaux à visée des rhumatologues a été publié dans *Therapeutic advances in musculoskeletal disease en 2020*.

[Mast cells in spondyloarthritis, more than simple inflammatory bystanders?. Therapeutic advances in musculoskeletal disease, Sage Publications, 2020, 12, pp.1759720X2097190. \(10.1177/1759720X20971907\). \(hal-03090864\)](#)

Ce rapprochement avec la clinique s'accompagne d'une **nouvelle orientation thématique pluridisciplinaire à l'interface entre la rhumatologie et la gastro-entérologie**.

Un grand nombre d'éléments sont en faveur de mécanismes physiopathologiques communs dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC)

- la **dysbiose intestinale** (mise en évidence à la fois expérimentalement **travaux publiés** dans *PLoS One 2017* et cliniquement chez les patients MICI et chez les patients RIC revue publiée dans *en 2020*) et les désordres de l'immunité mucoale (notamment des lymphocytes producteurs d'IL-17 (Th17 et ILC3) responsables de la protection vis-à-vis de bactéries pathogènes mais également impliqués dans les pathologies articulaires et intestinales chroniques). Entre 2014 et 2018 j'ai co-encadré avec le Pr Jean-Yves Jouzeau, la thèse d'université de Julie HABLOT sur les relations entre microbiote intestinal, l'immunité mucoale dans les pathologies articulaires et digestives (4 articles publiés au cours de la thèse +2 publiés depuis). [Experimental colitis delays and reduces the severity of collagen-induced arthritis in mice. PLoS ONE, Public Library of Science, 2017, 12 \(9\), pp.e0184624. \(10.1371/journal.pone.0184624\). \(hal-01618133\)](#)  
[Gut microbiome in Chronic Rheumatic and Inflammatory Bowel Diseases: similarities and differences. United European Gastroenterology Journal, SAGE Publications, 2019, 7 \(8\), pp.1008-1032. \(10.1177/2050640619867555\). \(hal-02192635\)](#)
- la **spondylarthrite est la manifestation extra-intestinale** la plus fréquente signalée chez les patients atteints de MICI, se produisant chez un tiers des patients et associée à un pronostic plus sévère. De façon réciproque les patients souffrant de RIC ont fréquemment une inflammation intestinale (souvent infraclinique)
- La **prise en charge thérapeutique** qui devient de plus en plus proche entre patients MICI et RIC (nous avons participé à la rédaction de deux articles d'opinion sur les objectifs thérapeutiques communs à atteindre chez les patients MICI et RIC (*Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2017*) et sur la prise en charge thérapeutique des patients atteints de spondylarthrite associée aux MICI. (*Expert Rev Clin Pharmacol, 2017*). [Review article: moving towards common therapeutic goals in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2017, 45 \(8\), pp.1058 - 1072. \(10.1111/apt.13995\). \(hal-01715552\)](#)  
[Management of patients with inflammatory bowel disease and spondyloarthritis. Expert Review of Clinical Pharmacology, 2017, 10 \(12\), pp.1363-1374. \(10.1080/17512433.2017.1377609\). \(hal-01715137\)](#)

Entre octobre 2017 et décembre 2021, j'ai co-encadré avec le Professeur Jean-Yves Jouzeau, la thèse d'université de Madame Fatouma SALEM sur la recherche de biomarqueurs prédictifs de survenue d'une spondylarthrite chez les patients atteints de maladie de Crohn. Depuis décembre 2016, je coordonne l'**essai clinique FLORACROHN** (Etude du microbiote intestinal chez les patients atteints

de la maladie de Crohn développant une spondyloarthrite), dont le recrutement s'est achevé cette année et dont les résultats intéressants démontrent une dysbiose bactérienne et fongique spécifique de la survenue de la Spondylarthrite chez les patients colitiques ([Résultats en cours de valorisations par un brevet et en attente de publication](#)). Enfin le projet **PHRC-Inter-régional MICROSPA**, dont je suis coordonnateur scientifique, et qui a pour objectif d'identifier des biomarqueurs pronostiques de survenue d'une spondylarthrite chez des patients atteints de maladie de Crohn (notamment par la caractérisation du microbiote fécal, bactérien, fongique et viral) a été retenu à l'appel d'offre DGOS 2019 et a débuté cette année (étude multicentrique, 240 patients).

Ces deux projets de recherche clinique, devrait nous permettre d'identifier des espèces microbiotiques d'intérêts (virus, bactérie, champignon) que nous souhaitons isoler dans un second temps afin de tester leur impact sur des modèles animaux de colite et d'arthrite en termes de sévérité mais aussi de modulation de l'immunité mucosale via la production de métabolites notamment. A l'instar de ce qui a été fait sur les bactéries productrices de butyrate au niveau intestinal qui contrôle l'immunité mucosale et donc la sévérité de colite induite. *Science* 2017;357(6351):570-575. doi: 10.1126/science.aam9949.

Nous nous sommes également intéressés aux traitements immunomodulateurs communs entre maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et rhumatismes inflammatoires chroniques. A ce titre, nous avons pu mettre en évidence que le tofacitinib, un inhibiteur de JAK1/3, bloquant la phosphorylation et donc l'activation des STAT, utilisé aujourd'hui dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde altère l'immunité mucosale intestinale et affecte le microbiote intestinal. Nous avons publiés ici des données précliniques indiquant que l'inhibiteur de JAK Tofacitinib, un médicament de l'arsenal anti-arthritique, altère profondément l'immunité des muqueuses et le microbiote intestinal. Cette étude soulève plusieurs questions. Certains effets anti-arthritiques du tofacitinib sont-ils liés aux ILC3 ou au microbiote ? Les rares infections observées lors de l'administration d'inhibiteurs Jak sont-elles une conséquence de la perturbation de l'immunité des muqueuses dans un contexte dysbiotique ? Prises dans leur ensemble, ces données précliniques ouvrent également la voie à une étude du microbiote chez les patients traités par tofacitinib en vue d'identifier des biomarqueurs fécaux théranostiques.

Ce travail permet de mieux appréhender le mécanisme d'actions et les possibles effets secondaires induit par les inhibiteurs de JAK/STAT actuellement utilisés en clinique humaine.

Ces travaux réalisés en collaboration avec l'équipe du Pr Gérard Eberl spécialiste mondial de l'immunité mucosale et cellules lymphoïdes innées, ainsi qu'avec le Pr Harry Sokol, expert reconnu dans le domaine du microbiote intestinal, ont été publié dans la revue *Clinical and Translational Medicine*. [Tofacitinib treatment alters mucosal immunity and gut microbiota during experimental arthritis. \*Clinical and Translational Medicine\*, 2020, 10 \(5\), pp.e163. \(10.1002/ctm2.163\). \(hal-03005532\)](#).

Par ailleurs j'ai participé à une revue de la littérature sur les effets paradoxaux des inhibiteurs d'IL-17 et à la description d'un cas clinique chez une patiente atteinte de spondylarthrite qui a déclenché une colite très sévère à la suite d'un traitement par anti-IL17. Travaux publiés dans la revue de référence en rhumatologie *Annals of the Rheumatic Diseases*. Les anticorps monoclonaux bloquant l'IL-17 sont un traitement innovant des maladies inflammatoires chroniques en dermatologie et en rhumatologie. Cependant ils peuvent déclencher une colite sévère ; Dans cette revue nous résumons les mécanismes potentiels expliquant ces effets digestifs sévères après traitement par des inhibiteurs de l'IL-17 et fournissons des conseils pour la gestion de ces effets paradoxaux en pratique clinique.

Ce travail met en garde sur les effets secondaires associés au traitement par anti-IL17 et donne des conseils au prescripteur.

[Paradoxical gastrointestinal effects of interleukin-17 blockers. \*Annals of the Rheumatic Diseases\*, 2020, 79 \(9\), pp.1132 - 1138. \(10.1136/annrheumdis-2020-217927\). \(hal-02920284\)](#)

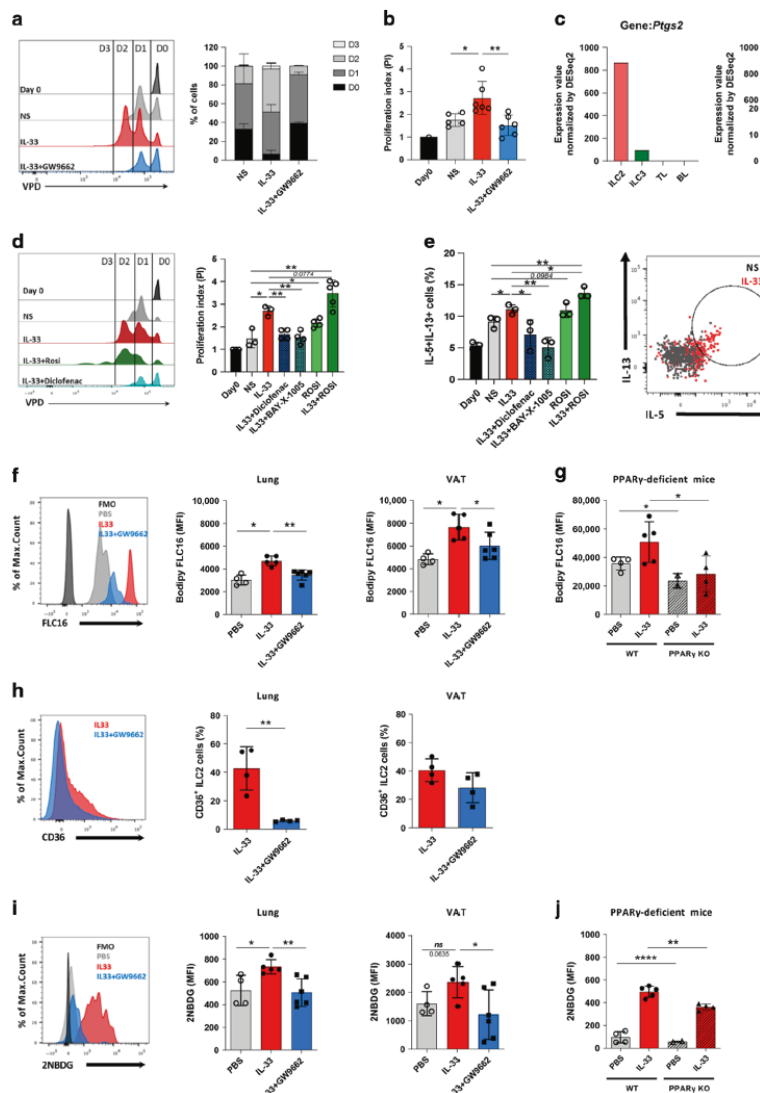
Dans nos travaux précédents nous avons identifié l'éotaxine comme une cible novatrice dans les rhumatismes chroniques et dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). L'éotaxine tout comme RANTES une autre chemokine d'intérêt dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) partagent le même récepteur CCR 3. Dans l'objectif de valider ce récepteur comme une cible thérapeutique potentielle, à la fois dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et dans les rhumatismes chroniques, nous avons exploré le phénotype de souris invalidées pour ce récepteur (CCR3<sup>-/-</sup>) ou traitées par un antagoniste spécifique de ce récepteur le GW766994 (collaboration avec Glaxo Smith Kline) dans des modèles de PR ou de MICI. Alors que les travaux sur l'arthrite sont en cours de finalisation, nous avons démontré que bloquer l'axe Eotaxin/CCR3 dans la colite pouvait s'avérer néfaste. Ceci est d'importance car des essais cliniques ciblant cette voie sont en cours, aux Etats Unis NCT01671956, US Patent # 9,067,989. En effet dans nos modèles animaux, nous avons montré que le blocage pharmacologique où l'invalidation génétique aggrave la sévérité de la colite induite. Nous imputons la responsabilité de cet effet délétère à la présence d'une population de lymphocytes T

régulateurs du colon exprimant CCR3. Le blocage de CCR3 par l'antagoniste provoque une quasi-disparition de cette population de lymphocytes T régulateur du colon et peut donc, à elle seule, expliquer ses effets délétères.

Nos résultats ne supportent pas le développement des inhibiteurs de dans les MICI et mettent en lumière la contribution des cellules Treg CCR3+ du colon à la pathogenèse des MICI.

Lack of protective effect of CCR3 blockade during experimental colitis may be related to CCR3 expression by colonic Tregs. *Clinical and Translational Medicine*, 2021, 11 (6), pp.e455. (10.1002/ctm2.455). (hal-03356573)

Nous nous sommes également intéressés au rôle de PPAR $\gamma$  dans le contrôle de l'immunité mucoale pulmonaire. Dans le cadre d'une collaboration avec le Pr Gérard Eberl de l'institut Pasteur, nous avons démontré que ce récepteur nucléaire était indispensable à la prolifération des ILC2, un sous type de cellules immunitaire innées impliquées dans la réponse antiparasitaire mais aussi dans l'asthme. Ceci est original car la stimulation des ILC2s par la cytokine pro-inflammatoire IL-33 induit un profond changement métabolique induisant l'assimilation des acides gras par le récepteur CD36 un préalable nécessaire à la prolifération et à la fonction de ces cellules (expression d'IL-5 et d'IL-13 notamment). Ces différents mécanismes sont tous dépendants de l'expression de PPAR $\gamma$  induite par l'IL-33 comme nous l'avons montré à l'aide d'animaux déficients en PPAR $\gamma$  ou recevant un antagoniste de PPAR $\gamma$ . Voir figure suivante.

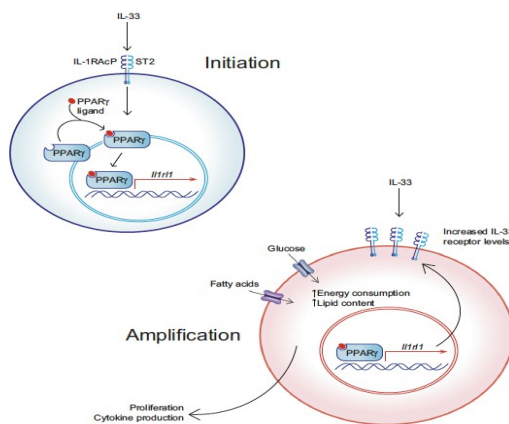


**PPAR $\gamma$  et les eicosanoïdes sont nécessaires à la prolifération des ILC2 et contrôlent le métabolisme énergétique des ILC2.**

**a** Prolifération mesurée par dilution de l'intensité de la fluorescence de la VPD par des ILC2 isolés de souris rapporteuses de Gata3 et cultivés dans un milieu ordinaire (NS), ou en présence d'IL33 ou d'IL-33 et de GW9662. Image représentative (panneau de gauche) et pourcentage du nombre de divisions cellulaires (J0, J1, J2, J3) (panneau de droite). **b** Indice de prolifération mesuré après 72 h de culture. **c** Expression de Ptgs2 et Alox5 par les cellules lymphoïdes, extrait de la base de données RNA Seq Immgen. Prolifération (**d**) et expression de cytokines par (**e**) des ILC2 isolées de souris rapporteuses Gata3 et cultivées dans un milieu ordinaire (NS), ou en présence d'IL-33, ou d'IL-33 et de l'inhibiteur de cyclooxygénase Diclofenac, de l'inhibiteur de la protéine activatrice de 5-lipoxygénase Bay-X-1005, ou de l'agoniste PPAR $\gamma$  rosiglitazone (panneau de gauche) et diagramme en points représentatif (panneau de droite). Niveaux d'absorption des acides gras, mesurés par incorporation de bodipy FLC16, dans les ILC2 isolés du poumon et du tissu adipeux viscéral (VAT) de souris traitées par PBS, IL-33, ou IL-33 et GW9662 (**f**) et dans les ILC2 isolés du poumon de souris PPAR $\gamma$ -déficientes traitées par PBS ou IL-33 (**g**). **h** Expression de CD36 dans les ILC2s provenant du poumon et de la VAT de souris rapporteuses de Gata3 traitées par IL-33 ou IL-33 et GW9662. Absorption de glucose mesurée par incorporation de 2NBDG, dans les ILC2 isolés du poumon et de la TVA de souris rapporteuses Gata3 traitées par PBS, IL-33 ou IL-33 et GW9662 (**i**) et dans les ILC2 isolés du poumon de souris PPAR $\gamma$ -KO traitées par PBS ou IL-33 (**j**). extrait de (hal-03005537)

Dans ce travail en collaboration avec le groupe de Gérard EBERL, nous avons démontré comment PPAR $\gamma$  est essentiel à l'activation des ILC2. Une fois activée par IL33, les ILC2 activent le programme métabolique régulé par PPAR $\gamma$  et notamment l'absorption des lipides. Ceci est essentiel pour la

prolifération et les fonctions des ILC2. Enfin, dans ce travail, nous démontrons que le blocage de la production d'eicosanoïdes inhibe ce processus.



: McSorley & Arthur "The devil's in details: cell-specific role of PPARγ in ILC2 activation by IL-33" *Mucosal Immunology* 2020<sup>23</sup>.

Le domaine de l'immunométabolisme est en plein essor. Ainsi la publication de ce travail, dont la partie mécanistique est très aboutie, dans ce domaine très concurrentiel, est une satisfaction. En effet, 3 articles similaires sont parus simultanément (dont un dans la même issue du *Journal Mucosal Immunology*, ce qui nous a fait obtenir les faveurs d'une note éditoriale, voir figure suivante).

Nous avons codirigé ce travail avec le Pr Eberl.

Metabolic regulation by PPARγ is required for IL-33-mediated activation of ILC2s in lung and adipose tissue. *Mucosal Immunology*, , 2020, 14 (3), pp.585-593. <10.1038/s41385-020-00351-w>. <hal-03005537>

#### Contribution ponctuelle à des travaux collaboratifs

J'ai également pu participer à d'autres travaux collaboratifs de façon ponctuelle au cours de ces 5 dernières années, concernant le rôle du récepteur TREM et de la protéine ZAG dans des modèles expérimentaux de colite expérimentale ou encore de la conséquence d'une surconsommation chronique de sucres sur la muqueuse et l'immunité intestinale. L'objectif de ce dernier travail est de mieux comprendre l'impact d'un régime riche en graisses et en sucres sur l'homéostasie intestinale dans des conditions saines et le risque de colite qui en découle. Nous avons étudié les événements précoces et la réversibilité potentielle des dommages induits par un régime riche en calories chez des souris avant une colite expérimentale. Des souris C57BL/6 ont été nourries avec un régime riche en graisses, un régime riche en graisses et en sucres ou un régime de contrôle avant une colite expérimentale.

Nous démontrons ici que ce régime riche en graisse et en sucres entraîne une régulation négative globale du transcriptome du côlon associée à une diminution générale des populations de cellules immunitaires dans les ganglions lymphatiques mésentériques, ce qui entraîne une incapacité à répondre aux lésions tissulaires.

TREM-1 Inhibition Restores Impaired Autophagy Activity and Reduces Colitis in Mice. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2018, 12 (2), pp.230-244. <10.1093/ecco-jcc/jjx129>. <hal-01715133>

Zinc-Alpha-2-Glycoprotein in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2018, 24 (5), pp.e10. <10.1093/ibd/izy120>. <hal-02401061>

Long-Term Overconsumption of Fat and Sugar Causes a Partially Reversible Pre-inflammatory Bowel Disease State. *Frontiers in nutrition*, 2021, 8, pp.758518. <10.3389/fnut.2021.758518>. <hal-03430881>

J'ai également au cours de la période marquée par le covid contribué à la rédaction du Brevet: "Soluble trem-1 as a marker of severity or complications for a subject suffering from a coronavirus infection". Garaud JJ, Derive M, Salcedo-Magguilli M, Jolly L, Gibot S, Moulin D. Patent n° : 20305604.9-1118. 2020. <hal-03005511>

La présente invention concerne l'utilisation d'un récepteur soluble exprimé sur les cellules myéloïdes 1 (sTREM-1) comme marqueurs pronostiques de risque de développer une forme grave et/ou une complication ou un risque de décès, chez des patients souffrant d'une maladie provoquée par un coronavirus telle que la COVID-19. Nous démontrons ici que le niveau circulant de Trem1s au jour de l'hospitalisation peut prédire de la survenue de complications très sévères et du décès chez les patients atteints de COVID-19

## Collaborations principales

- **Béatrice Desvergne**, Center for Integrative Genomics, Lausanne, Suisse.
- **Gérard Eberl**, unité "Microenvironnement & Immunité", Inserm U1224, Institut Pasteur, Paris
- **Olivier Hermine**, Necker Imagine Institute, Paris.
- **Christoph Wilhelm**, équipe "Immunosensation", Université de Bonn, Allemagne
- **Nina Henriette Uhlenhaut**, Helmholtz Zentrum München, Munich, Allemagne
- **Christopher Mueller**, équipe "Interactions physiopathologiques du système immunitaire avec son micro-environnement", UPR CNRS 3572 (I2CT), Strasbourg
- **Abdelilah Wakkach et Claudine Blin-Wakkach**, équipe "Ostéoimmunologie, niches et inflammation", UMR CNRS 7370 (L2PM), Nice
- **Laurent Peyrin-Biroulet**, équipe "Interactions métabolisme-génome dans la médecine personnalisée des maladies inflammatoires chroniques intestinales", UMR\_S 1224 NGERE, Nancy
- **Harry Sokol**, équipe "Microbiote intestinal et immunité", Centre de recherche Saint-Antoine, UMR\_S1157/CNRS7203/UPMC, Paris
- **Réseau NetwOArk**
- **Sociétés Plant Advanced Technologies (PAT) et Temisis**, Vandœuvre-lès-Nancy
- **Société StratiCELL**, Gembloux, Belgique

### **Distinctions scientifiques (2016- 2021) :**

**2018 Finaliste du Prix Galien MedStartUp** –New York (USA) – October 22-26, 2018 -  
Catégorie Best Collaboration with Academia Leading to a Breakthrough Solution

### **Financement du projet Eurostars Psoriacure : « Original psoriasis therapies targeting the regulation of NFKBIZ »**

Le projet vise à fournir aux patients de nouveaux médicaments très efficaces et sûrs, dans le traitement du Psoriasis. La molécule candidate TEM1657 est le plus puissant régulateur connu de NFKBIZ. L'exploration et la publication des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués amélioreront l'impact sur la santé des nouvelles thérapies contre le psoriasis et d'autres maladies inflammatoires. L'objectif des projets de Type Eurostars est d'accélérer la mise sur le marché de produits issus de la R&D. Ce projet est le fruit d'une collaboration entre une entreprise de Biotechnologie française Temisis, une CRO Belge Straticell, une CRO allemande PharmBiotec et notre laboratoire IMoPA.

#### **Impact de ce projet**

Ce projet pourrait impacter la prise en charge clinique des patients souffrant de psoriasis dans les années à venir, en offrant une molécule innovante (« first in class »)

**Contribution personnelle** : Je suis responsable du WP lié à la résolution du mécanisme d'action de Tem1657.



## **4. ENSEIGNEMENT, FORMATION ET DIFFUSION DE LA CULTURE SCIENTIFIQUE**

---

## Diffusion de la culture scientifique

### Réseau Netwoark

Comme indiqué précédemment, à l'issue du programme ROAD financé par la fondation Arthritis, j'ai été nommé leader du WP "Innovation" du réseau Netwoark, réseau financé par l'ITMO Aviesan PMN (Physiopathologie, métabolisme Nutrition). Le réseau NetwoArk vise à rassembler tous les acteurs scientifiques impliqués dans la recherche sur l'arthrose, afin de fédérer et de favoriser l'émergence de travaux scientifiques de haut niveau dans ce domaine. Il est organisé en 4 WPs : Physiopathologie, Biomarqueurs, Prévention et traitement et Innovation.



A ce titre j'ai co-organisé 3 webinaires depuis la création du réseau. En effet les congrès ou atelier prévus ont dû être annulé en raison de la pandémie mondiale de Covid-19.

### ECTS academy en 2022

Je fais partie du comité d'organisation local du prochain cours de formation doctorale de l'European Calcified Tissue Society (ECTS) qui s'est tenu du 4 au 7 juillet à Nice (France). Cette école d'été est un cours international dédié aux doctorants et postdocs (environ 60 participants). Les principaux sujets abordés pendant le cours sont les suivants : Notions de base sur les cellules osseuses, Aspects cliniques de l'ostéoporose, Minéralisation osseuse versus minéralisation vasculaire, Maladies inflammatoires chroniques et os : de la paillasse au chevet du malade, Microbiote et os, Nutrition et os, Exercice, stimulation mécanique et santé osseuse, Modélisation in silico simulation mécanique, Compensation osseuse pour l'imagerie, biofabrication et régénération ostéoarticulaire. <https://ects-academy.org/>

### Rencontre de patients atteints de Polyarthrite Rhumatoïde Octobre 2019

J'ai répondu avec le Prof Damien Loeuille, rhumatologue à Nancy à l'invitation d'une association alsacienne de patients atteints de PR pour parler des progrès de la recherche dans ce domaine. J'ai donné une conférence sur **Le microbiote et les rhumatismes inflammatoires chroniques** et répondu aux questions des patients. Cette rencontre a été très enrichissante. Voici une coupure de presse annonçant cette rencontre.

## Rhumatismes inflammatoires chroniques : les progrès de la recherche

**L'antenne haut-rhinoise de l'Association française des polyarthritiques et des rhumatismes inflammatoires chroniques (AFPric) organise un salon samedi 12 octobre à Mulhouse, au cours duquel seront présentées les avancées de la recherche.**

Pour cette nouvelle édition du salon de la polyarthrite, l'antenne haut-rhinoise de l'AFPric a invité le Pr Damien Loeuille, rhumatologue au CHRU de Nancy, ainsi que le Dr David Moulin, chercheur au CNRS et au sein de l'Imopa (Ingénierie moléculaire et physiopathologie articulaire) à Nancy. Le premier donnera une conférence sur le thème « Rhumatismes inflammatoires chroniques : où en est la recherche ». Le second parlera du microbiote et des rhumatismes inflammatoires chroniques.

« Chaque année, nous organisons un salon à destination des personnes malades et de leurs proches. L'objectif est de diffuser largement l'information, de manière simple et accessible à tous », explique Jacky Lieb, à la tête de l'antenne haut-rhinoise de l'AFPric.

« Cette année, nous voulions faire le point sur l'avancée de la recherche sur la polyarthrite rhumatoïde et les rhumatismes inflammatoires chroniques, que ce soit la maladie ou les traitements. Mais souvent, ces recherches touchent toutes les maladies auto-immunes. »

### Des liens avérés entre maladie et bactéries

Parmi toutes ces recherches, certaines s'intéressent au microbiote intestinal, c'est-à-dire à ces très nombreux micro-organismes qui colonisent le tube digestif. « Aujourd'hui, des liens sont avérés entre la polyarthrite et autres rhumatismes inflammatoires chroniques et la présence de certaines bactéries intestinales », indique Jacky Lieb. Cette découverte ouvre des pistes dans l'élaboration de nouveaux traitements. Le microbiote variant d'un individu à l'autre, les chercheurs et les médecins tentent d'élaborer des traitements adaptés à chaque pathologie et à chacun. Des rapprochements sont également faits entre des bactéries et les gènes de prédisposition.

Au-delà des deux conférences, les participants auront la possibilité

de rencontrer des membres de l'AFPric à leurs stands. L'occasion de rencontrer et d'échanger avec d'autres malades, de poser leurs questions ou encore de découvrir les brochures thématiques de l'association. La dernière, consacrée au méthotrexate, sera d'ailleurs distribuée sur le stand de l'association. Enfin, les participants pourront découvrir les offres des thermes de Barbotan (Chaîne thermale du soleil).

Par ailleurs, l'antenne départementale rappelle que, tout au long de l'année, elle propose un temps de rencontre et de discussion, chaque premier samedi du mois, de 10 h à 12 h, à la Maison du temps libre à Ensisheim (rue de la Reine-Des-Prés).

E. G.

**Y ALLER** Salon de la polyarthrite et des rhumatismes inflammatoires chroniques, samedi 12 octobre de 14 h à 17 h, au centre de réadaptation de Mulhouse. Entrée libre.

**SERENSEIGNER** Au près de Claudine et Jacky Lieb, AFPric 68, ☎ 03.89.47.09.29 ou 06.75.49.94.57 ; courriel : lieb.jacky@wanadoo.fr

TTA-101 17

### Expertise pour des organismes financeurs

Expert pour un organisme britannique de financement de programme de recherche alternatif à l'expérimentation animale (Dr Hadwen Trust program : Projet de 12 000£).

Expert pour appel d'offre commun au CHU Nantes/CHD Vendée La Roche sur Yon, projet de recherche clinique (123 000 €) en 2016 (137 000 €) en 2017

Expert pour l'appel d'offre « Prévention Articulaire 2018 » commun de la fondation Arthritis, de la société Française de Rhumatologie et des assurances Malakoff Mederic. (Projet doté de 1 000 000 euros)

Expert pour les auditions d'attribution des contrats doctoraux alloués par Sorbonne Université en 2020.

Expert pour le Fonds National Suisse en 2023.

### Expertise pour des revues scientifiques

Cell Reports; Sciences Advances; Annals of the rheumatic diseases; Arthritis & Rheumatology; Osteoarthritis and Cartilage; Arthritis Research and Therapy; Journal of Rheumatology; Journal of Case Reports and Studies (JCRS); Fundamental and Clinical Pharmacology; Experimental and Molecular Pathology; Arabian journal of Chemistry; International Journal of Rheumatic Disease; PPAR Research; Plos One; Biochimie; Biomaterials; Frontiers in Immunology.

## 5. TRANSFERT TECHNOLOGIQUE, RELATIONS INDUSTRIELLES ET VALORISATION

---

### **Brevet**

Je suis co-inventeur d'un brevet 16 305 964.5 « Methods and pharmaceutical compositions for the treatment of osteoarthritis » déposée le 26 juillet 2016, qui protège un nouveau modèle d'arthrose métabolique ainsi qu'une nouvelle approche thérapeutique.

Je suis co-inventeur du brevet: "Soluble trem-1 as a marker of severity or complications for a subject suffering from a coronavirus infection".Garaud JJ, Derive M, Salcedo-Magguilli M, Jolly L, Gibot S, Moulin D. 20305604.9-1118. 2020.

Je suis également co-inventeur du brevet « Utilisation de l'enzyme (Alpha-AminoAcidase, AADAT) comme nouvelle approche thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde» DI-RV-22-0042

## 6. ENCADREMENT, ANIMATION ET MANAGEMENT DE LA RECHERCHE

---

### **Responsabilités collectives**

Depuis 2010 : Responsable du secteur de biologie moléculaire de l'unité

Depuis 2010 : Membre élu au conseil de laboratoire (représentant des chercheurs) de l'unité

Depuis 2013 : Membre du comité local d'hygiène et de sécurité de l'unité

Depuis 2011 : membre élu du conseil de gestion de la Faculté de Médecine de Nancy

Depuis 2013 : Membre élu du conseil scientifique de la Faculté de Médecine de Nancy

2016 : Membre de la 64<sup>ème</sup> section du Conseil National des Universités

Depuis 2021 : Membre élu du conseil du pôle Biologie Médecine Santé de l'Université de Lorraine

Depuis 2023 : Co-organisateur des séminaires de l'unité.

### **Encadrement**

Depuis mon recrutement, j'ai encadré 3 thèses et 5 stages post-doctoraux.

J'ai participé à 8 jurys de thèses (7 Thèses de Sciences, une thèse de Pharmacie).

### **Sociétés savantes et fondation**

Membre du conseil scientifique de la Société Française de Biologie des Tissus Minéralisées 2018-2020

Membre nommé du Conseil d'Orientation Stratégique pour la Recherche de la Fondation Arthritis depuis 2018.

## 7. OBJECTIFS / PROJET DE RECHERCHE

---

Mes objectifs de recherche sont décrits ci-après, ils se composent de 3 objectifs scientifiques principaux complémentaires (1. Etudier les relations microbiote intestinal-Immunité mucoale chez les patients atteints de MICI et de SpA, 2. Comprendre les mécanismes d'actions moléculaires de PPAR $\gamma$  dans l'immunité mucoale, 3. Apporter une solution thérapeutique innovante dans la polyarthrite) auquel j'associe des objectifs personnels (dans le management de la recherche et la focalisation de mes travaux de recherche).

### Objectifs de Recherche

#### 1. Etudier les relations microbiote intestinal-Immunité mucoale chez les patients atteints de MICI et de SpA

Nous proposons ici d'identifier et de caractériser les cellules immunitaires impliquées dans la réponse antibactériennes /antifongiques de l'individu et qui sont aussi des acteurs clés de la survenue d'une maladie articulaire inflammatoire chez des patients déjà atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin

##### Contexte de l'étude

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) sont des affections chroniques invalidantes touchant avec prédilection l'adulte jeune qui évoluent par poussées entrecoupées de périodes de rémission. La Maladie de Crohn (MC) et la Rectocolite Hémorragique (RCH) sont les deux types principaux de MICI. Trois millions de patients souffrent de MICI en Europe dont 200 000 en France (60% de MC). La MC est une pathologie chronique dont l'évolution est souvent marquée par des complications dans deux tiers des cas. D'autre part, ces patients sont exposés à un plus grand risque d'infection intestinale incluant des infections virales (Cytomégalovirus notamment) et bactériennes (en particulier *Clostridium difficile*). Parmi les atteintes extra-digestives concernant près de 40% des patients, les manifestations rhumatologiques sont les plus fréquentes et touchent 25 à 30% des patients. Ces atteintes articulaires inflammatoires peuvent être très invalidantes et entrent dans une entité clairement définie sous le terme de Spondyloarthrite (SpA). Schématiquement, les SpA associées à la MC peuvent présenter deux types de manifestations : arthropathies périphériques (arthrites ou enthésites) et atteinte axiale, nécessitant la prise en charge conjointe par un gastro-entérologue et un rhumatologue (Pouillon L et al. Expert Rev Clin Pharmacol. 2017;10(12):1363-1374). A ce jour, aucun facteur ne permet de définir une sous-population de MICI à risque de développer ce type de manifestations articulaires (Di Carlo M et al. Clin Rheumatol. 2017 doi:10.1007/s10067-017-3937-6). De nombreuses équipes ont démontré qu'il existait une dysbiose chez les patients atteints de MC mais également dans les rhumatismes inflammatoires tel que la polyarthrite rhumatoïde et les SpA (Breban et al. Ann Rheum Dis. 2017, 76(9):1614-1622). (voir notre revue systématique de la littérature sur le microbiote chez les patients MICI et chez les patients atteints de RIC : Salem F et al. United European Gastroenterol J. 2019 Oct;7(8):1008-1032.

De plus, le rôle du microbiote intestinal dans le déclenchement et la perpétuation de l'inflammation intestinale a clairement été démontré chez l'homme ainsi que sur des modèles animaux de MICI et de rhumatismes inflammatoires chroniques. L'hypothèse est donc qu'une flore intestinale particulière présente chez les patients atteints d'une MC pourrait prédisposer aux SpA par l'activation de cellules immunitaires normalement impliquées dans la réponse antibactérienne ou antifongique et qui entraîneraient par le biais de cette suractivation des effets inflammatoires collatéraux à distance dont l'inflammation destructrice des articulations observées dans les SpA.

Un nombre croissant de preuves confirme la pertinence de la voie de l'interleukine-23/interleukine-17 (IL-23/IL-17) dans la pathogenèse de la SpA comme en atteste le succès récent des thérapies ciblant l'IL-17. Au cours des dernières années, il est devenu évident que la principale source d'IL-17 chez les patients atteints de SpA est représentée par des cellules immunitaires innées, telles que les cellules

T $\gamma\delta$ , les cellules T invariantes associée aux muqueuses (MAIT), les neutrophiles et les cellules lymphoïdes innées de type 3 (ILC3) (Mauro D et al. Cur Rheum Rep. 2019 21: 37).

Ces ILCs sont principalement des cellules résidant dans les tissus, surtout situés aux surfaces de la barrière épithéliale, où elles sont impliquées dans une réponse immunitaire précoce et rapide contre les agents pathogènes, dans le remodelage des tissus et le maintien de l'homéostasie des organes. De façon intéressante, l'intestin est considéré comme le réservoir des ILC3s chez l'homme comme chez l'animal, où les cellules contrôlent les pathogènes. Des preuves récentes ont démontré que ces cellules circulent et prolifèrent (Ciccia F et al. Ann Rheum Dis 2015 74:1739–47) et sont retrouvées au sein de l'articulation inflammatoire chez les patients atteints de SpA (Cuthbert RJ et al., Arthritis Rheum. 2017;69:1816–22).

Principaux objectifs et moyens envisagés pour les atteindre

**1) Identifier et caractériser les populations lymphocytaires impliquées dans la réponse innée et suspectées d'être des acteurs clés dans la survenue des SPA**

Les projets PHRC-I MICROSPA et CPRC Floracrohn (dont je suis pour tous deux le coordinateur scientifique), permettront l'accès aux PBMC des patients issus de 4 groupes cliniques :

- patients atteints de maladie de Crohn seule,
- patients atteints de Spondylarthrite seule,
- patients atteints de maladie de Crohn et d'une spondylarthrite,
- un groupe de volontaires sains.

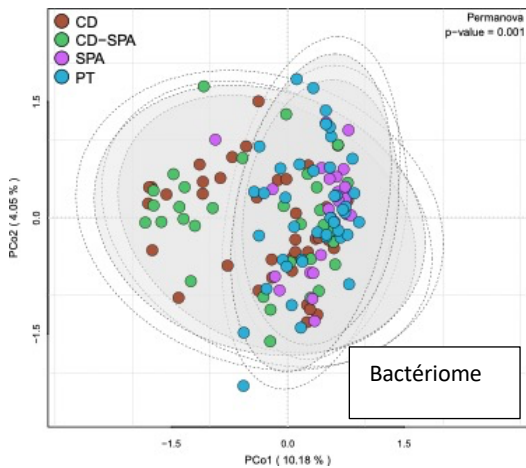
L'analyse par cytométrie se fera sur le cytomètre Symphony récemment acquis avec le panel validé suivant

DETECTOR	FLUOROCHROME	SPECIFICITY	CLONE	PURPOSE
B515	FITC	Perforin	B-D48	Function
B660	BB660	CD14	M $\phi$ P9	Monocytes
B710	BB700	IL2	MQ1-17H12	Function
G575	PE	IL22	22URTI	Function
G610	PE-Vio615	KLRG1 (MAFA)	REA261	Differentiation
G660	PE-Cy5	CXCR3	1C6/CXCR3	T helper class
G710	PE-Cy5.5	CD56	CMSSB	NK, NKT
G780	PE-Cy7	CD154	24-31	Function
R660	APC	IL4	MP4-25D2	Function
		IL13	JES10-5A2	
R710	Alx700	Granzyme A	CB9	Function
R780	APC-Vio770	TCR $\alpha$ 7.2	REA179	MAIT
U395	BUV395	CD3	UCHT1	T cell lineage
U450	UViD	Viability	NA	Viability
U500	BUV496	CD45RA	HI100	Differentiation
U570	BUV563	CD8	RPA-T8	T cell lineage
U660	BUV661	HLA-DR	G46-6	Activation
U730	BUV737	IL17a	N49-653	Function
U780	BUV805	CD4	RPA-T4	T cell lineage
V450	V450	IFN $\gamma$	B27	Function
V510	BV480	TCR $\gamma\delta$	11F2	$\gamma\delta$ T cell lineage
V570	BV570	CD16	3G8	NK, NKT
V610	BV605	CCR6 (CD196)	11-A9	T helper class
V655	BV650	CD161	DX12	MAIT
V710	BV711	CD26	M-A261	MAIT
V750	BV750	TNF $\alpha$	MAB11	Function
V780	BV785	CCR7 (CD197)	G043H7	Differentiation

APC, allophycocyanin; Alx, Alexa; BB, brilliant blue, BUV, brilliant ultraviolet; BV, brilliant violet; Cy, cyanine; FITC, fluorescein isothiocyanate; PE, R-phycoerythrin; UViD, LIVE/DEAD fixable ultraviolet dead cell stain.

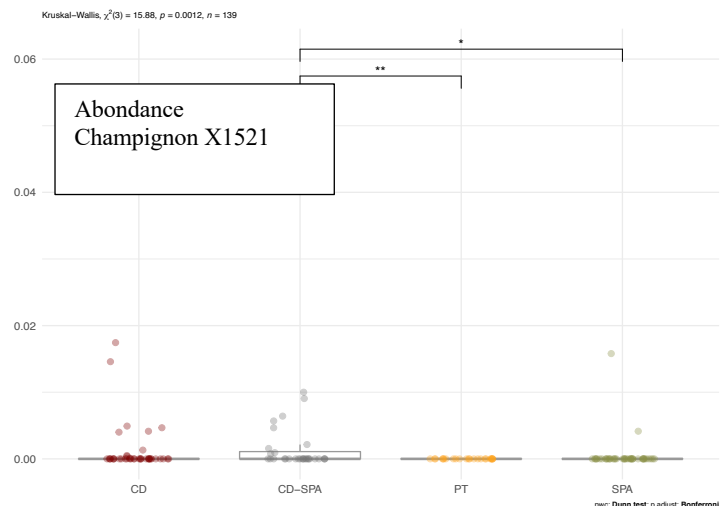
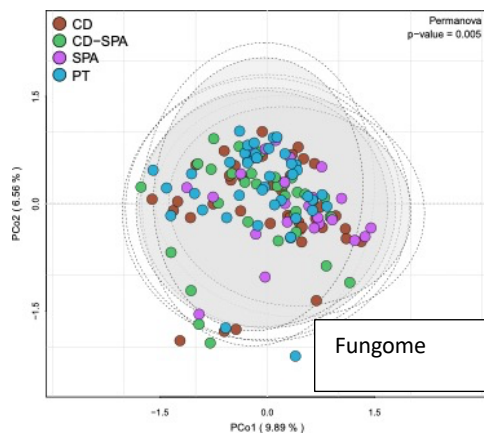
**2) Corréler la présence de taxons bactériens/ fongiques avec une sous-population lymphocytaire innée impliquées dans la survenue des SPA**

Afin de valider ou d'infirmer l'hypothèse d'un microbiote « pathogène » entraînant une suractivation du système immunitaire menant à l'autoimmunité, nous confronterons les données de cytométrie avec celles obtenues par analyse du séquençage des selles des patients (analyse en cours pour le projet Floracrohn et programmées pour MICROSPA).



Nos résultats non publiés, issus de la cohorte Floracrohn (CPRC CHRU Nancy, PI PR Laurent Peyrin\_Biroulet, Coordinateur scientifique David Moulin), confirme l'existence d'une dysbiose bactérienne très importante chez les patients MICI avec un effet modéré de la SpA cf PcA sur figure « bactériome » (les sujets sains (PT) ou patients SpA ségrègent ensemble alors que les patients MICI (CD) souffrant ou non d'une SpA (CD-SPA) forment un même continuum. Nous confirmons aussi la surabondance de nombreuses espèces bactériennes associées à l'une ou l'autre des maladies voire les deux (Données en cours de valorisation par un brevet). Notre résultat le plus spectaculaire concerne les espèces fongiques (analysées sur la base du gène ITS2). En effet, contrairement aux bactéries, l'effet de la SpA est bien plus impactant sur la

diversité des champignons que ne l'est celui de la maladie de Crohn (Cf figure « fungome »). De plus, nous avons découvert l'existence d'une espèce de champignon (X1521) jusqu'alors non décrite dans le microbiote fécal humain. Cette espèce sera isolée à partir des selles déjà prélevées et congelées des patients. Nous souhaitons en collaboration avec le laboratoire IAM, UMR INRAE/Lorraine caractériser cette espèce ; à commencer par son génome dans le cadre du projet 1000 genomes. Nous tenterons ensuite de la cultiver sur milieux auxotrophes afin de l'amplifier et ainsi vérifier sa pathogénicité dans un modèle animal de colite (induite au dextran sodium sulfate) et sur un modèle animal de spondylarthrite (souris SKG induite au curdlan). Ces travaux font l'objet d'une protection intellectuelle et d'une demande de brevet.



Ce projet qui intègre et la recherche fondamentale et clinique de haut niveau à l'interface entre la rhumatologie, l'immunologie et la gastroentérologie possède un fort pouvoir de valorisation.

Il manque à l'heure actuelle la preuve de l'implication des cellules lymphocytaires innées dans la survenue des SpA chez les patients. L'hypothèse d'un microbiote pathogène (bactérien ou fongique) entraînant une suractivation de ce système immunitaire spécifique de la réponse contre les pathogènes mais aussi responsables de l'auto-immunité et séduisante mais non prouvée. Notre projet a donc pour objectifs très ambitieux de répondre à ces questions qui font l'objet d'une recherche très active et concurrentielle à travers le monde.



## 2. Comprendre les mécanismes d'actions moléculaires de PPAR $\gamma$ dans l'immunité mucoale

Nous aimerions comprendre comment PPAR $\gamma$  exerce de tels effets pléiotropes et parfois antagonistes sur le métabolisme et l'inflammation selon le type de cellules immunitaires. Nous souhaitons notamment étudier comment l'interaction entre la formation de gouttelettes lipidiques intracellulaires et l'activation des PPAR entre en synergie avec les alarmines pour stimuler les réponses immunitaires de type 2 par la reprogrammation métabolique des ILC2. Ces travaux sont menés en collaboration avec C. Wilhelm et G. Eberl.

Des publications récentes, dont nos propres données, suggèrent que l'activation des cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2) par des allergènes, entraîne à la fois une inflammation aiguë mais aussi chronique pouvant évoluer vers l'asthme. L'activation des ILC2 dans le contexte des infections virales respiratoires est essentielle à la réparation du tissu pulmonaire. En revanche, ces mêmes ILC2 contribuent à l'hyperréactivité des voies respiratoires, souvent à l'origine de l'hospitalisation des patients asthmatiques. La compréhension de cette dichotomie et l'identification des facteurs moléculaires contrôlant le déclenchement des réponses induites par les ILC2 est donc cruciale. Notre projet vise à étudier les voies métaboliques contrôlant la fonction des ILC2 dans l'inflammation des voies respiratoires. Nous avons découvert un rôle clé du métabolisme lipidique induit par PPAR $\gamma$  dans l'activation des ILC2 par l'alarmine IL-33. L'acquisition d'acides gras externes induite par PPAR $\gamma$  permet le stockage transitoire d'acides gras sous forme de triglycérides dans des gouttelettes lipidiques par l'action de l'enzyme DGAT1. Ces gouttelettes lipidiques assurent la synthèse de phospholipides membranaires permettant la prolifération des ILC2 et favorisant leur activation chronique. Nos données non-publiées démontrent qu'en contexte d'infection virale (Grippe) ce métabolisme lipidique et la formation de gouttelettes lipidiques par DGAT1 sont également cruciaux. En revanche, ce mécanisme nécessaire à la réponse protectrice des ILC2 est régulé de façon différente (indépendant de PPAR $\gamma$  avec utilisation d'acides gras endogènes essentiellement). Nous pensons donc que l'étude de l'interaction entre la formation de gouttelettes lipidiques et l'activation de PPAR $\gamma$  permettra d'élucider les événements moléculaires à l'origine de la chronicisation de l'activation des ILC2 et donc au développement de l'asthme

### Contexte

Un aspect important de l'asthme est que la pathologie ressemble de près aux événements cellulaires et moléculaires à l'origine de la réparation des tissus et de la cicatrisation des plaies. En fait, l'immunité de type 2, et notamment les réponses médiées par les ILC2, est généralement considérée comme une réponse immunitaire particulièrement adaptée pour faciliter la réparation des tissus. Des rapports précédents ont souligné l'importance des ILC2 dans le contexte de la réparation épithéliale après une infection par le virus de la grippe. Il a été démontré que les ILC2 médient la réparation des tissus dans le contexte de l'infection par le virus de la grippe. Cependant, les infections virales sont également le facteur d'exacerbation le plus courant, conduisant souvent à l'hospitalisation chez les personnes asthmatiques et les ILC2 contribuent à l'hyperréactivité des voies aériennes induite par l'infection à Influenza. La compréhension de cette dichotomie et l'identification des facteurs moléculaires contrôlant l'initiation contextuelle des réponses médiées par les ILC2 pourraient être essentielles pour élucider la pathologie de l'asthme.

Nous avons récemment pu montrer que les réponses pathogènes des ILC2, provoquées dans le contexte d'une inflammation des voies respiratoires induite par l'allergène papaïne ou la cytokine IL-33, augmentent l'absorption des lipides externes et du glucose (Figure ci-contre). Notre collaborateur allemand (C Wilhelm, Bonn) a également découvert que l'enzyme DGAT1 joue un rôle métabolique essentiel dans la prévention de la lipotoxicité en stockant de manière transitoire les acides gras acquis à l'extérieur dans les gouttelettes lipidiques. Ce processus est contrôlé par PPAR et est critique pour la

Expression profile of eicosanoid generating enzyme in ILC2s isolated from adipose tissue, gut, lung and skin. Data extracted from <sup>32</sup>

prolifération des ILC2 dans l'inflammation chronique. Il a été récemment démontré que la lysophosphatidylcholine acyltransférase 2 (LPCAT2)

médiait la production de gouttelettes lipidiques. La transcriptomique et la métabolomique de PBMC présentant une réponse asthmatique double (précoce et tardive) en réponse aux allergènes ont révélé que l'expression d'ALOX15 et de LPCAT2 était enrichie. Les analyses des données RNAseq indiquent que le tissu adipeux et les ILC2 pulmonaires expriment un niveau élevé de Lpcat2, cette expression est corrélée à l'expression de PPAR dans ces cellules ( $R=0,71$ ,  $p<0,001$ ) (Figure ci-contre), ce qui suggère une implication supplémentaire potentielle de LPCAT2 dans la formation de LD médiée par PPAR. En utilisant le traçage des lipides avec l'alcyne-Palmitate couplé à l'analyse lipidomique, nous avons découvert que les lipides acquis à l'extérieur n'étaient pas seulement incorporés dans les triglycérides (TG) trouvés dans les LD mais aussi métabolisés en phospholipides, et donc directement envoyés vers les lipides membranaires pour soutenir la prolifération. Ces données soulignent que dans les ILC2 pathogènes, les acides gras (AG) internalisés sont incorporés dans les phospholipides, alors que dans les ILC2 protectrices, les AG externes alimentent la phosphorylation oxydative. L'augmentation de l'absorption d'acides gras est associée à l'expression accrue du transporteur d'acides gras CD36. Le blocage pharmacologique de CD36 supprime l'expansion et les fonctions effectrices des ILC2 en réponse à l'IL-33. Les ILC2 expriment des niveaux élevés de Ptgs2 et d'Alox5, qui sont responsables de la production de prostaglandines et de leucotriènes, respectivement à partir de précurseurs lipidiques internalisés. Nous avons démontré que lorsque Ptgs2 et Alox5 étaient inhibés pharmacologiquement, l'activation des ILC2 était diminuée, ce qui suggère que les ILC2 produisent intrinsèquement des ligands lipidiques de PPAR, permettant leur activation. La question de savoir si les eicosanoïdes produits en réponse à l'IL-33 agissent par l'intermédiaire de l'activation de PPAR ou par la stimulation de récepteurs à la membrane cellulaire reste ouverte.

## Objectifs

PPAR $\gamma$  est un facteur de transcription pléiotropique impliqué dans la différenciation des adipocytes et dans la régulation de l'immunité vers la modulation de la réponse de type 2. Nos données suggèrent que PPAR $\gamma$  joue une fonction essentielle dans le réglage fin métabolique des réponses ILC2. Par conséquent, nous envisageons l'étude des mécanismes moléculaires induits par PPAR $\gamma$  pour moduler l'expression génique et le métabolisme dans les ILC2 lors de leur activation dans différents contextes environnementaux.

### 1. Effet transcriptomique et non transcriptomique de l'activation de PPAR $\gamma$ après stimulation à l'IL33 vs en contexte d'infection virale.

Nous viserons d'abord à décrypter les fonctions moléculaires de PPAR $\gamma$  en identifiant les gènes dépendant de l'IL-33 directement régulés par PPAR. Nous réaliserons des expériences de Cut&Run contre PPAR et l'ARN polymérase II dans des ILC2s pulmonaires triés, stimulés ou non par l'IL-33, suivie d'un séquençage à haut débit. La comparaison des régions promotrices spécifiquement contactées par PPAR/RNA polII permettra d'identifier les gènes contactés et régulés par PPAR de manière directe. Pour aller plus loin, nous allons étudier les ILC2 activés par l'IL-33 en présence de modulateurs pharmacologiques de PPAR (agoniste et antagoniste synthétique) afin d'affiner la liste des gènes PPAR/IL33-dépendants identifiés ci-dessus. Lors de la liaison au ligand, l'hétérodimère PPAR/RXR $\alpha$  subit un changement de conformation qui favorise la libération du corépresseur et le recrutement de coactivateurs, comme SRC1 et CBP. Ainsi, des expériences ChIP-seq anti-RXR seront réalisées afin de distinguer les gènes dépendant de l'IL-33 dont l'expression est modulée par l'hétérodimère PPAR/RXR $\alpha$  ou par PPAR seul. Nous inclurons également l'évaluation des régions promotrices de Dgat1, Alox15 et Lpcat2 dans notre analyse afin de mieux comprendre une potentielle régulation directe de ces gènes par PPAR.

Il a été démontré que l'état de la chromatine (avec marques H3K27ac, H3K4me1-3 spécifiques des promoteurs activés transcriptionnellement) dans les préadipocytes influence fortement la liaison de PPAR aux gènes ciblés dans les adipocytes matures. En outre, les sites de liaison de PPAR semblent très dynamiques en termes de paysage chromatinien qui, à son tour, module la liaison de PPAR pendant l'adipogenèse. Il est tentant d'émettre l'hypothèse que des mécanismes similaires peuvent se produire

dans les ILC2 lors du traitement par l'IL-33 pour réguler la liaison de PPAR. Par conséquent, nous évaluerons systématiquement par Cut&Run l'enrichissement de H3K27ac et H3K4me1-3 au niveau des gènes dépendant de PPAR/IL33.

Ces mêmes analyses seront réalisées en contexte d'infection virale par Influenza en collaboration avec C. Wilhelm.

## **2. Identifier les bases moléculaires de l'activation de PPAR $\gamma$ par l'IL-33 dans les ILC2s**

Ici, nous viserons à identifier les mécanismes conduisant à l'expression et à l'activation de PPAR $\gamma$  par IL-33 dans les ILC2. En effet, nous avons observé qu'après des stimuli pro-inflammatoires, l'expression de Pparg est activement régulée à la baisse par l'inhibition de la synthèse de l'ARNm médiée par NF-kB et la dégradation de l'ARNm. Afin d'explorer une régulation potentielle de Pparg par des mécanismes post-transcriptionnels, nous recueillerons des données concernant la production, la stabilité et la dégradation de l'ARNm de Pparg dans des ILC2 triés, stimulés ou non par l'IL-33, par étude cinétique en qRT-PCR d'ARN marqués synthétisés de novo, en incorporant un analogue de l'uridine. Nous comparerons l'effet de l'IL-33 à celui de l'infection par Influenza

Le gène Pparg murin s'étend sur plus de 120 kb du génome et peut être exprimé sous la forme de deux isoformes, PPAR1 et PPAR2, résultant d'un épissage alternatif et d'une utilisation différente du promoteur. Le promoteur PPAR1 est situé 60 kb en amont du promoteur PPAR2. Alors que l'on considère que l'expression de PPAR2 est limitée aux tissus adipeux, PPAR1 est exprimé dans divers autres tissus. A notre connaissance, rien n'est connu concernant le niveau d'expression de PPAR1 et PPAR2 dans les ILC2s au repos ou stimulées par l'IL-33. Nous avons donc proposé de caractériser le niveau de ces isoformes en analysant les données ScRNAseq déjà générées et en confirmant par une approche classique de RT-PCR. L'épissage alternatif peut produire une diversité encore plus grande de protéines PPAR. Des expériences préliminaires de microscopie confocale ont révélé une localisation sub-cellulaire différentielle de la protéine PPAR après l'activation de l'IL-33 dans les ILC2s par rapport aux cellules témoins (données non publiées). Nous identifierons donc la présence et la localisation sub-cellulaire par étude confocale en utilisant un anticorps fluorescent homemade-polyclonal pan-isoformes de PPAR isoformes dans les ILC2s stimulées par l'IL-33. Parmi ces isoformes, une attention particulière sera portée sur l'isoforme PPAR $\gamma\Delta 5$ , une isoforme d'épissage naturelle de type « dominante-négative » trouvée chez l'homme et la souris, et sur "Mito-PPAR $\gamma 2$ ", une forme tronquée en C-terminal de PPAR $\gamma 2$  décrite dans les mitochondries du tissu adipeux brun, supposée se lier à l'ADN mitochondrial et augmenter la respiration mitochondriale en modulant l'expression des gènes de la chaîne de transport d'électrons codés par l'ADNmt. La présence et la localisation des différentes isoformes de PPAR seront comparées dans les différentes conditions expérimentales décrites.

## **3. Identifier les agonistes de PPAR $\gamma$ parmi les eicosanoïdes dans les ILC2s activés**

Les eicosanoïdes sont des lipides bioactifs dérivés du métabolisme enzymatique de l'acide arachidonique via les voies de la cyclooxygénase (Ptgs) et de la lipoxygénase. Ces lipides jouent un rôle important dans les processus physiologiques et pathologiques, notamment dans l'asthme. De nombreux ligands de PPAR peuvent être trouvés parmi les eicosanoïdes (la 15dPGJ2 est supposé être l'un des agonistes naturels de PPAR par exemple). En plus de l'expérience de traçage Click-FA proposée dans plus haut, nous réaliserons la détection intracellulaire et la localisation subcellulaire des compartiments de synthèse des médiateurs lipidiques eicosanoïdes au moyen d'une stratégie de réticulation et d'immobilisation covalente des eicosanoïdes sur leurs sites de synthèse, suivie d'une localisation par immunofluorescence de l'eicosanoïde ciblé (Eicosacell).

Dans le cadre d'un projet ANR-DFG, nous avons également contacté des experts de la détection et de l'identification des eicosanoïdes et des prostaglandines pour identifier ces espèces chimiques produites dans les ILC2 dans les différentes conditions ciblées (IL-33 vs Influenza). L'analyse, lipidomique sera réalisée sur le site MetaboHUB-MetaToul; certifié ISO 9001) avec des méthodes optimisées pour

l'analyse d'un faible nombre de cellules. La quantification absolue de l'oxylipine libre et le profilage des phospholipides seront réalisés dans le lysat et les surnageants des ILC2

Pour conclure, je pense que l'ensemble de ces données mécanistiques reliant la fonction moléculaire de PPAR à la régulation du métabolisme des lipides dans ILC2 permettront de mieux comprendre la dichotomie apparente entre les fonctions métaboliques et anti-inflammatoires du récepteur PPAR $\gamma$ . Ces données pourront ensuite être confrontées à d'autres types de cellules immunitaires dans d'autres contextes d'immunité mucoale (intestin par exemple). En effet, Il apparait évident que PPAR $\gamma$  est un senseur métabolique capable de moduler l'activité immunitaire en fonction de l'environnement.

### 3. Apporter une solution thérapeutique innovante dans la polyarthrite

Le tryptophane (Trp) est un acide aminé essentiel nécessaire à la biosynthèse des protéines, mais il est également un précurseur biochimique de métabolites qui ont des effets majeurs sur la physiologie des mammifères. Dans le tractus gastro-intestinal, le métabolisme du Trp peut suivre trois voies principales, qui sont toutes sous le contrôle du microbiote intestinal : (1) la transformation directe de Trp en plusieurs molécules, dont des ligands du récepteur des hydrocarbures aromatiques (AhR), par le microbiote intestinal ; (2) la voie de la kynurénine (KP) dans les cellules immunitaires et épithéliales via l'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO) 1 ; et (3) la voie de production de la sérotonine (5-hydroxytryptamine [5-HT]) dans les cellules entérochromaffines via la Trp hydroxylase 1 (Tph1). Des altérations du métabolisme de la Trp ont été signalées récemment dans plusieurs maladies neurologiques, métaboliques, psychiatriques et intestinales, ouvrant la voie au développement de médicaments pour la cibler.

Pour approfondir le rôle spécifique des métabolites Trp en aval de l'IDO, nous avons utilisé une approche métabolomique quantitative ciblée pour quantifier 20 métabolites du Trp dans le sang périphérique d'une cohorte de 574 patients atteints de PR et 98 témoins sains. Nous avons identifié une corrélation négative entre les marqueurs inflammatoires et l'abondance des acides Kynurenic (Kyna) et Xanthurenic (Xana). Un signal opposé a été observé avec l'acide quinolinique (Quin).

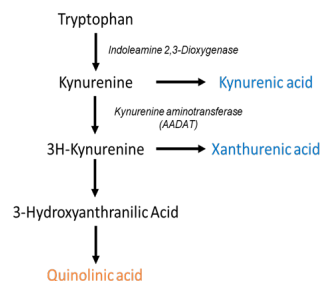


Figure 1: Simplified Kynurenine pathway.

Nous avons retrouvés des associations très significatives entre les marqueurs d'activités de la maladie et certains métabolites du Trp.(voir figure suivante)

Xana et Kyna sont produits naturellement à partir de la kynurénine et de la 3-hydroxykynurénine par l'intermédiaire de l'enzyme Kynurénine aminotransférase, également appelée AADAT (Amino adipate Aminotransférase). Nous avons cherché à produire cette enzyme pour un usage thérapeutique afin de détourner le métabolisme de la voie de la kynurénine en favorisant la production endogène de Kyna et de Xana tout en diminuant celle de Quin. En collaboration avec Philippe Langella et Harry Sokol l'enzyme murine a été produite dans *Escherichia coli* et purifiée. Après avoir vérifié l'activité biologique de l'AADAT recombinante, nous l'avons utilisée pour traiter (injection intrapéritonéale, IP) des souris soumises atteintes d'arthrites (Modèle CAIA).

L'administration quotidienne d'AADAT murine par voie IP a fortement réduit la sévérité de l'arthrite induite par les anticorps anti-collagène. Ces travaux seront prochainement soumis pour publication et un brevet a été déposé.

AADAT est donc un nouveau candidat médicament pour le traitement de la PR, et son profil de sécurité devrait être favorable. En effet, l'enzyme n'aura de substrat (et ne sera donc active) que si la voie métabolique est activée dans une situation inflammatoire. Cela limite le risque d'effets non spécifiques et immunosuppresseurs de cette approche. Les objectifs à moyen terme sont de mieux caractériser l'effet de l'AADAT humaine (hAADAT) afin de se rapprocher des conditions cliniques et de la développer comme candidat thérapeutique.

Pour cela, nous allons (i) évaluer l'efficacité de l'hAADAT dans des modèles de PR, et (ii) décrypter les mécanismes impliqués dans les effets thérapeutiques de l'hAADAT dans des conditions inflammatoires.

Afin de développer l'AADAT comme candidat thérapeutique pour la PR, nous avons conçu ce projet en fonction de trois objectifs spécifiques et complémentaires

### **1. Confirmer et optimiser l'efficacité de l'AADAT dans des modèles de PR.**

Nous avons déjà validé l'AADAT recombinant murin comme un puissant médicament anti-arthritique. Afin de développer un candidat médicament qui pourrait entrer dans les essais cliniques, il est nécessaire de passer à l'enzyme recombinante humaine. Cette enzyme a déjà été produite et purifiée. Nous évaluerons l'efficacité de l'AADAT humaine dans CAIA et effectuerons une optimisation du dosage dans des contextes préventifs et curatifs.

Une fois le dosage optimal trouvé, nous passerons à l'arthrite hétérologue de type II induite par le collagène (CIA) chez des souris DBA1/J, considérée comme le modèle préclinique de référence pour la validation des médicaments contre la PR. Une comparaison avec des traitements de la PR cliniquement prouvés (anti-TNF- $\alpha$ , étanercept, inhibiteur de JAK, tofacitinib) sera effectuée.

Nous réaliserons ensuite des analyses FACS et scRNAseq afin d'explorer le mécanisme d'action. Dans un premier temps, pour explorer les mécanismes cellulaires impliqués dans les effets thérapeutiques, un panel FACS 24 couleurs (permettant un immunophénotypage profond des lymphocytes et des cellules myéloïdes, déjà disponible dans notre laboratoire) sera utilisé sur les ganglions lymphatiques poplités au début de la maladie. Cette étude sera complétée par une étude de séquençage de l'ARN de 20 000 cellules uniques (scRNA seq) sur le ganglion lymphatique poplité en utilisant le système BD Rhapsody disponible dans notre laboratoire. L'ensemble des données obtenues par cytométrie et par scRNAseq seront compilées et analysées à l'aide de techniques supervisées et non supervisées par des spécialistes en bio-informatique.

### **2. Décrypter les mécanismes impliqués dans les effets thérapeutiques de l'AADAT.**

Pour identifier les mécanismes impliqués dans les effets thérapeutiques de l'AADAT, nous allons générer des souris KO conditionnelles défectueuses pour l'AADAT dans différents types de cellules d'intérêt, en utilisant la technologie Cre-Lox. Les souris AADAT-Lox ont été générées à l'Institut Clinique de la Souris). Dans un premier temps, nous allons générer des souris défectueuses pour l'AADAT dans les cellules du foie (en utilisant des souris Albumin-cre) car le foie est (i) un site majeur de l'activité de l'AADAT qui peut être affecté par l'inflammation intestinale et systémique, et (ii) donc une source de KYNA et XANA, et même d'AADAT lui-même.

Les souris AADAT-Lox seront, dans un second temps, croisées avec des souris LysM-cre, CD3-cre, pour obtenir des souches défectueuses pour l'AADAT dans les cellules myéloïdes, les cellules T respectivement, car ces cellules sont impliquées dans la pathogenèse de la PR et sont le site d'activation de la voie IDO dans les contextes inflammatoires.

La sensibilité de ces souris au modèle CAIA (facilement utilisable chez les souris génétiquement modifiées) sera comparée à celle des souris témoins WT afin d'identifier les types de cellules affectées par l'expression de l'AADAT dans les contextes inflammatoires.

Les effets sur la réponse immunitaire seront évalués à l'aide de la cytométrie en flux multicolore chez ces animaux et chez les animaux WT. Nous savons déjà que la correction de l'équilibre dans la voie IDO, favorisant la production de KYNA et de XANA, est le principal mécanisme d'action de l'AADAT.

Nous avons également montré qu'une partie du mécanisme d'action de KYNA et XANA est médiée par une modulation du métabolisme énergétique des cellules T vers la glycolyse.

Nous allons donc étudier l'impact de l'administration de hAADAT sur le métabolisme énergétique des cellules immunitaires et épithéliales intestinales in vivo. À cette fin, nous tirerons parti d'une méthode basée sur la cytométrie en flux récemment décrite (single-cell energetic metabolism by profiling translation inhibition, SCENITH).

Sur la base des résultats obtenus in vivo, nous effectuerons des expériences de suivi in vitro pour mieux comprendre l'impact de la délétion génétique ou de la supplémentation en hAADAT exogène sur les types de cellules d'intérêt. La polarisation M1/M2 des macrophages et la polarisation Th17/reg seront évaluées en présence d'AADAT exogène.

Avec les observations de SCENITH, ces données nous fourniront une compréhension complète de la conséquence de l'administration de hAADAT sur le métabolisme des cellules immunitaires ciblées.

### 3. Explorer le pouvoir thérapeutique de l'AADAT dans la spondylarthrite

Nous étendrons notre approche à d'autres rhumatismes inflammatoires chroniques, et nous nous concentrerons sur la SpA. Ceci permettra de relier ces aspects de mon projet professionnel avec les études du microbiote chez les patients MICI atteintes de SpA. Car il est intéressant de noter que la même approche (utilisation de AADAT dans modèles murins de colite) fonctionne (Gut Michaudel).

Nous réaliserons la même approche que celle décrite pour la PR, c'est-à-dire une approche métabolomique quantitative ciblée pour quantifier les métabolites Trp dans le sérum de 140 patients souffrant de SpA associée ou non à une MICI (la cohorte Floracohn). Une fois l'altération du métabolisme de la Trp validée dans notre cohorte, nous envisageons de réaliser une étude de réplication dans une autre cohorte (DESIR par exemple).

Évaluation de l'efficacité thérapeutique de l'AADAT dans le modèle expérimental de la SpA

Nous évaluerons l'effet de l'AADAT dans la SPA induite par le curdlan chez les souris SKG.

#### Résultats attendus

Les résultats permettront de caractériser l'effet de hAADAT en tant que candidat médicament dans la PR en termes d'efficacité et de mécanisme d'action. Dans l'ensemble, ce projet pourrait permettre au développement d'un nouveau médicament candidat doté d'un mécanisme d'action totalement nouveau dans le domaine (first in class). Il est important de noter que nous avons déjà breveté les résultats concernant l'AADAT qui ont conduit à ce projet.

## Prochaine contractualisation

Avec les Prs Marie-Thérèse Rubio (actuelle responsable de l'équipe *Ingénierie Cellulaire, Immunothérapie Cellulaire et Approches Translationnelles*) et Jean-Yves Jouzeau, (actuel responsable de l'équipe *Inflammation, Dérégulation Phénotypique et Remodelage Articulaire Pathologique*) je serai co-responsable de l'équipe de recherche intitulée « Modulation de la réponse Immunitaire innée dans les Hémopathies malignes et Maladies Inflammatoires Chroniques » au sein du laboratoire. Cette création émerge de discussions initiées depuis plusieurs années, nées des convergences thématiques de nos recherches concernant l'Inflammation; l'immunité innée; l'immunomodulation et l'immunométabolisme.

Les axes de recherche de cette nouvelle équipe dont je devrais assumé la co-direction à terme sont :

- Rôle de l'immunité innée dans les arthropathies
- Mécanismes de l'immunomodulation médiée par les cellules immunitaires innées dans les hémopathies malignes et maladies autoimmunes
- Etudes translationnelles des signatures immuno-inflammatoires dans les maladies inflammatoires chroniques et les hémopathies malignes

## Objectifs personnels

### Financements et focalisation des projets de recherche

Je souhaite obtenir des financements plus importants courant plusieurs années à travers un projet ANR, ou européen, afin de pouvoir mener une recherche plus construite, plus focalisée thématiquement, qui je l'espère, conduira à une production scientifique de haut niveau.



# 8. COPIE DU DIPLOME DE DOCTORAT

R É P U B L I Q U E F R A N Ç A I S E

MINISTÈRE DE LA JEUNESSE, DE L'ÉDUCATION NATIONALE ET DE LA RECHERCHE

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ - NANCY I

## DIPLOME DE DOCTEUR

Vu le code de l'éducation et particulièrement l'article L.613-1

Vu le décret n° 84-573 du 5 juillet 1984 modifié relatif aux diplômes nationaux de l'enseignement supérieur

Vu l'arrêté du 25 avril 2002 relatif aux études doctorales

Vu le procès-verbal du jury attestant que l'intéressé a soutenu, le 17 novembre 2005 une thèse portant sur le sujet suivant :

Identification de cibles pharmacologiques des agonistes de PPARγ responsables de leurs potentialités anti-arthritiques

devant un jury présidé par M. JOUZEAU (Professeur) et composé de MM. NETTER, GABAY, GRIMALDI (Professeurs), Mme CORVOL, M. BIANCHI (Docteurs)

Vu la décision dudit jury prononçant l'admission de l'intéressé

le **DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I EN BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

est conféré à **Monsieur David MOULIN**

né le 15 novembre 1979 à NANCY (54) pour en jouir avec les droits et prérogatives qui y sont attachés.

Fait à Nancy, le 11 Juin 2006

*Le titulaire*

N° NANCY I 3903775

0541507VM18



*Le Recteur et l'Académie,  
Chancelier des universités*



Michel LEROY



## 9. LETTRE DE PARRAINAGE



Vandœuvre-lès-Nancy, 13 Février 2023

A l'attention de Madame Hélène BOULANGER  
Présidente de l'Université de Lorraine  
34 cours Léopold  
54052 NANCY Cedex



UMR 7365 CNRS-Université de Lorraine  
Affaire suivie par : Jean-Yves Jouzeau  
Tél: 03 72 74 66 22  
Mail : jean-yves.jouzeau@univ-lorraine.fr

Madame la Présidente,

J'ai l'honneur, par la présente, de parrainer sans réserve la candidature de Monsieur David MOULIN à l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR) de l'Université de Lorraine. Monsieur MOULIN, CRCN CNRS, travaille depuis plusieurs années dans l'équipe IDEPRAP que je co-dirige depuis janvier 2013 au sein de l'UMR 7365 CNRS-UL IMoPA (Ingénierie Moléculaire et Physiopathologie Articulaire). Notre équipe s'intéresse aux mécanismes de l'inflammation et aux processus de dysfonctionnement des tissus articulaires et recherche des voies pharmacologiques originales pour les contrôler. Nous développons une démarche translationnelle combinant des études mécanistiques cellulaires et moléculaires, l'utilisation d'animaux génétiquement modifiés pour des cibles d'intérêt physiopathologique et des études cliniques (rhumatologie et gastro-entérologie).

David MOULIN a réalisé son doctorat d'université de 2002 à 2005 au sein de l'UMR 7561 PPIA sur les propriétés anti-inflammatoires d'agonistes du récepteur nucléaire PPAR gamma (Récepteurs Activés par les Proliférateurs de Peroxysomes) dans les cellules d'origine articulaire. Il a acquis une expertise en biologie cellulaire et moléculaire et s'est familiarisé avec les modèles animaux d'inflammation chez le rat. Ses travaux ont notamment démontré que les agonistes de PPAR gamma sont capables à la fois de diminuer la production de cytokines pro-inflammatoires et de stimuler la production de cytokines anti-inflammatoires comme l'antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 (IL-1Ra).

David MOULIN a ensuite effectué un post-doctorat à Genève dans le laboratoire du Pr Cem GABAY qui est un leader reconnu internationalement dans le domaine des rhumatismes inflammatoires et des cytokines de la famille de l'interleukine-1. Dans ce laboratoire, David MOULIN a conforté son expertise en biologie moléculaire et s'est familiarisé avec les modèles immunologiques d'arthrite chez la souris. Ses travaux ont notamment démontré que l'interleukine-33 est un activateur puissant des mastocytes qui sont des cellules sentinelles de l'immunité innée.

A son retour de Suisse, David MOULIN a été recruté en 2008 au CNRS dans notre laboratoire pour développer un projet sur les liens entre les modifications métaboliques et les pathologies articulaires. Il a alors contribué à démontrer le rôle délétère de certaines adipokines sur les cellules articulaires et a poursuivi l'étude des effets de la modulation du récepteur PPAR gamma par une double approche, l'impact d'agonistes de PPAR gamma sur la perte osseuse inflammatoire et la caractérisation du phénotype de souris déficientes pour ce récepteur (co-direction du doctorat de Meriem Koufany). Ses travaux ont notamment démontré que les agonistes de PPAR gamma préviennent l'ostéopénie induite par la polyarthrite en diminuant l'ostéoclastogénèse dépendante de l'interleukine-17. L'étude des souris déficientes pour PPAR gamma a mis en évidence un phénotype caractérisé par une inflammation articulaire spontanée et une hématopoïèse extramédullaire consécutive à un défaut de tissu adipeux (PPAR gamma étant un gène essentiel de la différenciation adipocytaire). La poursuite de ces travaux lui a permis de démontrer qu'une partie des effets biologiques du récepteur PPAR gamma sont supportés par des effets métaboliques systémiques (porosité corticale osseuse liée à une ostéoclastogénèse excessive par défaut de tissu adipeux) mais également par un effet direct sur la différenciation de certaines cellules lymphoïdes innées via le facteur de transcription ROR gamma (ILC3 en contexte inflammatoire) ou le récepteur ST2 (réponse des ILC2 à l'IL-33 en contexte allergique).

Plus récemment, sur la base de l'observation d'un lien inexplicable entre la survenue de complications rhumatologiques chez certains patients souffrant d'inflammation digestive, David MOULIN a développé des travaux sur le rôle du microbiote intestinal dans cette comorbidité. Ses travaux ont montré qu'une inflammation digestive impacte la cinétique d'une polyarthrite expérimentale en modifiant le microbiote intestinal et l'immunité mucoale (co-direction du doctorat de Julie Habled). Parallèlement, il s'est fortement investi (contrat d'interface CHRU de Nancy) dans la constitution de la cohorte Floracronh de patients souffrant de maladie de Crohn (MICI) et/ou de rhumatismes inflammatoires chroniques (SpA). Il a ainsi montré un profil dysbiotique différent entre les patients MICI et SpA (co-direction du doctorat de Fatouma Salem) et mis en évidence un profil circulant pathologique chez ces patients par spectroscopie infrarouge.

Depuis son travail de thèse, David MOULIN a participé directement à l'encadrement d'une quinzaine d'étudiants de Licence ou Master, de 3 doctorats d'université (+ 1 en cours) et de 6 post-doctorant(e)s. Il a obtenu des financements académiques (ANR, Eurostar2, Impact Geenage), par des sociétés savantes et des fondations spécialisées dans la rhumatologie (Société Française de Rhumatologie, Fondation Arthritis Courtin) ou par des industriels (Pfizer, PAT, Temesis). Il est très actif au sein de la Fondation Arthritis et de la Société Française de Biologie des Tissus Minéralisés (SFBTM). Il s'implique également dans les tâches communes de l'UMR (co-responsabilité du secteur de biologie moléculaire) et dans la vie facultaire (conseil de gestion, conseil scientifique). Sa production scientifique est de grande qualité puisqu'il est co-signataire de 35 publications dans des revues internationales de bon à excellent niveau.

Sur la base des éléments exposés précédemment, Monsieur David MOULIN répond parfaitement aux attendus d'une HDR. En vous remerciant par avance pour la bienveillance avec laquelle vous considérerez sa candidature, je vous prie de recevoir, Madame la Présidente, mes plus respectueuses salutations.

Jean-Yves JOUZEAU

## 10. LISTES DES COMMUNICATIONS

### Communications orales dans des congrès avec comité de lecture:

#### **CSM de cordon ombilical : une thérapie cellulaire pour favoriser la prise de greffe de CSH sans majorer le risque de maladie du greffon contre l'hôte.**

Cecile Pochon, Anne-Béatrice Notarantonio, Guillemette Fouquet, David Moulin, Naceur Charif, et al.. *Congrès de la SFGM-TC*, Nov 2018, Montpellier, France.

#### **What is the role of CCR-3 in articular chondrocyte ?**

Julie HABLOT, Meriem KOUFANY, Patrick NETTER, Pascal REBOUL, Frédéric Cailotto  
Jean-Yves JOUZEAU, David MOULIN *Congrès de Société Française de Biologie des Tissus Minéralisés 1-3 juin 2016*. Nancy

#### **Pharmacological blockade of CCR3 improves collagen-induced arthritis.**

Julie HABLOT, Meriem KOUFANY, Patrick NETTER, Pascal REBOUL, Jean-Yves JOUZEAU, David MOULIN. *Congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique 19-21 avril 2016*. Nancy *Fundamental & Clinical pharmacology*, 30: 20-21 (CO-069)

#### **PPARgamma deficient mice develop spontaneous polyarthritis.**

Meriem KOUFANY, Federica GILARDI, Mariano SCHIFFRIN, Carine WINKLER, Sandra KAMINSKI, Arnaud BIANCHI, Jean-Yves JOUZEAU, Béatrice DESVERGNE, David MOULIN. *Congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique 19-21 avril 2016*. Nancy *Fundamental & Clinical pharmacology*, 30:20 (CO-68)

#### **Expression of HSP70 by oxidative stress contributes to the inhibitory effect of 15d-PGJ2 on inducible prostaglandin pathway in chondrocyte.**

Arnaud BIANCHI, David MOULIN, Sébastien HUPONT, Meriem KOUFANY, Patrick NETTER, Pascal REBOUL, Jean-Yves JOUZEAU.  
J.Y. *Congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique 2015 Fundamental & Clinical Pharmacology*, 29:31.

#### **PPARgamma deficient mice develop spontaneous polyarthritis.**

Meriem KOUFANY, Federica GILARDI, Mariano SCHIFFRIN, Carine WINKLER, Arnaud BIANCHI, Jean-Yves JOUZEAU, Béatrice DESVERGNE, David MOULIN. *Annual European Congress of Rheumatology EULAR. 2014*. Paris. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73: 128.

#### **miR-29b contribue à la baisse d'expression du collagène de type II lors de la perte du phénotype chondrocytaire différencié.**

David MOULIN, Véronique SALONE, Meriem KOUFANY, Thomas CLÉMENT, Patrick NETTER, Isabelle BEHM-ANSMANT, Bruno CHARPENTIER, Christiane BRANLANT, Jean-Yves JOUZEAU. *24<sup>ème</sup> congrès Français de Rhumatologie. SFR. 2011*. Paris *Osteoarthritis and Cartilage*, 20: S139-S140.

#### **La pioglitazone préserve la micro-architecture osseuse en diminuant l'ostéoclastogenèse et la production d'IL-17 dans la polyarthrite expérimentale.**

Meriem KOUFANY, David MOULIN, Thierry MAIRE, Patrick NETTER, Georges WERHYA, Daniel CHAPPARD, Jean-Yves JOUZEAU. *24<sup>ème</sup> congrès Français de Rhumatologie. SFR. 2011*. Paris *Osteoarthritis and Cartilage*, 20: S139-S140.

#### **Cytokines profiling by multiplex analysis in experimental arthritis: Which pathophysiological relevance for articular versus systemic mediators?**

Joseph PAQUET, Jean-Christophe GOEBEL, Astrid PINZANO, Laurent GROSSIN, Christel COURNIL-HENRIONNET, Pierre GILLET, Patrick NETTER, Jean-Yves JOUZEAU and David MOULIN. *Annual European Congress of Rheumatology EULAR. 2009*. Copenhagen (Danemark)

### Communications écrites (posters) dans des congrès avec comité de lecture:

**Pharmacological Blockade of CCR-3 reduces collagen-induced arthritis severity**

Julie HABLOT, Meriem KOUFANY, Patrick NETTER, Pascal REBOUL, Jean-Yves JOUZEAU, David MOULIN. *Annual European Congress of Rheumatology EULAR. 2016. London (England) Annals of the Rheumatic Diseases 2016;75:431-432*

**Reciprocal influence of experimental arthritis on colitis: a model to study extraintestinal manifestations of IBD?**

Julie HABLOT, Tunay KOKTEN, Jean-Yves JOUZEAU, Harry SOKOL, Laurent PEYRIN-BIROULET, David MOULIN. *Congrès annuel de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique 19-21 avril 2016. Nancy*

**Ingénierie d'une forme tronquée de la galectine 3 : étude de ses propriétés antagonistes vis-à-vis de la galectine 3 sur le métabolisme des chondrocytes humains arthrosiques.** MéliSSa YÉLÉHÉ-OKOUMA, Arnaud BIANCHI, David MOULIN, Patrick NETTER, Didier MAINARD, Meriem KOUFANY, Jean-Yves JOUZEAU, Pascal REBOUL. *25<sup>ème</sup> congrès Français de Rhumatologie. SFR. 2012. Paris*

**Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma reduces inflammatory-induced changes of bone structure in rat adjuvant polyarthritis: evidence for a bone protecting effect in inflammatory conditions.**

Meriem KOUFANY, David MOULIN, Mikhaela MURESAN, Thierry MAIRE, Patrick NETTER, Daniel CHAPPARD, Georges WERYHA and Jean-Yves JOUZEAU. *OARSI World Congress on Osteoarthritis. 2009. Montreal (Canada). Osteoarthritis Cartilage 2009, 17 (Suppl.1), S93, 156.*

**Implication of the inorganic pyrophosphate transporter ANK in articular chondrocyte phenotype maintenance.**

Frédéric CAILOTTO, Sylvie SEBILLAUD, David MOULIN, Jean-Yves JOUZEAU, Patrick NETTER and Arnaud BIANCHI. *Young scientist Forum – FEBS Congress 2009. Prague, République Tchèque. FEBS J. 2009, 276 (Suppl 1), YSF-11,360.*

**Implication of inorganic pyrophosphate and its transporter ANK in the maintenance of articular chondrocyte phenotype. Role of Wnt-5a.**

Frédéric CAILOTTO, Sylvie SEBILLAUD, David MOULIN, Patrick NETTER, Jean-Yves JOUZEAU and Arnaud BIANCHI. *OARSI World Congress on Osteoarthritis. 2009. Montreal (Canada). Osteoarthritis Cartilage 2009, 17 (Suppl.1), S115, 201*

**Implication of the inorganic pyrophosphate transporter ANK in articular chondrocyte phenotype sustain.**

Frédéric CAILOTTO, Arnaud BIANCHI, Sylvie SEBILLAUD, David MOULIN, , Jean-Yves JOUZEAU and Patrick NETTER. *OARSI World Congress on Osteoarthritis. 2008. Rome (Italie). Osteoarthritis Cartilage 2008, 16 (Suppl.4).*

**Articular levels of adiponectin are not chondroprotective in 3D cultures of human chondrocytes.**

Anne ABOT, Valérie OLIVE, Arnaud BIANCHI, Sylvie SEBILLAUD, Patrick NETTER, David MOULIN and Jean-Yves JOUZEAU. *OARSI World Congress on Osteoarthritis, Fort Lauderdale, December 2007. Osteoarthritis Cartilage 2007, 15(suppl C): 199.*

**Inorganic pyrophosphate generation by tumor growth factor beta1 is mainly dependent on ANK induction by RAS/RAF-1/Extracellular regulated Kinase pathways in chondrocytes.**

Frédéric CAILOTTO, Sylvie SEBILLAUD, David MOULIN, Jean-Yves JOUZEAU, Patrick NETTER and Arnaud BIANCHI. *OARSI World Congress on Osteoarthritis, Fort Lauderdale, December 2007. Osteoarthritis Cartilage 2007, 15(suppl C): 167.*

**Anti-arthritic efficacy of antidiabetic Thiazolidinediones in rat adjuvant polyarthritis: reduction of inflammation and bone demineralization but lack of cartilage protection.**

Meriem KOUFANY, Paul-Emile POLENI, Arnaud BIANCHI, Mikhaela MURESAN, David MOULIN, Bernard TERLAIN, Georges WERYHA, Patrick NETTER and Jean-Yves JOUZEAU. *69<sup>th</sup> National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology, San Diego, California; November 2005. Arthritis Rheum. 2005, 52 (suppl 9): 347.*

**15d-PGJ2 inhibits membrane Prostaglandin E2 synthase-1 via inactivation of NF-kB pathway in rat chondrocyte.**

Arnaud BIANCHI, David MOULIN, Sylvie SEBILLAUD, Meriem KOUFANY, Bernard TERLAIN, Marie-Madeleine GALTEAU, Patrick NETTER and Jean-Yves JOUZEAU. *68<sup>th</sup> National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology, San Antonio, Texas; Octobre 2004. Arthritis Rheum. 2004, 50 (suppl 9): 770.*

**Modulation of Interleukin-1 Receptor Antagonist by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma agonists in rat synoviocytes is PPARgamma-independent.**

David MOULIN, Arnaud BIANCHI, Sandrine BOYAULT, Sylvie MORIN, Meriem KOUFANY, Mathias FRANCOIS, Patrick NETTER, Jean-Yves JOUZEAU, and Bernard TERLAIN. *68<sup>th</sup> National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology, San Antonio, Texas; Octobre 2004. Arthritis Rheum. 2004, 50 (suppl 9): 771.*

**Growth Factors and Cytokines Modulate Progressive Ankylosis Gene in Rat Chondrocytes – Ank induction by TGFbeta Depends on PKC Pathway and ePPI Level.**

Arnaud BIANCHI, Jerome PERREY, Sylvie MORIN, David MOULIN, Meriem KOUFANY, Pierre GILLET, Damien LOEUILLÉ, Bernard TERLAIN, Jean-Yves JOUZEAU, Patrick NETTER. *68<sup>th</sup> National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology, San Antonio, Texas; Octobre 2004. Arthritis Rheum. 2004, 50 (suppl 9): 546.*

**Variable Contribution of The NF-kB Signalling Cascade to The Anti-inflammatory Potency of PPARg Ligands in IL-1b-stimulated Rat Chondrocytes.**

Arnaud BIANCHI, Sandrine BOYAULT, David MOULIN, Sylvie MORIN, Patrick NETTER, Jean-Yves JOUZEAU, Bernard TERLAIN, Karim BORDJI. *67<sup>th</sup> National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology, Orlando, Floride; Octobre 2003. Arthritis Rheum. 2004, 48 (suppl 9): 62.*

**Communication invitée internationale:**

***Interests and limits of PPAR activation in articular physiopathology.***

UNIL, Center for Integrative Genomics, Genopode Building, **Lausanne**, Suisse, 15 mars 2011.

**Life without fat: what a tragedy ! Consequences of PPAR $\gamma$  deficiency on hematopoiesis, bone metabolism and mucosal immunity ?**

Seminar at Helmholtz Diabetes Center, **Munich**, Allemagne, 18 Octobre 2022.

**Communication invitée nationale:**

**PPAR $\gamma$  in articular inflammation : from effects of agonists on bone remodeling to consequences of gene deletion.**

Séminaire du Cercle des Immunologistes de Strasbourg. 13 mai 2013.

**Fat is life : Consequences of PPAR $\gamma$  deficiency on hematopoiesis, bone metabolism and mucosal immunity ?**

Séminaire Invité, Université de Cote d'Azur, Nice. 21 Octobre 2019

**Le gras c'est la vie ! : conséquences de la déficience en PPAR $\gamma$  sur l'hématopoïèse, le métabolisme osseux et l'immunité mucoale**

Séminaire invité au laboratoire DCAC, Nancy, le 16 février 2022

### **Communications à des symposiums :**

**Implication des défauts de sulfatation dans la physiopathologie des mastocytoses systémiques.** Clotilde DEVIN, David MOULIN, Julien ROSSIGNOL; Marine MADRANGE; Julie AGOPIAN; Raphaël LIEVIN; Pierre ISNARD; Patrice DUBREUIL; Christine BODEMER; Olivier HERMINE; Laura POLIVKA. Journées dermatologiques de Paris, 5-9 décembre 2023, Palais des Congrès- Porte Maillot, Paris.

**Screening of natural extract libraries for anti-inflammatory properties.** David Moulin, Sophie Rahuel-Clermont. *2nd International Conference on Biomolecules and the Bioeconomy*, Nov 2021, Nancy, France.

**Etude du microbiote intestinal et des cellules productrices d'IL-17 dans les souris arthritiques et lipoatrophiques PPAR $\gamma$  déficientes : un modèle de désordre immunométabolique ?**

Julie HABLOT, Meriem KOUFANY, Jean-Yves JOUZEAU, Harry SOKOL, Béatrice DESVERGNE, Gérard EBERL, David MOULIN, 11 octobre 2017, 11<sup>ème</sup> journée Jacques COURTIN, Pavillon Gabriel, PARIS

**CCR-3 (CC Chemokine Receptor-3) : une cible thérapeutique potentielle dans l'arthrite**

Julie HABLOT, Meriem KOUFANY, Patrick NETTER, Jean-Yves JOUZEAU, David MOULIN  
8<sup>ème</sup> journée Jacques COURTIN de la fondation ARTHRITIS, 24 octobre 2014, Place Vendôme, PARIS

**PPAR $\gamma$  dans la polyarthrite : de l'effet des agonistes sur le remodelage osseux aux conséquences de l'invalidation génique**

David MOULIN, Meriem KOUFANY, Jean-Yves JOUZEAU.  
5<sup>ème</sup> journée Jacques COURTIN de la fondation ARTHRITIS, 21 octobre 2011, Place Vendôme, PARIS.

**Effet d'agonistes PPAR alpha ou gamma sur le remodelage osseux au cours d'une polyarthrite expérimentale**

Meriem KOUFANY, David MOULIN, Jean-Yves JOUZEAU  
4<sup>ème</sup> journée Jacques COURTIN de la fondation ARTHRITIS, le 19 novembre 2010, PARIS

**Exploration des propriétés anti-arthritiques de médicaments anti-diabétiques**

David MOULIN, Meriem KOUFANY, Arnaud BIANCHI, Jean-Yves JOUZEAU, Patrick NETTER  
Journée d'information Grand public de l'Arthritis Fondation Courtin, le 18 mai 2010, CHU NANCY.

**Effet d'agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxydase (PPAR) sur la perte osseuse inflammatoire dans un modèle expérimental de polyarthrite.**

David MOULIN, Meriem KOUFANY, Jean-Yves JOUZEAU  
3<sup>ème</sup> journée Jacques COURTIN de la fondation ARTHRITIS, le 20 novembre 2009, PARIS

**Effet d'agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxydase (PPAR) sur la perte osseuse inflammatoire dans un modèle expérimental de polyarthrite.**

David MOULIN, Meriem KOUFANY, Jean-Yves JOUZEAU  
1<sup>ère</sup> journée de la Fédération de Recherche FR3209, Nancy, 4 décembre 2009

**Etude de la régulation du « système IL-1 » par les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxydases (PPAR) dans les fibroblastes synoviaux humains.**

Arnaud BIANCHI, Meriem KOUFANY, David MOULIN, Jean-Yves Jouzeau, Patrick Netter.  
1<sup>ère</sup> journée Jacques COURTIN de la fondation ARTHRITIS, le 23 novembre 2007, PARIS

# 11. LISTES DES PUBLICATIONS

## Co-Encadrements de thèse

- 1: Michaudel C, Danne C, Agus A, Magniez A, Aucouturier A, Spatz M, Lefevre A, Kirchgessner J, Rolhion N, Wang Y, Lavelle A, Galbert C, Da Costa G, Poirier M, Lapière A, Planchais J, Nádvorník P, Illes P, Oeuvray C, Creusot L, Michel ML, Benech N, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Landman C, Richard ML, Emond P, Seksik P, Beaugerie L, Arguello RR, **Moulin D**, Mani S, Dvorák Z, Bermúdez-Humarán LG, Langella P, Sokol H. Rewiring the altered tryptophan metabolism as a novel therapeutic strategy in inflammatory bowel diseases. **Gut** **2023** Jul;72(7):1296-1307. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327337.
- 2: Gautam P, Maenner S, Cailotto F, Reboul P, Labialle S, Jouzeau JY, Bourgaud F, **Moulin D**. Emerging role of IkBz in inflammation: Emphasis on psoriasis. **Clin Transl Med.** **2022** Oct;12(10):e1032. doi: 10.1002/ctm2.1032.
- 3: Prada P, Brunel B, **Moulin D**, Rouillon L, Netter P, Loeuille D, Slimano F, Bouche O, Peyrin-Biroulet L, Jouzeau JY, Piot O. Identification of circulating biomarkers of Crohn's disease and spondyloarthritis using FTIR spectroscopy. **J Biophotonics.** **2022** Sep 16:e202200200. doi: 10.1002/jbio.202200200.PMID: 36112612.
- 4: Vieujean S, Caron B, Haghnejad V, Jouzeau JY, Netter P, Heba AC, Ndiaye NC, **Moulin D**, Barreto G, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Impact of the Exosome on the Epigenome in Inflammatory Bowel Disease Patients and Animal Models. **Int J Mol Sci.** **2022** Jul 9;23(14):7611. doi: 10.3390/ijms23147611. PMID: 35886959; PMCID: PMC9321337.
- 5: Marques RV, Sestito SE, Bourgaud F, Miguel S, Cailotto F, Reboul P, Jouzeau JY, Rahuel-Clermont S, Boschi-Muller S, Simonsen HT, **Moulin D**. Anti-Inflammatory Activity of Bryophytes Extracts in LPS-Stimulated RAW264.7 Murine Macrophages. **Molecules.** **2022** Mar 17;27(6):1940. doi: 10.3390/molecules27061940. PMID:35335304; PMCID: PMC8953629.
- 6: Arnone D, Vallier M, Hergalant S, Chabot C, Ndiaye NC, **Moulin D**, Aignatoaei AM, Alberto JM, Louis H, Boulard O, Mayeur C, Dreumont N, Peuker K, Strigli A, Zeissig S, Hansmannel F, Chamaillard M, Kökten T, Peyrin-Biroulet L. Long-Term Overconsumption of Fat and Sugar Causes a Partially Reversible Pre-inflammatory Bowel Disease State. **Front Nutr.** **2021** Nov 18;8:758518. doi: 10.3389/fnut.2021.758518. PMID: 34869528; PMCID: PMC8637418.
- 7: Ferhat M, **Hablot J**, Taieb M, **Salem F**, Netter P, Peyrin-Biroulet L, Jouzeau JY, **Moulin D**. Lack of protective effect of CCR3 blockade during experimental colitis may be related to CCR3 expression by colonic Tregs. **Clin Transl Med.** **2021** Jun;11(6):e455. doi: 10.1002/ctm2.455. PMID: 34185413; PMCID: PMC8236119.
- 8: Madel MB, Fu H, Pierroz DD, Schiffrin M, Winkler C, Wilson A, Pochon C, Toffoli B, Taïeb M, Jouzeau JY, Gilardi F, Ferrari S, Bonnet N, Blin-Wakkach C, Desvergne B, **Moulin D**. Lack of Adiponectin Drives Hyperosteoclastogenesis in Lipoatrophic Mice. **Front Cell Dev Biol.** **2021** Apr 1;9:627153. doi: 10.3389/fcell.2021.627153. PMID: 33869176; PMCID: PMC8047205.
- 9: Polivka L, Frenzel L, Jouzeau JY, Hermine O, **Moulin D**. Mast cells in spondyloarthritis, more than simple inflammatory bystanders? **Ther Adv Musculoskelet Dis.** **2020** Nov 16;12:1759720X20971907. doi: 10.1177/1759720X20971907. PMID: 33240405; PMCID: PMC7675857.
- 10: Fali T, Aychek T, Ferhat M, Jouzeau JY, Busslinger M, **Moulin D\***, Eberl G\*. Metabolic regulation by PPAR $\gamma$  is required for IL-33-mediated activation of ILC2s in lung and adipose tissue. **Mucosal Immunol.** **2021** May;14(3):585-593. doi: 10.1038/s41385-020-00351-w. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33106586.\*co-last authorship
- 11: **Hablot J**, Ferhat M, Lavelle A, **Salem F**, Taieb M, Medvedovic J, Kindt N, Reboul P, Cailotto F, Jouzeau JY, Eberl G, Sokol H, **Moulin D**. Tofacitinib treatment alters mucosal immunity and gut microbiota during experimental arthritis. **Clin Transl Med.** **2020** Sep;10(5):e163. doi: 10.1002/ctm2.163. PMID: 32997419; PMCID: PMC7510778.
- 12: Fauny M, **Moulin D**, D'Amico F, Netter P, Petitpain N, Arnone D, Jouzeau JY, Loeuille D, Peyrin-Biroulet L. Paradoxical gastrointestinal effects of interleukin-17 blockers. **Ann Rheum Dis.** **2020** Sep;79(9):1132-1138. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217927. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32719044.
- 13: **Salem F**, Kindt N, Marchesi JR, Netter P, Lopez A, Kökten T, Danese S, Jouzeau JY, Peyrin-Biroulet L, **Moulin D**. Gut microbiome in chronic rheumatic and inflammatory bowel diseases: Similarities and

- differences. **United European Gastroenterol J.** 2019 Oct;7(8):1008-1032. doi: 10.1177/2050640619867555. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31662859; [PMCID](#): PMC6794689.
- 14: Wilson A, Fu H, Schiffrin M, Winkler C, [Koufany M](#), Jouzeau JY, Bonnet N, Gilardi F, Renevey F, Luther SA, **Moulin D**, Desvergne B. Lack of Adipocytes Alters Hematopoiesis in Lipodystrophic Mice. **Front Immunol.** 2018 Nov 13;9:2573. doi: 10.3389/fimmu.2018.02573. PMID: 30483254; [PMCID](#): PMC6244608.
- 15: Rolli V, Macquin C, Kokten T, [Hablott J](#), Ndiaye NC, Netter P, Bahram S, Jouzeau JY, Peyrin-Biroulet L, Georgel P, **Moulin D**. Zinc-Alpha-2-Glycoprotein in Inflammatory Bowel Disease. **Inflamm Bowel Dis.** 2018 Apr 23;24(5):e10. doi: 10.1093/ibd/izy120. PMID: 29688476.
- 16: Deng C, Bianchi A, Presle N, **Moulin D**, Koufany M, Guillaume C, Kempf H, Pizard A. Response to 'Spontaneous hypertensive rat exhibits bone and meniscus phenotypes of osteoarthritis: is it an appropriate control for MetS-associated OA?' by Chan and Wen. **Ann Rheum Dis.** 2018 May;77(5):e26. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212003. Epub 2017 Oct 7. PMID: 28988205.
- 17: Kökten T, Gibot S, Lepage P, D'Alessio S, Hablot J, Ndiaye NC, Busby-Venner H, Monot C, Garnier B, **Moulin D**, Jouzeau JY, Hansmannel F, Danese S, Guéant JL, Muller S, Peyrin-Biroulet L. TREM-1 Inhibition Restores Impaired Autophagy Activity and Reduces Colitis in Mice. **J Crohns Colitis.** 2018 Jan 24;12(2):230-244. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx129. PMID: 28961797.
- 18: [Hablott J](#), Peyrin-Biroulet L, Kokten T, El Omar R, Netter P, Bastien C, Jouzeau JY, Sokol H, **Moulin D**. Experimental colitis delays and reduces the severity of collagen-induced arthritis in mice. **PLoS One.** 2017 Sep 19;12(9):e0184624. doi: 10.1371/journal.pone.0184624. PMID: 28926599; [PMCID](#): PMC5604972.
- 19: Pouillon L, Bossuyt P, Vanderstukken J, **Moulin D**, Netter P, Danese S, Jouzeau JY, Loeuille D, Peyrin-Biroulet L. Management of patients with inflammatory bowel disease and spondyloarthritis. **Expert Rev Clin Pharmacol.** 2017 Dec;10(12):1363-1374. doi: 10.1080/17512433.2017.1377609. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28879780.
- 20: **Moulin D**, Salone V, Koufany M, Clément T, Behm-Ansmant I, Branlant C, Charpentier B, Jouzeau JY. MicroRNA-29b Contributes to Collagens Imbalance in Human Osteoarthritic and Dedifferentiated Articular Chondrocytes. **Biomed Res Int.** 2017;2017:9792512. doi: 10.1155/2017/9792512. Epub 2017 May 22. PMID: 28612031; [PMCID](#): PMC5458373.
- 21: Deng C, Bianchi A, Presle N, **Moulin D**, Koufany M, Guillaume C, Kempf H, Pizard A. Eplerenone treatment alleviates the development of joint lesions in a new rat model of spontaneous metabolic-associated osteoarthritis. **Ann Rheum Dis.** 2018 Feb;77(2):315-316. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210700. Epub 2017 May 5. PMID: 28476879.
- 22: Latar I, [Koufany M](#), Hablot J, Loeuille D, Netter P, Jouzeau JY, Chary- Valckenaere I, **Moulin D**. Association between rheumatoid arthritis and systemic mastocytosis: a case report and literature review. **Clin Rheumatol.** 2016 Oct;35(10):2619-23. doi: 10.1007/s10067-016-3368-9. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27507661.
- 23: Riffault M, **Moulin D**, Grossin L, Mainard D, Magdalou J, Vincourt JB. Label-free relative quantification applied to LC-MALDI acquisition for rapid analysis of chondrocyte secretion modulation. **J Proteomics.** 2015 Jan 30;114:263-73. doi: 10.1016/j.jprot.2014.10.026. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25464362.
- 24: [Koufany M](#), Jouzeau JY, **Moulin D**. Fenofibrate vs pioglitazone: Comparative study of the anti-arthritis potencies of PPAR-alpha and PPAR-gamma agonists in rat adjuvant-induced arthritis. **Biomed Mater Eng.** 2014;24(1 Suppl):81-8. doi: 10.3233/BME-140977. PMID: 24928921.
- 25: [Koufany M](#), Chappard D, Netter P, Bastien C, Weryha G, Jouzeau JY, **Moulin D**. The peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonist pioglitazone preserves bone microarchitecture in experimental arthritis by reducing the interleukin-17-dependent osteoclastogenic pathway. **Arthritis Rheum.** 2013 Dec;65(12):3084-95. doi: 10.1002/art.38130. PMID: 23982996.
- 26: Paquet J, Goebel JC, Delaunay C, Pinzano A, Grossin L, Cournil-Henrionnet C, Gillet P, Netter P, Jouzeau JY, **Moulin D**. Cytokines profiling by multiplex analysis in experimental arthritis: which pathophysiological relevance for articular versus systemic mediators? **Arthritis Res Ther.** 2012 Mar 13;14(2):R60. doi: 10.1186/ar3774. PMID: 22414623; [PMCID](#): PMC3446427.

- 27 Jouzeau JY, **Moulin D**, Koufany M, Sebillaud S, Bianchi A, Netter P. Rôle des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) en physiopathologie articulaire : intérêts et limites des agonistes [Pathophysiological relevance of peroxisome proliferators activated receptors (PPAR) to joint diseases - the pro and con of agonists]. **J Soc Biol.** **2008**;202(4):289-312. French. doi: 10.1051/jbio:2008034. Epub 2008 Dec 19. PMID: 19094928.
- 28: Koufany M, **Moulin D**, Bianchi A, Muresan M, Sebillaud S, Netter P, Weryha G, Jouzeau JY. Anti-inflammatory effect of antidiabetic thiazolidinediones prevents bone resorption rather than cartilage changes in experimental polyarthritis. **Arthritis Res Ther.** **2008**;10(1):R6. doi: 10.1186/ar2354. Epub 2008 Jan 16. PMID: 18199331; [PMCID](#): PMC2374462.
- 29: Cailotto F, Bianchi A, Sebillaud S, Venkatesan N, **Moulin D**, Jouzeau JY, Netter P. Inorganic pyrophosphate generation by transforming growth factor- beta-1 is mainly dependent on ANK induction by Ras/Raf-1/extracellular signal- regulated kinase pathways in chondrocytes. **Arthritis Res Ther.** **2007**;9(6):R122. doi: 10.1186/ar2330. PMID: 18034874; [PMCID](#): PMC2246241.
- 30: **Moulin D**, Donzé O, Talabot-Ayer D, Mézin F, Palmer G, Gabay C. Interleukin (IL)-33 induces the release of pro-inflammatory mediators by mast cells. **Cytokine.** **2007** Dec;40(3):216-25. doi: 10.1016/j.cyto.2007.09.013. Epub 2007 Nov 19. PMID: 18023358.
- 31: **Moulin D**, Poleni PE, Kirchmeyer M, Sebillaud S, Koufany M, Netter P, Terlain B, Bianchi A, Jouzeau JY. Effect of peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)gamma agonists on prostaglandins cascade in joint cells. **Biorheology.** **2006**;43(3,4):561-75. PMID: 16912428.
- 32: Bianchi A, **Moulin D**, Sebillaud S, Koufany M, Galteau MM, Netter P, Terlain B, Jouzeau JY. Contrasting effects of peroxisome-proliferator-activated receptor (PPAR)gamma agonists on membrane-associated prostaglandin E2 synthase-1 in IL-1beta-stimulated rat chondrocytes: evidence for PPARgamma-independent inhibition by 15-deoxy-Delta12,14prostaglandin J2. **Arthritis Res Ther.** **2005**;7(6):R1325-37. doi: 10.1186/ar1830. Epub 2005 Sep 22. PMID: 16277686; [PMCID](#): PMC1297580.
- 33: **Moulin D**, Bianchi A, Boyault S, Sebillaud S, Koufany M, Francois M, Netter P, Jouzeau JY, Terlain B. Rosiglitazone induces interleukin-1 receptor antagonist in interleukin-1beta-stimulated rat synovial fibroblasts via a peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta-dependent mechanism. **Arthritis Rheum.** **2005** Mar;52(3):759-69. doi: 10.1002/art.20868. PMID: 15751073.
- 34: Boyault S, Bianchi A, **Moulin D**, Morin S, Francois M, Netter P, Terlain B, Bordji K. 15-Deoxy-delta(12,14)-prostaglandin J(2) inhibits IL-1beta-induced IKK enzymatic activity and I kappa B alpha degradation in rat chondrocytes through a PPARgamma-independent pathway. **FEBS Lett.** **2004** Aug 13;572(1-3):33-40. doi: 10.1016/j.febslet.2004.06.090. PMID: 15304320.
- 35: Micillino JC, Coulais C, Binet S, Bottin MC, Keith G, **Moulin D**, Rihn BH. Lack of genotoxicity of bitumen fumes in transgenic mouse lung. **Toxicology.** **2002** Jan 15;170(1-2):11-20. doi: 10.1016/s0300-4830(00)0507-8. PMID: 11750079.