

**ALLOCATION DE RECHERCHE DOCTORALE  
FINANCEE PAR LA REGION HAUTE-NORMANDIE**

<b>Unité de recherche d'accueil</b>	EA 2656 GRAM
<b>Sujet de thèse</b>	Evaluation de l'impact de l'expression de la protéine de liaison au facteur H par les souches de portage de <i>Neisseria meningitidis</i> et conséquences sur la virulence et l'effet protecteur des nouveaux vaccins recombinants
<b>Contacts</b>	François CARON, Francois.Caron@chu-rouen.fr

**Projet de recherche**

Les infections invasives à méningocoques (IIM) restent une cause majeure de décès d'infection bactérienne chez les sujets jeunes. En Europe, la plupart des IIM sont dues à des souches de séro-groupe B. L'absence d'un vaccin universel contre le méningocoque B a été récemment comblée par le vaccin recombinant 4CMenB (Bexsero). Un autre vaccin recombinant est également en développement (rLP2086). Ces deux vaccins partagent un composant : la protéine du méningocoque liant le facteur H, fHbp (un régulateur négatif de la voie alterne du complément).

La région de Haute-Normandie a connu de 2003 à 2012 une épidémie d'IIM due à une souche B dont le contrôle a été obtenu par un vaccin "spécifique de clone" (MenBvac). Désormais, de telles épidémies relèvent d'une vaccination par Bexsero.

Un problème-clé pour ces nouveaux vaccins ciblant fHbp est d'évaluer s'ils sont capables d'induire une immunité de groupe (par diminution du portage pharyngé des souches invasives, réduisant le risque de contamination et d'IIM même chez les non vaccinés). Une analyse de l'expression de la protéine fHbp par les souches de portage devrait contribuer à élucider cette question.

L'objectif du projet est donc d'analyser l'expression du fHbp dans des souches de portage. Le projet inclura une analyse de génomique comparative (sur génome complet) et de transcriptome entre souches d'étroites parentés phylogéniques selon les marqueurs usuels (sérotipe/séro-sous-type/séquence-type) mais exprimant fHbp à des niveaux très différents. La signification physiopathologique des données acquises *in vitro* sur le fHbp sera abordée dans un modèle animal (souris transgéniques exprimant le facteur H humain) en étudiant l'infection chez la souris vaccinée (ou non) puis exposée par voie intra-nasale à une souche exprimant (ou non) fHbp. De plus, l'impact de la variation du niveau de l'expression de fHbp à la surface de la bactérie sur le comportement invasif des souches sera analysé dans le modèle animal.

**ALLOCATION DE RECHERCHE DOCTORALE  
FINANCEE PAR LA REGION HAUTE-NORMANDIE**

<b>Unité de recherche d'accueil</b>	U INSERM 1079
<b>Sujet de thèse</b>	Développement de nouvelles stratégies d'immunothérapie cellulaire adoptive anti-tumorale basées sur l'utilisation de cellules présentatrices d'antigène artificielles
<b>Contacts</b>	Thierry FREBOURG ; thierry.frebourg@chu-rouen.fr Jean-Baptiste LATOUCHE ; jean-baptiste.latouche@chu-rouen.fr

**Projet de recherche**

L'immunothérapie par transfert de lymphocytes T (LT) spécifiques d'antigènes tumoraux est une nouvelle approche thérapeutique très prometteuse dans le cadre des cancers. Pour activer et étendre *in vitro* de tels LT, principale étape limitante de cette approche, des cellules présentatrices d'antigène artificielles (CPAA) ont été construites au laboratoire. Ces cellules sont capables d'activer des LT anti-tumoraux "souches mémoires", nouvellement décrits comme étant des cellules de grand intérêt en immunothérapie du fait de leurs capacités d'auto-renouvellement et de différenciation en LT effecteurs efficaces (Hamieh M *et al*, en révision dans Cancer Research).

Ce projet a pour objectifs principaux :

- d'optimiser la synapse immunologique, interface d'activation lymphocytaire, formée entre les LT spécifiques et nos CPAA, grâce à l'expression au niveau de ces dernières de molécules de co-stimulation nouvellement décrites dans la littérature, notamment CD70 et CD83, qui pourraient jouer un rôle important dans la génération de ces LT "souches mémoires".
- d'optimiser les conditions de co-culture des LT avec nos CPAA, par l'ajout de cytokines, notamment IL-2, IL-7, IL-15 et IL-21, qui pourraient également jouer un rôle important dans la génération de ces LT "souches mémoires".
- de cibler, notamment dans le cadre des cancers colorectaux à instabilité microsatellitaire, les antigènes tumoraux les plus immunogènes qui ont été récemment caractérisés au laboratoire (Maby P *et al*, soumis à Gastroenterology).

Ces travaux reposent sur l'activation, *in vitro*, de LT anti-tumoraux qui seront finement caractérisés en termes d'expansion, de phénotype et de fonction.

Nous espérons, à l'issue de ce travail, être capables de proposer, dans le cadre des cancers, notamment dans le cadre des cancers colorectaux à instabilité microsatellitaire héréditaires du sujet jeune, de nouvelles stratégies d'immunothérapie cellulaire adoptive anti-tumorale, originales et efficaces.

**ALLOCATION DE RECHERCHE DOCTORALE  
FINANCEE PAR LA REGION HAUTE-NORMANDIE**

<b>Unité de recherche d'accueil</b>	U INSERM 982
<b>Sujet de thèse</b>	Recherche de peptides impliqués dans le développement du cortex cérébelleux
<b>Contacts</b>	David VAUDRY ; david.vaudry@univ-rouen.fr

**Projet de recherche**

Le cervelet a d'abord été caractérisé pour son rôle dans la coordination motrice, l'équilibre et la posture. Mais au-delà de ces fonctions motrices, il est maintenant établi que cette structure cérébrale contribue aussi à l'apprentissage, la mémoire et l'orientation spatiale. Le rôle du cervelet serait donc plus important que ce qui a longtemps été supposé et l'altération de son développement peut avoir des conséquences fonctionnelles. La mise en place des cellules du cortex cérébelleux autour de 3 couches cellulaires distinctes met en jeu de nombreux facteurs dont certains sont des neuropeptides. Si plusieurs peptides impliqués dans le développement du cortex cérébelleux ont déjà commencé à être étudiés (comme le PACAP, la somatostatine, l'ODN ou la galanine), de nombreux autres restent à identifier. Notre premier objectif sera donc de rechercher des peptides exprimés dans le cervelet qui pourraient agir sur la mise en place des interneurons du cortex cérébelleux. Pour cela nous allons nous intéresser, par une approche protéomique et bibliographique, aux peptides qui présentent un pic d'expression au cours des 2 premières semaines postnatales puis un retour à un niveau d'expression faible. L'effet de ces peptides sera ensuite recherché sur la prolifération, la survie, la migration et la différenciation de certains interneurons (*i.e.* les cellules en grain, les cellules en panier et les cellules de Golgi) dans des modèles de cultures et de tranches organotypiques chez le rongeur. Lorsqu'un effet aura été détecté, les mécanismes mis en jeu seront étudiés et les analyses seront poursuivies *in vivo* en présence d'ARN interférents afin de bloquer l'expression endogène du peptide d'intérêt.

Il existe des situations, comme les hypoxies au cours de la période périnatale, qui peuvent altérer le développement du cervelet. Des facteurs de croissance comme le NGF ou le BDNF voyant leur expression réduite au niveau du cervelet après hypoxie, notre second objectif sera de déterminer si une hypoxie pendant la période post-natale modifie l'expression de peptides et si cela a des répercussions sur la mise en place des interneurons. Cette seconde partie du travail fera appel au même type d'outils que la première et devrait permettre d'identifier des peptides potentiellement importants pour traiter certaines altérations du développement du cervelet, qui peuvent affecter par exemple les prématurés.

**ALLOCATION DE RECHERCHE DOCTORALE  
FINANCEE PAR LA REGION HAUTE-NORMANDIE**

<b>Unité de recherche d'accueil</b>	U INSERM1073
<b>Sujet de thèse</b>	Modulation neuro-gliale associée à la sensibilisation croisée des organes pelviens : Effet sur la nociception viscérale.
<b>Contacts</b>	Guillaume GOURCEROL ; Guillaume.Gourcerol@chu-rouen.fr

**Projet de recherche**

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) et le syndrome de vessie douloureuse sont caractérisés par une hypersensibilité viscérale à la distension. Sur le plan épidémiologique, ces deux syndromes sont étroitement associés puisque les patients SII ont une prévalence du syndrome de vessie douloureuse 5 fois plus élevée que la population générale. Cependant, le mécanisme responsable de la sensibilisation du tube digestif et de l'appareil urinaire n'a jamais été étudié. Compte tenu de l'innervation commune de ces deux organes, il est probable que ce mécanisme mette en jeu, sur le long terme, des phénomènes de plasticité neurogliale aux niveaux communs d'intégration de la sensibilité viscérale pelvienne, c'est-à-dire dans le ganglion dorsal et dans la corne dorsale de la moelle épinière lombo-sacrée. Chez le rat, nous avons validé le modèle de sensibilisation croisée du côlon induite par injection intravésicale aiguë d'acide acétique. Dans ce modèle, nous avons récemment montré que la neuromodulation des racines sacrées prévenait la survenue d'une hypersensibilité croisée. Nous avons plus récemment validé ce modèle sur le plan fonctionnel sur le long terme (plusieurs jours). Nous souhaitons à l'aide de ce modèle chronique caractériser les mécanismes cellulaires et moléculaires associés au processus de sensibilisation au sein du système nerveux périphérique (fibres afférentes primaires et ganglions de la racine dorsale) et central (moelle épinière). A ces deux niveaux, nous étudierons en particulier la modulation de la fonction neuro-gliale et des facteurs neurotrophiques dont le rôle est uniquement décrit dans des modèles de douleur chronique somatique. Après avoir identifié les mécanismes responsables de cette hypersensibilité viscérale croisée, nous mesurerons l'impact de la neuromodulation des racines sacrées sur ces mécanismes. Ceci sera favorisé par le développement récent d'un microstimulateur implantable chez le rat (Programme ANR Jeunes Chercheurs).

**ALLOCATION DE RECHERCHE DOCTORALE  
FINANCEE PAR LA REGION HAUTE-NORMANDIE**

<b>Unité de recherche d'accueil</b>	INSERM ERI 28, Endothélium Microvasculaire et Lésions Cérébrales Néonatales
<b>Sujet de thèse</b>	Conséquences des altérations de l'angiogenèse corticale par une alcoolisation <i>in utero</i> sur la mise en place des interneurons GABAergiques chez la Souris Gad67-GFP
<b>Contacts</b>	Bruno Gonzalez; bruno.gonzales@univ-rouen.fr

**Projet de recherche**

Il est connu de longue date que l'alcool impacte sur le neurodéveloppement. Toutefois, alors que *i)* chez l'adulte, l'alcool a des effets sur le système cardio-vasculaire *ii)* pendant le développement, l'angiogenèse cérébrale et concomitante avec la neurogenèse et *iii)* les cellules endothéliales immatures secrètent des facteurs neurotrophiques, les interactions entre **alcool**, **cellules endothéliales** et **intégration neuronale** ont été très peu étudiées. En particulier, les interneurons GABA sont issus des éminences ganglionnaires médianes du télencéphale basal. Ces interneurons rejoignent le néocortex par migration tangentielle. A ce jour, les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la mise en place des interneurons GABA sont très mal connus. Des travaux récents du Laboratoire NéoVasc réalisés chez la **Souris** et chez **l'Homme** ont mis en évidence une perturbation de l'angiogenèse corticale suite à une **alcoolisation *in utero*** (Jégou *et al.*, *Ann Neurol*, 2012). Cet effet de l'alcool sur l'angiogenèse coïncide temporellement et régionalement avec la fenêtre de mise en place des interneurons GABA.

**Hypothèse et objectifs**

Nous émettons l'hypothèse que l'altération de l'angiogenèse corticale induite par l'alcool perturbe les mécanismes de migration tangentielle des interneurons GABA.

Les objectifs de ce projet de Thèse visent donc à évaluer les effets d'une exposition *in utero* à l'alcool sur l'activité endothéliale corticale et ses conséquences sur l'intégration moléculaire, morphométrique et fonctionnelle des interneurons GABA.

**Mise en œuvre**

Ce projet de thèse sera réalisé chez l'animal et chez l'Homme. Chez l'animal, nous utiliserons des souris transgéniques de la lignée Gad67-GFP. Ces animaux permettent un suivi spécifique de la population neuronale d'intérêt. Chez l'Homme, nous poursuivrons le projet collaboratif déjà mis en place avec le Service d'anatomopathologie des CHU de Rouen et de Brest (Jégou *et al.*, 2012).

Pratiquement, nous allons étudier :

- les effets de l'alcool sur la souffrance endothéliale corticale et l'expression et l'activité de facteurs endothéliaux
- l'impact de l'alcool *in utero* sur la survie et l'intégration fonctionnelle des interneurons GABA
- l'effet de la répression de facteurs endothéliaux sur l'intégration des interneurons GABA

**ALLOCATION DE RECHERCHE DOCTORALE  
FINANCEE PAR LA REGION HAUTE-NORMANDIE**

<b>Unité de recherche d'accueil</b>	U INSERM 982
<b>Sujet de thèse</b>	Etudes moléculaires du système 26RFa-GPR103
<b>Contacts</b>	Jérôme LEPRINCE, jerome.leprince@univ-rouen.fr

**Projet de recherche**

Environ 30% des médicaments ont pour cible des récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs) et la conception de nouvelles molécules visant à modifier l'activité de ces récepteurs constitue une voie prometteuse pour le développement de médicaments innovants. C'est pourquoi l'identification des ligands endogènes des RCPGs orphelins est devenue un enjeu majeur pour l'industrie pharmaceutique. Le 26RFa est un neuropeptide de la famille des RFamide initialement isolé par les chercheurs de l'Unité INSERM 982. Parallèlement, deux groupes pharmaceutiques internationaux ont montré que le 26RFa et sa forme étendue en N-terminal, le 43RFa, lient avec une affinité nanomolaire, un RCPG jusqu'à là orphelin et désigné GPR103. Des expériences *in vivo* ou *ex vivo* menées chez le rongeur ont montré que le 26RFa et le 43RFa augmentent de façon dose-dépendante la consommation de nourriture, stimulent la sécrétion de gonadotropines et d'aldostérone et inhibent la libération d'insuline induite par le glucose. Par ailleurs, il est important de souligner que la forme tronquée en N-terminal du 26RFa, le 26RFa<sub>(20-26)</sub>, mime les effets orexigènes, insulino-statiques et hypophysiotropes du peptide pleine.

Notre équipe a entrepris l'étude des relations structure-activité du 26RFa vis-à-vis du GPR103 humain. Ce type de travail est essentiel au développement d'agonistes et d'antagonistes sélectifs qui permettent d'explorer le mécanisme d'action du peptide *in vivo* et qui constituent le point de départ pour la conception rationnelle de ligands non peptidiques. En effet, ces derniers présentent une meilleure biodisponibilité que les peptides et pourraient être utilisés dans le traitement des troubles du comportement alimentaire, de la reproduction ou de l'ostéoporose. En particulier, nous avons montré que contrairement aux données obtenues *in vivo*, le 26RFa<sub>(20-26)</sub> est environ 75 fois moins puissant que le 26RFa *in vitro* mais que la substitution du résidu Ser<sup>23</sup> par une norvaline conduit à un analogue, le LV-2075 ([Nva<sup>23</sup>]26RFa<sub>(20-26)</sub>), qui s'avère être 3 fois plus puissant que l'heptapeptide naturel. Ainsi, compte-tenu de sa masse moléculaire relativement faible, de sa lipophilie plus importante que celle du 26RFa et de sa capacité, même restreinte, à activer le GPR103, le 26RFa<sub>(20-26)</sub> constitue un châssis moléculaire pertinent pour la conception de ligands du GPR103. Dans la continuité de cette première étude, nous avons conçu le LV-2172 ([Cmp<sup>i</sup>21, aza-β<sup>3</sup>-Hht<sup>23</sup>]26RFa<sub>(21-26)</sub>), le premier analogue de faible masse moléculaire, plus affiné, plus puissant, plus stable et capable d'induire une hyperphagie plus durable que le peptide de référence. Ce résultat constitue une avancée significative vers la conception rationnelle de ligands du GPR103 à visée thérapeutique notamment pour le traitement des troubles du comportement alimentaire. Plus récemment, nous avons construit un modèle du GPR103 humain par homologie dans lequel nous avons docké le 26RFa<sub>(19-26)</sub>. Ce modèle nous a permis de prédire une interaction majeure entre l'Arg<sup>25</sup> du peptide et la Gln<sup>125</sup> du récepteur. La validation expérimentale du complexe modélisé ligand/récepteur, par mutagenèse dirigée du GPR103 et la préparation de nouveaux analogues du 26RFa<sub>(20-26)</sub>, nous ont permis de mettre en évidence que cette interaction moléculaire forte est à l'origine de l'activation du GPR103. Cette donnée capitale a été mise à profit pour concevoir le premier antagoniste de ce système, le LV-2185.

Dans le cadre de cette demande de financement de thèse, nous nous sommes fixés comme objectifs de répondre aux questions suivantes (1) quel est l'impact de l'alkylation de la fonction guanidinium de l'Arg<sup>25</sup> du 26RFa<sub>(20-26)</sub> sur l'activation du GPR103? (2) la chimiothèque nationale renferme-t-elle des ligands non-peptidiques potentiels du GPR103? (3) l'hélice-α de la boucle extracellulaire reliant les domaines transmembranaires 4 et 5 (ECL2) du GPR103 est-elle responsable de la sélectivité du 26RFa pour son récepteur? et (4) le mode d'action du 26RFa est-il généralisable aux autres peptides RFamide?

Pour cela, le/la candidat(e) participera à une étude moléculaire de large ampleur qui se situe à l'interface de la chimie et de la biologie et qui fait appel aux techniques de criblage fonctionnel (culture cellulaire, mesure des variations de calcium intracellulaire), de criblage virtuel (définition de pharmacophore), de mutagenèse dirigée de récepteur, d'analyse conformationnelle par dichroïsme circulaire et d'analyse d'interactions moléculaires par résonance plasmonique de surface. Les molécules les plus prometteuses seront également évaluées *in vivo*.

**ALLOCATION DE RECHERCHE DOCTORALE  
FINANCEE PAR LA REGION HAUTE-NORMANDIE**

<b>Unité de recherche d'accueil</b>	Laboratoire de Microbiologie Signaux et Microenvironnement (LMSM) EA 4312
<b>Sujet de thèse</b>	Impact du Système de Sécrétion de Type 6 d'une souche avirulente de <i>Pseudomonas fluorescens</i> sur la colonisation bactérienne et le microbiote cutané
<b>Contacts</b>	Annabelle Mérieau, annabelle.merieau@ univ-rouen.fr

**Projet de recherche**

De précédents travaux au sein du LMSM ont montré que l'adaptation à 37°C d'espèces psychrotrophes de *Pseudomonas* considérées généralement comme avirulentes et largement présentes dans l'environnement (*P. fluorescens*) conduisait à l'expression de facteurs de virulence (Chapalain et al. 2008, Rossignol et al. 2008). Ces observations ont été étendues par la mise en évidence de phénomènes épigénétiques (Etats stables multiples variables selon les conditions rencontrées par les micro-organismes) qui peuvent conduire chez les *Pseudomonas* à l'apparition de variants phénotypiques présentant une virulence accrue (Rossignol et al., 2009, Richard et al. 2012 et Thèse Rossignol 2008). Nous avons établi que ces changements de virulence affectaient notamment le système de sécrétion de type 3 (SST3), mécanisme de virulence majeur des *Pseudomonas* (Filopon et al. 2006, Sperandio et al. 2010, Sperandio et al. 2012 et Thèse Sperandio 2010). Toutefois, les *Pseudomonas* disposent d'autres systèmes de sécrétion, dont en particulier le système de sécrétion de type 6 (SST6) qui, comme le SST3, permet l'injection d'effecteurs directement du cytoplasme bactérien à celui de la cellule-cible. Chez *P. aeruginosa*, le SST6 est exprimé lors des infections chroniques pulmonaires alors que le SST3 serait impliqué principalement dans les infections aiguës (Mougous et al., 2007). Les effecteurs du SST6 pourraient conférer à *P. aeruginosa* un avantage en situation de croissance compétitive dans les poumons lors des infections chroniques (Hood et al., 2010). Durant le Doctorat (en cours) de Victorien Decoin nous avons pu démontrer qu'une souche aéroportée de *P. fluorescens* (MFE01), capable de se multiplier à 37°C, surexprime différents SST6s jusqu'à 33°C mais pas à 37°C, et ne montre aucune virulence envers les différents modèles eucaryotes testés (plantes, hématies, amibes, cellules épithéliales pulmonaires et macrophages). Par contre, cette souche est capable de réduire, jusqu'à 7 logarithmes, une population de bactéries compétitrices lors d'un contact de 4 h sur milieu solide. Cette mort bactérienne est due à l'injection de toxines aux bactéries cibles par un de ses SST6 (Decoin et al. 2014). La souche PA14 de *P. aeruginosa*, pathogène opportuniste considérée comme particulièrement virulente, fait partie des bactéries dont la population de départ est tuée. Nous avons aussi pu constater que MFE01 présente un phénotype très mucoïde à 30°C (ce qui la rend très résistante à de nombreuses molécules antibactériennes) mais perd sa capacité à produire du mucus lors d'une mutation dans son second SST6 ou lors d'une croissance à 37°C. Ce second SST6 semble être impliqué dans un phénomène de compétition bactérienne, uniquement lors de swarming (déplacement par glissement sur une surface) (Decoin et al. en préparation). D'autres études menées au LMSM ont permis d'isoler et de caractériser une partie du microbiome cutané humain et d'y retrouver des *Pseudomonas* dont des *P. fluorescens* (Hillion et al. 2013).

L'objectif de cette thèse est d'étudier les rôles et les applications potentielles de ces SST6s dans l'adaptation des *Pseudomonas*, et en particulier *P. fluorescens*, au microenvironnement et d'en évaluer l'implication dans la virulence, la colonisation bactérienne cutanée et le risque sanitaire. Aucune étude sur l'action bactéricide des *Pseudomonas fluorescens*, en relation avec le SST6, hormis celle issue du LMSM (Decoin et al 2014) n'a été publiée à ce jour .

**ALLOCATION DE RECHERCHE DOCTORALE  
FINANCEE PAR LA REGION HAUTE-NORMANDIE**

<b>Unité de recherche d'accueil</b>	UMR 6143, Morphodynamique Continentale et Côtière
<b>Sujet de thèse</b>	Hydrogéophysique et modélisation des écoulements dans la couverture de l'aquifère karstique de la craie en Haute Normandie
<b>Contacts</b>	Jean-Paul DUPONT, jean-paul.dupont@univ-rouen.fr

**Projet de recherche**

Dans les aquifères karstiques sous couverture, la caractérisation de la fonction d'infiltration constitue un premier verrou scientifique de la modélisation hydrologique. Dans le contexte de l'aquifère de la craie, les travaux réalisés au cours de ces dernières années révèlent (i) un stockage temporaire des eaux infiltrées dans les formations superficielles, (ii) une infiltration concentrée au niveau des dolines (ou bétoires) impliquant à la fois les eaux du ruissellement et l'écoulement des eaux gravitaires des sols de l'hiver au printemps. Ce projet est principalement réalisé sur le site atelier de Bouville (76), au Nord Est de Rouen, dans un impluvium de plateau de 2 à 3 km<sup>2</sup> qui est drainé par un thalweg, caractérisé par un alignement de dolines ou bétoires. Les données hydrologiques sont obtenues à partir de piézomètres instrumentés sur le site. La prospection géophysique prévoit l'utilisation des méthodes géophysiques classiques mais le projet accordera une attention particulière à la signature thermique des écoulements d'eau et des circulations convectives d'air dans les cavités. Les objectifs de cette thèse sont : (i) d'aboutir à une modélisation 3D des écoulements d'eau et d'air dans le système épikarstique sous couverture de la région étudiée, et, (ii) de construire le module numérique des modalités de la recharge de l'aquifère karstique sous-jacent en prenant en compte la diversité spatiale de l'organisation du système épikarstique et de sa couverture.



**ALLOCATION DE RECHERCHE DOCTORALE  
FINANCEE PAR LA REGION HAUTE-NORMANDIE**

<b>Unité de recherche d'accueil</b>	UMR 6143, Morphodynamique Continentale et Côtière
<b>Sujet de thèse</b>	Flux sédimentaires en estuaire de Seine : quantification et variabilité multi-échelle sur la base de mesure de turbidité
<b>Contacts</b>	Robert LAFITE, Robert.lafite@univ-rouen.fr

**Projet de recherche**

Les estuaires, zones d'interfaces entre le domaine continental et la mer côtière, concentrent des enjeux croisés. Un verrou pour la prise en compte de ces différents enjeux concerne la quantification des flux sédimentaires et l'analyse de leurs évolutions, élément clés pour la morphodynamique de l'estuaire, la modification des habitats, le devenir des contaminants, la production primaire et le cycle du carbone. L'objectif du projet est de mieux appréhender l'évolution spatiale et temporelle des transferts sédimentaires au sein de l'Estuaire de Seine au travers de deux questions scientifiques:

- la mesure de la concentration en MES (Matières en Suspension) est actuellement indirecte, sur la base de capteurs optiques ou acoustiques. Ces observations sont extrêmement sensibles aux caractéristiques des MES (spectre de taille, forme, densité) et nécessitent de formaliser le lien entre ces caractéristiques et l'utilisation des méthodes indirectes de détermination des concentrations en MES.

- La quantification du flux est classiquement réalisée en mesurant sur la section les profils de courant et de concentration. Cette mesure, optimale mais coûteuse, n'est pas compatible avec les échelles de temps estuariennes (échelles tidale, annuelle voire pluri-annuelle). L'évaluation des flux haute fréquence et sur le long terme (réseaux de mesures) nécessite donc de développer une méthodologie permettant de calculer un flux à partir d'une mesure ponctuelle et d'en évaluer l'incertitude.

**ALLOCATION DE RECHERCHE DOCTORALE  
FINANCEE PAR LA REGION HAUTE-NORMANDIE**

<b>Unité de recherche d'accueil</b>	UMR 6143, Morphodynamique Continentale et Côtière
<b>Sujet de thèse</b>	Enregistrements à haute résolution des changements environnementaux dans les archives continentales par imagerie hyperspectrale.
<b>Contacts</b>	Benoit LAIGNEL, Benoit.laignel@univ-rouen.fr

**Projet de recherche**

La réponse des bassins versants au changement global se traduit par une modification des transferts hydro-sédimentaires. Afin de comprendre les forçages (anthropiques, climatiques, géomorphologiques) impliqués, il est nécessaire (i) d'évaluer les sources du matériel véhiculé et (ii) de les tracer dans les archives sédimentaires. La contribution et la variabilité de ces sources dans les enregistrements requièrent des outils autorisant des analyses à très haute résolution comme la caméra hyperspectrale. Cet outil de haute précision (50 microns) présente l'avantage d'être non destructif avec de faibles couts d'entretien. L'objectif est donc de le développer/calibrer en vue de définir des proxy environnementaux dans des bassins versants sensibles au changement global. La validation des résultats repose sur l'utilisation et le couplage avec des outils comme la spectrométrie, l'analyse FTIR, les analyses géochimiques globales organiques et/ou minérales (ICP-AOS, XRF).

Les objets d'étude concernent des standards organiques et minéraux, des sols, des matières en suspension et des archives sédimentaires (lacustres et fluviales notamment de la région Haute-Normandie).

Mot clefs : Sédiment, hyperspectrale, matière organique, minérale, marqueurs changements climatiques, environnementaux

**ALLOCATION DE RECHERCHE DOCTORALE  
FINANCEE PAR LA REGION HAUTE-NORMANDIE**

<b>Unité de recherche d'accueil</b>	UMR 6143, Morphodynamique Continentale et Côtière
<b>Sujet de thèse</b>	Étude de l'interface eau-sédiment dans des géosystèmes aquatiques : approche couplée géochimie et modélisation pour l'évaluation des flux de nutriments (C, N, P)
<b>Contacts</b>	Valérie MESNAGE, valerie.mesnage@univ-rouen.fr Nicolas LECOQ, nicolas.lecoq@univ-rouen.fr,

**Projet de recherche**

L'objectif du projet de thèse est l'étude de l'interface eau-sédiment dans des géosystèmes aquatiques. En effet cette interface est un objet d'étude (verrou scientifique) actuel car sa limite physique varie selon les conditions environnementales auxquelles est soumis le géosystème. En effet les conditions physique (courant, vent, marée, température), chimique (oxygénation, acidité, redox) et biologique (densité du benthos, taux de bioturbation) des sédiments sont des variables forçantes qui contrôlent les flux de relargage des nutriments à l'interface eau-sédiment. Ainsi, le sujet vise à définir cette interface par la mesure in situ couplée au calcul (modélisation) des flux diffusifs et advectifs des sels nutritifs et du carbone dissous. L'approche sera pluridisciplinaire, en associant les connaissances scientifiques de la biogéochimie, de la physique et de la modélisation.

**ALLOCATION DE RECHERCHE DOCTORALE  
FINANCEE PAR LA REGION HAUTE-NORMANDIE**

<b>Unité de recherche d'accueil</b>	Laboratoire de Microbiologie Signaux et Microenvironnement (LMSM) EA 4312
<b>Sujet de thèse</b>	Activation et conditionnement de l'agent de lutte biologique <i>Rhodococcus erythropolis</i> .
<b>Contacts</b>	Xavier LATOUR, Xavier.latour@univ-rouen.fr

**Projet de recherche**

Les bactéries pectinolytiques appartenant aux espèces de *Dickeya* et *Pectobacterium* sont des agents responsables de dégâts importants durant la culture et le stockage de la pomme de terre. Il n'y a, à ce jour, aucun traitement convenable contre ces pathogènes. Récemment, nous avons mis au point une nouvelle méthode de lutte biologique basée sur la stratégie du « quorum-quenching ». Le principe de lutte repose sur l'interaction entre l'agent protecteur *Rhodococcus erythropolis* et les agents pathogènes à proximité ou à la surface de la plante hôte. L'agent protecteur dégrade les molécules signalétiques entraînant une interruption de la communication de l'agent pathogène et une diminution consécutive de sa virulence. Malheureusement, les premiers essais aux champs ont généré beaucoup de scepticisme, parce que les résultats ont montré un manque de reproductibilité et d'efficacité. Le but de ce travail est d'améliorer à la fois la densité et l'activité de protection de l'agent de lutte. Pour cela, il sera nécessaire de sélectionner les caractères et états physiologiques et métaboliques bactériens adéquats. Les voies cataboliques des signaux seront aussi caractérisées chez *Rhodococcus*. Enfin, une étape clé pour l'application de cette stratégie consistera à établir des formulations bactériennes peu coûteuses.

**ALLOCATION DE RECHERCHE DOCTORALE  
FINANCEE PAR LA REGION HAUTE-NORMANDIE**

<b>Unité de recherche d'accueil</b>	Laboratoire AgriTerr, Esitpa
<b>Sujet de thèse</b>	Caractérisation des matières organiques exogènes : Effet sur la stabilité des formes de carbone et leurs innocuités dans les sols agricoles.
<b>Contacts</b>	Richard GATTIN, rgattin@esitpa.fr

**Projet de recherche**

L'objectif de cette thèse est d'apporter des éléments de réponse sur l'innocuité environnementale et la stabilité du carbone apporté par les matières organiques exogènes dans les sols agricoles. Ce sujet résulte de la convergence de deux problématiques importantes et liées à des enjeux majeurs pour l'agriculture, la société et l'environnement. La première problématique relève du constat de la diminution des teneurs en carbone dans les sols agricoles sous l'effet de certaines pratiques inadaptées. La seconde problématique environnementale majeure concerne la gestion des déchets. Afin de renforcer cet axe de recherche au sein de l'Unité AGRI'TERR et du GRR VASI, la demande de thèse est adossée à l'appel à projet "DEMOSa". La réponse à cet objectif de thèse passe par l'acquisition de connaissances sur les relations entre (i) les caractéristiques chimiques initiales des MOEs, leurs biodégradabilités et (ii) leurs conséquences sur la stabilité du Carbone dans les matières organiques du sol, ainsi que sur les communautés microbiennes telluriques.

**ALLOCATION DE RECHERCHE DOCTORALE  
FINANCEE PAR LA REGION HAUTE-NORMANDIE**

<b>Unité de recherche d'accueil</b>	Glyco-MEV EA 4358
<b>Sujet de thèse</b>	Etude du Rôle des protéoglycannes de type extensine dans la réponse immunitaire et l'induction de la résistance chez les plantes
<b>Contacts</b>	Azeddine DRIOUICH, azeddine.driouich@univ-rouen.fr Maïté VICRE-GIBOUIN, maité.vicre@univ-rouen.fr

**Projet de recherche**

La paroi cellulaire des cellules végétales constitue la première ligne de défense des plantes contre les microorganismes pathogènes. Les extensines sont des glycoprotéines de la paroi cellulaire végétale appartenant à la famille des glycoprotéines enrichies en hydroxyproline (HRGP). Nous avons récemment montré, que des cellules bordantes racinaires de lin et d'Arabidopsis, mises en présence de flagelline<sup>22</sup> ou de peptidoglycane (deux éliciteurs), présentaient une modification dans la distribution d'épitopes associés aux extensines (Plancot et al, 2013. Plant Physiol). Il est probable que cette modification est due à une synthèse de novo des extensines, ou encore à une polymérisation des extensines préalablement présentes dans la paroi végétale. Dans le présent projet, nous souhaitons étudier la relation entre l'induction de la résistance et l'altération de la distribution des extensines observée et ce sur les pathosystèmes *Linum usitatissimum*-*Verticillium dahliae* et *Arabidopsis thaliana*-*Phytophthora parasitica*. Le programme de travail comprendra i) l'étude, par Ultra-Cryo Microscopie, de l'assemblage et de la distribution des épitopes associés aux extensines à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule, ii) l'étude de l'expression de gènes codant pour des extensines et autres PR par PCR quantitative en temps réel (qRT-PCR) sur des tissus racinaires micro-disséqués, et iii) l'évaluation de l'apparition de symptômes caractéristique du développement de la maladie, avec ou sans pré-traitement des plantes par les éliciteurs. L'utilisation d'autres éliciteurs et d'autres pathosystème sera également prise en compte dans ce projet.

Mots-clés: Arabidopsis, extensine, lin, induction de la résistance aux pathogènes, microdissection laser, protection des cultures, SDP, racines, ultra-cryomicroscopie.