

Journée Normande de Recherche Biomédicale – JNRb 2022

■ La prochaine Journée Normande de Recherche biomédicale - JNRb 2022 aura lieu le vendredi 10 juin 2022 à l'UFR Santé de l'université de Rouen Normandie. Comme pour les éditions précédentes, la JNRb sera l'occasion de partager les avancées scientifiques des équipes normandes de recherche biomédicale, et comprendra en particulier des communications orales, des présentations de poster, et deux conférences plénières : Pr **Alexandre Loupy** (Néphrologue à l'hôpital Necker-Enfants Malades) « *Approches multidimensionnelles dans la médecine de précision en transplantation d'organes* » et Pr **Pierre Corvol** (Professeur émérite et Administrateur honoraire au

Collège de France) « *Quels enseignements pouvons-nous tirer de la pandémie de Covid en matière d'intégrité scientifique ?* ».

Vous trouverez le programme à l'adresse : <https://www.univ-rouen.fr/agenda/journee-normande-de-recherche-biomedicale-2022/>



20 ans de la labellisation Inserm du CIC-CRB 1404

■ A l'occasion des 20 ans de la labellisation Inserm du Centre d'Investigation Clinique-Centre de Ressources Biologiques 1404 (Coordonnatrice Pr **Anne-Marie Leroi**), un colloque a eu lieu le 6 mai 2022 au CHU de Rouen. L'ouverture a été réalisée par Madame **Véronique Desjardin** (directrice du CHU de Rouen), Pr **Pierre Michel** (président de la CME-CHU Rouen), Pr **Laurent Yon** (vice-Président au titre du Conseil d'administration de l'Université Rouen-Normandie), Pr **Benoît Veber** (doyen de l'UFR Santé), Pr **Olivier Vittecoq** (Comité de Recherche Biomédicale et de Santé Publique) et Pr **Guillaume Savoye** (vice-doyen à la recherche-UFR Santé). Le Pr **Dominique Deplanque** (coordinateur national du réseau Inserm des CIC) a présenté les perspectives de recherche clinique des CIC. Cette conférence a été suivie d'une table ronde avec les acteurs de la recherche et d'une présentation des avancées scientifiques du CIC-CRB 1404 par les Dr **Najate Achamrah**, Pr **Jérémy Bellien**, Dr **Mireille Castanet**, Pr **Guillaume Gourcerol**, Dr **Estelle Louiset**, Pr **Christian Pfister**, Pr **Marie-Pierre Tavalacci**, Pr **Olivier Vittecoq** et Pr **David Wallon**.

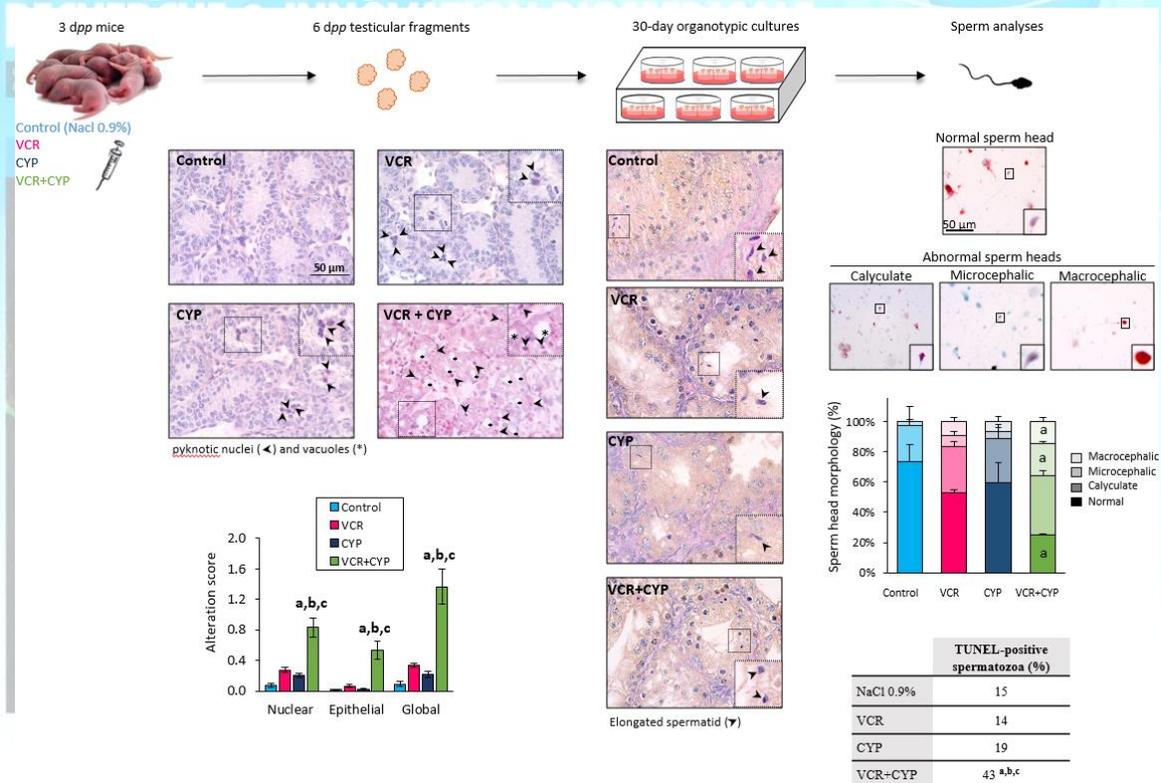


■ Dans le cadre de la 8th Mediterranean Neuroscience Society Conference qui a eu lieu à Dubrovnik (Croatie) du 29 mai au 2 juin 2022, le Dr **Marie Picot** (Inserm U1239 - NorDiC) a été invitée à présenter une conférence intitulée «*Central regulation of glycemia by insulin involves the 26RFa neuronal network*».

■ Dans le cadre de la 8th Mediterranean Neuroscience Society Conference qui a eu lieu à Dubrovnik (Croatie) du 29 mai au 2 juin 2022, le Dr **Youssef Anouar** (Inserm U1239 - NorDiC) a été invité à présenter une conférence intitulée «*SELENOT modulates oxidative/ER stress responses in chromaffin cells in adrenal medulla and dopaminergic neurons in CNS*».

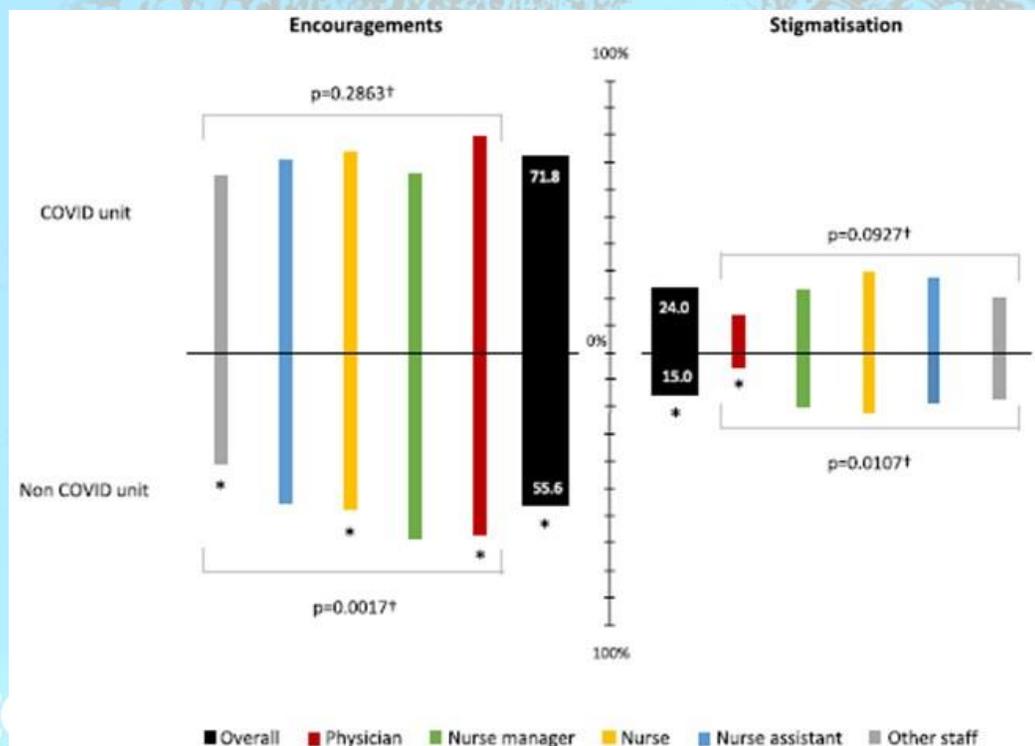
Publications

■ **Delessard M., Stalin L., Rives-Feraille A., Moutard L., Saulnier J., Dumont L., Rives N. and Rondanino C.** Achievement of complete *in vitro* spermatogenesis in testicular tissues from prepubertal mice exposed to mono- or polychemotherapy. Cet article, publié dans *Scientific Reports* (doi :10.1038/s41598-022-11286-64a90c8de-2d54-4ea2-9d7b-124545027efe), s'inscrit dans le cadre de la thèse de **Marion Delessard** dirigée par le Pr **Nathalie Rives** et co-encadrée par le Dr **Christine Rondanino**. Ce projet est soutenu par une allocation doctorale cofinancée par la Région Normandie et la Ligue Nationale Contre le Cancer ainsi que par l'Agence de la Biomédecine (#19AMP010). Dans ce projet, les chercheurs de l'équipe AGoPAth de l'Unité Inserm 1239 (NorDiC) ont étudié les effets d'une exposition à la monochimiothérapie (vincristine ou cyclophosphamide) et à la polychimiothérapie (vincristine + cyclophosphamide) sur la première vague de spermatogenèse *in vitro*. Les principaux résultats obtenus, résumés dans la figure, montrent que la polychimiothérapie (vincristine + cyclophosphamide) entraîne une importante altération de l'épithélium séminifère avant maturation *in vitro* contrairement aux tissus exposés à la monochimiothérapie, suggérant un potentiel effet gonadotoxique additif de la polychimiothérapie. Les différents traitements n'ont pas modifié la capacité des spermatogonies à se différencier *in vitro* en spermatozoïdes. Cependant, davantage de spermatozoïdes présentant des anomalies morphologiques et un ADN fragmenté ont été produits après l'administration de la polychimiothérapie. Dans ce travail, l'équipe AGoPAth montre pour la première fois la possibilité d'obtenir une spermatogenèse complète *in vitro* à partir de tissus testiculaires prépubères murins préalablement exposés à la mono- ou polychimiothérapie.



Résumé des principaux résultats obtenus montrant la possibilité de produire des spermatozoïdes murins à partir de tissus testiculaires prépubères exposés à la vincristine (VCR) ou au cyclophosphamide (CYP) seul ou à la combinaison vincristine + cyclophosphamide (VCR+CYP).

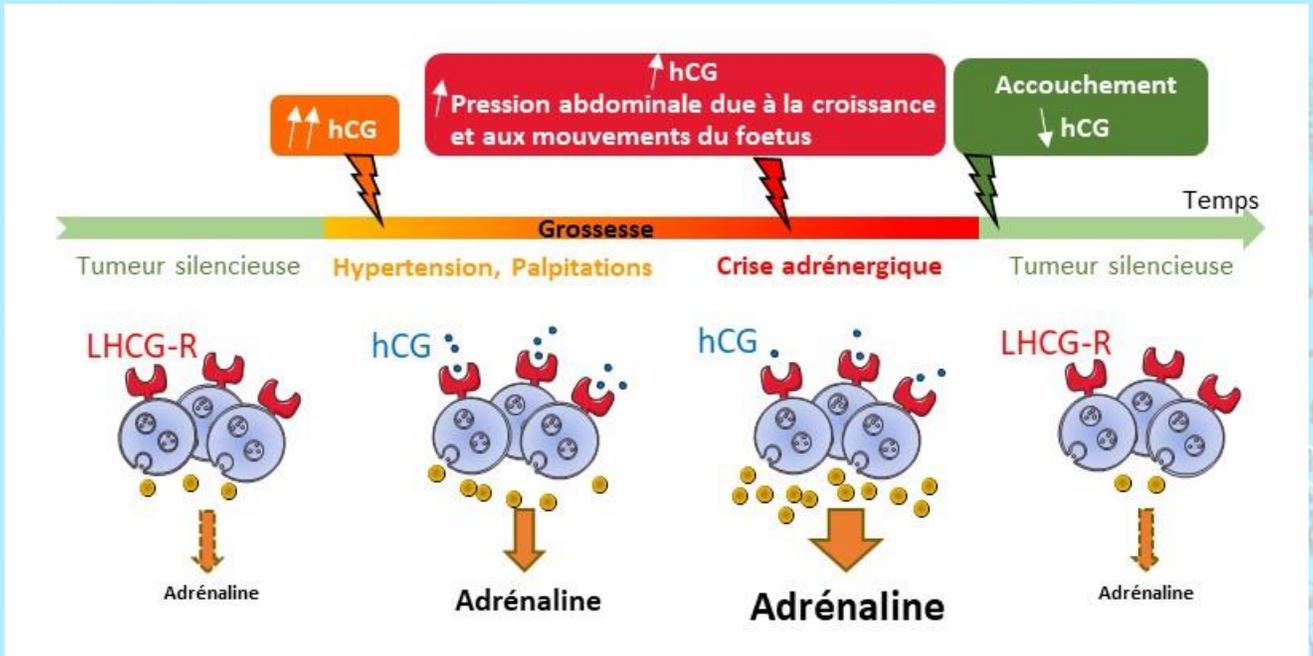
■ **Grelier A., Guerin O., Levavasseur F., Caillot F., Benichou J. and Caron F.** *Personal and professional quality of life among French health care workers during the first COVID-19 wave: a cross-sectional study.* Les chercheurs hospitalo-universitaires de DYNAMICURE ont été particulièrement impliqués depuis maintenant plus de 2 ans dans la gestion de la pandémie SARS-CoV-2, tant en clinique qu'au laboratoire. Un travail publié dans *BMC Nursing* (2022 Apr 7;21(1):80. doi: 10.1186/s12912-022-00860-y) rapporte le vécu de la « première vague COVID-19 », tant sur le plan professionnel que personnel, pour 794 soignants de tous métiers du CHU de Rouen. Les résultats pointent notamment des conditions de vie au travail perçues comme difficiles avant même la crise, le retentissement personnel fort du confinement, et le vécu non défavorable du travail en unité COVID, le surcroît de fatigue étant contrebalancé par la meilleure connaissance du risque et de sa maîtrise. Fait original, l'étude quantifie pour la 1^{ère} fois dans la littérature scientifique les encouragements et stigmatisations exprimées. Ces taux s'avèrent extraordinaires - au sens premier du terme - avec deux tiers des répondants signalant avoir été encouragés mais aussi un cinquième stigmatisé, à un moment particulier de la crise où les professionnels de santé étaient dans le monde entier érigés en héros pouvant toutefois être vecteurs de contamination. Très symboliquement, cet article est le premier signé au nom de l'Inserm 1311 et de son axe respiratoire par les chercheurs rouennais de DYNAMICURE.



Fréquence des encouragements et stigmatisations, selon le secteur (COVID ou non COVID) et le métier

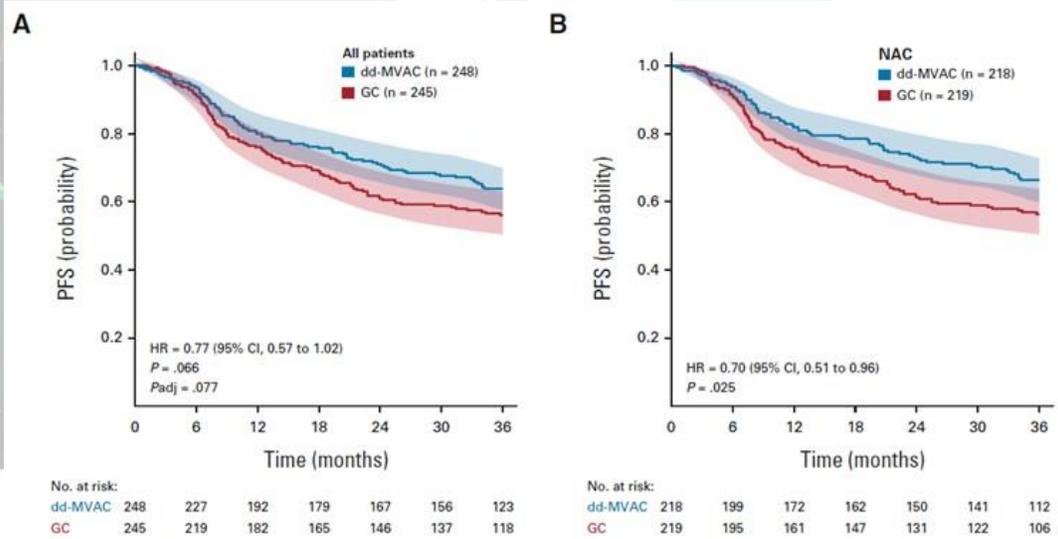
■ **Lopez A.G., Duparc C., Renouf S., Machevin E., Le Guillou V., Sabourin J.C., Defortescu G., Buffet A., Gimenez-Roqueplo A.P., Dubessy C., Louiset E. and Lefebvre H.** *Expression of LHCGR in pheochromocytomas unveils an endocrine mechanism connecting pregnancy and epinephrine overproduction.* Dans cet article paru dans la revue *Hypertension* (doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18864), les chercheurs de l'Unité Inserm 1239 (Laboratoire NorDiC, Directeur Pr **Hervé Lefebvre**), en collaboration avec les services d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques, de Chirurgie Cardiaque et Thoracique, d'Urologie, d'Anatomie et Cytologie pathologiques du CHU de Rouen, le service de Gynécologie-Maternité du CHI Eure-Seine (site d'Evreux), et le service de Génétique de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (APHP, Paris), montrent l'expression anormale du récepteur LHCGR de l'hormone lutéinisante (LH) et de la gonadotrophine chorionique (hCG) dans un sous-type de tumeurs surrénaliennes, les phéochromocytomes. Les phéochromocytomes sont des tumeurs neuroendocrines productrices de catécholamines pouvant déclencher des crises adrénérgiques responsables d'arrêt cardiaque. Les phéochromocytomes non diagnostiqués sont particulièrement dangereux au cours de la grossesse. En effet, la compression des tumeurs par les mouvements du fœtus en fin de gestation favorise l'apparition de pics de production de catécholamines à l'origine de complications cardiaques maternelles et fœtales. En revanche, le mécanisme responsable des décharges de catécholamines survenant en début de grossesse demeurerait inexpliqué. L'étude montre que l'hormone gestationnelle hCG, produite dès le début de la grossesse, stimule la sécrétion d'adrénaline par les cellules tumorales en activant le récepteur LHCGR. L'examen histologique d'une collection de phéochromocytomes et l'analyse bioinformatique des données du transcriptome des cohortes nationale COMETE et internationale TCGA ont révélé la forte expression de LHCGR

dans les tumeurs sécrétant de l'adrénaline. Ces données expliquent la sécrétion de catécholamines dès le premier trimestre de grossesse par des tumeurs précédemment silencieuses, en particulier chez les femmes présentant des mutations génétiques prédisposant aux tumeurs productrices d'adrénaline, telles que les mutations *RET*.



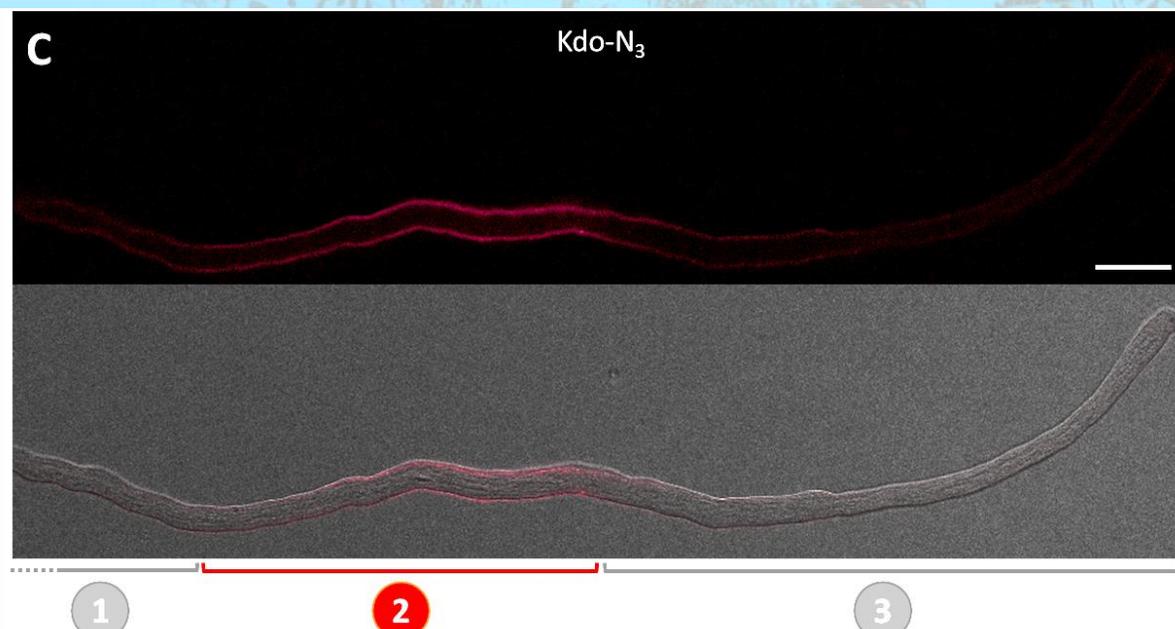
Mécanisme physiopathologique impliqué dans le déclenchement des crises adrénérgiques au cours de la grossesse chez les patientes avec un phéochromocytome non préalablement diagnostiqué,

■ Pfister C., Gravis G., Fléchon A., Chevreau C., Mahammedi H., Laguerre B., Guillot A., Joly F., Soulié M., Allory Y., Harter V., Culine S. and VESPER Trial Investigators. Dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin or gemcitabine and cisplatin as perioperative chemotherapy for patients with nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. Dans cet article paru dans *Journal of Clinical Oncology* (2022 Mar. 7; JCO2102051. doi: 10.1200/JCO.21.02051), les chercheurs de cette étude multicentrique française pilotée par le Pr **Christian Pfister** (CIC-CRB 1404), financée par un PHRCK et soutenue par le Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales et l'Association Française d'Urologie, se sont intéressés à la place de la chimiothérapie néo-adjuvante (CNA) dans le traitement des carcinomes infiltrant de vessie. Dans cette étude, 500 patients ont reçu soit 6 cures de chimiothérapie associant methotrexate, vinblastine, doxorubicine, et cisplatine (dd-MVAC) ou 4 cures de gemcitabine et cisplatine (GC) avant (neoadjuvant) ou après la chirurgie (adjuvant). Cette étude académique GETUG-AFU a démontré la supériorité du bras de traitement dose dense MVAC par rapport au GC sur la survie sans progression tumorale, la progression tumorale et la survie à 3 ans des patients. Grâce aux résultats de cette étude, à confirmer par les données de survie globale à 5 ans, il est très probable que les algorithmes de prise en charge des patients présentant un cancer infiltrant de la vessie seront modifiés.

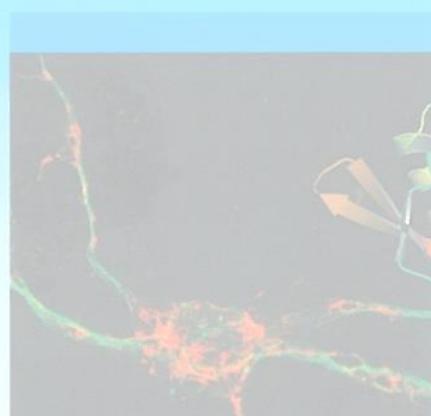


Comparaison des courbes de Kaplan Meier de survie sans progression (PFS) à 3 ans (GC ou dd-MVAC) dans l'ensemble de la population de l'étude (A) et ceux bénéficiant d'une thérapie néo-adjuvante (NAC) (B). HR, dd-MVAC/GC HR avec CI à 95 %. P, log-rank test P value. Padj, log-rank test P valeur stratifiée pour l'option thérapeutique (néoadjuvant ou adjuvant) et l'atteinte des ganglions lymphatiques (seulement pour A).

■ **Ropitiaux M., Hays Q., Baron A., Fourmois L., Boulogne I., Vauzeilles B., Lerouge P., Mollet J-C., and Lehner A.** *Dynamic imaging of cell wall polysaccharides by metabolic click-mediated labelling of pectins in living elongating cells.* Dans cet article paru dans *Plant Journal* (doi 10.1111/tpj.15706), les chercheurs du laboratoire GlycoMEV UR4358 (Directeur Pr **Jean-Claude Mollet**), en collaboration avec l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (Université de Paris Saclay, UPR CNRS 2301) de Gif-sur-Yvette et le support de PRIMACEN (HeRacLeS US 51 /UAR 2026) rapportent le développement d'une méthode de «click chemistry» par «SPAAC» (*strain-promoted azide-alkyne cycloaddition*) permettant d'observer la dynamique des polysaccharides de la paroi de cellules à croissance rapide et polarisée (les tubes polliniques). Ce travail, financé par la Région Normandie (RIN Normandy Plant Technology), a permis de visualiser par «pulse chase» l'incorporation de sucres-modifiés dans la machinerie intracellulaire lors de la biosynthèse de polysaccharides et leurs dépôts dans la paroi.



Dynamique des polymères pectiques de la paroi pendant la croissance polarisée d'un tube pollinique de tabac ❶, Germination du grain de pollen et croissance du tube pollinique pendant 1h en absence du sucre modifié (Kdo-N3) (Kdo est un sucre minoritaire marqueur des pectines et plus précisément d'un motif pectique indispensable à la croissance des plantes), ❷ Ajout du Kdo-N3 dans le milieu pendant 2h, incorporation métabolique dans le Golgi, biosynthèse du polysaccharide pectique contenant le Kdo-N3 et dépôt dans la paroi, ❸ Retrait du Kdo-N3 du milieu puis marquage par SPAAC avec alkyne Alexa Fluor 488 sDIBO pendant 1h puis observation des tubes polliniques viables. Image confocale d'un tube pollinique s'étant allongé pendant les trois étapes décrites précédemment. Barre d'échelle 25 μm .



Thésès

Comité de rédaction : Dr Youssef Anouar (youssef.anouar@univ-rouen.fr) – Laurence Matéo (laurence.mateo@univ-rouen.fr)

