

La Lettre de l'Institut de Recherche et d'Innovation Biomédicale de Normandie



Novembre 2022

N° 90



■ Du 13 au 15 octobre 2022, la Maison de la Recherche Clinique, l'équipe de coordination des prélèvements de greffes et de tissus du CHU de Rouen, ainsi que l'Unité Inserm U1096 ont participé à la 31^{ème} édition de la Fête de la Science à l'UFR Sciences et Techniques du Technopôle du Madrillet à Saint-Etienne-du-Rouvray avec une présentation sur la thématique « **Les normands ont du cœur** ».

Les élèves et les familles ont pu découvrir la recherche fondamentale et le parcours d'un volontaire au cours d'un essai clinique à partir de jeux, de posters, de maquettes et d'animations en 3D. Les enfants ont pu écouter les battements de leur cœur à l'aide de stéthoscopes.

L'équipe de coordination des prélèvements d'organes et de tissus a sensibilisé au don d'organes et de tissus à travers un stand thématique sur le don et un atelier créatif avec des cœurs en papier colorés. Tous ces cœurs seront assemblés en un cœur géant. Cette oeuvre artistique sera ensuite installée au CHU de Rouen.

Au cours de cet évènement, Mme **Hind Khia** a interprété des extraits de son conte musical : « **Djannas veut guérir le monde** » et le Docteur **Audrey Dumont**, néphrologue, a proposé une conférence sur le don vivant : « **La transplantation rénale, le don de soi** ».

Une médaille des « **30 ans de la Fête de la Science** » a été remise à Monsieur **Laurent Martin**, infirmier au Centre d'Investigation Clinique pour le remercier de son implication depuis plusieurs années dans cet évènement.

Près de 3350 écoliers, collégiens, lycéens mais aussi familles se sont rendus au Village des Sciences durant les 3 jours de festivités. Le stand a rencontré un grand succès tant au niveau du public que des enseignants.

En espérant vous voir toujours aussi nombreux l'année prochaine.



■ Dans le cadre de l'appel d'offres générique de l'ANR 2022 PRCI, le projet **PHASM** « **The phosphatase activity of soluble epoxide hydrolase as a new target in cardiometabolic diseases** » coordonné par le Pr **Jérémy Bellien** (Unité Inserm 1096 EnVI) et le Pr **Eugen Proschak** (Université de Goethe, Francfort, Allemagne) a été retenu. Ce projet, associant également l'Inserm U999 (Dr **Christophe Guignabert**) et l'Université de Californie à Davis (Dr **Christophe Morisseau**), a pour objectif de développer des inhibiteurs pharmacologiques d'action périphérique et centrale de l'activité phosphatase de l'époxyde hydrolase soluble pour la prise en charge des maladies cardiométaboliques. Montant accordé pour EnVI : 304 k€ euros sur un total de 596 k€.

■ Dans le cadre de l'appel d'offres générique de l'ANR 2022 PRCI, le projet **CITE-LYMPH « Ciblage lymphatique cardiaque des cellules immunitaires »** coordonné par le Dr **Ebba Brakenhielm** (Unité Inserm 1096 EnVI) et le Pr **Alma Zernecke-Madsen** (Institute of Experimental Biomedicine, Université de Wurzburg, Allemagne) a été retenu. Ce projet vise à caractériser les interactions moléculaires entre les cellules immunitaires et les vaisseaux lymphatiques afin de développer de nouveaux outils permettant de résoudre l'inflammation cardiaque et ainsi prévenir le développement de l'insuffisance cardiaque. Montant accordé pour EnVI : 283 k€ euros sur un total de 580 k€.

Réunions scientifiques

■ Dans le cadre du **38^{ème} Congrès de la Société Française d'Endocrinologie** qui s'est tenu à Nantes du 12 au 15 octobre 2022, la Pr **Nathalie Rives** (Inserm U1239, NorDiC, Université de Rouen Normandie, Directeur **Hervé Lefebvre**) a été invitée à présenter une conférence intitulée « *Préservation et restauration de la fertilité masculine* ».



■ Dans le cadre du **VPAC ISBAP 2022** qui s'est tenu à Osaka (Japon) du 30 octobre au 2 novembre 2022, le Dr **David Vaudry** (UMR Inserm 1245 CBG, Université de Rouen Normandie, Directeur **Gaël Nicolas**) a été invité à présenter une conférence intitulée « *Is there reproducibility problems in biological research? Illustration with the heterogeneity of response to NGF and PACAP of PC12 cells from different laboratories* ».



■ Dans le cadre du **BMAT'2022** qui s'est tenu à Hammamet (Tunisie) du 4 au 6 novembre 2022, le Dr **Jérôme Leprince** (Inserm U1239, NorDiC, Université de Rouen Normandie, Directeur **Hervé Lefebvre**) a été invité à présenter une conférence intitulée « *Intranasal effects of an analogue of the gliopeptide ODN on mice body weight* ».



■ Dans le cadre du **9th World Congress Targeting Microbiota**, organisé par l'International Society of Microbiota, qui s'est tenu à Paris, du 19 au 21 octobre 2022, le Pr **Pierre Déchelotte** (Inserm UMR 1073, Directeur **Moïse Coëffier**) a été invité à présenter une conférence intitulée « *The precision probiotic Hafnia alvei HA4597 strain for weight loss* ».



■ Dans le cadre du **SymbioKongress 2022** qui s'est tenu à Herborn (Allemagne) le 5 novembre 2022, le Pr **Pierre Déchelotte** (Inserm UMR 1073, Directeur **Moïse Coëffier**) a été invité à présenter une conférence intitulée « *Gewichtsreduktion durch Präzisionsprobiotika* ».



■ Dans le cadre du **BMAT'2022** qui s'est tenu à Hammamet (Tunisie) du 4 au 6 novembre 2022, le Dr **David Vaudry** (UMR Inserm 1245 CBG, Université de Rouen Normandie, Directeur **Gaël Nicolas**) a été invité à présenter une conférence intitulée « *Is reproducibility of scientific results the current major challenge for biological research ?* ».

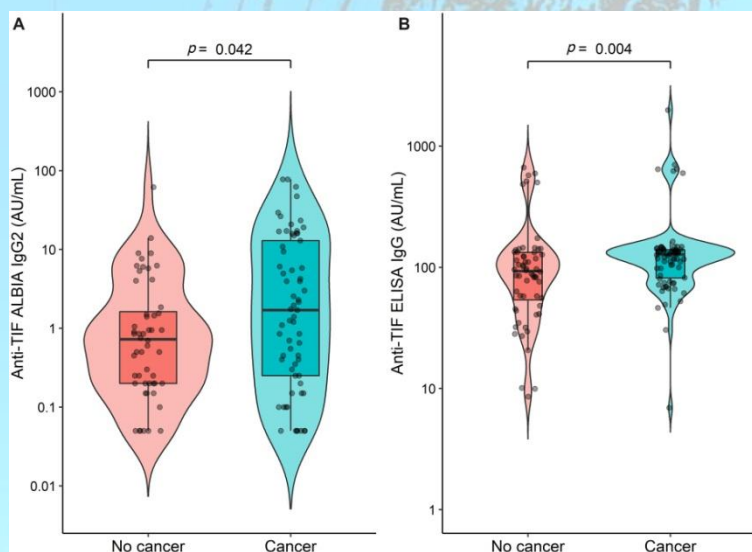
Prix

■ Lors du **38^{ème} Congrès de la Société Française d'Endocrinologie** qui s'est tenu à Nantes du 12 au 15 octobre 2022, le Pr **Hervé Lefebvre** (Inserm U1239, NorDiC, Université de Rouen Normandie) a reçu le Prix de Recherche de la Société Française d'Endocrinologie d'une valeur de 30 000 € pour mener le projet intitulé « *Rôle de la substance P et du récepteur NK1 dans la physiopathologie de l'adénome de Conn* ».



Pr **Véronique Kerlan** (Présidente du Conseil scientifique de la SFE), Pr **Anne Barlier** (Présidente de la SFE), Pr **Hervé Lefebvre** (Directeur Inserm U1239)

■ **Cordel N., Dechelotte B., Jouen F., Lamb J.A., Chinoy H., New P., Vencovsky J., Mann H., Galindo-Feria A.S., Dani L., Selva-O'Callaghan A., Werth V.P., Ravishankar A., Landon-Cardinal O., Tressières B. and Boyer O.** *Anti-transcription intermediary factor 1-gamma IgG2 isotype is associated with cancer in adult dermatomyositis: an ENMC multinational study.* La présence d'autoanticorps (aAc) anti-TIF1gamma constitue un facteur prédictif de cancer chez les patients atteints de dermatomyosite (DM). Qu'en est-il de leur quantité et de leur sous-classe ? Cet article publié dans *Rheumatology* (2022, PMID: 36250907) vient montrer que le titre des aAc anti-TIF1gamma et notamment celui de leur sous-classe IgG2 sont associés à un risque de cancer. Pour cela, les chercheurs de l'Inserm U1234 et du laboratoire d'immunologie et biothérapies du CHU de Rouen ont conduit une étude collaborative internationale afin de confirmer les résultats qu'ils avaient publiés en 2019 à partir d'une première étude conduite en France (*Arthritis and Rheumatology*, PMID: 30896088). Le titre et la sous-classe IgG2 des aAc anti-TIF1gamma voient ainsi la confirmation de leur caractère de biomarqueur du cancer, principal élément pronostique de cette maladie auto-immune.

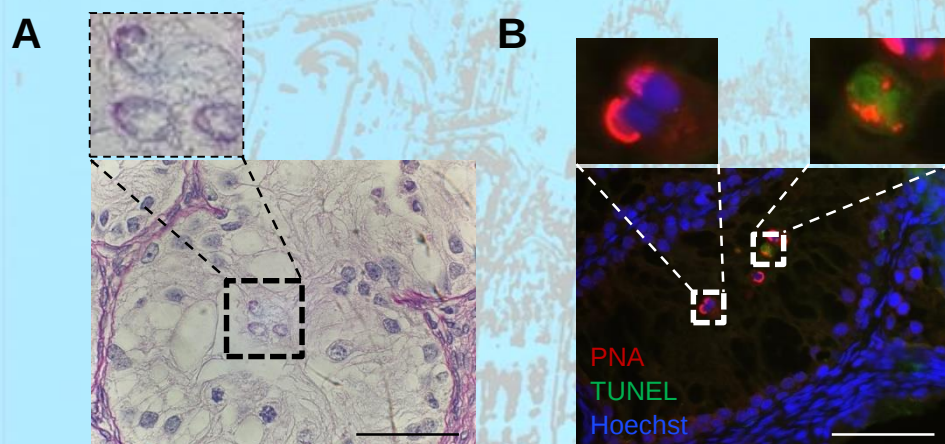


Anti-TIF1gamma IgG2 ALBIA (A) and anti-TIF1gamma IgG ELISA (B) values according to the presence of cancer in adult patients with DM (logarithmic scale)

■ **Saulnier J., Soirey M., Kébir N., Delessard M., Rives-Feraille A., Moutard L., Dumont L., Rives N., Rondanino C.** *Complete meiosis in rat prepubertal testicular tissue under in vitro sequential culture conditions.* La congélation du tissu testiculaire avant l'administration de traitements gonadotoxiques permet de préserver la fertilité des enfants atteints de cancer. Les stratégies de restauration de la fertilité, en particulier la maturation *in vitro* du tissu testiculaire prépubère, sont développées principalement dans des modèles animaux. A ce jour, une spermatogenèse complète n'a pas été obtenue chez le rat, qui constitue donc un modèle pertinent pour l'optimisation des conditions de culture organotypique. Dans cet article publié dans *Andrology* (PMID: 36303516), l'objectif des chercheurs de l'équipe « Physiopathologie Surrénalienne et Gonadique » de l'Unité Inserm U1239 – NorDiC et du laboratoire PBS (UMR CNRS 6270) a été de déterminer si des protocoles de culture séquentielle pouvaient améliorer l'efficacité de la spermatogenèse *in vitro* chez le rat.

Les protocoles séquentiels, constitués d'une phase de culture de 8 jours favorisant l'entrée en méiose des spermatogonies et d'une seconde phase de 28 jours assurant la survie des spermatocytes, ont permis la production de spermatides avec une efficacité supérieure à celle du protocole de culture classique (36 jours de culture en présence d'un milieu de même composition). Cependant, l'efficacité reste faible puisque moins de 1,5% des tubes séminifères contiennent des spermatides. La plupart des spermatides produites *in vitro* contiennent un ADN non fragmenté et sont à un stade précoce de différenciation. De rares spermatides allongées ont pu être détectées dans les explants maturés *in vitro*. L'ajout de matrices en polydiméthylsiloxane (PDMS) perméable à l'oxygène au-dessus des fragments testiculaires a également été testé. Avec cette approche, les tissus en culture ne sont pas en contact direct avec l'air, évitant le stress oxydatif délétère pour la spermatogenèse, et un maximum de tubes séminifères sont en contact avec le milieu de culture (épaisseur des tissus : 160 µm), évitant la formation d'une zone nécrotique au centre des explants. L'entrée en méiose a été favorisée dans les tissus recouverts de PDMS cultivés avec le protocole classique.

En conclusion, une méiose complète et le début de la phase d'élongation de la spermiogenèse ont été obtenus *in vitro* dans le modèle rat en utilisant des méthodes de culture séquentielle. Des études complémentaires seront nécessaires pour identifier les conditions de culture permettant l'achèvement de la spermiogenèse. Ces optimisations pourraient ouvrir la voie à de futures applications, notamment à une procédure de restauration de la fertilité *in vitro* pour les enfants survivants d'un cancer. Ce travail s'inscrit dans le cadre de la thèse de **Justine Saulnier** (directeur de thèse : Pr **Nathalie Rives**, co-encadrant : Dr **Christine Rondanino**), soutenue par une allocation doctorale financée par l'Université de Rouen Normandie.



Spermatides générées *in vitro* dans des tissus testiculaires de rats prépubères avec des protocoles de culture séquentielle

(A) Image représentative d'un tube séminifère après réaction à l'acide periodique-Schiff, révélant la présence de spermatides produites *in vitro*. Un agrandissement montre les acrosomes de couleur rose des spermatides. Grossissement : $\times 500$, barre d'échelle : 50 μm .

(B) Image représentative d'un tube séminifère, après marquage avec la lectine PNA conjuguée à l'Alexa Fluor 594 (acrosome des spermatides en rouge) couplé à la technique TUNEL (fragmentation de l'ADN en vert). Les noyaux sont contre-colorés au Hoechst (bleu). L'agrandissement à gauche montre des spermatides avec un ADN intact (TUNEL négatif) et l'agrandissement à droite montre une spermatide avec un ADN fragmenté (TUNEL positif). Grossissement : $\times 960$, barre d'échelle : 50 μm .

Thèse

■ Monsieur **Nicolas Vautrin** (Inserm U1311, Directeur Pr **Jean-Christophe Plantier**) soutiendra le vendredi 9 décembre 2022 un doctorat d'Université intitulé « *Cystites récidivantes à Escherichia coli, facteurs microbiens de la persistance et nouvelles cibles thérapeutiques* » (Directrice : Pr **Martine Pestel-Caron** ; Co-directeur : Pr **François Caron**). **Nicolas Vautrin** a effectué ce doctorat grâce à un financement de la région Normandie et à un contrat d'ATER (Université de Rouen Normandie).

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

