

Facultés de Médecine & Pharmacie - Amphi F
Campus Marcland, Limoges

Programme Ω DAY 2023

Vendredi 31 mars

Institut de Recherche Ω Health



Index

01

09h30 - 10h00 | Ouverture ΩDay

Accueil des participants & distribution des badges

02

10h00 - 11h00 | Présentation de la plateforme EMIS

Florence Bosselut | Coordinatrice administrative et scientifique de la Plateforme EMIS
Dr Claude-Yves Couquet | Vétérinaire

03

11h00 - 12h00 | Session Doctorant #1 - Objet Mystère

Modérateurs : Camille Loret, Amine Guediri & Nathan Grosboillot

12h00 - 13h30 | Déjeuner & Session posters

04

13h30 - 14h30 | Session Doctorant #2 - Illustre ta thèse

Modérateurs : Camille Loret, Amine Guediri & Nathan Grosboillot

15h30 - 15h40 | Pause

05

14h30 - 15h30 | Session #1 - ΩHealth sous tous les angles

Modérateurs : Stéphane Mandigout & Christophe Dagot

15h40 - 16h40 | Session #2 - ΩHealth sous tous les angles

Modérateurs : Stéphane Mandigout & Christophe Dagot

06

16h40 - 16h50 | Présentation AVRUL

Julie Le Moing | Chargée d'Affaires Valorisation

07

Nos Partenaires

08

Remise des prix & clôture de la journée

09

Listes des résumés

- Session Objet Mystère
- Session Illustre ta thèse
- Session Communications orales
- Session Posters

01



ACCUEIL & INTRODUCTION

09h30 | Accueil

Distribution des badges

Installation des posters

10h00 | Introduction

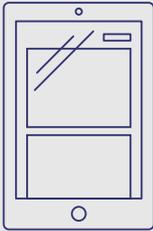
L'Institut Ω Health est heureux de vous accueillir à l'occasion de cette journée des chercheurs et des doctorants.

INSTITUT DE RECHERCHE ΩHEALTH

9 unités de recherche | 1 plateforme biotechnologique | 1 école doctorale



Site internet OmegaHealth 

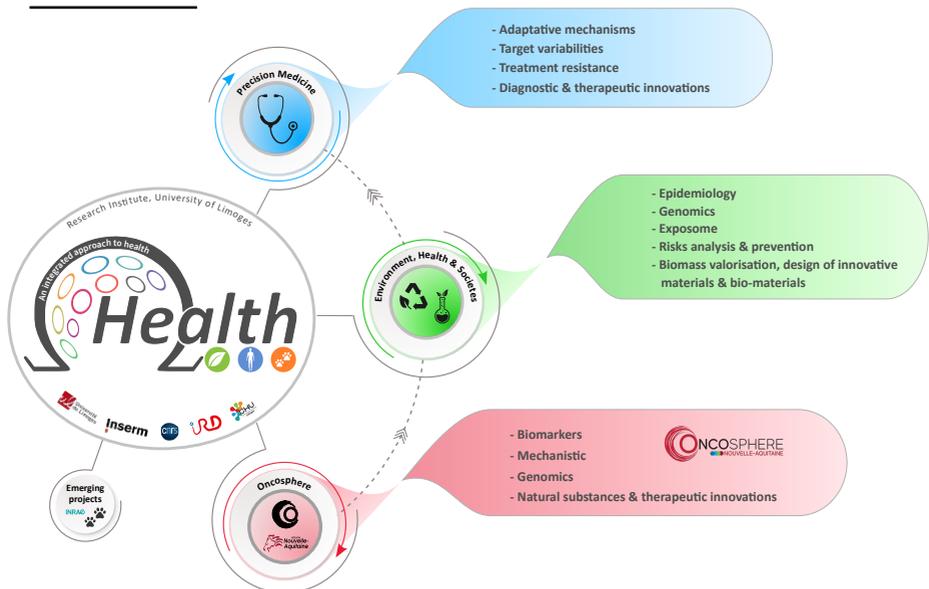


Commission Animation & Communication ΩHealth
omegaday@unilim.fr

Introduction

VERONIQUE BLANQUET | DIRECTRICE DE L'INSTITUT DE RECHERCHE ΩHEALTH

SANDRA DA RE | COMMISSION ANIMATION & COMMUNICATION ΩHEALTH



02



Présentation de la plateforme EMIS

10h00 - 11h00

➤ Florence Bosselut
*Coordinatrice administrative
et scientifique*

➤ Dr Claude-Yves Couquet
Vétérinaire

EMIS est une plateforme d'expérimentation préclinique sur le gros animal, sous la responsabilité du CHU de Limoges. Elle est située à proximité immédiate des locaux du CHU et de l'Université.

Les missions de cette plateforme sont :

- la formation,
- la recherche
- et la prestation de services.

La plateforme s'est constituée autour de 3 grands thématiques : la médecine, l'imagerie et la chirurgie expérimentale et a désormais pour vocation de s'ouvrir à toutes les disciplines.

S'inscrivant pleinement dans la démarche One-Health, la plateforme a pour ambition de rapprocher les soignants et les chercheurs, de stimuler la recherche pluridisciplinaire et pluri-acteurs, de favoriser l'innovation et soutenir la formation que le projet soit académique ou réalisée en collaboration avec des sociétés privées, françaises et étrangères.

La plateforme permet de développer et tester sur le gros animal de nouvelles techniques chirurgicales, de nouveaux dispositifs médicaux en vue de l'obtention du marquage CE et de mettre au point de nouveaux modèles animaux.

L'ensemble de l'activité est couverte par un agrément, et chaque projet évalué au sein de la structure (conseil scientifique et structure chargée du bien-être animal) et autorisé (comité éthique régional et ministère de la recherche - APAFiS), conformément à la règlement et aux règles de fonctionnement interne : L'éthique, le bien-être animal sont au centre des attentions.

Se situant entre la recherche fondamentale et la recherche clinique, la plateforme permet un continuum d'activité, en lien avec les instituts de recherche fondamentale de l'Université. Les relations privilégiées avec les unités de recherche et l'AVRUL encouragent la création de start-ups autour des dispositifs innovants.

En outre, cette plateforme renforce la dynamique d'enseignement (professionnels du CHU, de l'université de Limoges ou extérieurs), met en valeur l'expertise technique des professionnels au niveau régional, inter-régional, national et international.

03



SESSION Objet Mystère

Modérateurs : Camille Loret & Amine Guediri

11h00 - 12h00

Cette session est organisée par les doctorants.



Objet Mystère

Maxime BALLOUFAUD | Projet TERAPACE : Téléexercice par la Réalité Augmentée des PARalysies CERébrales | HAVAE

Camille SCHERRER | Creating an in vitro physiological neuromuscular junction mimicking Charcot-Marie-Tooth disease using hiPSCs | Neurit

Charlotte JEMFER | Modèles 3D pour le traitement et la médecine personnalisée du cancer colorectal | CAPTuR

Caroline ADOU | Global epidemiology of LEAD, prevalence and association with risk factors in the 21st century (2000-2021) : a systematic review and meta-analysis | EPIMACT

Ioanna PYROMALI | Identification et caractérisation de nouveaux variants de structure impliqués dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth | Neurit

Lucie PAULUS | Effets de la métallisation sur l'activité PDT de photosensibilisateurs à base de porphyrine arène-ruthénium | LABCiS

12h00 - 13h30 | Déjeuner

Session Posters | Salle des colloques



Posters

Marie BOUTAUD | Evaluation of a Metformin treatment on CRC cell lines and on a patients' cohort exhibiting different stages | CAPTuR

Lucie CHASTAINGT | Vaccination anti-grippale chez les patients artériopathes : état des lieux et facteurs associés | EPIMACT

Eloise DAVERAT | Contribution of UHF-Dielectrophoresis Microfluidic Lab-on-a-Chip to predict Tumor Mutational Burden of tumor cells | CAPTuR

Deo HARIMENSHI | Hypertension chez les patients infectés par le VIH recevant une thérapie antirétrovirale au Burundi | EPIMACT

Lea IKHLEF | Targeting a novel pathway to treat Chronic Lymphocytic Leukemia | CAPTuR

Manon JARDOU | Quantification des lipopolysaccharides et des acides gras à chaîne courte pour évaluer la perméabilité intestinale chez les patients transplantés | P&T

Jérôme LALOZE | Specific features of human adipose tissue-derived stromal cells and exosomes isolated from the two layers of the subcutaneous adipose tissue | Neurit

Thierno Mamadou MILLIMONO | Troubles neuropsychologiques et facteurs associés chez les personnes âgées en Guinée | EPIMACT

Amadou NDIAYE | À la recherche des trajectoires de chutes | Vie Santé

May YASSINE | Analysis of the prognostic interest of sortilin_dependent molecular profile in lung cancer | CAPTuR

Elies ZARROUK | High resolution accurate mass (HRAM) approach for the detection of pesticides in human matrices | P&T

04



SESSION Illustre ta thèse

Modérateurs : Camille Loret & Nathan Grosboillot

13h30 - 14h30

Cette session est organisée par les doctorants.



Illustre ta thèse

Clément POLIN | Les comportements répétitifs dans l'Amnésie Antérograde | EPIMACT

Géovani AGBOHESSOU | Étude de l'acceptabilité d'un dispositif innovant d'aide à la décision au service des professionnels de santé pour le réentrainement à l'effort des personnes malades chroniques (Projet ADEPINA) | HAVAE

Morag DAVIDSON | Éco-extraction de composés bioactifs à partir de marcs de fruits rouges & étude de leur impact sur l'homéostasie intestinale | LABCiS

Clément DOUMENC | Projet MACECO : impact du niveau de coactivation musculaire sur le cout énergétique à la marche pour les individus avec séquelles AVC | HAVAE

Anne-Laure GUENIN | Epidémiologie One-Health et dynamique de la résistance aux antibiotiques chez *Acinetobacter spp* | RESINFIT

Amine GUEDIRI | Etude de la consommation de dioxygène instantanée chez les patients post-AVC lors des activités variées de déplacement en comparaison avec des sujets sains | HAVAE

Mélanie PIMENTA | Caractérisation de la dissémination de la RAM dans les Caraïbes par une approche One-Health | RESINFIT

Suzan GHADDAR | New Photosensitizers Encapsulated within Arene-Ruthenium Complexes Active in Photodynamic Therapy: Intracellular Signaling and Evaluation in Colorectal Cancer Models | LABCiS

05



ΩHealth sous tous les angles

Modérateurs : Stéphane Mandigout & Christophe Dagot

14h30 - 15h30 | Session #1

Pause

15h40 - 16h40 | Session #2

Session de communications orales



Communications orales

Guy COSTA | Le bois de douglas décrypté grâce à la microscopie multimodale | LABCiS

Boutaina CHANDOURI-FAIZE | Identification spécifique des cellules souches cancéreuses dans les cancers bronchiques non à petites cellules | CAPTuR

Gabin FABRE | MemCross : un outil pour prédire la perméation passive | P&T

Banfantini Pikabe LARE | Valeurs normales de la fonction sudomotrice mesurées par la conductance électrochimique cutanée dans la population africaine | EPIMACT



15h30 - 15h40 | Pause

Sarah HASSAN | Investigation of the role of neurovascular interplay in the pathophysiology of rosacea | Neurit

Quentin LEMASSON | Mécanismes d'échappement immunitaire et Maladie de Waldenström : de l'identification aux perspectives thérapeutiques | CRIBL

Christelle POUGET | Pharmacomodulation et vectorisation de chalcones à visée anti-cancéreuse | LABCiS

Marvin MARTIN | Predicting noncovalent interactions between antioxidants in biological membranes through molecular dynamics | P&T



06



AGENCE POUR LA VALORISATION DE LA
RECHERCHE UNIVERSITAIRE DU LIMOUSIN



Présentation de l'AVRUL

16h40 - 16h50

Julie Le Moing

Chargée d'Affaires Valorisation

La mission principale de l'AVRUL est de faciliter la valorisation de la recherche des laboratoires de l'Université de Limoges : du projet au chiffre d'affaires !

Véritable interface entre la recherche et le monde socio-économique, l'AVRUL accompagne la mise en place de partenariats.

Référence en matière d'Innovation, l'AVRUL accompagne les projets (entreprises, laboratoires de recherche, étudiants, etc.) en poursuivant deux objectifs :

- favoriser le développement économique,
- faciliter la recherche collaborative et la diffusion de ses résultats.

07



Nos partenaires

Gold



Premium



08

Remise des prix & clôture de la journée



Les meilleures communications orales recevront un prix :

- 1 prix remis par l'AVRUL : meilleure communication doctorante axée innovation/valorisation
- 3 prix remis par l'Institut Ω Health : meilleures communications doctorantes

Clôture de la journée

09



Liste des résumés

- Session Objet Mystère
- Session Illustre ta thèse
- Session Communications orales
- Session Posters

Projet TERAPACE : TELéexercice par la Réalité Augmentée des PARalysies CERébrales
Liste des auteurs : <u>M. Maxime Balloufaud</u> , M. Anaick Perrochon, M. Arnaud Boujut
Laboratoire de recherche de rattachement : Laboratoire HAVAE, UR20217
Courriel de l'auteur principal: maxime.balloufaud@etu.unilim.fr
Résumé : <p>Les programmes de rééducation des enfants et adolescents atteints de Paralyse Cérébrale (PC) ou de Lésions Cérébrales Acquisées (LCA) sont difficiles d'accès. Cette prise en charge insuffisante a pour conséquence principale la dégradation des capacités physiques et cognitives, qui sont déjà altérées chez ces enfants. De plus, la pandémie de Covid-19 a mis en exergue le besoin de mener des actions de soins rééducatifs spécifiques auprès de ces enfants et de leur famille. Dans le cadre de la rééducation de ces enfants, il est nécessaire de proposer des programmes de rééducation cognitivo-moteurs ou de navigation spatiale en intégrant différents stimuli sensoriels (visuel, auditif, etc.). Dans ce contexte, les nouvelles technologies (i.e., réalité virtuelle) semblent être une solution pertinente pour proposer une rééducation ludique et personnalisée avec la possibilité d'effectuer de l'auto-rééducation à distance. La réalité virtuelle est couramment utilisée pour la rééducation pédiatrique mais à l'inverse la réalité augmentée est une technologie très récente qui bénéficie encore de peu de développement. Pour le moment, nous ne connaissons pas l'acceptation, le degré d'adhésion ou encore les bénéfices de l'utilisation de ce type de dispositif dans la rééducation cognitivo-motrice de cette population. Le projet TERAPACE vise à développer un exergame, grâce à un casque de réalité augmentée, permettant à terme, d'offrir une nouvelle forme de rééducation, à la fois ludique et interactive, pour les enfants PC ou avec des LCA.</p> <p>Ce projet repose sur trois objectifs opérationnels :</p> <ul style="list-style-type: none">- Le premier objectif étant de concevoir et de développer un dispositif de réalité augmentée.- Le second objectif est d'évaluer l'acceptation, la motivation et l'utilisabilité de ce dispositif.- Le troisième est d'étudier la faisabilité d'un déploiement à domicile auprès des patients et de leurs familles.
5 Mots-clefs : Paralyse Cérébrale – Lésions Cérébrales Acquisées – Réalité augmentée – Cognitivo-moteur – Mini jeux

Creating an *in vitro* physiological neuromuscular junction mimicking Charcot-Marie-Tooth disease using hiPSCs

Liste des auteurs : [Camille Scherrer](#), Camille Loret, Ioanna Pyromali, Anne-Sophie Lia, Angélique Nizou, Franck Sturtz, Frédéric Favreau, Pierre-Antoine Faye

Laboratoire de recherche de rattachement : NeurIT (Neuropathies périphériques et Innovation Thérapeutiques), UR20218

Courriel de l'auteur principal : camille.scherrer@unilim.fr

Résumé :

Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease is the most common inherited peripheral neuropathy, divided into two subtypes : the axonal and the demyelinating form, involving motoneurons (MNs) and Schwann cells (SCs), respectively. Over 100 altered genes have been identified as causal for CMT disease. Among them, *GDAP1* mutations are deleterious to MNs and/or to the interaction between MNs, SCs and muscle cells. These cell types form the neuromuscular junction (NMJ), a synapse connecting the terminal end of the motor nerve and muscle, impossible to harvest from individuals or animal models. Thus, to accurately investigate this human pathology, it is crucial to develop an adapted cellular model.

We aim to recreate NMJs *in vitro* using hiPSC technologies to specifically study the role of *GDAP1* alterations in pathophysiological mechanisms using cells harboring mutations of interest. This triculture model will be obtained from hiPSCs derived from the fibroblasts of a patient carrying a deleterious mutation in *GDAP1*. Therefore, myoblasts, MNs, and SCs will be differentiated from the same cell line in microfluidic chambers to provide functional, physiological, and isogenic NMJs.

MNs will be characterized individually and in co-culture with SCs and muscles using immunocytochemistry and electrophysiology. Viability and neurite growth will be investigated, along with the capacity of MNs to induce muscle cells contraction. As *GDAP1* is presumably associated with mitochondrial function, mitochondrial dynamics, calcium flux, and mitophagy will be studied. By comparing the results of functional tests between a patient-derived NMJ model and a model derived from healthy hiPSCs, we will be able to decipher the impact of *GDAP1* mutations on NMJs and the peripheral nervous system.

Because CMT has extremely heterogeneous genetic causes, this model could be further broadened to any genetic alteration observed in CMT patients. NMJs-on-a-dish could also serve as high-throughput screening platforms, allowing testing numerous therapeutic molecules and reducing animal preclinical research.

5 Mots-clefs : Charcot-Marie-Tooth disease, *In vitro* Models, Neuromuscular Junction, hiPSCs, Microfluidic Device

Modèles 3D pour le traitement et la médecine personnalisée du cancer colorectal

Liste des auteurs : Charlotte JEMFER, Tarek SAYDE, Céline HERVIEUX, Bruno ALIES, Philippe BARTHELEMY, Muriel MATHONNET, Serge BATTU

Laboratoire de recherche de rattachement : CAPTuR UMR 1308

Courriel de l'auteur principal: Charlotte.jemfer@unilim.fr

Résumé:

En 2020, le cancer colorectal (CCR) est le premier cancer digestif et la deuxième cause de décès par cancer. Le traitement du CCR est basé sur l'excision curative et l'ajout d'une chimiothérapie pour les stades avancés (> stade 2). Cependant, une grande partie des traitements de chimiothérapie systémique ne sont pas adaptés aux cellules cancéreuses des patients et peut entraîner une récurrence liée à la présence de cellules résiduelles ayant des capacités de quiescence et de prolifération. Ces caractéristiques correspondent aux Tumor Initiating Cells (TICs), responsables de l'échappement thérapeutique et de la mortalité du CCR observée en post-chirurgie.

Notre objectif est d'isoler les TICs des patients et de les cultiver jusqu'à obtenir des sphéroïdes tumoraux dans une matrice d'hydrogel semblable à la matrice extracellulaire (ECM). Cela pour ensuite tester leur sensibilité ou leur résistance à différents traitements de chimiothérapie, dans le but d'attribuer au patient un traitement ciblé pour ces TICs.

Pour cela nous utilisons la SdFFF (Sedimentation Field Flow Fractionation). En effet, cette méthode de tri sans marquage et non invasive a déjà permis de mettre en évidence l'isolement de TICs à partir d'une solution hétérogène de cellules de CCR.

Pour réaliser la mise au point du modèle nous avons choisi de travailler sur les SW480 (stade précoce) et les SW620 (stade avancé). Après avoir réalisé une gamme de plusieurs hydrogels, celui que nous avons retenu est un hydrogel supramoléculaire composé de Bis-Amides possédant une viscoélasticité entre 0.2 et 1 kPa. A partir de ces conditions nous allons préciser l'évolution des TICs en sphéroïdes dans cet hydrogel par immunomarquage. Une fois ces caractérisations réalisées nous passerons à la détermination des IC50 pour plusieurs chimiothérapies.

Dans le but de valider notre modèle de soin personnalisé, les expériences seront réalisées sur des lignées de cultures primaires de patients.

5 Mots-clefs : Cancer colorectal, Spheroids, TICs , Hydrogel synthetic, Chemotherapies

Global epidemiology of LEAD, prevalence and association with risk factors in the 21st century (2000-2021): a systematic review and meta-analysis

Liste des auteurs : [Caroline Adou](#), Julien Magne, Nana Gazere¹ Victor Aboyans

Laboratoire de recherche de rattachement : U1094 Inserm U270 IRD EpiMaCT Épidémiologie des maladies chroniques en zone tropicale, IENT

Courriel de l'auteur principal: caroline.adou@unilim.fr

Résumé :

Objectives: In this meta-analysis of aggregate data on LEAD our objectives were (1) to determine the prevalence of LEAD in the general population worldwide and by region in the 21st century and (2) to identify the risk factors associated with LEAD in the general population and by region in the 21st century.

Background: Lower extremity arterial disease (LEAD) is the third most common cardiovascular disease but its epidemiology is evolving. Variations of smoking habits and metabolic syndrome may affect the prevalence of LEAD in fact, while in the last century men who smoked were most at risk, in the 21st century new profiles, such as diabetics, people living in low- and middle-income countries (LMICs) and women, also appear to be at risk.

Methods: We performed a systematic literature review through PubMed, Cochrane, Scopus, Science Direct and Google Scholar databases, restricted to studies in general population performed between 01/2000 and 09/2021 with LEAD defined by a low ankle brachial index (<0.90 / ≤ 0.90). The Newcastle-Ottawa Scale was used to evaluate the quality of the articles before data extraction. A meta-analysis on the association of LEAD with cardiovascular risk factors was conducted. Due to high heterogeneity, random effect model was applied.

Results: Among 1418 references extracted, 42 articles (129,376 participants) were retained. Overall the prevalence in individuals was estimated at 9.6% (95% of confidence interval [CI]: 7.1-12.1) with higher prevalence in women than in men (10.5%, 95%CI: 7.2-13.7 vs. 8.8%, 95%CI: 6.3-11.3) with an increase in prevalence with age for both genders. The highest prevalence was found in Europe (12.7%, 95%CI: 5.3-20.1) and the lowest in North America (5.6%, 95%CI: 2.5-8.6). Significant associations were found between LEAD and current smoking (OR= 2.0, 95%CI: 1.5-2.6) and past smoking (OR= 1.7, 95%CI: 1.4-2.0) versus never smoking. Significant association was found between the prevalence of LEAD and diabetes (odds-ratio [OR]=2.3, 95%CI: 2.0-2.8) with a higher association in South-Center Asia. Hypertension was significantly associated with LEAD (OR=2.3, 95%CI: 1.9-2.8) and in particular in South America (OR=4.0, 95%CI:0.9-18.0). Finally, obesity and history of dyslipidemia were also significantly associated with LEAD (OR=1.4, 95%CI: 1.2-1.8 and OR=3.3, 95%CI: 1.5-7.1, respectively).

Conclusion: This meta-analysis highlights the high prevalence of LEAD worldwide and highlights differences between regions. It also highlights significant differences between men and women and underscores the increasing importance of the metabolic syndrome as a determinant of LEAD in recent decades, with some variation by gender and region of the world. This supports the usefulness of a meta-analysis on individual data in a study of the epidemiology of LEAD more tailored to these developments.

5 Mots-clefs : lower extremity artery disease, prevalence, risk factors, systematic review, meta-analysis, general population.

Identification et caractérisation de nouveaux variants de structure impliqués dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth
Liste des auteurs : Ioanna Pyromali , Paco Derouault, Angélique Nizou, Corinne Magdelaine, Franck Sturtz, Frederic Favreau, Anne-Sophie Lia
Laboratoire de recherche de rattachement : NeurIT UR20218
Courriel de l'auteur principal: ioanna.pyromali@unilim.fr
Résumé : <u>Objectifs/Contexte</u> : La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est la neuropathie périphérique génétique la plus fréquente, caractérisée par des lésions des nerfs périphériques moteurs et sensoriels. La duplication de <i>PMP22</i> a été la première mutation décrite dans cette maladie, expliquant environ 15% des patients et à ce jour, il y a plus de 90 gènes impliqués. Cependant, la majorité des mutations rapportées chez les patients CMT sont des Variants Nucléotidiques Simples (SNVs) détectés par Séquençage de Nouvelle Génération (NGS) mais les Variants Structuraux (SVs) ont rarement été décrits. L'objectif de notre étude est d'identifier de nouveaux SVs pathogènes impliqués dans la CMT. <u>Méthodes</u> : L'ADN de patients est analysé par NGS ciblé en utilisant un panel de gènes associés à la CMT. Une analyse bioinformatique spécifique des données NGS est alors effectuée par le logiciel CovCopCan créé pour détecter les SVs. Des méthodes de biologie moléculaire sont ensuite réalisées pour valider les résultats issus de l'analyse bioinformatique et pour finaliser la caractérisation des variants détectés. <u>Résultats</u> : Grâce à cette approche, nous avons détecté de nouveaux SVs pathogènes de grande taille (délétions et duplications touchant plusieurs exons) dans les gènes comme <i>KIF5A</i> , <i>AARS</i> , etc. Nous avons également pu détecter de SVs de plus petite taille (délétions touchant un seul exon) dans les gènes <i>SH3TC2</i> et <i>SACS</i> . <u>Conclusions</u> : Ces SVs n'auraient pas été détectés en réalisant une analyse NGS classique, et nous pensons que notre stratégie utilisant CovCopCan pourrait améliorer le diagnostic des patients atteints non seulement de neuropathies, mais également d'autres maladies héréditaires.
5 Mots-clefs : Charcot-Marie-Tooth, Variants de Structure, NGS, CovCopCan

Effets de la métallisation sur l'activité PDT de photosensibilisateurs à base de porphyrine arène-ruthénium

Liste des auteurs : Lucie PAULUS, Manuel GALLARDO-VILLAGRAN, Bruno THERRIEN, David Yannick LEGER et Bertrand LIAGRE

Laboratoire de recherche de rattachement : LABCiS, UR22722

Courriel de l'auteur principal: lucie.paulus@unilim.fr

Résumé:

Actuellement, le cancer de la prostate représente un problème majeur de santé publique ; de nos jours, il est le deuxième cancer le plus fréquent chez les hommes dans le monde avec 1 414 259 cas (source Globocan). Néanmoins, il existe de nombreux traitements couplés à une détection précoce permettant une bonne prise en charge de la maladie. Cependant, de nombreux effets secondaires sont observés. C'est pourquoi de nouvelles thérapies adjuvantes sont utilisées telle que la photothérapie dynamique (PDT). La PDT étant une thérapie focale, celle-ci permet une amélioration de la qualité de vie des patients avec une réduction des effets secondaires. En collaboration avec l'Université de Neuchâtel, nous avons développé et testé des photosensibilisateurs (PS) de 3ème génération vectorisés par des complexes arène-ruthénium.

Parmi les nombreux composés synthétisés, une série de nouveaux complexes nous a permis de mettre en évidence l'influence de la métallisation sur l'activité des PS. Afin de comparer leur efficacité, trois complexes arène-ruthénium couplés à la tétrapyridylporphine, Zn-tétrapyridylporphine et Co-tétrapyridylporphine ont été sélectionnés et testés sur deux lignées cancéreuses prostatiques humaines : PC-3 et DU145.

Nous avons validé l'efficacité (IC50 de l'ordre du nanomolaire) et vérifié l'absence d'effet à l'obscurité de ces composés. La présence du métal, Zn ou Co, respectivement réduit ou même bloque l'effet. Une internalisation des composés a été mise en évidence, ce qui permet de voir leur localisation intracellulaire dans le cytoplasme. De plus, l'étude de marqueurs apoptotiques ainsi que la fragmentation de l'ADN nous ont permis de mettre en évidence le processus apoptotique.

En conclusion, nous pouvons affirmer que les complexes arène-ruthénium-tétrapyridylporphine en absence de métal sont d'excellents candidats pour l'application de la PDT sur le cancer de la prostate.

5 Mots-clefs : Cancer de la prostate, Photothérapie dynamique, Photosensibilisateurs, Arène-ruthénium, Apoptose

Acquisition d'informations sémantiques dans un contexte d'amnésie antérograde sévère des suites d'une ventriculocisternostomie endoscopique : une étude de cas

Liste des auteurs : Clément POLIN, Aurélie LACROIX, Claire BOUTET, Fabien SCHNEIDER, Leslie CARTZ-PIVER, Jean-Pierre CLEMENT, Benjamin CALVET

Laboratoire de recherche de rattachement : Inserm U1094, IRD U270, Univ. Limoges, CHU Limoges, EpiMaCT – Epidemiology of chronic diseases in tropical zone

Courriel de l'auteur principal: clement.polin@ch-esquirol-limoges.fr

Résumé :

Introduction/contexte :

L'acquisition de nouvelles informations peut être maintenue chez certains patients atteints d'amnésie antérograde acquise. Les évaluations antérieures des capacités d'apprentissage résiduelles dans le contexte de l'amnésie ont toujours porté sur les connaissances générales, mais rarement sur des événements uniques, tels que des événements publics (i.e. les attentats du 11 septembre 2001).

Méthode :

Nous rapportons le cas d'un homme de 55 ans qui souffre d'une amnésie antérograde sévère à la suite de lésions étendues du cerveau dans le cadre de complications d'une ventriculocisternostomie endoscopique. Sa connaissance des nouveaux mots de la langue et des événements publics survenus en France et dans le monde avant et après le début de son amnésie a été évaluée et comparée à un groupe témoin. Un examen par neuro-imagerie de son cerveau a également été réalisé.

Résultats :

Concernant sa connaissance des nouveaux mots de la langue apparus après le début de son amnésie, ses performances ne diffèrent pas de celles des sujets témoins. De même qu'en ce qui concerne les événements publics, sa connaissance des événements survenus avant la lésion est équivalente à celle des sujets sains. De façon notable, ses connaissances restent satisfaisantes pour les événements survenus après le début de son amnésie, avec toutefois une baisse de performances observée uniquement pour les événements très récents. L'imagerie par résonance magnétique a révélé une réduction du volume de nombreuses structures, notamment le fornix, les corps mamillaires, les hippocampes, le mésencéphale, le corps calleux, le thalamus et le gyrus cingulaire.

Conclusion :

Il s'agit de la première description d'un patient ayant des connaissances sur des événements uniques survenus après le début d'une amnésie antérograde sévère causée par des lésions cérébrales diffuses. Les mécanismes par lesquels les événements uniques et les connaissances générales peuvent être appris dans un contexte d'amnésie antérograde sont discutés.

5 Mots-clefs : amnésie anterograde; ventriculocisternostomie endoscopique; apprentissage sémantique; évènements publics; étude de cas

Étude de l'acceptabilité d'un dispositif innovant d'aide à la décision au service des professionnels de santé pour le réentraînement à l'effort des personnes malades chroniques (Projet ADEPINA)**Liste des auteurs :** Géovani Agbohessou, Justine Lacroix, Stéphane Mandigout**Laboratoire de recherche de rattachement :** Laboratoire HAVAE**Courriel de l'auteur principal :** kokouvi.agbohessou@etu.unilim.fr**Résumé :**

Actuellement en France, environ 20 millions de personnes sont porteuses d'une maladie chronique. Pour ces personnes il est essentiel, pour leur santé (physique, mentale et sociale), de pratiquer régulièrement une activité physique mais plus précisément de réaliser un réentraînement à l'effort (RE) pour pallier aux déficiences engendrées par la maladie. Cependant, au cours d'une vie, une personne porteuse d'une maladie chronique peut se retrouver, privée d'accès aux soins et donc privée d'une prise en charge par les professionnels du RE (kinésithérapeutes, professionnels d'APA, ergothérapeutes...) pour plusieurs raisons.

Utiliser les nouvelles technologies semble être une solution à étudier afin d'assurer momentanément ou sur une longue durée le réentraînement à l'effort des personnes malades chroniques. Dans ce sens, nous souhaitons développer un dispositif d'aide à la décision au service des professionnels de santé pour le réentraînement à l'effort des personnes malades chroniques (ADEPINA). Il permettra de proposer un programme de RE adapté et personnalisé à partir d'évaluations réalisées (physiques et psycho-sociales).

Ce dispositif sera constitué d'une plateforme web pour que les professionnels choisissent les exercices et fasse le suivi des patients. Les patients auront à leur disposition une tablette tactile, comprenant différentes fonctionnalités telles que visionner des vidéos, suivre son état de forme ou encore réaliser des tests ; et enfin le dispositif comporte un capteur porté permettant d'enregistrer les séances mais aussi de réaliser les évaluations des aptitudes physiques de la personne telles que l'équilibre, l'endurance ou encore la force musculaire.

Le projet ADEPINA repose sur deux principaux objectifs opérationnels :

- Le premier étant de concevoir et de développer le dispositif optimisé pour le RE.
- Le second objectif est d'évaluer l'acceptabilité et l'efficacité de l'utilisation de ce dispositif par les professionnels du RE et leurs patients.

5 Mots-clefs : Réentraînement – Maladie chronique – Domicile – Plateforme web – Actimétrie

Éco-extraction de composés bioactifs à partir de marcs de fruits rouges & étude de leur impact sur l'homéostasie intestinale**Liste des auteurs :** Morag Davidson, Naïma Saad, Tan-Sothéa Ouk**Laboratoire de recherche de rattachement :** LABCiS, UR22722**Courriel de l'auteur principal:** morag.davidson@etu.unilim.fr**Résumé:**

Depuis 2010, 100 millions de tonnes de fruits rouges sont produites chaque année dans le monde. Compte tenu de la courte durée de conservation des fruits rouges, environ 80% de la production est transformée en produits alimentaires (confitures, jus, etc.). Approximativement 20% des fruits ne sont pas utilisés. Il s'agit de la peau, des graines et des tiges, appelés marcs et considérés comme des déchets. Environ 16 millions de tonnes de déchets de fruits rouges sont ainsi produites chaque année dans le monde.

Ces marcs, riches en molécules bioactive (molécules qui ont un impact positif sur la santé humaine), sont aujourd'hui peu valorisés. Dans le meilleur des cas, ils sont donnés à du bétail comme supplément alimentaire, mais ils sont en grande majorité soit incinérés, soit utilisés comme épandages, ce qui génère du CO₂.

Le but de cette thèse est de mettre au point une alternative écologique pour la valorisation de marcs de framboise, fraise, mûre et cassis. Deux procédés d'éco-extraction innovants basés sur les principes de la chimie verte ont été développés et optimisés par DSD. Ils combinent à la fois traitement biologique (enzyme) et traitement physique (ultrasons). Plusieurs enzymes et combinaisons enzyme-US ont été testées pour extraire simultanément les composés lipophiles et hydrophiles des marcs. Les extraits obtenus sont des émulsions riches en polyphénols, acides gras insaturés, phytostérols et tocots. Dans le cas de la framboise, 75% de l'huile et 105% des polyphénols (ayant préservé 80% de leur activité) ont été extraits dans de l'eau (comparé à des méthodes d'extractions dites conventionnelles utilisant des solvants organiques toxiques).

La suite de la thèse prévoit des tests d'activité biologiques *in vitro* et *in vivo* pour déterminer, entre autres, l'activité prébiotique et probiotique des extraits obtenus.

5 Mots-clefs : marcs de fruits rouges, extraction assistée aux ultrasons et enzyme, optimisation par DSD, extraction simultanée de composés lipophiles et hydrophiles, activité prébiotique et probiotique

Projet MACECO : impact du niveau de coactivation musculaire sur le cout énergétique à la marche pour les individus avec séquelles AVC**Liste des auteurs :** [Doumenc Clément](#), Dr Compagnat Maxence, Pr Daviet Jean-Christophe**Laboratoire de recherche de rattachement :** Laboratoire HAVAE**Courriel de l'auteur principal :** clement.doumenc@etu.unilim.fr**Résumé :**

Près de 60% des personnes victimes d'un AVC sont soit incapables de marcher, soit limitées dans leur capacité de se déplacer dans leur environnement immédiat. Afin de faciliter la récupération de la fonction de marche et de limiter le développement de compensations délétères, la mise en place d'une orthèse pied-cheville et des injections de toxine botulique sont utilisés. Cependant, l'efficacité sur la marche et les modalités d'actions de ces deux interventions ne sont pas toujours claires, pouvant être très inégale d'un patient à un autre, rendant ainsi la décision thérapeutique difficile.

Le projet vise à évaluer comment la mise en place d'une orthèse pied-cheville et/ou des injections en toxine botulique modifient les stratégies sensorimotrices mises en œuvre par les personnes post-AVC et comment celles-ci affectent le cout énergétique à la marche. Le principal objectif est de déterminer l'impact de ces interventions sur l'activité musculaire et de la coactivation des membres inférieurs.

Pour cela l'étude est un suivi longitudinal de 6 mois du patient après intervention. Une analyse de la marche instrumentée est effectuée tout le long du suivi avec, une mesure des paramètres spatio-temporels de la marche, de l'activité musculaire et de l'activité de la cinématique des articulation, associé à une mesure du cout énergétique à la marche.

Les paramètres quantifiés, notamment musculaire et de coactivation, seront mis en relation avec les changements de cout énergétique, ce qui nous permettra d'identifier des profils répondeurs et non répondeurs à ces deux interventions.

Sur le long terme, l'étude permettra donc de déterminer des moyens pour guider le praticien dans l'évaluation et dans la sélection des interventions pour réduire le cout énergétique de la marche et ainsi améliorer l'activité et la participation sociale du patient.

5 Mots-clefs : Post-AVC ; EMG ; coactivation ; cout énergétique ; marche

Epidémiologie One-Health et dynamique de la résistance aux antibiotiques chez *Acinetobacter spp.*

Liste des auteurs : [Guenin Anne-Laure](#) ; Da Re Sandra et Couve-Deacon Elodie

Laboratoire de recherche de rattachement : UMR 1092 - RESINFIT

Courriel de l'auteur principal: anne-laure.guenin@unilim.fr

Résumé :

Le genre *Acinetobacter* regroupe des bacilles à Gram négatif, dont *Acinetobacter baumannii* (Ab), un pathogène multi-résistant (Ayobami et al., 2019) qui peut être responsable d'infections chez l'homme et l'animal, et qui a aussi été isolé de sources environnementales (Wilharm et al., 2017). C'est une bactérie naturellement compétente qui possède un génome plastique lui permettant d'acquérir ou de perdre des éléments génétiques dont les intégrons. Ces derniers permettent aux bactéries d'acquérir et disséminer des gènes de résistance antibiotiques, notamment suite l'activation de la réponse SOS aux dommages de l'ADN. Chez Ab, cette réponse aux dommages de l'ADN serait régulée par les protéines UmuDAb et DdrR.

Ab est parfois considérée comme une bactérie environnementale mais sa niche écologique est en réalité peu connue. Afin d'établir l'épidémiologie des souches d'*Acinetobacter* et identifier leurs réservoirs, nous réaliserons des prélèvements de différents environnements (chez les patients, les animaux et dans l'environnement (sol, eaux)). Les souches d'*Acinetobacter* isolées seront mises en collection et seront caractérisées en termes de résistances antibiotiques, compétence... Parallèlement, nous étudierons le rôle de UmuDAb et DdrR dans la régulation des intégrons chez Ab.

Nous avons à ce jour 53 souches d'*Acinetobacter* d'origine clinique (43 Ab et 10 *Acinetobacter non-baumannii*). Parmi elles, 3% contiennent un intégron de classe 1 et 6% sont compétentes. Toutes ces souches sont naturellement multirésistantes mais aucune n'est résistante aux carbapénèmes. Nous utilisons les propriétés de compétence naturelle d'Ab pour créer des mutants de délétion *umuDAb* et *ddrR* (Godeux et al., 2020) chez une souche d'Ab clinique.

L'approche One Health (homme, animal, environnement) mise en place permettra de mieux comprendre les dynamiques de dissémination d'*Acinetobacter*, d'identifier leurs réservoirs et déterminer s'il existe un lien entre souches cliniques, environnementales et animales.

Ayobami et al. The incidence and prevalence of hospital-acquired (carbapenem-resistant) *Acinetobacter baumannii* in Europe, Eastern Mediterranean and Africa: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect* 2019;8:1747–59.

Wilharm et al. Relatedness of wildlife and livestock avian isolates of the nosocomial pathogen *Acinetobacter baumannii* to lineages spread in hospitals worldwide. *Environ Microbiol* 2017;19:4349–64.

Godeux et al. Scarless Removal of Large Resistance Island AbaR Results in Antibiotic Susceptibility and Increased Natural Transformability in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64:e00951-20.

5 Mots-clefs : *Acinetobacter* ; One-Health/une seule santé ; Résistances aux antibiotiques ; intégron ; écologie microbienne

Etude de la consommation de dioxygène instantanée chez les patients post-AVC lors des activités variées de déplacement en comparaison avec des sujets sains**Liste des auteurs :** Amine Guediri, Maxence Compagnat, Stéphane Mandigout**Laboratoire de recherche de rattachement :** HAVAE**Courriel de l'auteur principal :** amine.guediri@etu.unilim.fr**Résumé :**

Contexte : L'accident vasculaire cérébral est un enjeu de santé publique majeur. Nous recommandons aux patients post-AVC de pratiquer une activité physique. Néanmoins, ces recommandations ne sont pas largement respectées en raison de l'intensité des exercices. La consommation d'oxygène est un paramètre permettant d'évaluer l'intensité de l'activité physique. En ce sens, nous voulons mesurer la consommation d'oxygène lors de diverses tâches de marche chez les patients post-AVC et les comparer aux sujets sains.

Méthode : Il s'agit d'une étude monocentrique, transversale et comparative au service MPR de CHU de Limoges. Nous comptons recruter deux groupes (groupe AVC et groupe contrôle) de 30 participants. Le critère d'inclusion pour le groupe AVC est d'être capable de monter les escaliers ($Fac \geq 6$). Les sujets sains seront appariés aux sujets AVC en termes d'âge, sexe et IMC. Les tâches de marche seront faites en deux séances. Une séance à l'intérieur où le patient marchera sur un sol plat durant 6 minutes, montera et descendra les escaliers. Lors de la deuxième séance, le patient effectuera 3 tâches de marche (marcher et descendre une côte, marche sur terrain irrégulier). Le patient sera équipé d'un analyseur des échanges gazeux, un cardio-fréquence mètre et un traqueur d'activités.

Résultats attendus : A l'issue de ce travail nous espérons pouvoir disposer des données valides de consommation d' O_2 des individus post-AVC lors de déplacements variés ainsi que d'autres paramètres que le VO_2 pour estimer l'intensité de l'effort pour les activités de marche.

5 Mots-clefs : AVC, activité physique, consommation d'oxygène

Caractérisation de la dissémination de la RAM dans les Caraïbes par une approche One-Health

Liste des auteurs : Mélanie PIMENTA^a, Degrâce BATANTOU^b, Margaux GASCHET^a, Stéphanie GUYOMARD^b, Marie-Cécile PLOY^a, Sébastien BREUREC^{b,c}, Christophe DAGOT^a et les membres du consortium ANR-ACRAS-R

Laboratoire de recherche de rattachement :

^aUniv. Limoges, Inserm, CHU Limoges, RESINFIT, U 1092, F-87000 Limoges, France.

^bTransmission, Réservoir et Diversité des Pathogènes, Institut Pasteur de Guadeloupe, Les Abymes, France

^cUniversité des Antilles, Faculté de Médecine Hyacinthe Bastaraud, Pointe-à-Pitre, France,

^cINSERM, Centre d'Investigation Clinique 1424, Pointe-à-Pitre/Les Abymes, France

Courriel de l'auteur principal : melanie.pimenta@unilim.fr

Résumé :

Depuis des années la résistance aux antimicrobiens (RAM) est reconnue comme un problème de Santé Publique majeur et son épidémiologie est complexe et doit intégrer différents écosystèmes : homme, animaux et environnement, c'est ce qu'on appelle l'approche "One-Health". Dans ce contexte, le projet ACRAS-R a pour but d'étudier la RAM dans les eaux usées et les environnements aquatiques connexes et évaluer le rôle des voyages internationaux et activités touristiques sur la dissémination de la RAM.

Pour se faire, 4 campagnes de prélèvements ont été réalisées en Guadeloupe, 2 d'entre elles ont eu lieu en saison sèche et les 2 autres en saison humide. Pendant ces campagnes des isolats cliniques de patients du CHUG avec une infection à *E.coli* ont été récupérés, des prélèvements d'eau ont été réalisés en sortie de cet hôpital et dans 3 stations d'épuration. Des fèces d'animaux ainsi que le contenu de toilettes d'avions ont également été collectés. Sur ces différents échantillons une sélection de *E.coli* sensibles aux C3G et producteurs de BLSE a été effectuée pour analyse génomique/plasmidique ainsi qu'une extraction d'ADN pour l'analyse du microbiome et du resistome. L'exposome, facteurs auxquels sont exposées les bactéries, est aussi analysé.

Suite à la sélection de *E.coli*, les résultats préliminaires montrent une prévalence de 7% de *E.coli* BLSE dans les échantillons cliniques contre 32% dans les échantillons environnementaux. Nous montrerons également les variations des résistomes dans les différents sites, révélant une grande diversité de gènes de résistance aux antibiotiques, métaux lourds et éléments génétiques mobiles, avec une plus grande abondance relative dans les eaux hospitalières. Les phyla les plus abondant dans les eaux usées, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* et *Actinobacteria*, ainsi que la présence de résidus antibiotiques et biocides illustrent l'impact anthropique. Les analyses sont toujours en cours et les résultats générés serviront au développement d'un modèle mathématique permettant de prédire la résistance.

5 Mots-clefs : Antibiorésistance, One-Health, Voies de transmission, Eaux usées, Guadeloupe

New Photosensitizers Encapsulated within Arene-Ruthenium Complexes Active in Photodynamic Therapy: Intracellular Signaling and Evaluation in Colorectal Cancer Models

Liste des auteurs : Suzan GHADDAR, Aline PINON, Manuel GALLARDO-VILLAGRAN, Mona DIAB-ASSAF, Bruno THERRIEN, Bertrand LIAGRE.

Laboratoire de recherche de rattachement : LABCiS UR 22722

Courriel de l'auteur principal : Suzan.ghaddar@etu.unilim.fr

Résumé :

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer and its incidence is high and steadily increasing worldwide. Despite considerable advances in the treatment of CRC, the side effects and resistance to currently used therapies remain very frequent. Eventually, medical research tends to develop methods of focal therapy involved in CRC treatment. Photodynamic therapy (PDT) is a treatment modality being clinically used for the treatment of different types of cancers. It relies on the use of photosensitive molecules called photosensitizers (PS) which are photoactivated after accumulation in cancer cells to induce the production of reactive oxygen species causing cancer cell death. Among the metal-based drugs commonly used in cancer therapy, ruthenium (Ru) has several favorable properties suitable for anti-cancer drug design. Certain ruthenium complexes reduce tumor growth by mechanisms involving interaction with DNA and RNA and by involving non-genomic targets such as transferrin, which allows them to be selectively transported into cancer cells. One modality of combination treatment could be to combine an organometallic agent as a chemotherapeutic agent with a photosensitizing agent that would allow laser destruction of the tumor by PDT. Hence, the phototoxic effect of porphyrin PS and the cytotoxic properties of Ru complexes are combined and studied on CRC models. *In vitro* studies are performed using two different arene ruthenium complexes, encapsulating porphyrin PS, on human HCT116 and HT-29 colorectal cancer cell lines such as determining their anti-proliferative effect using MTT, evaluation of ROS production, apoptosis, cell cycle progression, and molecular localization using flow cytometry as well as protein expression using western blot and cellular co-localization by confocal microscopy. Preliminary results indicated that our two complexes exert significant photocytotoxicity after photoactivation on the studied colorectal cancer cell lines, allowing them to be considered as promising anti-cancer agents.

5 Mots-clefs: Colorectal cancer, photodynamic therapy, photosensitizers, ruthenium, reactive oxygen species.

Le bois de douglas décrypté grâce à lamicroscopie multimodale
Liste des auteurs : Idelette PLAZANET, Lucile ARROUY, Damien BOILDIEU, Erwan CAPTAINE, Christelle GADY, David HELBERT, Eric CHAMPION, Amandine MAGNAUDEIX, Philippe CARRE, Sabine, LHERNOULD, Vincent RODRIGUEZ, Philippe LEPROUX, <u>Guy COSTA</u>
Laboratoire de recherche de rattachement : LABCiS
Courriel de l'auteur principal: guy.costa@unilim.fr
Résumé : <p>Le travail présenté ici s'inscrit à la fois dans l'amélioration des connaissances du matériau bois avec le développement d'outils référencés sous le terme générique de microscopie optique multimodale (microscopie, fluorescence, IR, Raman, CARS, SHG). Toutes ces techniques de microscopie optique ont été appliquées sur des coupes transversales d'aubier de 25-40 μm d'épaisseur. Si les techniques de microscopie fluorescente sont assez usuelles en biologie, elles montrent des limites techniques, comme la disponibilité des anticorps spécifiques à certains polymères pariétaux. Les techniques de microscopie IR, Raman, CARS, et SHG, forment un corpus de technologie sans marquage susceptible de faire vibrer des liaisons chimiques des polymères pariétaux nous permettant de reconstruire les polymères d'intérêt sans aucune altération biologique de ces derniers. Si les images IR que nous avons obtenues restent difficilement exploitables au regard du niveau de résolution de cette technologie, les images Raman et CARS, avec traitement mathématique des spectres, montrent des résolutions suffisantes (ordre du μm).</p> <p>Nous avons ainsi commencé à identifier certains polymères en combinant les données obtenues par microscopie vibrationnelle et fluorescente. Enfin, les techniques de microscopie de seconde harmonique, nous permettent de visualiser l'organisation structurale de la cellulose au sein de la paroi.</p>
5 Mots-clefs : Sapin Douglas, polymères, localisation, organisation structurale

Identification spécifique des cellules souches cancéreuses dans les cancers bronchiques non à petites cellules

Liste des auteurs : Boutaina Chandouri-Faize, Thomas Naves, Stephanie Durand, Julie Pannequin, Nicolas Girard, Vincent Carré, Fabrice Lalloué

Laboratoire de recherche de rattachement : Inserm – CapTuR UMR 1308

Courriel de l'auteur principal : Boutaina.faize@unilim.fr

Résumé :

Ce projet porte sur la détection spécifique et précoce des cellules responsables de l'agressivité du Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC), les Cellules Souches Cancéreuses (CSCs), à l'aide d'une nouvelle approche diagnostique et pronostique. Cette dernière est basée sur l'identification de motifs de glycosylation spécifiquement exprimés de manière aberrante à la surface des CSCs. Le procédé d'identification de ces motifs glycosylés spécifiques et des lectines permettant leur reconnaissance, ainsi que leur application médicale dans le cancer bronchique a fait l'objet de brevets déposés par Carcidiag Biotechnologies. Les principales avancées de ces travaux portent sur des études *in vitro* avec différents tris cellulaires par voie magnétique (MACS) et activés par la fluorescence (FACS) qui ont permis de démontrer que la fraction triée à l'aide du mélange de lectines est enrichie en CSCs. Ces résultats apportent une première preuve de concept de l'intérêt diagnostique de ce mélange. Après les différents tris, des expériences de clonogénicité, résistance au traitement, Western Blot et RTqPCR ont été menées ce qui a permis de vérifier la spécificité du mélange dans la reconnaissance des CSCs par comparaison aux marqueurs déjà présents sur le marché. Une validation de ces biomarqueurs, *in vivo* par tumorigénicité a été réalisé en collaboration avec Julie Pannequin de l'institut de Génomique Fonctionnelle (IGF-CNRS de Montpellier). Les études rétrospectives portant sur une cohorte de 235 patients principalement inclus au sein des hospices civils de Lyon (collaboration avec le Pr. N. Girard) a permis d'établir des corrélations entre les CSCs détectées à l'aide du mélange de lectines et le pronostic de survie des patients. De même, d'autres corrélations entre les CSCs détectées et les différents paramètres cliniques (notamment de survie globale, récurrence du cancer, stade etc.) ont été trouvés.

L'ensemble de ce travail de thèse repose sur une problématique innovante et d'intérêt majeur dans l'aide au diagnostic et à l'amélioration du pronostic des patients atteints de CBNPC.

5 Mots-clefs : Cellules souches, cancer, cancers bronchiques non à petites cellules, Glycosylation, Pronostic

MemCross : un outil pour prédire la perméation passive

Liste des auteurs : Mehdi Benmameri, Benjamin Chantemargue, Antoine Humeau, Patrick Trouillas, [Gabin Fabre](#)

Laboratoire de recherche de rattachement : Pharmacology & Transplantation

Courriel de l'auteur principal: gabin.fabre@unilim.fr

Résumé :

La plupart des xénobiotiques (*par ex.*, médicaments, excipients, nutriments) doivent traverser de nombreuses membranes biologiques afin d'atteindre leurs sites d'action. Une traversée de membrane peut se produire soit par l'action d'une protéine membranaire (tels que les transporteurs ABC, SLC), soit par perméation passive. Le deuxième type de processus peut être quantifié par des coefficients de perméabilité. Mais la prédiction de ces coefficients est complexe, alors qu'ils sont précieux pour les industries pharmaceutique, agro-alimentaire et cosmétique, puisque la faisabilité de ce processus conditionne la pharmacocinétique des xénobiotiques (ADME). Les mesures expérimentales de ces coefficients sont encore difficiles et coûteuses pour cribler de larges chimiothèques.

Alternativement, les méthodes *in silico* permettent de s'affranchir de certaines contraintes, mais leur précision ou le temps de calcul nécessaire limitent leur applicabilité. Ces dernières années, nous avons développé la **méthodologie MemCross**, basée sur la méthode *in silico* AWH (Accelerated Weigh Histogram) et la diffusion fractionnelle. Grâce à cette méthodologie, nous avons calculé des coefficients de perméabilité de plusieurs centaines de molécules et nous avons confronté ces prédictions aux résultats expérimentaux. MemCross a prouvé sa capacité à suivre les mêmes évolutions que les valeurs expérimentales (prédictions relatives des données), et ce dans un temps réduit en comparaison des méthodes théoriques conventionnelles.

5 Mots-clefs : membrane, perméation passive, simulation, dynamique moléculaire, pharmacologie

Valeurs normales de la fonction sudomotrice mesurées par la conductance électrochimique cutanée dans la population africaine

Liste des auteurs : Banfantini Pikabe Lare, MSc, Jérémy Jost, Pharm D, PhD, Kossivi Apetse, MD, Laurence Salle, MD, Pierre Marie Preux, MD, PhD, Agnon Balogou, MD, PhD, Julien Magne, PhD

Laboratoire de recherche de rattachement : EpiMaCT

Courriel de l'auteur principal : ferdinandlare@yahoo.fr

Résumé :

Contexte : Le dysfonctionnement des petites fibres nerveuses reste un problème majeur de santé publique. Les sujets suspectés d'avoir une atteinte des petites fibres nerveuses doivent subir des tests fiables pour confirmer le diagnostic. Le test de la fonction sudomotrice est une exploration non invasive fiable pour détecter les neuropathies périphériques. Néanmoins, les valeurs normales de référence dérivées du Sudoscan ne sont pas connues dans la population africaine. L'objectif de cette étude est donc de décrire les valeurs normales de la Conductance Electrochimique Cutanée (CEC) mesurée par le Sudoscan chez des sujets africains sains.

Méthodes : Entre le 1er décembre 2021 et le 31 mai 2022, 475 sujets sains (âge médian : 42[31-53] ans, 46% d'hommes) ont eu une mesure de CEC, à l'aide du Sudoscan au niveau des mains et des pieds. Les investigateurs ont proposé l'examen et reçu le consentement des participants, les données démographiques, anthropométriques, biologiques et cliniques ont été obtenues avant le test.

Résultats : Les CEC étaient statistiquement plus élevées chez les hommes que chez les femmes (CEC main droite (μ S) :70[60-78] vs.63[53-72], CEC main gauche (μ S):72[61-80] vs.68[57-75], CEC pied droit :77[82-99]vs.72[64-79], pied gauche CEC:76[68-82]vs.72[62-78] respectivement). Les CEC étaient inversement corrélées avec l'âge (CEC main droite : $r=-0,12$, $p=0,006$; ESC main gauche : $r=-0,11$, $p=0,01$; CEC pied droit : $r=-0,37$, $p<0,0001$; CEC pied gauche : $r=-0,38$, $p<0,0001$). A noter que les CEC des pieds étaient inversement corrélées avec l'indice de masse corporelle (pied droit $r=-0,22$, $p<0,0001$; pied gauche $r=-0,21$, $p<0,0001$).

Conclusion : Cette étude rapporte des valeurs de référence normales pour les CEC en fonction de l'âge et du sexe dans la population africaine saine. La diminution progressive de la CEC avec le vieillissement est confirmée par nos données. La valeur des CEC semble plus faible dans la population africaine que dans les autres ethnies rapportées.

5 Mots-clefs :

Test de la fonction sudomotrice, Sudoscan, conductance électrochimique cutanée, valeur normale

Investigation of the role of neurovascular interplay in the pathophysiology of rosacea**Liste des auteurs :** Sarah HASSAN, Alexis DESMOULIÈRE¹, Amandine ROVINI**Laboratoire de recherche de rattachement :** Neuropathies périphériques et innovations thérapeutiques, NeurIT UR 20218, Université de Limoges, France**Courriel de l'auteur principal :** sarah.hassan@unilim.fr**Résumé :**

Background. Rosacea is a chronic inflammatory skin disease characterized by photosensitivity, abnormal dermal vascular behaviour, inflammation, and enhanced expression of the antimicrobial peptide LL-37 (cathelicidin). Key endogenous factors - blood vessels, lymphatic vessels, fibroblasts and cells of the immune system - have been identified. Rosacea patients exhibit a higher sensitivity to banal stimuli which indicates the involvement of the sensory and/or autonomic nervous system in the pathogenesis of the disease. The underlying mechanisms of onset and maintenance and the connection between the cells involved, are not yet understood notably due to a lack of a pertinent model. The purpose of this work is to develop a human model able to mimic *in vitro* the cellular interactions between sensory neurons, keratinocytes, skin endothelial cells and fibroblasts, in normal and rosacea contexts.

Material & Methods. Human dermal microvascular endothelial cells (HDMECs), keratinocytes and fibroblasts (FHN) were isolated from human surgical waste with regulatory approval. Human induced pluripotent stem cells (Phenocell) were differentiated into sensory neurons and Schwann cells according to established protocols.

Results. Sensory neurons expressed expected neuronal markers (i.e. NF 200, β 3-tubulin, TRPV1 and TrkA), exhibited spontaneous firing and released Substance P. Schwann cells expressed S100, GFAP and GAP43. HDMECs and FHN expressed CD31 and CD90, respectively, and their co-culture allowed the elaboration of a pseudo vascular network. Sensory neuron and keratinocyte-conditioned media applied on HDMECs/FHN co-cultures, modify the morphological organization of the pseudo vascular organization. A rosacea mimicking cocktail is under investigation containing tumor necrosis factor- α , calcitriol and chitin able to increase LL-37 secretion by keratinocytes.

Conclusions. Initial data present the effect of sensory neuron and keratinocytes conditioned media on endothelial and fibroblast co-cultures. We expect that our vascular and neural networks models could promote a better understanding of their interactions in rosacea pathophysiology.

5 Mots-clefs : Rosacea, Cathelicidin, Pathophysiology, Conditioned media, cell models.

Mécanismes d'échappement immunitaire et Maladie de Waldenström : de l'identification aux perspectives thérapeutiques

Liste des auteurs : [Quentin Lemasson](#) ; Jean Feuillard ; Christelle Vincent-Fabert.

Laboratoire de recherche de rattachement : UMR CNRS 7276 INSERM 1262 CRIBL

Courriel de l'auteur principal: quentin.lemasson@unilim.fr

Résumé :

La Maladie de Waldenström (MW) est un type particulier de lymphome B affectant 1/260 000 personne chaque année.

Plusieurs avancées ont permis de mieux caractériser cette maladie, avec notamment la découverte d'une mutation présente dans 95% des cas de MW : la mutation L265P de la protéine MYD88.

Malgré une meilleure connaissance de cette maladie, son mode de développement est encore mal connu. De plus, il n'existe pas de thérapie curative pour la MW, dont l'espérance de survie est de 6 ans après le début du traitement.

Pour mieux comprendre le développement de la MW et proposer de nouvelles thérapies, ce projet se base sur l'étude du microenvironnement tumoral et des mécanismes d'échappement immunitaire, à l'aide d'un modèle murin transgénique *Myd^{L265P}-Cd19^{cre}* développé par notre équipe et qui mime plusieurs caractéristiques de la MW.

Un immuno-phénotypage du microenvironnement tumoral chez nos animaux a été réalisé par cytométrie en flux. Par cette méthode, nous avons pu mettre en évidence plusieurs choses :

- Les lymphocytes B tumoraux présentent un phénotype suractivé et immunosuppresseur.
- Les lymphocytes T CD4 et CD8 présentent un phénotype épuisé synonyme d'une inactivation de la réponse anti-tumorale.
- Les lymphocytes T régulateurs et les macrophages sont dérégulés et participent au développement tumoral plutôt que de le ralentir.

D'autre part, nos résultats montrent que la restauration de l'épuisement des lymphocytes T serait un facteur de réponse à l'Ibrutinib®, thérapie parmi les plus employées pour le traitement de la MW.

En conclusion, la dérégulation du microenvironnement tumoral associée à la mise en place de mécanismes d'échappement par la tumeur concourent au développement de la MW. Nous suggérons que la restauration de l'épuisement des lymphocytes T est synonyme de réponse à l'Ibrutinib®, ainsi nous souhaiterions tester une combinaison thérapeutique qui allierait un restaurateur de l'activité anti-tumorale (anti-PD-1/TIM-3) avec l'Ibrutinib®.

5 Mots-clefs : Maladie de Waldenström ; Microenvironnement ; Immunosuppression ; Ibrutinib.

Pharmacomodulation et vectorisation de chalcones à visée anti-cancéreuse

Liste des auteurs : Christelle POUGET, Benjamin RIOUX, François-Xavier TOUBLET, Aurélie LAURENT, Aurélie LEVEQUE, Frédérique MARTIN, Aline PINON, Yves CHAMPAVIER, Catherine FAGNERE, Vincent SOL, Bertrand LIAGRE

Laboratoire de recherche de rattachement : LABCiS UR 22722

Courriel de l'auteur principal : christelle.pouget@unilim.fr

Résumé :

Les flavonoïdes sont des composés naturels largement répandus dans le règne végétal et présents dans notre alimentation. Ils sont doués de nombreuses propriétés biologiques telles que des activités antioxydante, anti-infectieuse, anti-inflammatoire et anti-cancéreuse. Ils regroupent plusieurs classes dont les chalcones notamment, qui sont à l'origine biosynthétique des autres flavonoïdes.

Nos travaux de recherche portent sur la conception de nouvelles molécules anti-cancéreuses, avec une structure de base chalcone. Dans un premier temps, des essais de pharmacomodulation *via* l'introduction de divers substituants sur les deux noyaux aromatiques sont menés afin d'identifier des composés (« hits ») plus actifs sur la prolifération de lignées cellulaires cancéreuses (cellules prostatiques et colo-rectales). Les mécanismes d'action de ces hits sont également étudiés : induction de l'apoptose, cycle cellulaire, voies de signalisation de survie cellulaire.

Par la suite, l'objectif est de vectoriser ces molécules, en vue d'améliorer leur hydrosolubilité et leur biodisponibilité mais surtout afin d'augmenter leur sélectivité pour les cellules cancéreuses et donc de limiter leurs effets indésirables. Cette vectorisation implique :

- soit un ciblage actif *via* le couplage des chalcones à des motifs polyaminés ; en effet, les polyamines sont indispensables à la division des cellules et ont donc un métabolisme amplifié dans les cellules cancéreuses. Ce principe a été mis à profit pour que les cellules cancéreuses reconnaissent des polyamines couplées à l'actif comme des polyamines naturelles.
- soit un ciblage passif selon le principe de l'effet EPR (Enhanced Permeability and Retention effect), en concevant des nano-médicaments. Cet effet correspond à un phénomène de perméabilité accrue au niveau de l'endothélium vasculaire de la zone tumorale, à cause de la réaction inflammatoire associée. Ces nano-médicaments sont constitués par l'assemblage de nanocristaux de cellulose avec des cyclodextrines dans lesquelles sont encapsulés les composés anticancéreux synthétisés.

5 Mots-clefs : synthèse – pharmacomodulation – vectorisation – chalcones – cancer

Predicting noncovalent interactions between antioxidants in biological membranes through molecular dynamics**Liste des auteurs :** [Marving Martin](#), Benjamin Chantemargue, Maxime Jouaud, Patrick Trouillas**Laboratoire de recherche de rattachement :** INSERM 1248 P&T (Pharmacology and Transplantation)**Courriel de l'auteur principal :** marving.martin@unilim.fr**Résumé :**

Context. There have been many evidences about non-covalent interactions between polyphenols, especially in water, where noncovalent association between anthocyanins and other polyphenols is called copigmentation. This association is mainly driven by π - π stacking interactions and it participates in the stabilization of the anthocyanin color in plants and derived beverages like red wine.¹ This noncovalent association has also been described in lipid bilayer membranes in a joint fluorescence quenching and in-silico study.² This phenomenon is key to rationalize synergism between antioxidants, including polyphenols, vitamin E (α -tocopherol) or vitamin C. This effect has gained much interest in food industry as it allows developing efficient antioxidant cocktails, reducing concentration of active agents and subsequently potential toxicity.

Objectives. This study aims at benchmarking the performance of Molecular Dynamics (MD) simulation to infer the formation of such noncovalent complexes with two prototypical antioxidants (quercetin and vitamin E), in a pure 1,2-dipalmitoylphosphatidylcholine (DOPC) lipid bilayer.

Methods. Quercetin and vitamin E association was studied through free MD simulations of μ s-time scale. Experimentally, the quenching of vitamin E fluorescence by quercetin was found to be mainly ruled by a sphere-of-action quenching model and to a lower extent (20%) by the formation of transient π - π stacking complexes. The equation fitting picturing these two quenching processes exhibited a R^2 value of 0.99.

Results. MD simulations revealed very accurate results by reproducing quenching intensity with a mean absolute error of 0.39. Also, the ratio of π - π stacking complex was evaluated at 18%, close to the experimental 20%. The predictive ability of MD simulations at capturing this noncovalent association is at stake and under evaluation with other pairs of π -conjugated antioxidant polyphenols.

1. Fabre, G., et al., Chemical Communications, V. 51, No. 36, 2015, pp. 7713–6.

2. Trouillas, et al., Chemical Reviews, V. 116, No. 9, 2016, pp. 4937–82.

5 Mots-clefs : π - π stacking, molecular dynamics, fluorescence, antioxidant

Evaluation of a Metformin treatment on CRC cell lines and on a patients' cohort exhibiting different stages**Liste des auteurs :** Marie BOUTAUD, Clément AUGER, Zeinab TARHINI, Mireille VERDIER, Niki CHRISTOU**Laboratoire de recherche de rattachement :** CAPTuR UMR 1308, Contrôle de l'Activation cellulaire, Progression Tumorale et Résistance thérapeutique**Courriel de l'auteur principal:** marie.boutaud@unilim.fr**Résumé :**

According to the WHO, colorectal cancer (CRC) is the 3rd most frequently diagnosed cancer in men after lung and prostate cancer, and the second most common after breast cancer for women. Indeed, despite improved diagnostic and screening tools, CRC is still deadly: its incidence has even recently increased in younger people (under 50) in high-income countries, and often recurs, even when diagnosed at early stages.

The epithelial-mesenchymal transition (EMT) is one of the supporting principles for the spread of metastasis. Loss of epithelial markers such as E-cadherin enables EMT and correlates with CRC aggressiveness (1). So, new therapies able to counteract this mechanism are needed. Metformin is an antidiabetic drug used in the treatment of type 2 diabetes. EMT inhibitory effect of metformin has been studied in several tumors, such as gastric cancer; however, its effects on colorectal cancer remains unknown. (2)

The aim of this study is to examine the effects of Metformin on the inhibition of EMT-related genes and on migration and invasion of the colorectal cancer cell line (HCT-116 and SW-620) as well as on a cohort of 23 patients, belonging to different tumors' stages. We focused on E-cadherin and Sortilin expressions, the last one being described in our lab as a poor prognosis marker in CRC (3). In order to study the effect of glucose on metformin-mediated EMT inhibition in vitro, all experiments were performed in two different glucose concentrated media, similar to fasting blood glucose (7.8 mM) and hyperglycemic conditions (17.5 mM). For the ex vivo experiments, the patient cohort consists of stage 1, 2 and 3 patients with CRC or with CRC combined with diabetes-Metformin treatment.

First results seem to show that Metformin has a beneficial effect especially preventing the evolution of early stages of colorectal cancer. Indeed, we were able to observe, on cellular models, a reduced cleavage of E-cadherin (that occurs during EMT) upon Metformin treatment in initial stages, as well as a weak Sortilin expression. In accordance, the migration capacities of cells (scratch test) were also reduced, independently of glucose concentration. Similarly, the effect of Metformin evaluated ex vivo on patients tumors seems to be beneficial in early-stage of CRC. These results need to be confirmed with further experiments.

References :

- (1) Christou N., et al. J Cancer Res Clin Oncol, 2017. DOI: 10.1007/s00432-017-2382-x
- (2) Valaee S., et al. PLOS ONE, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0174486
- (3) Blondy S., et al. J Cell Mol Med 2021. doi: 10.1111/jcmm.15752. Epub 2020

5 Mots-clefs : CRC, Metformin, Cancer, EMT, cohort

Vaccination anti-grippale chez les patients artériopathes : état des lieux et facteurs associés

Liste des auteurs : [Lucie Chastaingt](#), Marie Laure Toba, Carine Boulon-Loubna Dari, Joel Constans, Hela Daoud, Romain Chauvet, Caroline Adou, Julien Magne, Philippe Lacroix

Laboratoire de recherche de rattachement : EpiMaCT

Courriel de l'auteur principal: lucie.chastaingt@unilim.fr

Résumé :Contexte

De nombreuses sociétés savantes recommandent la vaccination antigrippale pour les patients artériopathes. Cependant, la couverture vaccinale dans cette population reste peu étudiée. L'objectif de cette étude est de déterminer l'adhésion à la vaccination dans cette population et les facteurs qui y sont associés.

Méthodes. Tous les patients consultants ou hospitalisés pour une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) dans 2 CHU ont été inclus prospectivement sur une période de 6 mois. Un questionnaire recueillait leurs données socio-démographiques, leurs facteurs de risque et antécédents cardio-vasculaires, leur statut vaccinal, leur perception et leur information sur la vaccination. Une analyse multivariée a été menée sur les facteurs associés à l'adhésion à la vaccination.

Résultats. Nous avons inclus 494 sujets (âge médian 69.5 ans, [63 – 77], 78% d'hommes). Au total, 60,1% sont vaccinés ou souhaitent l'être (groupe 1). Les facteurs associés sont l'âge (1,055 [1,035 – 1,075], $p < 0,0001$), l'anévrisme de l'aorte abdominale (0,390 [0,229 – 0,664], $p 0,001$), la bronchopneumopathie chronique obstructive (0,545 [0,367 – 0,810], $p 0,003$), l'insuffisance rénale chronique (0,630 [0,400 – 0,993], $p 0,046$), et la valvulopathie (2,444 [1,122 – 5,326], $p 0,025$). Seulement 25,3% (26,9% dans le groupe 1 contre 22,8% dans le groupe 2, $p = 0,305$) ont été informés quant à la vaccination antigrippale, généralement par leur médecin traitant. Parmi ceux qui se déclarent opposés à la vaccination, 59,9% se considèrent comme non concernés par les effets secondaires potentiels de la grippe sur leur AOMI, et 37,6% indiquent ne pas prévoir changer d'avis quant à la vaccination quoi qu'il arrive.

Conclusion. Cette étude montre une faible adhésion à la vaccination dans la population touchée par l'AOMI. La vaccination est souvent associée à l'âge et à une information du patient sur les conséquences cardio-vasculaires de l'infection grippale. Il faut envisager de développer l'information des patients artériopathes sur l'infection grippale.

5 Mots-clefs : pathologie cardio-vasculaire, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, grippe, vaccination, épidémiologie

Contribution of UHF-Dielectrophoresis Microfluidic Lab-on-a-Chip to predict Tumor Mutational Burden of tumor cells

Liste des auteurs : Héloïse DAVERAT, Nina BLASCO, Elisa LAMBERT, Sandrine ROBERT, Claire DALMAY, Arnaud POTHIER, Fabrice LALLOUE, Thomas NAVES and Karine DURAND,

Laboratoire de recherche de rattachement : UMR1308 CAPTuR

Courriel de l'auteur principal: heloise.daverat@unilim.fr

Résumé :

Tumor Mutation Burden (TMB) represents the total amount of mutations harbored by cancer cells. TMB also reflects the burden of neo-epitopes, making it an emerging biomarker of Immune Checkpoint Inhibitor (ICI) sensitivity. However, prohibitive costs of molecular analysis reduce chances of patients being eligible for ICI treatment. We previously unveiled subcellular populations of malignant cancer cells by using UHF-Dielectrophoresis Microfluidic to determine electromagnetic signature (EMS). In light of this, since TMB reflects the mutational index of cancer cells, we speculate that EMS could provide information on TMB cancer cell status. The new hypothesis formulated here is that the level of TMB may be correlated with the EMS of cancer cells.

Through retrospective analysis of previously established EMS of cell lines from different types of cancer, we observed a correlation between EMS and TMB values found in databases. To confirm this, we ourselves determined the TMB of these cell lines using a next-generation sequencing (NGS) method designed for tumor profiling by annotating cancer-driving variants and providing a precise evaluation of the TMB.

We have observed a significant correlation between the TMB of cancer model cell lines and their EMS, with the EMS increasing in proportion to the TMB index. To validate this finding, we are currently developing a cellular model that enables us to manipulate TMB levels and accurately monitor the progression of EMS.

In conclusion, our results suggest that EMS is a promising biophysical marker that reflects the TMB status of cancer cells and may be a valuable therapeutic device for immunotherapy deliverance.

5 Mots-clefs : cancer, ICI, TMB, biomarker, EMS

Hypertension chez les patients infectés par le VIH recevant une thérapie antirétrovirale au Burundi

Liste des auteurs : Déo Harimenshi ¹, Théodore Niyongabo², Pierre Marie Preux ¹, Victor Aboyans^{1,3}, Ileana Desormais^{1,4}

Laboratoire de recherche de rattachement :

¹Inserm, U1094, Neuroépidémiologie Tropicale, 87000 Limoges, France - Limoges (France),

²Service De Médecine Interne, Chu de Bujumbura, Bujumbura, Burundi - Bujumbura (Burundi),

³Service De Cardiologie, Chu de Limoges, Limoges, France - Limoges (France), ⁴Service de Chirurgie Vasculaire Et Médecine Vasculaire, Chu de Limoges, Limoges, France - Limoges (France)

Courriel de l'auteur principal: harimenshideo@gmail.com

Résumé :**Objectifs**

L'espérance de vie des sujets vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (HIV) est aujourd'hui comparable à celle de la population générale. De même, les pathologies chroniques deviennent de plus en plus fréquentes. Les adultes infectés par le VIH sous traitement antirétroviral présentent une prévalence d'hypertension plus élevée que les personnes non infectées par le VIH. Des études humaines in vivo décrivant les mécanismes possibles de l'hypertension artérielle (HTA) chez les adultes infectés par le VIH ont démontré que les marqueurs inflammatoires de l'activation immunitaire chronique liées au VIH sont associés à l'hypertension.

Matériels et Méthodes

Une étude transversale a été menée auprès de 1250 sujets, âgés de 20 ans ou plus, infectés par le VIH, dans les centres de traitement au Burundi. Le questionnaire et les mesures anthropométriques de l'enquête STEPWISE de l'Organisation mondiale de la Santé ont été utilisés. La pression artérielle a été mesurée selon les recommandations ESC 2018.

Résultats

La prévalence de l'HTA était de 17,4 % (IC 95 % : 13,2-22,1). Près de 53 % des patients VIH hypertendus n'avaient pas été diagnostiqués auparavant. L'âge moyen était de 42,8±7,4 ans. Dans une analyse univariée, l'âge plus élevé, la durée de l'infection par le VIH, un indice de masse corporelle élevé étaient associés à l'hypertension artérielle. Lors de l'analyse multivariée, les facteurs associés à l'HTA étaient le surpoids (OR : 2,88; IC 95% : 1,46-5,62) et l'obésité (OR : 2,65; IC 95% : 1,27-5,55), une durée plus longue avec l'infection au VIH ≥ 10 ans (OR : 1,04 ; IC 95 % : 1,14-3,20) le diabète (OR: 2,1; IC 95% : 1,37-3.32) et l'âge plus élevé (OR: 1.13; IC 95% : 1,09-1,34).

Conclusion

Les résultats montrent l'influence de l'infection à HIV sur l'HTA. Ces résultats soulignent la nécessité d'intégrer la gestion de l'hypertension dans les soins de routine du VIH pour prévenir les résultats indésirables et améliorer la santé cardiovasculaire des personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral.

5 Mots-clefs : VIH, Hypertension, Burundi

Targeting a novel pathway to treat Chronic Lymphocytic Leukemia**Liste des auteurs :** Léa Ikhlef¹; Marie-Odile Jauberteau^{1,2} and P.F. Gallet¹**Laboratoire de recherche de rattachement :**

1 - UMR INSERM 1308, CAPTuR, Faculty of Medicine, University of Limoges, 2 rue du Dr Marcland, 87025 Limoges cedex, France

2 – University Hospital of Limoges, 2 avenue Martin Luther King 87042 Limoges cedex, France

Courriel de l'auteur principal: lea.ikhlef@unilim.fr**Résumé :****Introduction**

Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) is a malignant lymphoproliferative disease characterized by an accumulation of mature B lymphocytes (CLL-B) in the blood, bone marrow and lymphoid organs, due to their resistance to programmed cell death or apoptosis. Current therapies that target the B-cell receptor (BCR) pathway or the inhibition of anti-apoptotic proteins do not prevent the progressive forms of the disease, have low long-term efficacy and are subject to therapeutic resistance. Deciphering the mechanisms of leukemic cell survival and searching for new specific targets therefore remain major challenges to improve the management of this disease. It was evidenced that NTSR2 (neurotensin receptor 2), through the recruitment of TrkB (tyrosine kinase B), induces survival pathways in leukemic B-cells. We are currently investigating the therapeutic potential of this protein complex as a new target.

Material & methods

HEK293T cells were used as a model to express NTSR2 and TrkB, their interaction was studied using techniques such as site-directed mutagenesis, co-precipitation followed by western blotting, proximity ligation assays and mass spectrometry. A peptide targeting the domain of interaction was then designed, its internalization was evaluated by confocal microscopy, its ability to interact with its target was evaluated by co-immunoprecipitation and its functional properties were characterized using live-cell imaging *in vitro* on the CLL cell line MEC-1 and, *ex vivo*, on B-cells from CLL patients.

Results & discussion

The binding domain of NTSR2 and TrkB was identified. The peptide designed to target it has the ability to bind TrkB and efficiently decreases the interaction of the complex. It is also effectively internalized by CLL-B. It demonstrated a cytotoxic effect both *in vitro* and *ex vivo*.

Conclusion

Altogether, these results underline the therapeutic potential of the NTSR2 / TrkB protein complex as a target in CLL and open new perspectives for the development of targeted therapies.

5 Mots-clefs : Chronic Lymphocytic Leukemia, NTSR2, TrkB, targeted therapy, peptide

Quantification des lipopolysaccharides et des acides gras à chaîne courte pour évaluer la perméabilité intestinale chez les patients transplantés

Liste des auteurs : Jardou Manon¹, Brossier Clarisse¹, Humeau Antoine¹, Pinault Émilie¹, Sauvage François-Ludovic¹, Monchaud Caroline^{1,2}, Marquet Pierre^{1,2}, Lawson Roland¹

Laboratoire de recherche de rattachement :

1. Université de Limoges, INSERM U1248 "Pharmacologie & Transplantation", Limoges, France
2. Département de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance, CHU Limoges, France

Courriel de l'auteur principal: manon.jardou@unilim.fr

Résumé :

Contexte : L'acide mycophénolique (MPA), l'un des immunosuppresseurs les plus utilisés est fréquemment associé à des effets indésirables gastro-intestinaux impliquant des altérations de la barrière intestinale rapportées dans des modèles pré-cliniques. Ces altérations entraînent la translocation d'endotoxines et de métabolites bactériens au niveau systémique. L'objectif de cette étude est d'évaluer la sévérité de la perméabilité intestinale (PI) chez des patients transplantés traités par du MPA.

Méthodes : À partir d'échantillons de plasma de patients transplantés sous MPA depuis 1 an (n=18) et de volontaires sains (n=10), nous avons quantifié par ELISA, la concentration des lipopolysaccharides bactériens (LPS, biomarqueurs validés d'une PI) et par LC-MS/MS, les acides gras à chaîne courte (AGCC, métabolites bactériens). Une méthode par clustering agglomératif a été effectuée à partir des résultats de l'analyse en composantes principales (FactoMineR 2.6 R package). Les résultats sont exprimés en moyenne±SEM et une ANOVA suivie du test T3 de Dunnett a été utilisée pour la comparaison des clusters.

Résultats : Nous avons identifié 4 groupes distincts : cluster A avec la moyenne la plus basse de LPS (n=6; 26±3pg/mL) et d'AGCC (74±5µM), cluster B avec une faible concentration de LPS (n=12; 71±8pg/mL, p=0,0005) mais des niveaux élevés d'AGCC (227±26µM, p=0,0005), cluster C caractérisé par des concentrations moyennement élevées de LPS (n=6; 289±35pg/mL, p=0,02) et d'AGCC (210±15µM, p=0.03) et cluster D avec des concentrations fortement élevées de LPS (n=4; 502±62pg/mL, p=0,003) et d'AGCC (408±48µM, p=0,0007).

Conclusions : Nos résultats suggèrent des degrés distincts de PI : le cluster A correspondant au stade sain, le cluster B au stade précoce de la PI dû à la perméation sélective des AGCC (métabolites bactériens de petite taille), le cluster C à un stade établi et le cluster D à un stade avancé de la PI. D'autres études sont en cours pour valider ces résultats préliminaires.

5 Mots-clefs : perméabilité intestinale, classification, transplantation, acides gras à chaîne courte, biomarqueur précoce

Specific features of human adipose tissue-derived stromal cells and exosomes isolated from the two layers of the subcutaneous adipose tissue

Liste des auteurs : Jérôme LALOZE, Marie LACOSTE, Faris MAROUF, Alexis DESMOULIÈRE, Amandine ROVINI

Laboratoire de recherche de rattachement : Neuropathies périphériques et innovations thérapeutiques, NeurIT UR 20218, Université de Limoges, France

Courriel de l'auteur principal : amandine.rovini@unilim.fr; jerome.laloze@unilim.fr

Résumé :

Background. Human adipose tissue-derived mesenchymal/stromal cells (ASC) are currently tested as cell-based therapies for tissue healing and regeneration. Their secretome is rich in chemokines, cytokines and exosomes that are actively involved in regeneration processes. Adipose tissue (AT) is made of the superficial (sAT) and deep (dAT) layer. The current project aims at defining ASC exosome and secretome functions from the two layers to identify the more suitable source for cell therapy.

Material & Methods. Abdominoplasties were performed according to an approved standardized protocol with patient consent. The two layers were manually separated then enzymatically digested. ASC phenotype was determined by flow cytometry. ASC secretome was explored using proteome arrays. Exosomes were isolated from ASC grown in serum-free medium for 72h by ultracentrifugation cycles and characterization was completed by western blot. Particle size distribution and concentration were measured using NanoSight. The effects of ASC or their exosomes were studied on human-derived sensory neurons using microfluidic chambers and on human endothelial microvascular cells (HDMECs) by analysing tube formation and scratch assays.

Results. ASC secretome analysis showed different patterns (notably a higher expression of serpin E1 in sAT-derived ASC vs. dAT-derived ASC). Different features for exosomes (characterized by Alix, CD81 and HSC70 expression) isolated from the two layers were observed. Preliminary data on sensory neurons showed that exosomes from dAT favored axonal outgrowth. On the contrary, tube formation and endothelial cell migration were more stimulated by ASC secretome and exosomes derived from sAT.

Conclusions. To the best of our knowledge, this is the first study to systematically and comprehensively analyze the human ASC secretome and exosomes from both sAT and dAT. The identification of novel aspects of the physiology of ASC and their secretome is of paramount importance for clinical practice in regenerative medicine.

5 Mots-clefs : Mesenchymal/stromal cell, exosome, fat grafting, regenerative medicine, sensory neurons

Troubles neuropsychologiques et facteurs associés chez les personnes âgées en Guinée

Liste des auteurs : Thierno Mamadou Millimono^{1, 2}, Alioune Camara², David Cherif², Gustave Mabiama³, Pierre- Marie Preux¹, Jean Claude Desport¹, Pierre Jésus^{1,4,5}

Laboratoire de recherche de rattachement :

¹Inserm U1094, IRD U270, Univ. Limoges, CHU Limoges, EpiMaCT - Epidemiology of chronic diseases in tropical zone, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, OmegaHealth, Limoges, France

²Gamal Abdel Nasser University of Conakry, Guinea

³Department of Family and Home Economics, Advanced Teachers Training College for Technical Education (ATTCTE), University of Douala, Cameroon

⁴Resource Centre for Nutrition Nouvelle Aquitaine Region (CERENUT), Isle, France.

⁵Nutrition Unit, University Hospital, Limoges, France

Courriel de l'auteur principal: thiernomil07@gmail.com

Résumé :

Contexte

Les troubles neuropsychologiques chez les personnes âgées représentent une préoccupation majeure de la santé, caractérisée par une détérioration cognitive accompagnant le vieillissement cérébral ou les pathologies neurologiques neurodégénératives ou vasculaires.

Objectifs

L'objectif principal de notre étude était de contribuer à une meilleure compréhension des troubles neuropsychologiques chez les personnes âgées de 60 ans et plus en Guinée.

Méthodes

L'évaluation des troubles neuropsychologiques a été réalisée par la détermination de la symptomatologie dépressive et le Mini Mental State Examination. Pour les analyses statistiques, nous avons utilisé la régression logistique pour identifier les facteurs associés aux troubles neuropsychologiques.

Résultats

Un échantillon de 1698 personnes âgées vivant à domicile a été inclus; La tranche d'âge la plus représentative était celle des 70-115 ans avec une fréquence de 51,8%. Cependant, des troubles neuropsychologiques ont été observés dans 65,8% des cas, dont 37,4% à risque de dépression et 57,3% à risque de développer des troubles cognitifs. Les facteurs indépendamment associés à ces troubles neuropsychologiques étaient principalement l'âge, l'état civil, l'activité, la zone de résidence et le revenu, parmi lesquels les personnes de la tranche d'âge 60-69 ans étaient plus susceptibles de présenter des symptômes dépressifs, les personnes âgées vivant en zone urbaine étaient plus susceptibles de présenter des symptômes dépressifs que celles vivant en zone rurale. Les personnes âgées sans activité étaient susceptibles de développer à la fois des troubles cognitifs et des symptômes dépressifs et les personnes âgées à faible revenu étaient plus susceptibles de présenter des symptômes dépressifs que les personnes âgées à revenu élevé.

Conclusion

Les facteurs indépendamment associés à ces troubles neuropsychologiques étaient principalement l'âge, le statut marital, l'activité, la zone de résidence et le revenu. Il est donc nécessaire d'envisager un plan de dépistage précoce afin de faciliter la prise en charge de ces troubles qui fragilisent la vie de nos aînés.

5 Mots-clefs : Neuropsychologiques, Personnes âgées, Guinée

À la recherche des trajectoires de chutes

Liste des auteurs : Ndiaye Amadou M. D., HAREL M, WANDJI J. G, TOUMI N, GAYOT C, BOYER S, TCHALLA A.

Laboratoire de recherche de rattachement : VieSanté

Courriel de l'auteur principal : amadou_magquette_djio.ndiaye@unilim.fr

Résumé :

Objectifs/Contexte :

On parle de chute si une personne se retrouve involontairement sur le sol ou à un niveau inférieur par rapport à sa position de départ. Pouvant entraîner une invalidité, une fracture et même des traumatismes psychologiques, la prévention des chutes est l'une des priorités de santé publique (*Chapitre1cneg*, s. d.). L'étude est effectuée à partir de données longitudinales. Elles sont recueillies grâce à des visites à domiciles réalisées par l'Unité de Prévention, de Suivi et d'Analyse du Vieillessement (UPSAV) et des appels téléphoniques réalisés par l'Unité de Recherche Clinique et d'Innovation (URCI) sur une cohorte de personnes âgées de 75 ans et plus.

Nous allons tenter d'identifier les trajectoires de chutes au sein :

- Des 167 participants de l'étude
- Des deux groupes de l'étude dont 88 sont du groupe intervention et 79 du groupe contrôle

Méthodes

Les visites de l'UPSAV sont réalisées sur le groupe intervention au début, au 6,12 et 24ème mois de l'étude. Les participants du groupe contrôle n'ont eu que deux visites : au début et au 24ème mois. Le suivi des chutes est réalisé en parallèle par l'URCI dans la même période que les visites de l'UPSAV.

Les modèles utilisés sont :

- La Modélisation de Trajectoires basée sur le groupe (GBTM) (Nagin, 1999)
- La K-moyenne sur des données longitudinales (Genolini & Falissard, 2011)

Résultats

KML était plus efficace que le GBTM. Du fait des résultats obtenus avec KML nous avons essayé de voir les trajectoires dans les deux groupes de l'étude. Nous avons identifié cinq trajectoires de chutes dans chaque groupe et dans la population totale de l'étude.

Conclusions

Les allures des trajectoires du groupe contrôle dans les derniers mois de l'étude nous permettent de voir l'impact de l'intervention de l'UPSAV. Ces résultats vont-ils être plus pertinents avec plus de données ?

Bibliographie

- Chapitre1cneg*. (s. d.). seformeralageriatrie. Consulté 2 février 2023, à l'adresse <https://www.seformeralageriatrie.org/chapitre1cneg>
- Genolini, C., & Falissard, B. (2011). KML : A package to cluster longitudinal data. *Computer methods and programs in biomedicine*, 104(3), e112-e121.
- Nagin, D. S. (1999). Analyzing developmental trajectories: A semiparametric, group-based approach. *Psychological methods*, 4(2), 139.

5 Mots-clefs : Gériatrie, Chute, Personnes âgées, Modélisation mathématique, Données longitudinales

Analysis of the prognostic interest of sortilin-dependent molecular profile in lung cancer

Liste des auteurs : [May Yassine](#) ; Boutiana Chandouri ; Léa Ikhlef ; Fabrice Lalloué and Thomas Naves

Laboratoire de recherche de rattachement : UMR INSERM 1308, CAPTuR, Faculty of Medicine, University of Limoges, 2 rue du Dr Marcland, 87025 Limoges cedex, France.

Courriel de l'auteur principal : May.yassine@unilim.fr

Résumé :**Introduction**

Lung cancer is a leading cause of cancer-related deaths worldwide. The activating mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) have made it an important target for therapeutic intervention. While tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have shown promise in inhibiting EGFR and generating tumor responses, resistance can develop due to EGFR internalization and degradation deregulation. Our previous studies have shown that Sortilin plays a crucial role in limiting EGFR signaling by promoting its internalization and degradation. However, Sortilin expression is compromised in proliferating tumor tissues. Recent observations suggest that Sortilin may counteract EGFR's transcriptional program by interacting with chromatin, which has led to a focus on the transcriptional activity of Sortilin in lung cancer cells.

Material & methods

To investigate the impact of Sortilin overexpression on gene expression, we mimicked the EGFR-mutant in a Sortilin-depleted HEK 293T cell line generated by CRISPR/Cas9 to knock down *SORT1*, the gene encoding Sortilin. In addition, H1975 and H3255 lung cancer cells were genetically engineered using Tet-On technology to induce Sortilin expression under the influence of doxycycline. These models were subjected to RNA-seq analysis. Proliferation assays were then performed on these models using the automated live cell imaging method "IncuCyte" to identify the effect of Sortilin overexpression on proliferation.

Results

While mutant EGFR resulted in greater proliferation, restoration of Sortilin expression reduced its dominance and resulted in reduced proliferation of *SORT1* KOs, H1975, and H3255 Tet-On. In addition, induction of Sortilin expression decreased the size and number of spheroids derived from the H1975 Tet-On cell line. This decrease in proliferation is correlated with a reduction in EGFR, cell cycle and senescence pathways signaling.

Conclusion

These observations corroborate our previous findings that sortilin may play a tumor suppressor role in lung cancer by likely down-regulating certain signaling pathways involved in the cell cycle and senescence. To consolidate these results, a pool of genes in lung cancer patients will be studied and a CUT&RUN analysis will be performed to identify direct genetic targets of Sortilin.

5 Mots-clefs : Sortilin, EGFR, Lung cancer, cell cycle, gene expression

High resolution accurate mass (HRAM) approach for the detection of pesticides in human matrices**Liste des auteurs :** [Zarrouk E](#), Gardère A, Barnes A, El Balkhi S, Saint-Marcoux F**Laboratoire de recherche de rattachement :** Unité INSERM-1248**Courriel de l'auteur principal:** elies.zarrouk@gmail.com**Résumé :**

Background: Despite increasing debates about their potential side effects on human health, data on the risks and impacts associated with pesticides is, at present, scarce and fragmented. Analytical tools allowing the measurement of most pesticides and/or their metabolites to which the population can be exposed are of need. In the present study, we present a LC-HRAM screening suitable for the determination of pesticides in human matrices.

Material and methods: 205 pesticides and metabolites, among which carbamates, dithiocarbamates, neonicotinoids, organochlorines, organophosphates and pyrethroids were considered. A QuEChERS salt extraction was applied, and the chromatographic separation was performed in a Shim-pack Velox Biphenyl, 2.7 μm (100 \times 2.1 mm I.D.) column. For the HRAM acquisition, a Q-TOF (LCMS-9030[®], Shimadzu) was used. Data were acquired combining full scan MS and targeted MSMS approaches. For each molecule the best LOD was determined from a calibration range of 0.05 to 10 ng/mL. The procedure was applied to 62 serum samples and results were compared with those of a classical LC-MS/MS screening method using TQ (LCMS-8060[®], Shimadzu).

Results: About 99% of the compounds exhibited a LOD \leq 5ng/mL. Interestingly, LOD was \leq 0.5ng/mL in 66% of compounds and \leq 0.1ng/mL in 22% of compounds. From the 62 serum samples measured, 79 compounds (pesticides and metabolites) were detected by the LC-TOF approach, corresponding to 22 parent compounds. Only seven additional compounds could be detected at lower LOD using a classical LC-TQ approach.

Discussion-Conclusion: We developed a highly sensitive LC-HRAM screening method allowing detection at low concentrations in human matrices for a large panel of pesticides responsible for environmental and occupational exposure. Some compounds however remain inaccessible to LC and require GC analysis demonstrating the need to combine analytical techniques to gain a better understanding of population exposure to pesticides.

5 Mots-clefs : HRMS, Pesticides, Mass accuracy, environmental toxicology, analytical chemistry



ΩDay 2023

Institut de Recherche ΩHealth

