

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

# Programme $\Omega$ -DAY 2022

Vendredi 2 septembre

---

Institut de Recherche  $\Omega$ -Health



Université  
de Limoges

<http://www.unilim.fr/recherche/laboratoires/omegahealth/>





# Index

---

01

**10h30 - 11h00 | Ouverture  $\Omega$ -Day**

Accueil des participants & distribution des badges

02

**11h05 - 12h05 | Session « Deux parcours d'après thèse »**

Audrey BAYLET | ALLIS-NA

Flavien BESSAGUET | MitoVasc UMR Inserm U1083 CNRS 6015

Université d'Angers

12h05 - 13h30 | Déjeuner

03

**13h30 - 15h45 | Session « Raconte-nous ta thèse »**

Modérateurs : Stecy CHOLLET, Lucie PAULUS & Léa PREVAUD

Session Doctorants | 3 formats de présentation : Dessine ta thèse,

Objet mystère et Communication orale

15h45 - 16h15 | Pause café

04

**16h15 - 18h00 | Session «  $\Omega$ -Health sous tous les angles »**

Modérateurs : Maelenn Guerchet (Chargée de Recherche, EpiMacT) &

Benoit Borel (Maître de Conférences, HAVAE)

Session Chercheurs | Communications orales

05

**18h00 | Remise des prix des meilleures communications doctorantes & Clôture de la journée**

06

Partenaires



07

Résumés des communications

# 01



## ACCUEIL & INTRODUCTION

---

10h30 | Accueil

Distribution des badges  
Installation des kakémonos

11h00 | Introduction

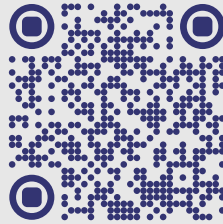
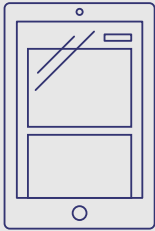
Après plusieurs mois sous les contraintes sanitaires, l'Institut  $\Omega$ -Health est heureux de vous accueillir en présentiel à l'occasion de cette journée d'échanges  $\Omega$ -Day.

# INSTITUT DE RECHERCHE Ω-HEALTH

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



<http://www.unilim.fr/recherche/laboratoires/omegahealth/>

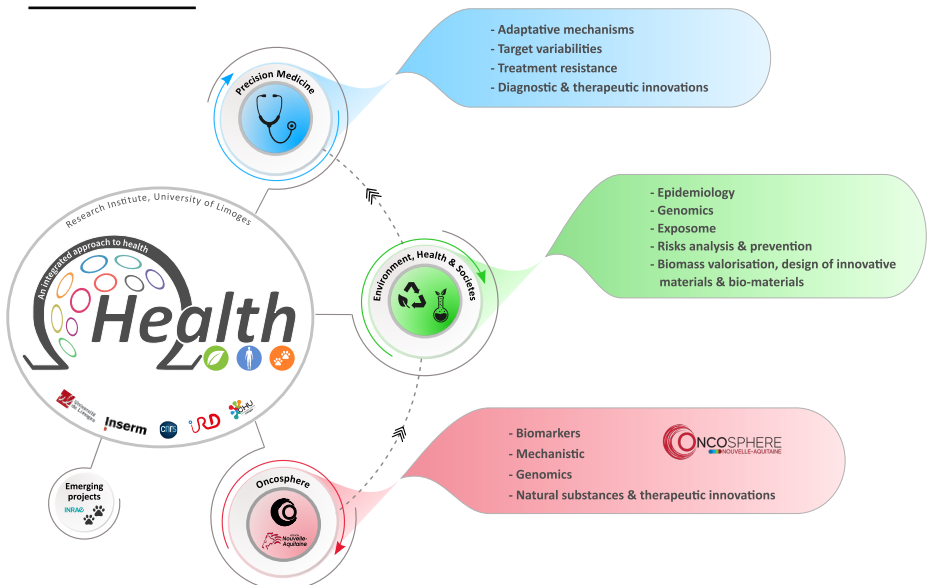


Commission Animation & Communication Ω-Health  
omegaday@unilim.fr

## Introduction

VERONIQUE BLANQUET | DIRECTRICE DE L'INSTITUT DE RECHERCHE Ω-HEALTH

SANDRA DA RE | COMMISSION ANIMATION & COMMUNICATION Ω-HEALTH



# 02



## SESSION

### Deux parcours d'après thèse

---

11h05 - 12h05

- Audrey BAYLET  
Experte Health Tech | ALLIS-NA  
(Alliance Innovation Santé -  
Nouvelle-Aquitaine)

*Mes choix d'après-thèse*

- Flavien BESSAGUET  
MCU | MitoVasc - équipe CarMe  
UMR Inserm U1083 CNRS 6015  
Université d'Angers

*Exemple d'un parcours post-doctoral  
atypique*

“

*Et après la thèse... ?*



Audrey BAYLET | Experte HealthTech  
ALLIS-NA



Flavien BESSAGUET | Maître de Conférence de  
l'Université d'Angers  
MitoVasc - équipe CarMe | UMR Inserm U1083  
CNRS 6015 Université d'Angers

## Découvrons le parcours de deux anciens doctorants de l'Université de Limoges

---

**Audrey Baylet** a effectué une thèse CIFRE co-dirigée par Laurent Delpy dans le laboratoire CRIBL - UMR CNRS 7276 INSERM I262 et Marine Bernard dans l'entreprise corrézienne SILAB.

Elle se consacre pendant 3 ans à l'étude de la dermatite atopique et soutient sa thèse en mars 2021. Elle intègre la société SILAB en tant que Cheffe de Projet Efficacité In Vitro et y restera 1 an avant de rejoindre le pôle de compétences ALLIS-NA en tant qu'Experte HealthTech. A l'occasion de cet  $\Omega$ -Day, Audrey nous présente son parcours et ses choix d'après thèse.

**Flavien Bessagnet** a effectué une thèse sous la direction d'Alexis Desmoulière et de Claire-Elise Demiot dans le laboratoire EA6309 - Maintenance myélinique et neuropathies périphériques.

Il se consacre pendant 3 ans à l'étude des effets des modulateurs du système rénine angiotensine sur des modèles murins de neuropathies sensitives, et soutient sa thèse en novembre 2017. Il effectue ensuite un post-doctorat de 6 mois dans le même laboratoire avant de reprendre ses études de Pharmacie.

Il intègre en septembre 2021 l'Université d'Angers en tant que Maître de Conférence en Physiologie et Pharmacologie.

A l'occasion de cet  $\Omega$ -Day, Flavien nous détaille ce parcours atypique.

12h00 - 13h30 | Déjeuner

Visite libre des kakémonos de l'Institut, des 9 laboratoires, de la plateforme BISCEm et de l'Ecole Doctorale  
Rencontre avec les partenaires

# 03



## SESSION Raconte-nous ta thèse

---

Modérateurs : Stecy Cholet, Lucie Paulus & Léa Prévaud

13h30 - 15h45

Cette session est organisée par les doctorants.

Pour cette édition 2022, les doctorants disposent de 3 formats au choix pour présenter leurs projets de thèse :

- Dessine ta thèse 
- Objet mystère 
- Communication orale 



## Raconte-nous ta thèse

---



**Valentin PICHON** | Développements et optimisations des méthodes d'extraction et d'analyses sur *Humulus lupulus* L. (Houblon) | LABCiS



**Sylvain MEYER** | Séquençage haut débit de souches de *Staphylococcus aureus* d'origine respiratoire isolées dans le service de Réanimation Polyvalente du CHU de Limoges : l'étude SSUPREM | RESINFIT.



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



**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 | HAVAE



**Audrey GAUTHIER** | Antibiogramme rapide par SdFFF | RESINFIT/CAPTUR



**Amandine BERNARD** | Le nétazéptide est neuroprotecteur dans un modèle murin de neuropathie induite par la vincristine | NEURIT



**Clarisse BROSSIER** | Ciblage pharmacologique de la  $\beta$ -glucuronidase du microbiote intestinal dans la prévention de l'entéropathie induite par l'acide mycophénolique | P&T



**Hind MAKHLOUFI** | Agents apoptotiques issus de la flore endolithénique pour la lutte contre les cancers chimio-résistants | LABCiS



**Morgane THOMAS** | A dual effect upon deletion of Special A-T Rich Binding Protein 1 in B cells | CRIBL



**Thibaut GELLE** | Caractérisation du trouble de l'usage de l'alcool : approche bio-psycho-sociale | EpiMaCT



**Charlotte BRUZEAU** | La 3'RR dirige l'organisation nucléaire et l'intégrité génomique du lymphocyte B | CRIBL



**Camille LORET** | CRISPR-Cas9 and iPSCs technologies to create Charcot-Marie-Tooth cellular models | NEURIT



**Boutaina CHANDOURI** | Identification des cellules souches cancéreuses dans le cadre des cancers bronchiques non à petites cellules | CAPTuR



**Veronica CRESPI** | Deciphering the structural defects from SNP variants of ABCB4 transporters in hepatocytes by means of molecular dynamics simulations | P&T



**Caroline GAYOT** | Efficience d'un programme de téléconsultations géronto-préventives visant à réduire les hospitalisations non programmées des personnes âgées vivant en EHPAD : Résultats de l'étude clinique randomisée GERONTACCESS | VieSanté

---

15h45 - 16h15 | Pause café

Visite libre des kakémonos de l'Institut, des 9 laboratoires, de la plateforme BISCEm et de l'Ecole Doctorale  
Rencontre avec les partenaires

# 04



## SESSION

### $\Omega$ -Health sous tous les angles

---

Modérateurs : Maelenn Guerchet (Chargée de Recherche, EpiMacT) & Benoit Borel (Maître de Conférences, HAVAE)

16h15 - 18h00



Session de communications orales  
par les chercheurs

$\Omega$ -Health sous tous les angles

---

**Gaëlle BEGAUD** | La SdFFF comme outil diagnostic | CAPTuR

**Erwan FERRANDON** | La signature endogène des tissus et l'accélération des diagnostics menés par l'intelligence artificielle | INTENSIVE

**Yolanda GONZALES** | Identification of novel antibiotic resistance integron gene cassettes in water samples with different anthropogenic levels | RESINFIT

**Anne-Sophie LIA** | Génétique Moléculaire des Neuropathies Périphériques Héritaires | NEURIT

**Alexis PARENTE** | De l'épidémiologie à la génétique du cancer du sein au Bénin | EpiMaCT

**Anaick PERROCHON** | Conception, développement et évaluation d'un exergame personnalisé sur les capacités cognitivo-motrices de séniors : le projet INCOME | HAVAE

**Catherine RIOU** | Le traitement photodynamique en agriculture vers de nouvelles perspectives ? | LABCiS



# 05



## REMISE DES PRIX & CONCLUSION

---

18h00



Les meilleures communications  
orales recevront un prix.

Clôture de la journée

# 06



## PARTENAIRES

Nous remercions chaleureusement nos partenaires pour leur soutien.



<https://www.unilim.fr/>



<https://www.grosseron.com/>



**Miltenyi Biotec**

<https://www.miltenyibiotec.com/>



be **INSPIRED** | drive **DISCOVERY** | stay **GENUINE**

<https://www.neb-online.fr/>



# 07



## RESUMES DES COMMUNICATIONS

---

## Développements et optimisations des méthodes d'extraction et d'analyses sur *Humulus lupulus L.* (Houblon)

Liste des auteurs : [Valentin Pichon](#), Marylène Viana, Lengo Mambu.

Laboratoire de recherche de rattachement : LABC/S – Axe 3 (Service Pharmacognosie)

Courriel de l'auteur principal: [valentin.pichon@etu.unilim.fr](mailto:valentin.pichon@etu.unilim.fr)

### Résumé :

Actuellement, il y a une croissance continue de la demande en molécules bioactives provenant de plantes obtenues de manière écologique et innovante. La plante *Humulus lupulus L.* (houblon) biosynthétise une variété de composés naturels avec plusieurs applications dans les industries alimentaires et pharmaceutiques. Ces applications dépendent des différentes méthodes d'accès utilisées. Ce travail est donc axé sur le développement de méthodes d'extraction efficaces et rentables qui seront utilisées à l'échelle industrielle avec des solvants appropriés.

Dans le but de comparer les rendements d'extraction, des méthodes classiques telles que la macération (ME) ou l'extraction par ultrasons (UAE) ont été utilisées sur le houblon. Ces résultats sont comparés à des techniques plus innovantes utilisant la pression (ASE) ou les micro-ondes (MAE). Pour améliorer l'accès aux molécules, l'UAE et la macération ont été combinées. D'autres paramètres tels que le temps, la température ou le solvant utilisé ont été contrôlés lors des expériences. L'ensemble de ces manipulations est analysé et comparé via HPLC-DAD-DEDL et LC-MS/MS afin d'établir un réseau moléculaire propre à nos extraits.

Les rendements massiques pour chaque type d'extraction ont été déterminés. L'éthanol est choisi comme solvant de référence. La macération de 2 heures permet d'obtenir un rendement 8,7%, augmenté à 10,2% en rajoutant 15 minutes d'ultrasons. L'ASE permet de réduire les temps d'extraction de 2 heures à 20 minutes, allant jusqu'à tripler les rendements suivant les conditions par rapport à la macération (de 20 à 37%). Ces rendements massiques supérieurs sont également liés à des rendements d'extraction des molécules d'intérêt supérieurs, ceci est vérifié par LC-MS/MS. Par exemple, la teneur obtenue par macération en xanthohumol est multipliée par 3 en MAE ou par 5 avec l'ASE.

L'application de pression (ASE), de micro-ondes ou de méthodes de couplage (UAE/macération) améliore les rendements en utilisant l'éthanol comme solvant de référence. Le réseau moléculaire montre une différence de composition en fonction des méthodes utilisées. Pour atteindre les objectifs de l'éco-extraction, d'autres paramètres sont pris en compte (utilisation de l'eau, extraction à basses températures) et des dosages par spectrophotométrie de molécules caractéristiques.

**5 Mots-clés :** *Humulus lupulus L.*, extractions innovantes, analyses, optimisations, réseaux moléculaires

**Type de communication :** Dessine ta thèse



## Séquençage haut débit de souches de *Staphylococcus aureus* d'origine respiratoire isolées dans le service de Réanimation Polyvalente du CHU de Limoges : l'étude SSUPREM

**Liste des auteurs :** Sylvain MEYER, Anne-Laure FEDOU, Thomas DAIX, Delphine CHAINIER, Ana Catalina HERNANDEZ-PADILLA, Marie-Cécile PLOY, Philippe VIGNON, Bruno FRANCOIS, Olivier BARRAUD

**Laboratoire de recherche de rattachement :** UMR INSERM 1092 : RESINFIT

**Courriel de l'auteur principal:** sylvain.meyer@unilim.fr

### Résumé :

**Contexte :** La pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) demeure la première infection bactérienne associée aux soins dans les services de Réanimation. Parmi les agents responsables, la bactérie *Staphylococcus aureus* occupe une place importante. L'objectif de l'étude SSUPREM consiste à caractériser les isolats de *S. aureus* retrouvés dans les prélèvements respiratoires de patients intubés-ventilés et d'identifier les caractéristiques phylogénétiques, de résistance et/ou de virulence associées à la survenue d'une PAVM.

**Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, dans laquelle tous les isolats de *S. aureus* isolés de prélèvements respiratoires de patients hospitalisés dans le service de Réanimation du CHU de Limoges de Juillet 2020 à Décembre 2021 ont été inclus. Après extraction de l'ADN bactérien, le séquençage haut-débit a été effectué sur la plateforme Ion GeneStudio S5®. Les contigs ont été assemblés en utilisant le logiciel MIRA. L'analyse bioinformatique a fait appel aux bases de données PubMLST, ResFinder et VFDB. L'analyse statistique a été réalisée sur les logiciels Primer-e et R.

**Résultats :** Soixante-dix-neuf isolats provenant de 79 patients ont été inclus. Vingt-cinq patients ont développé une PAVM (31,6%) à *S. aureus*. Vingt-quatre différents types de séquences (ST) ont été révélés avec le ST30 (n=19), et ST15 (n=10) parmi les plus prévalent. Peu de gènes de résistances ont été mis en évidence. L'analyse de 115 facteurs de virulence (protéines d'adhésion, toxines, molécules d'échappement à la réponse immunitaire) a permis d'identifier le gène codant la toxine du syndrome du choc toxique (tsst) comme facteur pouvant influencer l'apparition de la PAVM (test du khi2, p = 0.001).

**Conclusion :** La caractérisation d'isolats respiratoires de *S. aureus* par séquençage haut-débit a permis d'identifier le gène tsst associé à la survenue de la PAVM. Plus de souches doivent être séquencées afin de confirmer ces résultats préliminaires.

**5 Mots-clefs :** *Staphylococcus aureus*, PAVM, Réanimation, Séquençage haut-débit, tsst

**Type de communication :** Orale

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

**Liste des auteurs :** [Charlotte JEMFER](#), Muriel MATHONNET, Serge BATTU

**Laboratoire de recherche de rattachement :** CAPTuR

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

### Résumé :

En 2020 le cancer colorectal (CCR) est le 1er des cancers digestifs, et la 2ème cause de décès par cancer (derrière le cancer du poumon et devant le cancer du sein). Le traitement du CCR repose sur l'exérèse curative et l'adjonction de chimiothérapies pour les stades avancés (> stade 2). Néanmoins une grande partie des traitements de chimiothérapie systémique ne sont pas adaptés aux cellules cancéreuses du patient et donne lieu à une récurrence de la maladie dans les deux ans suivant son traitement. Cette évolution (récurrences, métastase) est liée à la présence résiduelle d'amas de cellules possédant à la fois une forte capacité de quiescence et de prolifération. Ces caractéristiques correspondent à celles des cellules initiateuses de cancers (Tumor Initiating Cells : TICs) à l'origine de l'échappement thérapeutique et de la mortalité du CCR observés post-chirurgie.

Il est donc nécessaire d'éliminer les différences inter-patient, par la mise en place d'un traitement personnalisé permettant à chaque patient d'éviter les récurrences du CCR par la résistance de TICs. Notre objectif est donc d'isoler les TICs de patient pour réaliser la culture de Multicellular Tumors Spheroids (MCTS) dans le but de tester leur sensibilité ou leur résistance face à différents traitements de chimiothérapie, et ainsi attribuer au patient un traitement ciblé pour ces TICs.

Pour cela les TICs sont isolés par l'utilisation de la SdFFF (Sedimentation Field Flow Fractionation) qui est une méthode de tri sans marquages mise au point par le laboratoire CAPTuR. Les cellules sont placées dans un hydrogel synthétique mimant le micro-environnement tumoral et permettant la formation de sphéroïdes. L'ajout de chimiothérapie ou d'association de chimiothérapie pourra ensuite être testé sur les tumeurs formées. Cela pourra permettre d'établir une aide majeure pour le clinicien dans la prise en charge personnalisée et optimisée des traitements du CCR de stade avancé.

**5 Mots-clés :** CCR, cellules souches cancéreuses, sphéroïde, Hydrogel, chimiothérapie

**Type de communication :** Dessine ta thèse

## Etude 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)

**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 réentrainement 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 réentrainement 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 réentrainement 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-clés :** Réentrainement - Maladie chronique - Domicile - Plateforme web - Actimétrie

**Type de communication :** Orale

## Antibiogramme rapide par SdFFF

**Liste des auteurs :** [Audrey Gauthier](#), Gaëlle Begaud, Serge Battu, Olivier Barraud

**Laboratoire de recherche de rattachement :** RESINFIT (UMR Inserm 1092) et CAPTuR (UMR Inserm 1308)

**Courriel de l'auteur principal:** [audrey.gauthier@unilim.fr](mailto:audrey.gauthier@unilim.fr)

### Résumé :

#### Contexte / Objectif :

L'augmentation de la résistance bactérienne est un problème majeur de santé publique. Les tests de sensibilité aux antibiotiques (AST) nécessitant actuellement 36 à 48 heures, le développement de nouvelles méthodes d'antibiogrammes rapides devient une priorité.

Notre objectif était de développer un AST rapide, en moins de 3 heures, en utilisant la technologie de Fractionnement par couplage Flux-Force de Sédimentation (SdFFF) en comparaison avec la méthode utilisée en routine clinique (VITEK®2, BioMérieux).

#### Matériels et Méthodes :

Le SdFFF est une méthode de séparation qui permet de discriminer les populations cellulaires en fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques telles que la taille et la densité ainsi que de leur rigidité et de leur déformabilité. Les antibiotiques, en agissant sur le métabolisme des bactéries, modifient leurs propriétés intrinsèques et, par conséquent, le signal de SdFFF appelé fractogramme.

Vingt-quatre souches d'E. coli humaines, isolées à partir d'échantillons d'hémocultures du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges en 2020, ont été étudiées et comparées aux résultats obtenus par le VITEK®2. Une suspension bactérienne calibrée a été incubée en absence ou en présence d'antibiotiques (amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, céfotaxime, gentamicine et ciprofloxacine), à la concentration critique, pendant 2 heures à 37°C. Une analyse par SdFFF a ensuite été réalisée, en utilisant le logiciel dédié (AZUR), avec l'obtention d'un profil d'élution (ou fractogramme) toutes les quinze minutes.

#### Résultats :

Une sensibilité de 98% et une spécificité de 96% ont été obtenues entre les deux dispositifs.

#### Conclusion :

L'antibiogramme par SdFFF est une méthode précise, fiable et rapide (3 h versus 8 à 16h pour celles utilisées en routine clinique) pour déterminer la sensibilité de souche de E. coli. Des essais sur un plus grand nombre de souches (une centaine de souches/bactérie) et d'espèces bactériennes, notamment *K. pneumoniae* et *P. aeruginosa*, sont actuellement en cours.

<sup>1</sup> International Organization for Standardization, 2021. Sensibilité in vitro des agents infectieux et évaluation des performances des dispositifs pour antibiogrammes (partie 2). ISO 20776-2

**5 Mots-clés :** SdFFF, Antibiogramme rapide, Bactéries, Antibiotiques, BGN

**Type de communication :** Orale

## Le Nétazépide est neuroprotecteur dans un modèle murin de neuropathie induite par la vincristine.

**Liste des auteurs :** [Amandine Bernard](#)<sup>a</sup>, Sylvie Bourthoumieu<sup>b</sup>, Malcolm Boyce<sup>c</sup>, Amandine Rovini<sup>a</sup>, Alexis Desmoulière<sup>a</sup>, Laurence Richard<sup>a,d</sup>, Franck Sturtz<sup>a</sup>, Aurore Danigo<sup>a</sup>, Claire Demiot<sup>a</sup>.

### Laboratoire de recherche de rattachement :

<sup>a</sup> UR-20218 NeurIT Neuropathies périphériques et Innovations Thérapeutiques

<sup>b</sup> Department of cytogenetic, medical genetic and reproduction biology, University Hospital of Limoges, Limoges, France.

<sup>c</sup> Hammersmith Medicines Research, London, UK

<sup>d</sup> Department of Neurology, Reference Center for Rare Peripheral Neuropathies, University Hospital of Limoges, 87042 Limoges, France.

**Courriel de l'auteur principal:** [Amandine.bernard@unilim.fr](mailto:Amandine.bernard@unilim.fr)

### Résumé :

La vincristine (VCR) utilisée dans le traitement des lymphomes, est l'un des agents chimiothérapeutiques les plus neurotoxiques. La neuropathie périphérique induite par la VCR (NPIV) oblige à diminuer les doses et/ou à changer de molécule d'où une perte de chance de survie pour le patient. Une analyse transcriptomique de notre modèle murin de NPIV a mis en évidence une surexpression du gène *cck2r*, codant pour le récepteur de la cholécystokinine de type 2 (CCK2R) qui pourrait être une nouvelle cible thérapeutique dans les NPIV. L'objectif de ce travail a été de savoir si le blocage de CCK2R avec le Nétazépide (NTZ) (TrioMedecines® UK) pouvait prévenir les NPIV.

La NPIV a été induite par des injections intrapéritonéales (i.p.) de VCR à 100 µg/kg/d pendant 8 jours (J0 à J7). La NTZ (2 mg/kg/j ou 5 mg/kg/j, per os) a été administrée un jour avant le traitement par VCR jusqu'à J7. L'allodynie tactile induite par la VCR a été évaluée avec des mono filaments de von Frey. Des analyses immunohistochimiques et morphologiques ont été réalisées sur les ganglions spinaux (GS), la peau et le nerf sciatique.

Le VCR a induit une allodynie tactile chez les souris, corrélée à la perte de neurones GS et de fibres nerveuses intraépidermiques (FNIEs), ainsi qu'à l'élargissement et à la perte d'axones myélinisés dans le nerf sciatique. L'administration de NTZ a permis de prévenir l'apparition de l'allodynie. Il a également empêché la diminution de la densité des FNIEs, le gonflement des axones myélinisés, ainsi que la perte des neurones dans les GS et des fibres nerveuses myélinisées dans le nerf sciatique.

Le blocage du CCK2R par le NTZ, actuellement en cours d'essai clinique de phase 2 pour le traitement des tumeurs neuroendocrines, est neuroprotecteur, encourageant l'exploration de son potentiel thérapeutiques chez les patients sous VCR.

**5 Mots-clés :** Neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie, Vincristine, Allodynie, Nétazépide, CCK2R

**Type de communication :** Orale

## Ciblage pharmacologique de la $\beta$ -glucuronidase du microbiote intestinal dans la prévention de l'entéropathie induite par l'acide mycophénolique

**Liste des auteurs :** Clarisse Brossier, Manon Jardou, Pierre Marquet, Roland Lawson

**Laboratoire de recherche de rattachement :** UMRI248 – Inserm – Pharmacology et Transplantation

**Courriel de l'auteur principal:** clarisse.brossier@unilim.fr

### Résumé :

L'acide mycophénolique (MPA) est l'un des immunosuppresseurs les plus utilisés en transplantation d'organes solides, de moelle osseuse et dans les maladies auto-immunes. Le MPA est un inhibiteur puissant, sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine-5'-monophosphate déshydrogénase 2 (IMPDH2). Une enzyme cruciale pour la synthèse de novo des nucléotides puriques dont les lymphocytes dépendent pour la biosynthèse de l'ADN. Par conséquent, le MPA exerce un effet cytostatique sur les lymphocytes T et B qui lui permet d'exercer son rôle d'immunosuppression. Le MPA peut être administré sous la forme d'une prodrogue (mycophénolate mofétil, MMF) ou d'un sel (mycophénolate sodique).

Malheureusement, plus de 30 % des patients sous cet immunosuppresseur présentent une toxicité gastro-intestinale (nausées, diarrhées, ulcérations hémorragiques). Sur le plan histologique, les lésions sont caractérisées par une désorganisation architecturale de l'épithélium digestif. À ce jour, le seul traitement consiste en une réduction de la dose ou de la fréquence d'administration, voire un arrêt total du traitement, ce qui augmente considérablement le risque de perte du greffon.

De récentes revues de la littérature ont mis en évidence le rôle central de la dysbiose intestinale dans le développement de ces lésions. En effet, le traitement au MMF induit des changements dans la diversité et la composition du microbiote intestinal qui conduisent à l'augmentation de bactérie ayant une activité enzymatique : la  $\beta$ -glucuronidase. Cette enzyme participe à la rétro-transformation du métabolite inactif hépatique : l'acide mycophénolique glucuronide (MPAG) en sa forme parentale active, le MPA. Le microbiote intestinal est ainsi à l'origine de la recirculation entéro-hépatique du MPA provoquant son exposition prolongée sur les cellules épithéliales intestinales et affectant leur homéostasie.

Ce projet de thèse vise à (i) démontrer l'implication de l'accumulation du MPA libéré par l'activité  $\beta$ -glucuronidase bactérienne dans la toxicité gastro-intestinale (ii) d'évaluer le potentiel thérapeutique de l'inhibition pharmacologique de la  $\beta$ -glucuronidase bactérienne et (iii) d'identifier et de tester de nouvelles molécules candidates dans un modèle préclinique.

**5 Mots-clés :** Acide mycophénolique, Microbiote intestinal,  $\beta$ -glucuronidase, Cycle entérohépatique, Transplantation.

**Type de communication :** Dessine ta thèse

## Apoptotiques issus de la flore endolichénique pour la lutte contre les cancers chimio-résistants

Liste des auteurs : MAKHLOUFI Hind, MAMBU Lengo, CHEMIN Guillaume,

Laboratoire de recherche de rattachement : LABCiS, Thème 3 : Agroressources, Matériaux et Biomolécules.

Courriel de l'auteur principal: hind.makhloufi@unilim.fr

### Résumé :

Le cancer est l'une des principales causes de décès dans le monde, représentant près de 10 millions de morts d'ici 2020 [1]. Face aux avancées dans le développement des médicaments, la chimiorésistance reste un défi considérable, la recherche se tourne donc vers les ressources naturelles pour trouver de nouveaux candidats médicaments.

Le lichen est une association symbiotique entre un mycobionte et un photobionte (algue et/ou cyanobactérie). Le thalle lichénique est colonisé par des microorganismes endobiontes ou épibiontes (Champignons et bactéries). Il est considéré comme une niche écologique permettant la biosynthèse des molécules bioactives [2]. En effet, il a été démontré que des molécules issues de champignons endolichéniques ont une activité anticancéreuse significative sur différentes lignées cellulaires cancéreuses [3, 4].

Pour ce projet de thèse, nous nous intéressons à l'exploitation de la chimio diversité de la flore fongique associée aux lichens comme source de nouveaux métabolites ayant une activité antiproliférative sur deux lignées cellulaires cancéreuses chimiorésistantes et agressives (HT-29 et MDA MB-231).

Un screening de 20 extraits de champignons endolichéniques a été réalisé en utilisant le test MTT sur la lignée cellulaire de cancer du côlon (HT-29), le seuil de sélection est déterminé à un IC50 <30 µg/ml ainsi les 3 souches : PA 08 (*Trametes versicolor* ; IC50 < 0,25 µg/ml), XC 04 (*Aspergillus chevalieri* ; IC50 = 12 ± 8 µg/ml), XC 10 (*Rretzschmaria deusta* ; IC50 = 18 ± 8 µg/ml) sont retenues pour la suite de la thèse.

Dans un premier temps, une culture à grande échelle est lancée pour la souche PA 08 afin d'obtenir une masse suffisante d'extrait pour réaliser : un profilage métabolique pour établir un réseau métabolique en identifiant les molécules contenues dans l'extrait, et une étude phytochimique utilisant des techniques chromatographiques (MPLC Flash, HPLC préparative, chromatographie sur colonne ouverte) afin d'isoler les molécules responsables de l'activité antiproliférative sur les cellules cancéreuses du colon (HT-29).

La détermination de la structure chimique des molécules isolées est effectuée par des méthodes spectroscopiques comprenant la RMN 1D (1H et 13C), la RMN 2D (COSY, NOESY, HMQC, HMBC), la spectrométrie de masse (MS), l'infrarouge (IR) et l'ultraviolet (UV).

Les molécules isolées seront testées sur la lignée cellulaire de cancer du sein triple négatif (MDA-MB-231).

[1] J.Ferlay et al. "Global Cancer Observatory: Cancer Today", Lyon: International Agency for Research on Cancer, (<https://gco.iarc.fr/today>), 2020, consulté le 23 juin 2022.

[2] K.Molnár et al. "Current Results on Biological Activities of Lichen Secondary Metabolites: a Review", Springer, vol. 65, pp.157, 2010.

[3] delebasé et al. "Cytochalasin E in the lichen *Pleurosticta acetabulum*. Anti-proliferative activity against human HT-29 colorectal cancer cells and quantitative variability", Elsevier, vol 121, pp146, 2017.

[4] Yang et al. "Acetonic extracts of the endolichenic fungus EL002332 isolated from *Endocarpon pusillum* exhibits anticancer activity in human gastric cancer cells", Elsevier, vol 40, pp 106, 2018.

**5 Mots-clés :** champignons endolichéniques, lichens, métabolites bioactifs, cancer colorectal, cancer du sein.

Type de communication : Dessine ta thèse

## A dual effect upon deletion of Special A-T Rich Binding Protein 1 in B cells

**Liste des auteurs :** [Morgane Thomas](#), Sandrine Le Noir, Eric Pinaud

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

**Courriel de l'auteur principal:** morgane.thomas@unilim.fr

### Résumé :

**Introduction:** Mature B cells undergo genetic remodeling of their Immunoglobulin (Ig) genes, such as Class Switch Recombination (CSR) and Somatic Hypermutation (SHM), upon antigen stimulation. For a meticulous control of such events, the IgH locus contains different cis-regulatory regions such as the Core-E $\mu$  enhancer flanked by two Matrix Attachment Regions (MARsE $\mu$ ) a structure strikingly conserved between species. We suspect some MARs binding protein (MARs BP) as SATBI (Special A-T rich Binding protein 1), which is described as a nuclear factor involved in T-cell development, to be involved as well in B cell specific mechanisms.

**Objective:** Since this MAR BP are involved in multiple tumor development 2 and is crucial for T cell maturation<sup>3</sup>, it should be interesting to study it effect on genetic remodeling mechanisms in B-lineage cells.

**Methods:** This study is performed on conditional knock out mice that permit to delete Satb1 in B-lineage cells upon expression of cre recombinase. B cell development, Somatic Hypermutation and Class switch recombination were analyzed in Satb1 conditional-knock out context.

**Results:** Peripheral B cells devoid of Special A-T rich Binding protein 1 display a changing Ig (immunoglobulin), expression pattern depending of their subset, through a mechanism involving transcription. This MAR BP acts like an activator of IgH locus transcription in inactivated B cell, and becomes a repressor when B cells are activated. Its deletion induces an increase of SHM frequency at Ig gene loci.

**Conclusion:** SATBI seems to be involved in Ig gene regulation and consequently participate to B cell remodeling mechanisms by modulating transcription. Understanding all SATBI gene targets in B cell will help to decipher mechanisms potentially underlying involvement of this nuclear factor in tumor development.

**5 Mots-clefs :** SATBI – B cell genetic remodeling mechanisms – Somatic hypermutation – Matrix attachment region binding protein.

**Type de communication :** Orale



## Caractérisation du trouble de l'usage de l'alcool : approche bio-psycho-sociale

**Liste des auteurs :** Thibaut Gellé <sup>(1)</sup>, Aude Paquet <sup>(1,2)</sup>, Murielle Girard, Philippe Nubukpo <sup>(1,2)</sup>

### Laboratoire de recherche de rattachement :

(1) Inserm U1094, IRD U270, Univ. Limoges, CHU Limoges, EpiMaCT - Epidémiologie des maladies chroniques en zone tropicale, Institut d'Epidémiologie et de Neurologie Tropicale, OmegaHealth, Limoges, France

(2) Unité de Recherche et d'Innovation, Centre Hospitalier Esquirol, Limoges, France

**Courriel de l'auteur principal:** thibaut.gelle@unilim.fr

### Résumé :

#### Contexte et objectif

Les troubles mentaux et les troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives, dont l'alcool, font partie des principales causes d'années vécues avec une incapacité dans le monde.

L'étude ALCOTRANS vise à mieux comprendre le Trouble de l'Usage de l'Alcool (TUA), en utilisant des approches variées et combinées.

Son objectif est d'identifier chez les sujets présentant un TUA en France (Limoges), au Bénin et au Togo, des caractéristiques : socio-démographiques et cliniques, sensorielles, biologiques et sociales (stigma, représentations socio-culturelles).

#### Matériel et Méthodes

Deux études sont en cours de réalisations :

- en population générale au Togo et au Bénin pour identifier des cas de TUA et décrire les caractéristiques, capacités cognitives), pour évaluer le profil sensoriel, et les indicateurs biologiques (SIOObeta, NSE, BDNF) chez les sujets TUA identifiés.
- en milieu hospitalier, chez les sujets avec un TUA, dans les trois pays pour comparaison des pays entre eux, avec les mêmes évaluations.

#### Résultats attendus

Une meilleure identification de la prévalence du TUA et des co-morbidité psychiatriques associées est attendue, au Togo et au Bénin.

Dans les trois pays, l'étude permettra d'identifier chez les sujets avec un TUA :

- Les spécificités du profil sensoriel
- Les taux sériques de BDNF, SIOObeta et de la NSE
- L'impact de la stigmatisation et des représentations socio-culturelles

#### Discussion et Conclusion

Cette étude épidémiologique à travers une approche biologique et environnementale devrait permettre une meilleure compréhension du TUA et des facteurs cliniques, biologiques, cognitifs et sociaux qui lui sont associés. Cette caractérisation des sujets souffrant d'un TUA est indispensable pour optimiser les stratégies de prévention, de dépistage, et de soins adaptés aux personnes souffrant d'un TUA.

**5 Mots-clés :** Trouble de l'Usage de l'Alcool, Afrique, France, Epidémiologie

**Type de communication :** Objet mystère

**La 3'RR dirige l'organisation nucléaire et l'intégrité génomique du lymphocyte B**

**Liste des auteurs :** [Charlotte Bruzeau](#), Éric Pinaud, Sandrine Le Noir

**Laboratoire de recherche de rattachement :** Contrôle de la Réponse Immune B et des Lymphoproliférations, UMR CNRS 7276 INSERM I262

**Courriel de l'auteur principal:** [charlotte.bruzeau@unilim.fr](mailto:charlotte.bruzeau@unilim.fr)

**Résumé :**

Le développement lymphocytaire B est caractérisé par l'occurrence de divers remaniements géniques telle la recombinaison de classe (CSR) et l'hypermutation somatique (SHM) qui s'opèrent au locus codant les chaînes lourdes d'immunoglobulines (IgH). Ces événements, bien que nécessaires à la production d'une immunoglobuline de haute affinité, représentent un danger de part l'introduction de mutations et cassures double brins de l'ADN, notamment si des oncogènes se retrouvent placer à proximités. La régulation de ces remaniements géniques est donc essentielle et est médiée notamment par l'action de la région régulatrice en 3' (3'RR). Nous suspectons un rôle de cette région dans l'organisation du noyau et l'intégrité génomique du lymphocyte B.

Pour répondre à cette question, nous disposons de différents modèles murins présentant des délétions totales ou partielle de la 3'RR. Différentes approches techniques, de la méthode de référence à la technique de pointe, sont utilisées pour élucider le rôle de la 3'RR dans l'organisation nucléaire. Par FISH-3D nous observons une augmentation de la distance entre les loci IgH, avec une localisation plus fréquente à l'hétérochromatine, ce dernier point étant confirmée par une approche haut-débit, l'ATAC-Seq, où le locus est globalement moins accessible dans les mutants de la 3'RR. La formation de boucle au sein du locus est également altérée dans ces mêmes modèles. En conséquence de la désorganisation du noyau, certains oncogènes tels que Bcl6 voient leur taux de mutation augmenté dans ces mêmes modèles, en lien avec son rapprochement du locus IgH.

L'ensemble de ces données suggèrent que la 3'RR joue un rôle majeur dans l'organisation nucléaire du lymphocyte B et joue par conséquent le rôle de gardien du génome du lymphocyte B.

**5 Mots-clés :**

**Type de communication :** Dessine ta thèse

## CRISPR-Cas9 and iPSCs technologies to create Charcot-Marie-Tooth cellular models

**Liste des auteurs :** [Camille Loret](#), Amandine Pauset, Angélique Nizou, Catherine Ouk, Valérie Prouzet-Mauleon, Pierre-Antoine Faye, Béatrice Turcq, Franck Sturtz, Frédéric Favreau, and Anne-Sophie Lia

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

**Courriel de l'auteur principal:** [camille.loret@unilim.fr](mailto:camille.loret@unilim.fr)

### Résumé :

The Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) is the most common inherited peripheral neuropathy in humans. More than 100 altered genes have been identified as responsible for this disease. Most of them, such as GDAP1 and SH3TC2, are expressed predominantly in neuronal cells. In order to study the physiopathology of the disease and to test new therapeutic approaches, it is crucial to develop appropriate cellular models. Our goal is to generate models starting from healthy individuals' hiPSCs using the CRISPR-Cas9 technology to obtain stable modifications of targeted genes in a same genomic background.

To determine the best strategy, we decided to use the convenient cultivable and transfectable HEK-293T cells and to test different CRISPR-Cas9 approaches. We chose an editing approach in where the nCas9 nuclease is coupled to a cytidine deaminase Base Editor (BE), enabling the specific conversion of a base pair in the targeted DNA sequence. Three different Base Editor and two possible sgRNA were selected and tested. The editing efficiency for the different approaches were determined by Sanger sequencing and qPCR. We applied then the best strategy to our control hiPSCs.

For the mutation c.2860C>T, Arg954\* in SH3TC2, the Sanger sequencing allowed to determine that the BE, pCAG-CBE4max-SpRY-P2A-EGFP, gave superior editing efficiency. The qPCR showed that according to the sgRNA used, the results could greatly differ, from less than 20% of editing efficiency with one sgRNA up to more than 50% with the other one. Applying this strategy to our control hiPSCs, we obtained 17 homozygous and 6 heterozygous cellular models out of the 27 hiPSCs clones tested, showing the very strong efficiency of this strategy.

We showed here that BE are very efficient coupled to the optimal sgRNA. Compared to classical CRISPR-Cas9 editing using recombination in hiPSCs, which allows a maximum of 1 to 10% desired effect, our strategy enabled an editing efficiency up to more than 85%. This strategy will be used to generate rapidly additional models, that will be then differentiated into neuronal cells to study the physiopathology of the disease and to test new therapeutic approaches.

**5 Mots-clefs :** hiPSCs, Charcot-Marie-Tooth; CRISPR-Cas9; Cellular model; Base editing

**Type de communication :** Objet Mystère

## Identification des cellules souches cancéreuses dans le cadre des cancers bronchiques non à petites cellules

**Liste des auteurs :** Boutaina Chandouri-Faize, Thomas naves, Sabrina Blondy, Vincent Carré, Fabrice Lalloué

**Laboratoire de recherche de rattachement :** Inserm CAPTuR UMR 1308, Limoges

**Courriel de l'auteur principal:** [boutaina.chandouri@etu.unilim.fr](mailto:boutaina.chandouri@etu.unilim.fr) - [boutaina.faize@unilim.fr](mailto:boutaina.faize@unilim.fr)

### Résumé :

Ce projet 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 RT-qPCR 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 réalisée en collaboration avec Julie Pannequin de l'Institut de Génomique Fonctionnelle (IGF CNRS Montpellier).

Les études rétrospectives portant sur une cohorte de 235 patients principalement inclus au sein des hospices 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 trouvées.

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 u pronostic des patients atteint de CBNPC.

**5 Mots-clés :** Cellules souches, cancer, cancer bronchiques non à petites cellules, glycosylation, pronostic

**Type de communication :** Objet Mystère

## Deciphering the structural defects from SNP variants of ABCB4 transporters in hepatocytes by means of molecular dynamics simulations

**Liste des auteurs :** [Veronica Crespi](#)<sup>1</sup>, Ágota Tóth<sup>1</sup>, Angelika Janaszekiewicz<sup>1</sup>, Thomas Falguières<sup>2</sup>, Florent Di Meo<sup>1</sup>

### Laboratoire de recherche de rattachement

<sup>1</sup> INSERM UI248 Pharmacology & Transplantation, University of Limoges, Limoges, France

<sup>2</sup> INSERM UI193 Physiopathogénèse et traitement des maladies du foie, Université Paris-Saclay, Orsay, France

**Courriel de l'auteur principal:** [veronica.crespi@inserm.fr](mailto:veronica.crespi@inserm.fr)

### Résumé :

Bile secretion is an essential function of the liver, necessary for digestion of fat as well as the elimination of xenobiotics and endogenous metabolites. This function mostly relies on transporters located at the canalicular membrane of hepatocytes, such as the ATP-binding cassette (ABC) transporter ABCB4. Variations in the ABCB4 gene may be related to modulation of expression, intracellular traffic, function or stability of the transporter. These mutations may in turn be associated to severe liver diseases such as progressive familial intrahepatic cholestasis types 2/3 (PFIC3).

The present study aims to provide insights into structural defects of selected SNP mutants of ABCB4 by means of molecular dynamics (MD) simulations supported by cellular and molecular biology experiments

Taking advantages of the recent cryo-EM resolutions of ABCB4 transporters, ms-scaled MD simulations were performed considering (i) different bound states (i.e., ATP- and/or substrate-bound ABCB4) and (ii) different mutations (I490T, I541F and L556R) for which modes were embedded in lipid bilayers. Local destabilization events arising from SNP mutation were monitored by means of alchemical calculations. Particular attention was paid to the local structural impact from mutations in order to provide hints about function impairments supported by clinical and experimental observations.

**5 Mots-cléfs :** Molecular dynamics, ABC transporters, ABCB4, SNPs, Alchemy

**Type de communication :** Orale

## Efficienc e d'un programme de téléconsultations géronto-préventives visant à réduire les hospitalisations non programmées des personnes âgées vivant en EHPAD : Résultats de l'étude clinique randomisée GERONTACCESS

Liste des auteurs : Caroline Gayot; Achille Tchalla

Laboratoire de recherche de rattachement : Laboratoire VieSanté UR 24134

Courriel de l'auteur principal: caroline.gayot@chu-limoges.fr

### Résumé :

#### CONTEXTE

L'allongement de la durée de vie s'accompagne d'une augmentation du nombre de patients atteints de maladies chroniques. Celles-ci sont responsables de décompensations fonctionnelles et de ruptures d'autonomie et peuvent entraîner, in fine, une admission en EHPAD (Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes). Dans les zones à faible densité médicale, la télé médecine peut être un outil permettant d'éviter la rupture de parcours de soins grâce à la mise en place d'une surveillance et d'une coordination interprofessionnelle des pathologies chroniques pour réduire les réhospitalisations. GERONTACCESS est une étude clinique permettant d'évaluer l'efficacité et l'efficience d'un programme de télé médecine géronto-préventive pour réduire les hospitalisations non programmées chez les personnes âgées vivant dans des EHPAD situés dans des zones à faible densité médicale.

#### METHODE

Essai prospectif multicentrique randomisé en grappes d'une durée de 12 mois mené dans 9 EHPAD de la Haute-Vienne et situés dans une zone à faible densité médicale. 426 participants âgés de 60 ans ou plus et atteints d'au moins 2 pathologies chroniques ont été inclus. Un gériatre et une infirmière de l'équipe mobile de gériatrie du CHU de Limoges ont réalisé pour chaque participant une évaluation gérontologique globale le jour de l'inclusion et à 12 mois. Seuls les participants du groupe intervention (n=214) ont bénéficié de 3 téléconsultations programmées tous les 3 mois (T3, T6 et T9 mois) pour ré-évaluer les problématiques gérontologiques. La consommation de soins a été recueillie au cours des 12 mois dans les deux groupes. L'objectif principal est d'évaluer à 12 mois, l'impact de la téléconsultation géronto-préventive sur l'incidence des hospitalisations non programmées. Les coûts différentiels par année de vie ajustée à la qualité de vie gagnée depuis le début de l'étude jusqu'à 12 mois de suivi ont été calculés dans les 2 groupes.

#### RESULTATS

Parmi les 426 participants randomisés (âge moyen [EC], 87,2 [7,6] ans ; 311 [73,0 %] femmes) et sur la période de suivi de 12 mois, la proportion de résidents qui ont eu des hospitalisations non programmées était de 23,4% dans le groupe intervention contre 32,5% dans le groupe contrôle (OR 0,73 95 IC (0,43 à 0,97) ; p= 0,034) en faveur du groupe intervention. L'estimation ponctuelle à 12 mois a révélé un rapport coût-efficacité différentiel de 3 655 € par hospitalisation non programmée pour le groupe intervention.

#### CONCLUSION

Cette étude a montré que le programme de télé médecine géronto-préventive a réduit de manière significative les hospitalisations non programmées dans le groupe intervention. Les résidents du groupe intervention avaient des coûts inférieurs pour tous les postes de dépense en santé sauf pour la consultation médicale. Le programme de télé médecine géronto-préventive pourrait être un modèle innovant permettant l'accès aux soins et la prise en charge des pathologies chroniques des résidents vivant dans des EHPAD situés en zone à faible densité médicale.

**5 Mots-clé**s : Personne âgée

**Type de communication** : Dessine ta thèse

## La SdFFF comme outil diagnostique

**Liste des auteurs :** Gaëlle Begaud, Audrey Gauthier, Olivier Barraud, Serge Battu

**Laboratoire de recherche de rattachement :** CAPTuR (UMR Inserm 1308)

**Courriel de l'auteur principal:** gaelle.begaud@unilim.fr

### Résumé :

#### Contexte / Objectif :

Les phénomènes de résistance aux thérapies anti-tumorales ou antibactériennes sont des problèmes majeurs de santé publique. Ainsi, le développement de nouvelles méthodes permettant de réaliser des thérapies ciblées ou des antibiogrammes (ATG) rapides est une priorité.

La technologie de SdFFF est une méthode de séparation « label free » basée uniquement sur les propriétés physico-chimiques des échantillons biologiques analysés. Sa grande sensibilité permet de trier des sous-populations aussi peu nombreuses que les cellules souches cancéreuses (CSCs) ou de mesurer des modifications bactériennes induites par un antibiotique. Nous l'utilisons comme outil préparatif pour la mise en œuvre de sphéroïdes tumoraux multicellulaires (MCTS) et comme outil de diagnostic médical.

#### Matériels et Méthodes :

Après un criblage de différentes molécules gélifiantes de faible poids moléculaire, un hydrogel de glycosyl-nucléoside-bola-amphiphile a été choisi pour la culture 3D. L'optimisation des conditions de tri des CSCs sur un modèle de glioblastome a été réalisée grâce au couplage de la SdFFF à un cytomètre DEP (DiElectroPhorèse Haute Fréquence).

24 souches d'*E. coli* humaines, isolées à partir d'échantillons d'hémocultures du CHRU de Limoges ont été étudiées et comparées aux résultats du VITEK®2 utilisé en routine clinique. Une suspension bactérienne calibrée incubée en absence ou en présence d'antibiotiques (amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, céfotaxime, gentamicine et ciprofloxacine), à la concentration critique, pendant 2 heures à 37°C est analysée par SdFFF toutes les quinze minutes.

#### Résultats :

La robustesse du tri de CSCs par SdFFF a permis l'obtention de MCTS reproductibles. Une sensibilité de 98% et une spécificité de 96% obtenues en moins de 3 heures pour l'ATG rapide par SdFFF.

#### Conclusion :

La SdFFF au cœur d'un *modus operandi* maîtrisé permettant d'établir une plateforme de sphéroïdes tumoraux.

L'antibiogramme par SdFFF est une méthode précise, fiable et rapide (3 h versus 8 à 16h pour celles utilisées en routine clinique) pour déterminer la sensibilité de souche de *E. coli*.

**5 Mots-clefs :** SdFFF, Antibiogramme rapide, Médecine personnalisée, MCTS

## La signature endogène des tissus et l'accélération des diagnostics menés par l'intelligence artificielle

**Liste des auteurs :** [Erwan Ferrandon](#)<sup>1</sup>, Marc Fabert<sup>2</sup>, Frédéric Claux<sup>2</sup>, Véronique Blanquet<sup>1</sup>, Claire Carrion<sup>1</sup>, Stéphanie Durand-Panteix<sup>1</sup>

**Laboratoire de recherche de rattachement :** OmegaHealth, Xlim

<sup>1</sup> OmegaHealth

<sup>2</sup> Xlim

**Courriel de l'auteur principal:** [erwan.ferrandon@unilim.com](mailto:erwan.ferrandon@unilim.com)

### Résumé :

Les techniques d'imagerie optique avancée exploitant par exemple les réponses multiphotoniques (fluorescence à 2 photons, génération de 2<sup>nd</sup> et 3<sup>e</sup> harmonique) ou vibrationnelles (Raman, CARS : Coherent Anti-Stokes Scattering) ont désormais fait preuve de leur intérêt dans le domaine de la microscopie des tissus biologiques, en particulier pour se passer de marquages. Ainsi les réponses endogènes auxquelles elles donnent accès sont complémentaires et leur exploitation dans une configuration multimodale offre le potentiel de fournir de nouvelles informations par analyses croisées.

Il s'agit d'une approche peu supervisée (sans marquage) par l'expérimentateur mais qui permet de détecter des modifications de la prolifération cellulaire, du remodelage tissulaire, de la formation de dépôts de protéines, de biofilms, etc...

Le projet INTENSIVE (INTEllIGENCE Numériques au Service de l'Ingénierie pour le Vivant à l'Université de LimogEs) a pour objectif d'utiliser la microscopie multimodale pour l'analyse d'échantillons dans le domaine des sciences du vivant. La compilation des images hyperspectrales ainsi obtenues associées aux données issues d'approches plus conventionnelles (biochimiques, -omiques, par exemple) seront analysées à l'aide d'une approche par intelligence artificielle (IA) pouvant aboutir à la mise en évidence d'une signature caractéristique de l'échantillon. L'apport de l'IA sera crucial face au volume de données et à la diversité des critères d'analyse générés par les outils expérimentaux.

D'un point de vue expérimental, ce projet nécessite la mise en place de l'ensemble des éléments nécessaires à la collecte de sources lasers impulsives, d'un microscope et d'un spectrophotomètre équipés de détecteurs ultrasensibles ; des outils d'analyse par IA des jeux de données ainsi collectés. Une fois opérationnel, ce dispositif expérimental sera ouvert à l'ensemble des projets de recherche en sciences du vivant de l'Université de Limoges.

Cette nouvelle approche ouvre de nombreuses perspectives à long terme ; d'une part dans le domaine du soin en apportant une aide au diagnostic, ainsi qu'à la mise en place des traitements et de leur évaluation ; d'autre part dans le domaine de la recherche, qu'elle soit fondamentale ou appliquée, en explorant de nouvelles pistes grâce à une étude non supervisée des échantillons. Ce projet comporte également un important volet consacré à la gestion des données générées d'un point de vue éthique et l'acceptation par la société de l'utilisation possible des outils de l'IA dans le parcours de soins.

**5 Mots-clés :** Deep learning, Intelligence artificielle, Microscopie multimodale, Fluorescence endogène, CARS



## Identification of novel antibiotic resistance integron gene cassettes in water samples with different anthropogenic levels

**Liste des auteurs :** [Yolanda González-Flores](#), Margaux Gaschet, Mélanie Pimenta, Christophe Dagot, Thomas Jové, Marie-Cécile Ploy

**Laboratoire de recherche de rattachement :** RESINFIT (UMR Inserm 1092 - CHU Limoges)

**Courriel de l'auteur principal:** yolanda.gonzalez-flores@unilim.fr

### Résumé :

Antimicrobial resistance is becoming a severe health issue globally, having caused 1.27 M deaths in 2019<sup>1</sup>. Mobile genetic elements (MGE) are essential vehicles for stockpiling and disseminating antibiotic resistance genes (ARG). Mobile integrons are known to host a high number of ARGs as gene cassettes (GC), being major spreaders and a promising source to search for novel ARG<sup>2</sup>.

We developed a novel *cassetomics* strategy combining metagenomics and bioinformatics approaches that allows us to (i) determine the relative proportion of each integron GC within a given sample and (ii) locate to which integron class these GCs are associated, and (iii) identify novel integron GCs. Novel GCs can integrate the pipeline for another round, thereby refining the effluent *cassettome*.

Using our *cassetomics* pipeline from 4 water samples with different anthropogenic levels (urban, animal, and littoral settings), we detected over 100 novel GCs, 4% of them closely related to known ARGs. Moreover, 27% of them encode proteins with already known domains with different biochemical activities and 64% proteins of unknown function, which could also be involved in antibiotic resistance.

Such a preemptive antibiotic resistance (AR) detection, using different high throughput sequence-based strategies, allows the detection in the environment of novel ARGs which could be the future superbugs.

1. *Antimicrobial resistance collaborators (2022). Lancet 399(10325):629-655.*

2. *Partridge, SR et al. (2018). Microbiol Rev 31(4):e00088-17.*

**5 Mots-clefs :** mobile integrons, « *cassetomics* », antibiotic resistance genes, antimicrobial resistance, water

## Génétique Moléculaire des Neuropathies Périphériques Héritaires

**Liste des auteurs :** [Anne-Sophie Lia](#), Frédéric Favreau, Pierre-Antoine Faye, Pauline Chazelas, Angélique Nizou, Corinne Magdelaine, Sylvie Bourthoumieu, Federica Miressi, Nesrine Benslimane, Ioanna Pyromali, Camille Loret, Béatrice Turcq, Fabrice Lejeune, Laurent Magy and Franck Sturtz

**Laboratoire de recherche de rattachement :** NeurIT - Neuropathies Périphériques et Innovations Thérapeutiques - UR20218

**Courriel de l'auteur principal:** [anne-sophie.lia@unilim.fr](mailto:anne-sophie.lia@unilim.fr)

### Résumé :

#### Objectifs/contexte :

Notre laboratoire de recherche, NeurIT, s'intéresse aux atteintes du système nerveux périphérique, nommées neuropathies, qui se traduisent par des troubles sensitifs et/ou moteurs pouvant handicaper lourdement les patients. Un de nos axes de recherche concernent les neuropathies périphériques d'origine génétiques. Nos objectifs sont triples : 1) identifier de nouvelles causes génétiques à l'origine de ces neuropathies, 2) développer des modèles pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques et 3) développer des approches thérapeutiques innovantes.

#### Méthodes/Résultats :

En collaboration avec le service de Biochimie-Génétique-Moléculaire du CHU de Limoges, nous avons développé de nouveaux outils informatiques, les logiciels CovCop et CovCopCan permettant de pister des Variants de Structure (SVs) à partir de données de séquençage NGS (Next-Génération-Sequencing). Cette approche nous a permis d'identifier de nouveaux SVs non équilibrés, touchant un à plusieurs exons, permettant ainsi l'amélioration du diagnostic pour les patients.

En collaboration avec le service de Neurologie du CHU de Limoges, nous avons créé des modèles cellulaires iPS (induced-pluripotent-stem-cells) que nous avons ensuite différenciés en cellules neuronales. Ces travaux nous ont permis de mieux comprendre certains des mécanismes physiopathologiques des neuropathies. A présent, en collaboration avec l'équipe INSERM-1218 de Bordeaux, nous utilisons la stratégie CRISPR-Cas9 sur les cellules iPS de contrôle pour créer de nouveaux modèles cellulaires d'intérêt.

Grâce aux modèles obtenus, et en collaboration avec l'équipe UMR-CNRS9020 de Lille, nous testons actuellement des molécules thérapeutiques innovantes. Les résultats préliminaires suggèrent une bonne efficacité de ces modèles pour rétablir la production de protéines dont l'expression était altérée par des mutations génétiques de type non-sens. Les tests fonctionnels sont actuellement en cours.

#### Conclusion :

Nos travaux ont donc permis de 1) découvrir de nouvelles variations génétiques initialement difficiles à identifier, 2) de créer des modèles cellulaires adaptés pour comprendre la physiopathologie des neuropathies et 3) pour tester de nouvelles approches thérapeutiques.

**5 Mots-clefs :** Neuropathies périphériques, Bioinformatique, modèles cellulaires iP5, CRISPR-Cas9, Innovation thérapeutique

## De l'épidémiologie à la génétique du cancer du sein au Bénin

**Liste des auteurs :** [Alexis Parenté](#)<sup>1</sup>, Nathalie Duprat<sup>2</sup>, Lionel Forestier<sup>2</sup>, Pierre-Marie Preux<sup>2</sup>, Véronique Blanquet<sup>2</sup>, Freddy Gnanon<sup>1</sup>, Dismand Houinato<sup>1</sup>

### Laboratoire de recherche de rattachement :

1. Laboratory Lemacen - Chronic and Neurologic Diseases Epidemiology - Faculty of Health Sciences, University of Abomey-Calavi, Cotonou, Benin, Africa
2. Laboratory EpiMaCT - Epidemiology of chronic diseases in tropical zone, OmegaHealth, University of Limoges, Limoges, France

**Courriel de l'auteur principal:** alexis.parente@unilim.fr

### Résumé :

Le taux de mortalité du cancer du sein en Afrique subsaharienne est l'un des plus élevés au monde reflétant un pronostic particulièrement péjoratif. Notre vision à long terme est de contribuer à l'amélioration de la santé de ces populations par une meilleure compréhension de l'épidémiologie et de la génétique du cancer du sein en Afrique subsaharienne. Cependant, les données sur le stade au diagnostic et la survie des patients atteints de cancer du sein en population générale sont rares dans ces régions.

Une étude épidémiologique pilote réalisée en milieu hospitalier par mon laboratoire d'accueil au Bénin montre que le cancer du sein est le premier cancer chez la femme (en incidence et en mortalité) avec un âge médian précoce au moment du diagnostic de 48 ans (contre 63 ans en France). Les cancers sont majoritairement classés aux stades tardifs au moment du diagnostic. De manière surprenante, le type moléculaire majoritaire est le triple négatif, formes particulièrement agressives (32 % contre 12% en France). Enfin, le taux de survie est faible avec une survie à cinq ans de 40 % contre 87% en France.

Mon projet postdoctoral au laboratoire LEMACEN de Cotonou consiste à développer les activités de recherche sur le cancer du sein et s'articule autour de 3 questions :

**Ces mauvaises données épidémiologiques sont-elles partagées par l'ensemble des pays de l'Afrique subsahariens ?** Les principaux facteurs pronostiques du cancer du sein en Afrique subsaharienne ont été mis en avant par la réalisation d'une méta-analyse/revue systématique. Ce travail contribue à pallier le manque d'information sur le sujet dans la littérature africaine subsaharienne afin d'orienter les politiques de santé.

**Ces mauvaises données épidémiologiques sont-elles retrouvées en population générale au Bénin ?** L'estimation épidémiologique du cancer du sein au Bénin en population générale a été réalisée par la mise en place d'enquêtes de terrain et l'analyse des données.

**Existe-il une signature génétique particulière chez les femmes béninoises atteintes du cancer du sein ?** Aucune analyse génétique du cancer du sein n'ayant été réalisée au Bénin, la mise en place d'une étude génétique rétrospective et prospective a été réalisée afin de détecter les mutations pathogènes dans cette population, avec un transfert technologique de biologie moléculaire au Bénin.

**5 Mots-clés :** Cancer du Sein ; Épidémiologie, Génétique, Bénin, Afrique

**Conception, développement et évaluation d'un exergame personnalisé sur les capacités cognitivo-motrices de séniors : le projet INCOME**

**Liste des auteurs :** [Gallou-Guyot Matthieu](#), Mandigout Stéphane, [Perrochon Anaick](#)

**Laboratoire de recherche de rattachement :** HAVAE, UR 20217

**Courriel de l'auteur principal:** [anaick.perrochon@unilim.fr](mailto:anaick.perrochon@unilim.fr)

**Résumé :**

Le vieillissement entraîne un déclin des capacités cognitives, motrices, et à réaliser deux tâches simultanément (doubles tâches). Ces altérations peuvent augmenter les risques de chutes, la perte d'autonomie, voire la dégradation de la qualité de vie. Dans ce contexte, nous savons que les entraînements en doubles tâches sont efficaces pour maintenir ces fonctions. Le passage par le jeu dans les programmes d'entraînement (exergames) permet de motiver les participants et de maintenir leur engagement.

L'objectif de notre travail était de concevoir, développer et évaluer l'efficacité d'un exergame personnalisé reposant sur le concept de l'interférence cognitivo-motrice auprès de séniors. Après avoir mesuré l'intensité de la sollicitation physique de cet exergame, nous avons évalué son efficacité à court et moyen terme pour l'amélioration des capacités cognitives, motrices et de doubles tâches chez des personnes âgées. Nous avons également mesuré l'impact de cet entraînement sur le niveau d'activité physique, la motivation, la peur de tomber et la qualité de vie des participants.

Enfin, nous avons étudié le niveau de sécurité et d'adhérence de ce jeu. Nous avons ainsi montré que notre exergame était fonctionnel, utilisable comme support d'entraînement, sûr et apprécié par tous ses utilisateurs (participants comme animateurs). Nous avons également montré que cet exergame d'intensité modérée entraînait une amélioration des fonctions cognitives et un maintien des fonctions motrices des séniors.

Ce projet répond aux enjeux actuels de meilleure compréhension de l'efficacité des exergames personnalisés et ouvre de nouvelles perspectives sur cette thématique.

**5 Mots-clefs :** exergame, entraînement, cognition, double-tâche, vieillissement

## Le traitement photodynamique en agriculture vers de nouvelles perspectives ?

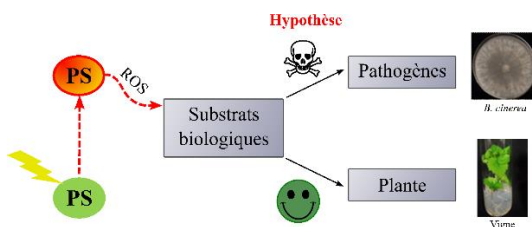
Liste des auteurs : Ambrosini Veronica et Riou Catherine

Laboratoire de recherche de rattachement : LABCiS, UR22722

Courriel de l'auteur principal: catherine.riou@unlim.fr

### Résumé :

Le traitement photodynamique antimicrobien (acronyme anglais APDT) est basé sur l'interaction d'un photosensibilisateur (PS), de la lumière et de l'oxygène. La photoactivation des PS conduit la surproduction d'espèces réactives de l'oxygène qui détruisent les molécules du vivant et induisent la mort cellulaire. En agriculture, l'APDT est maintenant envisagée comme une alternative beaucoup moins « gourmande » en fongicides et un moyen de lutte efficace et surtout éco-responsable contre les phytopathogènes dont *Botrytis cinerea*, champignon multicible et à fort pouvoir mutagène (cf stratégie ci-dessous).



Ainsi, nous avons montré qu'un PS photoactivé peut inhiber la croissance du mycélium de *Botrytis cinerea* sans altérer la croissance et le développement des plantules de vigne de plusieurs cépages Sauvignon, Merlot et Chardonnay, cultivées *In vitro*. Nos résultats sont très encourageants car le PS testé dans cette étude est utilisé à très faible concentration de l'ordre du  $\mu\text{M}$  et est très rapidement photodégradable. De plus, nos tests préliminaires de cytotoxicité effectués sur des asticots se sont révélés négatifs. Enfin, aucune résistance de micro-organismes au PDT n'a, pour le moment, été démontrée ce qui est primordial dans la lutte contre *Botrytis* et autres pathogènes. Nous sommes confiants que l'APDT peut être une solution au grand défi de l'agriculture : être beaucoup plus respectueuse de l'environnement tout en assurant des rendements maximums de haute qualité.

Il nous faut maintenant élargir nos tests 1) avec d'autres PS, 2) à d'autres espèces végétales infectées par notre souche de *Botrytis* (UBO 1117017) ou 3) à de nouvelles souches de *Botrytis*. Enfin, nous entamons une étude du sécrétome (métabolites secondaires et protéines) de *Botrytis* dans le but de comprendre comment il arrive à contrer le stress oxydatif généré par les plantes attaquées lors de l'infection. Notre hypothèse est qu'à partir de ces nouvelles données moléculaires, nous pourrions optimiser l'APDT.

**5 Mots-clefs :** *Botrytis cinerea*, Champignon, photosensibilisateur, PDT, plantes

# $\Omega$ -Day 2022

Institut de Recherche  $\Omega$ -Health

