



MARDI 10 JUIN 2025

**PÔLE DE FORMATION DE RECHERCHE
EN SANTÉ - PFRS**

Université de Caen Normandie



COMMUNICATIONS ORALES

1C_01

Impact of anaesthetic agents on CSF macro- and microcirculation

Bourgès J1,3, Chagnot A2, Vivien D1,3 and Gakuba C1,3

1 University of Caen Normandie, Caen, France ; 2 University of Edinburgh, Edinburgh, UK ; 3 UMRS 1237 – PHIND, Caen, France

Objective. Assessing the glymphatic system is a technical challenge. MRI allows assessment of a contrast agent penetration throughout the brain after injection into the cerebrospinal fluid (CSF) on sedated animals to ensure immobility. Conclusions drawn are limited to the comparison of anaesthetics without animals awake control despite controversy over the effect of anaesthesia on CSF circulation. Here, we compare the effects of anaesthetics widely used in clinical practice on CSF circulation versus awake state. **Methods.** The project is approved by the ethics committee (DAP # 32700). Experiments were performed in Swiss mice. Each mouse was fitted with a cranial prosthesis enabling its head to be immobilized in the MRI antenna after a protocol of habituation to the restraint. A cannula implanted in the cisterna magna allowed a contrast agent (GadospinDTM) leak-free injection into the CSF. Iterative quantitative T1-weighted MRI sequences were carried out on MRI over 45min. The anaesthetics tested were isoflurane (inhaled gas), propofol, midazolam and ketamine intravenous. The results are presented as the area under the curve at 45min (AUC45) in the cortex. Statistics were performed by Kruskal-Wallis test followed by Bonferroni correction (p significant < 0.05*). **Results.** Cortex show clear uptake and loss in awake mice (n=4, AUC45 0,10+/-0,03 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$). Under isoflurane (n=4, AUC45 0,006+/-0,007 $\mu\text{M}\cdot\text{min}^*$), CSF circulation in the ventricular system and in the brain parenchyma is dramatically reduced. Sedation with midazolam (n=5, AUC45 0,18+/-0,07 $\mu\text{M}\cdot\text{min}^*$) and ketamine (n=5, AUC45 0,17+/-0,09 $\mu\text{M}\cdot\text{min}^*$) appears to slow down but increase intraparenchymal contrast penetration. Propofol (n=5, AUC45 0,09+/-0,09 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$) anaesthesia presents the profile closest to the physiology of the awake animal. **Conclusion.** The impact of these anaesthetic agents challenges our clinical practice, especially in patients whose glymphatic system is impaired, such as elderly or demented patients.

Keywords: Glymphatic system, Anaesthesia, Clinical practice , MRI

3D Contrast-Enhanced Transcranial Ultrasound for Bedside Monitoring of Cerebral Perfusion After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage

Gakuba C1,4, Denis L2, Gauberti M1, Chabouh G3, Moyer J-D4, Laquay N4, Gavet T4, Bodard S2, Chavignon A3, Hingot V3, Vivien D1 and Couture O2

1 Université Caen Normandie, Caen, France ; 2 Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, Sorbonne Université, Paris, France ; 3 ResolveStroke, Paris, France ; 4 Anesthésie Réanimation, Caen, France

Background: Delayed cerebral ischemia (DCI) is a critical complication following aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH), significantly contributing to morbidity and mortality. Existing monitoring methods, including conventional transcranial Doppler, computed tomography (CT) perfusion imaging, and digital subtraction angiography (DSA), are limited by suboptimal sensitivity, radiation exposure, procedural invasiveness, and their unsuitability for frequent, repeated use. This study investigates the feasibility of three-dimensional (3D) contrast-enhanced transcranial ultrasound (CEUS) as a safe, non-invasive, bedside tool for routine, continuous assessment of cerebral hemodynamics in aSAH patients. **Methods:** We conducted a prospective clinical study using serial 3D CEUS imaging to evaluate cerebral perfusion dynamics in a cohort of aSAH patients admitted to the neurocritical care unit. Ultrasound contrast agents were administered intravenously to enhance the detection of blood flow in small cerebral vessels. Perfusion parameters—including cerebral blood volume (CBV), cerebral blood flow (CBF), and microvascular transit times—were quantified and correlated with clinical outcomes and standard imaging modalities. **Results:** CEUS proved feasible, enabling the acquisition of time–intensity curves following contrast administration. It demonstrated high sensitivity in detecting perfusion deficits and microvascular disturbances associated with poor outcomes. Compared to transcranial Doppler, CT perfusion or DSA, 3D CEUS allowed real-time, repeatable assessment of perfusion changes without ionizing radiation or invasive procedures. Early alterations in microvascular flow were observed in patients who subsequently developed DCI, supporting CEUS as a potential early biomarker. **Conclusions:** CEUS offers a non-invasive, bedside solution for real-time cerebral perfusion monitoring, with the potential to improve early DCI detection and enable personalized intervention strategies.

Keywords: stroke, imaging

**Circulating Tumor DNA for Monitoring Primary Mediastinal B-cell Lymphoma in Complement to PET:
A Prospective Multicenter LYSA Study**

Camus V1, Krzisch D2, Bruscaggin A3, Leveque E4, Viennot M1, Fornecker LM5, Cheminant M6, Bailly S7, Morschhauser F8, Feugier P9, Choquet S10, Durot E11, Carras S12, Delette C13, Damaj GL14, Viailly PJ1, Rainville V1, Ruminy P1, Caillot M1, Drieux F1, Veresezan EL1, Decazes P1, Jardin F1, Rossi D3 and Sesques P15

1 Centre Henri Becquerel, INSERM U1245, University of Rouen, Rouen, France ; 2 Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Louis, Université de Paris, Department of Hemato-oncology, Paris, France ; 3 Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Oncology Research, Università della Svizzera Italiana, Bellinzona, Switzerland ; 4 Centre Henri Becquerel, Clinical Research Unit, Rouen, France ; 5 Strasbourg University Hospital, Department of Hematology, Strasbourg, France ; 6 Université de Paris Cité, Department of Hematology, Hôpital Necker, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France ; 7 Department of Hematology, Clermont-Ferrand University Hospital, Clermont-Ferrand, France ; 8 Claude Huriez Hospital, Lille University Hospital, Department of Hematology, Lille, France ; 9 Hôpital de Brabois, Nancy University Hospital, Department of Hematology, Nancy, France ; 10 Pitié-Salpêtrière University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, and Sorbonne Université, Paris, France ; 11 Reims University Hospital, Department of Hematology, Reims, France ; 12 Univ. Grenoble Alpes. Institute For Advanced Biosciences (INSERM U1209, CNRS UMR 5309), University Hospital, Molecular Biology and Hematology departments, Grenoble, France ; 13 Department of Clinical Hematology, Amiens University Hospital, Amiens, France ; 14 Caen University Hospital, Department of Hematology, Caen, France ; 15 Department of Hematology, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Pierre Bénite, Lyon, France

Introduction: Positron Emission Tomography (PET), is routinely used for Primary Mediastinal B-cell Lymphoma (PMBL) therapy guidance, but has limited sensitivity (Se) and specificity (Sp) for minimal residual disease (MRD) assessment in this disease. **Methods:** In the prospective CAMIL study (NCT04824950), we evaluated ctDNA and PET in newly diagnosed PMBL patients (pts) treated with immunochemotherapy (ICT) at 31 LYSA centers (2021-2023). Blood samples were collected before ICT and on PET4 day. ctDNA was analyzed using a CAPP-seq protocol (~380 kb selector, 155 genes, >2000x coverage, detection limit: 10^{-3}). **Results:** Of 84 pts with centrally confirmed PMBL, the median age was 32 years (Q1: 26; Q3: 40), with 64% female. ctDNA4 negativity (>3 log clearance) was achieved in 88% (64/73) with no regimen differences. ctDNA4 outperformed PET4 in predicting progressions (9 events), with higher Se (1 vs. 0.44), Sp (0.99 vs. 0.94), positive predictive value (0.89 vs. 0.5), and negative predictive value (1 vs. 0.93). After a median follow-up of 21.5 months, 1-year (yr) PFS and OS were 90.5% and 99% (1 non-lymphoma related death). 1-year PFS was 93.2% for PET4- vs. 62.5% for PET4+ pts ($p < 10^{-4}$) and 98.4% for ctDNA4- vs. 33.3% for ctDNA4+ pts ($p < 10^{-4}$). ctDNA4+ pts had higher median baseline TLG (8448 vs. 3622, $p = 0.033$) and MTV (836 vs. 417 cm^3 , $p = 0.03$). In univariate analysis, CRP (HR=1.19 [1.07;1.33]), LDH (HR=1.21 [1.08;1.37]), MTV (HR=1.26 [0.98;1.61]), PET4+ (12.4 [3.3;46.9]) and ctDNA4+ (78.1 [9.5;641.7]) were associated with inferior PFS, whereas ctDNA4-/PET4- was associated with a better outcome (HR=0.01 [0;0.08]). In a multivariate model for PFS including CRP, LDH, MTV, and ctDNA4-/PET4-, ctDNA4-/PET4- was associated with longer PFS (HR 0.07 [0.01,0.69], $p = 0.023$). **Conclusion:** ctDNA analysis by CAPP-seq in PMBL is informative for 98% of pts. Each variant served as an MRD biomarker. PET4 response and ctDNA4 clearance were strong and complementary predictors of outcome.

Supported by grants from Centre H. Becquerel (AO_2020), CALYM (ANR-2022), GEFLUC (AO_2021), Ligue Contre le Cancer (Seine-Maritime committee, AO_2021), Prix Bertrand Coiffier (LYSA/ELI), and ABBVIE

Keywords: lymphoma, ctDNA, liquid biopsy, PET

1C 04

Modifications sexe-dépendantes du métabolisme adipeux de la glutamine en réponse à une alimentation riche en graisse

Tiffay A1,2, Goichon A1,2, Langlois L1,2, Lefebvre C1,2, Breemeersch C1,2, Bôle-Feysot C1,2, Guérin C1,2, Déchelotte P1,2,3 and Coëffier M1,2,3

1 Univ Rouen Normandie, INSERM, ADEN UMR1073 "Nutrition, Inflammation and Microbiota-Gut-Brain Axis", Rouen, France ; 2 Univ Rouen Normandie, Institut de Recherche et d'Innovation Biomédicale (IRIB), Rouen, France ; 3 CHU Rouen, Département de Nutrition et CIC-CRB1404, Rouen, France

L'obésité constitue un enjeu majeur de santé publique en constante progression dans les pays industrialisés. Une étude récente indique que l'obésité avec insulino-résistance est caractérisée par une réduction des taux de glutamine (Gln) dans le plasma et dans le tissu adipeux (TA) blanc. Notre étude visait donc à étudier le métabolisme de la Gln dans le TA de souris mâles et femelles obèses. Des souris C57BL/6 mâles et femelles (n=36/sexe) âgées de 7 semaines ont été nourries avec une alimentation standard ou une alimentation riche en graisse («High fat diet», HFD, 60% kcal sous forme lipidique) pendant 8 semaines (S8) ou 14 semaines (S14). Les TA péri-gonadiques (TApg) et sous cutanés (TAsc) ont été prélevés et les taux d'expression des ARNm des facteurs impliqués dans le métabolisme de la Gln ont été analysés par RT-qPCR. Dans le TApg, une diminution de l'expression des taux d'ARNm de la glutamine synthétase (Glul) était observée à S8 et S14 chez les souris HFD. Cette diminution était plus marquée chez les souris mâles par rapport aux souris femelles. Seules les souris mâles HFD montraient une augmentation du taux d'ARNm de la glutaminase-1 (Gls1) dans le TApg, ainsi qu'une augmentation de Slc1a5 à S8 suivie d'une baisse à S14. Dans le TAsc, aucune modification significative était observée chez les souris mâles. Par contre, les souris femelles HFD montraient une augmentation des taux d'ARNm codant pour la Glsl à S14 dans le TAsc et une augmentation de Slc1a5 à S8. Enfin, Glsl était davantage exprimée chez les femelles, quel que soit le tissu ou le régime. Ces résultats suggèrent que le métabolisme de la Gln dans le TA de souris HFD est altéré de manière tissu-, sexe- et temps-dépendante, ce qui pourrait contribuer en partie à expliquer les prévalences différentes des complications de l'obésité en fonction du sexe.

Région Normandie - Métropole Rouen Normandie - Agence nationale de la recherche : AAPG2020 OBEGLU

Keywords: Obésité, Métabolisme de la glutamine, Tissu adipeux, Sexe

IL-6 as a Potential Target for the Treatment of Severe Mucous Membrane Pemphigoid | Target for the Treatment of Severe Mucous Membrane Pemphigoid

Tedbirt B1, Maho-Vaillant M1, Gueudry J1, Golinski ML1, Bergeret B2, Chambon G2, Bouchetemble P1, Bekri B1, Tebani A1, Boyer O1, Hébert V1, Calbo S1, Gillibert A and Joly P1

1 CHU Rouen, Rouen, France ; 2 CHU Nimes, Nimes, France

Background: Mucous membrane pemphigoid (MMP) is a rare autoimmune blistering disease involving mucous membranes with a potentially devastating fibrosing course. Laryngotracheal involvement may lead to life-threatening complications, while corneal involvement may lead to blindness. Objective: To characterize the serum cytokine profile of MMP and to evaluate the efficacy of tocilizumab in two cases of refractory and severe MMP with elevated interleukin (IL)-6 levels. Methods: Serum from patients with MMP, bullous pemphigoid, and healthy donors was analyzed using Olink and Luminex assays. Two patients with severe MMP received tocilizumab (8 mg/kg every four weeks) on a compassionate use basis after failure of standard therapies. Results: Proteomic and Luminex analyses revealed high serum levels of IL-6, IL-8, MIP-1 α /CCL3 and MIP-1 β /CCL4 in MMP compared to bullous pemphigoid and healthy donors. We treated with tocilizumab two patients with refractory ocular involvement and extensive pharyngolaryngeal erosions, respectively. A significant resolution of ocular surface inflammation and complete healing of pharyngolaryngeal erosions were observed after six months. Conclusion: Tocilizumab may be considered a promising therapeutic option for patients with severe MMP and elevated IL-6 serum levels, particularly after the failure of more validated treatments such as rituximab, intravenous immunoglobulins, or cyclophosphamide.

Funded by the French Society of Dermatology and FIMARAD

Keywords: pemphigoid, proteomic, tocilizumab, interleukin

Impact of Hypergravity on Scopolamine Biodistribution and Short-Term Memory

Vallejo M, Denise P and Freret T

Université de Normandie, COMETE, UMR 1075, Caen, France

Space Motion Sickness (SMS) affects two-thirds of astronauts during the first three days in orbit. Subcutaneous scopolamine (SCOP) is effective for preventing SMS, but as a cholinergic antagonist, it may cause cognitive (COG) impairment at high doses. SCOP crosses the blood-brain barrier (BBB), which is altered by gravity changes. Thus, dose adjustments of current psychotropic drugs will be essential in future space medicine. The main goal was to assess whether hypergravity (HG) increases SCOP passage through the BBB in C57BL/6J mice. If so, the next step was to determine whether this increase in cerebral SCOP affects neurotransmission and translates into impaired COG performance. C57BL/6J mice male and female mice received a subcutaneous injection of SCOP (1 or 0.5 mg/kg), methylscopolamine (mSCOP; 1 mg/kg), or NaCl. SCOP doses were chosen based on their known ability to induce COG impairment or not, whereas mSCOP is known to not cross the BBB. Just after, animals were exposed to 20 min of HG (2g) in an animal centrifuge or kept at normal gravity (1G). After ninety minutes, short-term working memory (STWM) was assessed through the Y-maze spontaneous alternation test. Mice were killed right after the test, blood was collected under anaesthesia, and brains were sampled. SCOP/mSCOP and neurotransmitter levels were then measured in plasma and brain. Experiments are ongoing and preliminary results are promising: both SCOP doses reduced spontaneous alternation percentage (%ALT) compared to NaCl. The mSCOP group showed better %ALT than SCOP-treated mice but lower than the NaCl. Interestingly, HG-exposed mice had higher %ALT than their 1G counterparts across all groups, though with fewer total arm entries. At first, HG per se does not seem to impair STWM. SCOP remains a valid model for STWM deficits, even under HG. Yet, no worsening of memory deficit was observed under HG. All animals and samples have to be tested and analysed before arguing a safe use of SCOP to prevent SMS.

Keywords: Scopolamine, Hypergravity, Blood-Brain-Barrier, Pharmacokinetics

Optimization of extracellular vesicles-based therapy in the treatment of ischemic stroke

Ben Hadj Hassen O1, Razafindrakoto S2, Toutain J1, Blanchard I1, Ivanova V1, Renoult C1,3, Laffray X4, Huynh M-B4, Brunaud C1, Bordji K1, Le Douaron G4, Gomez-Henao WA4, Ouidja MOI4, Choppin A3, Barritault D3, Papy-Garcia D4, Silva Brun A2, Chiappini F3, Touzani O1, Gazeau F2 and Bernaudin M1

1 Université de Caen-Normandie, CNRS, Normandie Université, ISTCT UMR6030, GIP CYCERON, F-14000, Caen, France ; 2 NABI, Université Paris Cité, INSERM U1334, CNRS UMR8175, Paris, France ; 3 OTR3, 4 rue Française, 75001 Paris, France ; 4 Glycobiology, cell growth and tissue repair research unit (Gly-CRRET), Université Paris Est Créteil (UPEC), F-94010, Créteil, France

Ischemic stroke (IS) remains a major health problem. Extracellular vesicles (EV), derived from mesenchymal stem cells (MSC), have been shown to mitigate brain damage and neurological outcome following IS. Though promising, EV production and their route of delivery remain a major challenge. Here, the effects of EV generated by an innovative turbulence approach were characterized on stroke-induced brain lesion and neurological deficits in the rat. EV were isolated from human adipocyte tissue stromal cells (hASC) using a patented high-yield turbulence bioproduction process. EV were quantified and characterized using nanoparticle tracking analysis (NTA), transmission electron microscopy (TEM) and ExoView. Rats were subjected to a transient occlusion (1h) of the middle cerebral artery (tMCAO) and treated with EV at reperfusion time (1010 EV/rat; I.A.) or 24h later (1011 EV/rat; I.V.). MRI were performed at 1 and 14 days after tMCAO to quantify brain lesion volume. Behavioral tests were carried out up to 40 days post-tMCAO. Multiple analyses confirmed EV characteristics. While I.V. EV administration showed limited therapeutic effects. I.A. EV delivery at reperfusion time reduced the lesion volume 24h post-tMCAO compared to the control group ($p < 0.05$). Moreover, 7 days after tMCAO, rats treated with EV immediately after reperfusion tend to improve their neurological score ($p = 0.07$) and showed a significantly better limb placing test performance ($p < 0.05$). These rats were less lateralized compared to the control ones in the corner test and performed better in the adhesive test 30 days after tMCAO ($p < 0.01$). In contrast, I.V. EV administration 24h post-tMCAO showed only a significant effect on spatial memory ($p < 0.05$, t-test). These results suggest that MSC-derived EV produced by an original turbulence method are efficacious on stroke-induced brain lesion and neurological deficits and optimizing the administration route and timing enhances the efficacy of EV after stroke

This work is supported by the Agence Nationale de la Recherche (ANR 21-CE18-0029 « MAESTROVE » and the ANR-22-PAUK-0033-01), the CNRS, the Région Normandie and the Université de Caen Normandie

Keywords: Stroke, Ischemia, Extracellular-vesicles, Mesenchymal stem cells

Imagerie métabolique hybride cardiaque par TEP-IRM multinoyaux ($^{23}\text{Na}/^1\text{H}$) dans la cardiotoxicité induite par irradiation: évaluation de l'effet de la dapagliflozine

Rida H1, Guetlin M1,2, Simard C1, Naveau M3, Dupont PA1, Allouche S5, Lebrun A1, Joubert M1,2 and Manrique A1,4

1 UR4650 PSIR, Université de Caen Normandie, Caen, France ; 2 Diabétologie, CHU de Caen, Caen, France ; 3 UAR3408/US50 Cyceron, CNRS, INSERM, Univ Caen Normandie, Caen, France ; 4 Médecine Nucléaire, CHU de Caen, Caen, France ; 5 Biochimie, CHU de Caen, Caen, France

Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) améliorent le pronostic de l'insuffisance cardiaque. Cependant, les mécanismes à l'origine de ces effets cardiovasculaires restent mal compris en raison des effets combinés sur le glucose et le sodium. Notre objectif est d'évaluer l'effet de la dapagliflozine (DAPA) chez des rats soumis à une irradiation cardiaque. 32 rats Sprague Dawley ont été randomisés pour recevoir un traitement par DAPA (n=13) ou un placebo (PCB, n=21), 3 mois après une irradiation cardiaque de 10 Gy. Le groupe contrôle (Ctrl, n=13) comprend des animaux non irradiés. Après 6 semaines de traitement, le signal de la peau, du muscle et du cœur a été évaluée à l'aide d'une IRM ^{23}Na avec une antenne de surface $^1\text{H}/^{23}\text{Na}$, et le métabolisme du glucose cardiaque a été évalué par TEP ^{18}F -FDG utilisant une TEP-IRM 7T (Bruker). La fonction ventriculaire gauche a été évaluée par échocardiographie. Après traitement, la fonction systolique du ventricule gauche a été préservée dans tous les groupes, comme prévu. Le signal Na dans le muscle a diminué chez les DAPA ($0,17 \pm 0,08$) vs PCB ($0,28 \pm 0,13$, $p=0,03$), sans différence avec les Ctrl ($0,18 \pm 0,06$, $p=\text{ns}$). De plus, ce signal était diminué entre les PCB et Ctrl ($p=0,04$). Au niveau de la peau, une diminution significative a été observée chez les DAPA ($0,2 \pm 0,07$) vs PCB ($0,35 \pm 0,16$, $p<0,05$), mais pas vs Ctrl ($0,27 \pm 0,1$, $p=\text{ns}$). Dans le myocarde, le signal était augmenté chez les PCB ($0,21 \pm 0,13$) vs Ctrl ($0,11 \pm 0,06$, $p=0,03$). La TEP au ^{18}F -FDG a montré une diminution significative de la captation myocardique de glucose après traitement (K_i était de $0,037 \pm 0,02 \text{ min}^{-1}$ chez les PCB vs $0,019 \pm 0,01 \text{ min}^{-1}$ chez les DAPA ($p=0,0008$) et vs $0,02 \pm 0,01 \text{ min}^{-1}$ chez les Ctrl ($p=0,013$)). Après une irradiation cardiaque, le métabolisme glucidique cardiaque ainsi que le signal IRM du sodium ont augmenté dans la peau, le muscle et le myocarde. Le traitement par la DAPA a entraîné une réduction de ces deux paramètres

Keywords: Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, tissue sodium content , cardiac glucose metabolism, cardiotoxicity

Biomarqueurs sanguins de génotoxicité, de stress oxydatif et d'inflammation dans des souris traitées par radio- ou protonthérapie combinée à l'olaparib

Aktas MA1, Stefan D1,2, Pouzoulet F3, De Marzi L4, Megnin-Chanet F5, Habrand JL1,2, Gente S1, Sichel F1,6 and Laurent C1,7

1 UR4651 (ABTE-ToxEMAC), Université de Caen-Normandie, Caen, France ; 2 Service de Radiothérapie, CLCC Baclesse, Caen, France ; 3 Département de Recherche Translationnelle, Institut Curie, Orsay, France ; 4 Service de Physique Médicale, Centre de Protonthérapie, Orsay, France ; 5 INSERM U1196, UMR9187, CMIB, Institut Curie, Orsay, France ; 6 CLCC Baclesse, Caen, France ; 7 SAPHYN-ARCHADE, Caen, France

Les anomalies de réparation de l'ADN, caractéristiques des cellules tumorales, représentent une cible thérapeutique, notamment via les inhibiteurs de PARP (PARPi). En association avec la radiothérapie, les PARPi renforcent la radiosensibilité en inhibant la réparation des cassures simple brin. Toutefois, des données récentes suggèrent une toxicité, notamment avec l'olaparib dont la combinaison avec la radiothérapie reste peu documentée. Cette étude évalue les effets de l'olaparib seul ou associé à une radiothérapie conventionnelle (photons) ou innovantes (protons) sur le compartiment sanguin murin. Des souris C57Bl6 ont reçu une irradiation corporelle totale à 7,5 Gy par photons (6 MeV) ou protons (190,6 MeV, plateau du pic de Bragg). L'olaparib (50 mg/kg) a été administré pour évaluer sa toxicité sur les tissus sains. Après apparition des premières toxicités, des prélèvements sanguins ont permis de quantifier l'activité de PARP1, ainsi que des biomarqueurs de génotoxicité, de stress oxydatif et d'inflammation. Il a été observé une augmentation significative du taux de 8-oxodG dans les lymphocytes uniquement après irradiation par photons. Le taux de MDA lymphocytaire ne varie pas significativement ; l'olaparib tend à le réduire après photons et à l'augmenter après protons. La carbonylation des protéines est réduite par la protonthérapie et l'olaparib présente les mêmes tendances que pour le MDA. Les cytokines pro-inflammatoires (GM-CSF, IL-6, IL-17A, IFN- γ , TNF- α , IL-27) sont augmentées après les irradiations ; TGF- β 1 et IL-10 sont diminués. Ces résultats préliminaires doivent être complétés et confirmés. Il apparaît cependant que les protons et les photons n'ont pas les mêmes modes d'action en termes de génotoxicité et de stress oxydatif. De plus, l'olaparib semble agir différemment selon son association à la radiothérapie conventionnelle ou à la protonthérapie.

Le projet ToxiP3 est financé par la Région Normandie, l'Union Européenne, le Cancéropôle Nord-Ouest et la Société Française de Dermatologie

Keywords: Radiothérapie, Protonthérapie, PARPi, Toxicité

Interaction between APOE ϵ 4, Chemotherapy and Endocrine Therapy on Cognition in Breast Cancer Survivors: The CANTO-Cog Longitudinal Study

Nicollet M1, Duivon M1, Christy F1,2, Thomas E3,4, Lequesne J1,2,5, Castel H5,6,7, Gaudin C8, Delmas D8, Boyault S3,4, Rigal O9, Bousrih C10, Lévy C11, Lerebours F12, Di Meglio A13, Ganz PA14, Van Dyk K15, Vaz Luis I13, Lange M1,2,5 and Joly F1,2,5

1 ANTICIPE U1086 INSERM-UCN, Equipe Labellisée Ligue Contre le Cancer, Centre François Baclesse, Normandie Université UNICAEN, Caen, France ; 2 Clinical Research Department, UNICANCER, Centre François Baclesse, Caen, France ; 3 Plateforme de Génomique des Cancers, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon CRCL, INSERM U1052, CNRS UMR 5286, Centre Léon Bérard, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France ; 4 Fondation Synergie Lyon Cancer, Lyon, France ; 5 Services Unit PLATON, Cancer and Cognition Platform, University of Caen Normandy, Caen, France ; 6 Univ Rouen Normandie, Inserm, Normandie Univ, CBG UMR 1245, Rouen, France ; 7 Institute for Research and Innovation in Biomedicine (IRIB), Rouen, France ; 8 Unicancer, Paris, France ; 9 Care Support Department, Centre Henri Becquerel, Rouen, France ; 10 Gustave Roussy, Villejuif, France ; 11 Institut Normand du Sein, Centre François Baclesse, Caen, France ; 12 Medical Oncology Department, Institut Curie, Saint Cloud, France ; 13 Cancer Survivorship Group, INSERM U981, Gustave Roussy FR Department for the Organization of Patient Pathways, Gustave Roussy, Villejuif, France ; 14 Division of Hematology Oncology, Department of Medicine, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, USA ; 15 Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, University of California, Los Angeles, USA

Background Cancer-related cognitive impairment (CRCI) affects breast cancer (BC) survivors' quality of life, but its etiology remains unclear. The APOE4 allele (rs7412, rs429358), a risk factor for cognitive aging and Alzheimer's disease has been also associated with CRCI. Its interaction with chemotherapy (CT) and endocrine therapy (ET) need further assessment. Methods BC patients from the CANTO cohort were classified by APOE4 status. Cognitive assessments were performed at diagnosis (T0), and at 1, 2, and 4 years post-diagnosis (T1, T2, T3). APOE4 status (APOE4+ carriers vs. APOE4- non-carriers) was determined from blood samples. Cognitive domains included episodic memory, working memory, attention, processing speed, and executive functions. Overall impairment was defined as ≥ 2 impaired domains. Logistic and linear mixed models assessed APOE4 associations with cognitive impairment and interactions with CT/ET, adjusting for age, education, smoking, menopausal status, baseline cognition, and treatment exposure. Findings Among 334 patients, 64 (19%) were APOE4+, 117 (35%) received CT, 41 (12%) ET, and 162 (49%) both. No significant association was found between APOE4 and overall impairment, nor interactions with CT or ET. However, at T1, APOE4+/ET- patients had lower episodic memory than APOE4-/ET- ($p=0.04$), with differences persisting at T2 ($p<0.05$). At T3, APOE4+/ET+ patients had lower attention scores than APOE4-/ET- ($p<0.05$), and APOE4+/ET- patients had lower episodic memory than APOE4-/ET- ($p<0.05$). Conclusions APOE4 was not associated to overall cognitive impairment in BC survivors and did not interact with CT. However, APOE4+ patients treated with ET showed lower attention performance at T3, while APOE4- patients not treated with ET had better attention and memory outcomes

Keywords: APOE4, Breast cancer, Cancer-related cognitive impairment, Endocrine therapy

Etablissement de tumoroïdes chimiorésistants à partir de tumoroïdes sensibles: un outil pour étudier les mécanismes moléculaires impliqués dans l'acquisition de la résistance et pour l'identification de biomarqueurs dans le traitement de deuxième ligne du

Messaoudi S1, Thorel L1,2, Florent R3, Grunheç L1, Weiswald LB1,2,3, Desmartin G2,3, Lecouflet L2,3, Goudergues B2,4,5, Dolivet E1,2,6, Poulain L1,2,3 and N'diaye M1

1 Université de Caen Normandie, INSERM, ANTICIPE U1086, Unité de Recherche Interdisciplinaire pour la Prévention et le Traitement des Cancers, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, Caen, France ; 2 UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, Caen, France ; 3 Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON "plateforme de soutien aux activités de re-cherche préclinique et translationnelle en oncologie", Plateforme ORGAPRED, Caen, France ; 4 Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON "plateforme de soutien aux activités de re-cherche préclinique et translationnelle en oncologie", Collection "OvaRessources" du CRB BioREVA, Caen, France ; 5 UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, Collection "OvaRessources" du CRB BioREVA, Caen, France ; 6 UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, Département de chirurgie, Caen, France

Le cancer de l'ovaire présente un pronostic sombre qui s'explique par une fréquence importante de patientes chimiorésistantes suite au traitement carboplatine/paclitaxel. Bien que les inhibiteurs de PARP (PARPi) aient révolutionné le parcours des patientes, ils ne sont proposés qu'en cas de déficit dans la recombinaison homologue (HR) et de sensibilité au platine. Le carboplatine et les PARPi étant des agents génotoxiques qui exploitent la voie HR de réparation de l'ADN, des résistances croisées peuvent apparaître. Il est donc essentiel de comprendre les altérations moléculaires acquises dans un modèle plus proche de la clinique, afin de mieux établir les traitements de seconde ligne. Dans ce contexte, nous avons établi des PDTOs (organoïdes tumoraux dérivés de patients) chimiorésistants à partir de PDTOs sensibles. Trois lignées ont été traitées avec 10µM de carboplatine pendant 1 semaine durant 6 cycles (tel qu'en clinique). Les PDTOs ont été récoltés à la fin de chaque cycle afin d'évaluer le statut HR ainsi que l'expression d'ARNm et de protéines. L'acquisition d'une résistance au carboplatine a été évaluée par un test de viabilité cellulaire à la fin du 6e cycle. Six cycles de carboplatine sont suffisants pour induire une résistance des PDTOs au carboplatine ainsi qu'aux PARPi. La chimiorésistance s'accompagne d'une augmentation des protéines anti-apoptotiques (Bcl-xL) et une diminution des protéines pro-apoptotiques (Puma et Bim) conduisant à un ratio déséquilibré des membres de la famille Bcl-2, qui contrôlent la mort. De plus, une phosphorylation de p-65 (NFκB), liée à la résistance au carboplatine, est également retrouvée. Notre étude montre qu'il est possible d'établir une résistance au carboplatine dans des modèles PDTOs. La poursuite des recherches sur la caractérisation des voies moléculaires impliquées dans la chimiorésistance des PDTOs représentera une avancée scientifique importante et offrira de nouveaux espoirs pour la prise en charge des patientes.

Keywords: cancer de l'ovaire, chimiorésistance, tumoroïdes

Apport du séquençage du génome complet des *Mycobactéries* tuberculeuses: suivi populationnel et antibiogramme in silico

Zarzosa-Campos T1, Fines-Guyon M1, Gravey F1,2, Le Hello S1,2, Malandain D1 and Daurel C1

1 CHU de Caen Normandie, Laboratoire de bactériologie, Caen, France ; 2 Université de Caen Normandie, Univ Rouen Normandie, INSERM, Normandie Univ, DYNAMICURE UMR 1311, Caen, France

La tuberculose, causée par *Mycobacterium tuberculosis* (MT), est la première cause de mortalité infectieuse dans le monde. Notre étude évalue l'apport du séquençage du génome complet (WGS) de MT pour le suivi de sa diffusion dans la population et la détection des résistances aux antituberculeux. 36 souches de MT isolées en Normandie de 2017 à 2025 ont été étudiées par WGS. Les analyses de génomique comparative montrent une circulation de 3 lignées de souches tuberculeuses en Normandie : lignée 4 (n = 29), lignée 3 (n = 5), lignée 2 (n = 2) et de 6 séquence-types (ST) (215, 954, 276, 1072, 277, 320) avec une circulation majoritaire du ST 215 (n = 30/36). Certaines souches montrent des proximités génomiques qui sont en cours d'exploration. Nous avons également identifié un nouvel ST (ST : 1072), participant ainsi à la veille génomique de MT. La recherche de résistance génotypique a permis le rendu de 36 antibiogrammes in silico permettant la comparaison avec les données phénotypiques. La concordance entre ces deux approches était de 94% (33/35). Pour 2 cas, les analyses in silico indiquent une résistance à l'éthambutol et à l'isoniazide non retrouvées phénotypiquement, des explorations sont en cours afin d'analyser la qualité des rendus des antibiogrammes phénotypiques et l'expression de ces gènes de résistance. De rares (n=3) mutations de significativité non catégorisées ont été observées vis-à-vis de l'isoniazide et la streptomycine traduisant un polymorphisme génomique des souches étudiées. Enfin, un antibiogramme in silico a devancé le rendu phénotypique, montrant ainsi que cette méthode par séquençage peut offrir un résultat accéléré vis-à-vis des antibiogrammes in vitro, facilitant ainsi l'adaptation de traitement et donc une à amélioration de la prise en charge des patients.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, Whole genome sequencing, Epidemiologie, Antibiorésistance

Caractérisation d'une nouvelle famille de bactériocines produites par le microbiote intestinal

Liébaut A1,2, Masset S1,2, Guérin C1,2, Salün C1,2, Coëffier M1,2,3 and Ribet D1,2

1 Univ Rouen Normandie, INSERM, Normandie Univ, ADEN, UMR1073 « Nutrition, Inflammation et Axe Microbiote-Intestin-Cerveau », Rouen, France ; 2 Univ Rouen Normandie, Institute for Research and Innovation in Biomedicine (IRIB), Rouen, France ; 3 Univ Rouen Normandie, INSERM, Normandie Univ, ADEN, UMR1073 « Nutrition, et Axe Microbiote-Intestin-Cerveau », CHU Rouen, Département de Nutrition, CIC-CRB 1404, Rouen, France

La résistance aux antibiotiques est un problème de santé publique majeur et l'identification de nouveaux peptides antimicrobiens s'avère essentielle pour compléter notre arsenal thérapeutique. Le microbiote intestinal est un écosystème complexe dans lequel les espèces bactériennes sont en compétition. Au sein de cet écosystème, certaines bactéries tuent leurs espèces compétitrices en sécrétant des bactériocines, des protéines présentant une activité antimicrobienne. L'objectif de nos travaux est de caractériser une nouvelle famille de bactériocines, nommées « microbicines », issues du microbiote intestinal humain. Parmi les 38 microbicines que nous avons identifiées à partir de séquençage du microbiote, quatre ont été clonées dans un modèle d'expression hétérologue d'E. coli. Des expériences de co-culture entre bactéries productrices et bactéries cibles nous ont permis de démontrer que ces microbicines étaient sécrétées et possédaient une activité antibactérienne contre E. coli. L'étude de mutants de délétion nous a permis de comprendre le rôle des différents domaines structuraux de ces microbicines. L'ensemble de nos travaux a ainsi permis d'identifier une nouvelle famille de bactériocines issues du microbiote intestinal. Nous déterminons actuellement si ces microbicines pourraient être utilisées comme agents antibactériens contre des souches cliniques présentant des problèmes de résistance aux antibiotiques « classiques ».

Keywords: Bactériocine, Microbiote intestinal, Peptides antimicrobiens, Antibiorésistance

MiRNAs regulate exocytosis in pheochromocytoma, a neuroendocrine tumor

Drissa I1, Streit L2, Cartier D1, Wolf A2, Proaño-Herrera J1, Quillet A1, Yon L1, Gasman S2, Anouar Y1 and Dubessy C1,3

1 Univ. Rouen, INSERM, Normandie Univ., NorDiC (Différenciation et communication neuroendocrine, endocrine et germinale), Rouen, France ; 2 Centre National de la Recherche Scientifique, Université de Strasbourg, Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, Strasbourg, France ; 3 Univ. Rouen, INSERM, CNRS Heracles, Rouen, France

Pheochromocytoma (PCC) is a rare neuroendocrine tumor (NET) of the adrenal medulla that secretes excess catecholamines, leading to symptoms such as refractory hypertension. This hypersecretion is partly due to a dysfunction of exocytosis, the final step of the regulated secretory pathway (RSP). MicroRNAs (miRNAs), as post-transcriptional inhibitors, have been suggested to regulate the RSP. To explore this possibility, we built ExoDB, an interaction network based on prediction and co-expression software between miRNAs and mRNAs involved in exocytosis. This analysis identified a subnetwork of 31 miRNAs and 41 genes deregulated in PCC. To assess the regulatory capacity of these miRNAs, we developed a secretion assay using a luminescent reporter (hGH1-Nluc), expressed in dense-core vesicles of rat PCC-derived PC12 cell line (PC12-2luc). Under resting and Ba²⁺-stimulated conditions, 20 of the 31 miRNAs inhibited secretion by up to -71%. These miRNAs formed three functional groups based on their effects, suggesting distinct roles at different stages of exocytosis. Moreover, several miRNA-mRNA interactions, including those involving SNARE and RAB proteins, were validated at transcriptomic and proteomic levels. To further investigate, we focused on miR-34a-5p, one of the most connected miRNAs in ExoDB. Using carbon fiber amperometry in bovine chromaffin cells (primary culture), overexpression of bta-miR-34a-5p reduced exocytic events and slowed their kinetics (-34%). To complement this approach, Total Internal Reflection Fluorescence (TIRF) microscopy enabled the visualization of exocytic events. This large-scale study offers new insights into the pathophysiology of catecholamine hypersecretion and potential therapeutic targets for this NET.

Keywords: Pheochromocytoma, Exocytosis, MicroRNA, Neuroendocrine

Effect of human recombinant IL-33 on fibrosis markers in colonic fibroblasts

Ratel L1,2, Leboutte M1,2, Savoye G1,2,3 and Marion-Letellier R1,2

1 Univ Rouen Normandie, INSERM, Normandie Univ, ADEN UMR1073, Nutrition, Inflammation and the Microbiota-Gut-Brain Axis, Rouen, France ; 2 Institute for Research and Innovation in Biomedicine (IRIB), University of Rouen, Rouen, France ; 3 Gastroenterology Department, Rouen University Hospital, Rouen, France

Inflammatory bowel diseases (IBD) is frequently complicated by intestinal fibrosis, occurring in more than 50% of Crohn's disease (CD). There is currently no specific therapy to prevent or inhibit intestinal fibrosis and this constitutes a major treatment challenge. Intestinal fibrosis is characterized by excessive deposition of extracellular matrix synthesized by intestinal myofibroblasts. Interleukin-33 (IL-33) is a pleiotropic nuclear cytokine involved in immunoregulation and tissue repair. Following cellular injury, IL-33 is released by epithelial cells or fibroblasts. Binding to the ST2 (suppressor of tumorigenicity 2) receptor, it induces translocation of the transcription factor NF- κ B, which regulates the expression of pro-inflammatory genes. IBD patients have increased colonic expression of IL-33 and ST2 in epithelial cells compared to control patients. We aimed to understand the role of IL-33 in a human colonic fibroblast cell line (CCD-18Co). Methods: IL-33 and ST2 mRNA expression were measured in CCD-18Co in response to TGF- β 1 (10 ng/mL) and/or TNF- α (100 ng/mL) for 24h. Inflammatory and fibrosis markers were measured in CCD-18Co in response to increasing doses of IL-33 treatment (10, 50, 100 ng/mL) for 24h. Results: TGF- β 1 significantly induced mRNA levels encoding ECM-associated proteins such as α -SMA (**p<0.001) or COL1A1 (*p<0.05). Treatment with TGF- β 1 and/or TNF- α had no effect on the expression of mRNAs encoding IL-33 and ST2 in CCD-18Co in our experimental conditions. IL-33 treatment significantly increased mRNA levels for IL-1 β , COL3A1, CTGF and VIM (*p<0.05) in CCD-18Co but these effects are abolished in presence of TGF- β 1 and/or TNF- α treatment. Conclusion: Treatment with TGF- β 1 and/or TNF- α had no significative impact on IL-33 and ST2 mRNA levels in the CCD-18Co in our experimental conditions. IL-33 treatment increased ECM-associated proteins in CCD-18Co line under basal conditions but not in TGF- β 1 and/or TNF- α conditions.

This work was supported by Université de Rouen Normandie (Bonus Qualité Recherche international) and Ecos Sud. Lise Ratel is supported by a PhD grant from Région Normandie and INSERM

Keywords: IBD, Intestinal fibrosis, Interleukin-33, Fibroblasts

Effect of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR) human autoantibodies on muscle regeneration in mice

Drouot L1, Julien S1, Tomasevic H1, Jaworski T1, Zoubairi R1, Malleter M1, Martinet J1,2 and Boyer O1,2

1 Univ Rouen Normandie, Inserm, Normandie Univ, PANTHER UMR 1234, Rouen, France ; 2 CHU Rouen, Department of Immunology and Biotherapy, Rouen, France

Introduction: Immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) is often associated with pathogenic autoantibodies (aAbs) targeting anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR), partly through complement activation, but its inhibition alone has not been shown sufficient to restore muscle strength indicating that other mechanisms are involved in aAbs pathogenicity. Some in vitro studies have suggested that these aAbs may impair myoblast fusion and their differentiation into myotubes. However, this phenomenon has not yet been investigated in vivo. This study aims at assessing the impact of these aAbs on muscle regeneration in a mouse model of muscle necrosis. **Methods:** Muscle necrosis was induced in mice by injection of cardiotoxin (CTX) in gastrocnemius muscles of wild type or complement C5-deficient mice. Injections of IgG purified from a patient with anti-HMGCR+ IMNM were performed every other day. On days 3 and 6, muscle strength was measured, blood collected, and muscles frozen for histological analysis. **Results:** In wild type mice with CTX-induced muscle necrosis, anti-HMGCR+ IgG injections reduced muscle strength, increased myofiber necrosis and reduced the number of Pax7+ and MyoG+ fibers as compared to controls. To rule out a possible role for endogenous complement in necrosis, we turned to C5-deficient mice. In the absence of a functional complement pathway, injections of anti-HMGCR+ IgG no longer aggravated the necrosis/regeneration processes induced by CTX. **Conclusion:** In this mouse model of necrosis, we confirmed the pathogenic role of anti-HMGCR aAbs in the presence of complement. However, these aAbs had no direct impact on muscle regeneration per se when the complement system was invalidated. Since C5-targeted therapy did not show therapeutic efficacy in refractory IMNM so far, these findings suggest that anti-HMGCR aAbs may exert other pathogenic mechanisms.

This project was funded in part by a research grant from Grifols

Keywords: Immune-mediated necrotizing myopathy, autoantibody, complement

2C 01

RSV in older adults: from infection to outcome—who gets sick, who gets hospitalized, who survives ? a multicenter retrospective study in France

Dossou NC1, Cerasuolo D2, Dubus C3, Moisan A3, Plantier JC3, Schanen C4, Francois C5, Corroyer B6, Regueme A6, Morello R2 and Vabret A1

1 Univ Caen Normandie, Univ Rouen Normandie, INSERM, DYNAMICURE UMR 1311, CHU Caen, Department of Virology, Caen, France ; 2 Unité de Biostatistiques et de Recherche Clinique, CHU Caen, Caen, France ; 3 Univ Rouen Normandie, Univ Caen Normandie, INSERM, DYNAMICURE UMR 1311, CHU Rouen, Department of Virology, Rouen, France ; 4 CHU Caen, Department of Virology, Caen, France ; 5 CHU Amiens, Amiens, France ; 6 CHU Lille, Lille, France

Respiratory syncytial virus (RSV) is an RNA respiratory virus, widely recognized as a major pediatric pathogen. Its burden in adults remains underexplored, as most epidemiological and economic studies rely on the PMSI database, which is coded for administrative and financial purposes, and many adult RSV infections go undiagnosed. Since June 2024, three RSV vaccines have been recommended in France for adults over 75 years, and for those aged 65–74 years with underlying cardiac or respiratory disease. These new recommendations underline the urgent need for robust epidemiological and clinical data in older populations. This retrospective cohort study aimed to epidemiologically and clinically characterize RSV infections in patients aged ≥ 60 years diagnosed between Sept 1, 2022, and Jan 31, 2023, across four French university hospitals (Amiens, Caen, Lille, Rouen). RSV was confirmed by molecular testing. Clinical, demographic, and ICD-10 coding data were collected from medical records and PMSI database respectively. In total, 652 RSV infections were identified. The mean age was 77.8 years, and 53.2% were female. Comorbidities were present in 97.5% of patients, mainly chronic respiratory (66.8%) and/or cardiovascular diseases (64.5%). Among them, 508 required hospitalization, with a mean length of stay of 16.2 days; 57.3% stayed >7 days. ICU admission occurred in 8.7% of cases, and in-hospital mortality was 10.8%. RSV was also associated with a loss of autonomy: 13.2% of patients previously living at home required institutional care post-discharge, and 36.1% were readmitted within 90 days. No significant differences in outcomes were observed between 60–65 and 65–74 years old with similar comorbidities, suggesting the need to broaden the target population for RSV vaccination strategies. Finally, RSV was not coded in 30.0% of cases in the PMSI database, suggesting that relying solely on administrative data likely underestimates the true burden of RSV in older adults.

Keywords: RSV, Older adults, Outcomes, Vaccination strategies

2C 02

Exploration de la voie des kynurénines dans un contexte de sevrage chez des patients présentant un trouble de l'usage d'alcool sévère

Coulbault L1,3, Duval M1,3, Chassé N1,3, Lemare R3, Barraud A1, Cabé N1,2 and Pitel AL1,4

1 Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", Institut Blood and Brain @ Caen-Normandie, Cyceron, 14000 Caen, France, Caen, France ;
2 Service d'Addictologie, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, 14000 Caen, France, Caen, France ;
3 Service de Biochimie, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, 14000 Caen, France, Caen, France ; 4 Institut Universitaire de France (IUF), Paris, France

Introduction : Le sevrage est une étape importante dans la prise en charge des patients souffrant de trouble de l'usage d'alcool (TUAL). Elle peut se compliquer de crises convulsives ou de delirium tremens mais il n'existe à l'heure actuelle que peu d'indicateurs prédictifs de la sévérité du sevrage qui permettraient d'optimiser le traitement après arrêt de toute consommation d'alcool. Les mécanismes physiopathologiques du syndrome de sevrage impliquent, au niveau cérébral, un déséquilibre entre les voies GABAergiques inhibitrices et les voies glutamatergiques excitatrices. Ce déséquilibre est responsable du phénomène d'excitotoxicité aboutissant à la mort neuronale du fait de l'activation soutenue des récepteurs au glutamate de type NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Des métabolites de la voie des kynurénines sont connus pour cibler les récepteurs NMDA comme agoniste ou antagoniste, et leur étude présente dès lors un grand intérêt chez ces patients. **Matériel et méthodes :** L'objectif de ce travail est de mesurer les métabolites de cette voie des kynurénines dans le plasma et les urines par chromatographie LC-MS/MS chez des patients TUAL (collection biologique COBIOM), et de corrélérer ces mesures à la sévérité du sevrage (mesures répétées et analyse dynamique des scores de Cushman). **Résultats, Discussion :** Les résultats de ce travail préliminaire semblent montrer un lien entre les concentrations de certains métabolites de la voie des kynurénines à l'arrêt des consommations d'alcool et la sévérité du sevrage.

Keywords: Alcool, Sevrage, Kynurénine

Du bout des doigts au bout de la nuit: traitement sensoriel tactile néonatal et qualité du sommeil à deux ans chez les enfants nés prématurément

Dorlodot Des Essarts J1, Dumont V1, Marais AL1, Anquetil M2, Trentesaux AS3 and Roche-Labarbe N1

1 Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, COMETE (U-1075), 14000 Caen, France ; 2 Normandie Univ, UNICAEN, LPCN (EA 7452), 14000 Caen, France ; 3 Unité de Néonatalogie, CHU, 14000 Caen, France

Les enfants nés prématurément présentent un risque accru de trajectoires de développement atypiques, notamment de troubles du neurodéveloppement (TND). De plus, les troubles du sommeil (TDS) sont fréquemment rapportés tant chez les enfants prématurés que chez ceux présentant un TND diagnostiqué. Or, le sommeil joue un rôle essentiel dans le développement : il soutient l'élagage synaptique et la plasticité cérébrale, la consolidation mnésique, la régulation émotionnelle... Une altération précoce du sommeil peut donc altérer durablement le neurodéveloppement. Les TDS pourraient ainsi être à la fois une conséquence et un amplificateur d'un fonctionnement cérébral atypique. L'objectif de cette étude longitudinale est de déterminer si un marqueur néonatal du neurodéveloppement, la prédiction sensorielle (PS), est également un prédicteur des TDS. La PS permet au cerveau d'anticiper les stimuli sensoriels et de moduler sa réponse aux répétitions non pertinentes, mécanisme appelé suppression par répétition (SR). Nous évaluons la PS et la SR lors d'un protocole de stimulation tactile de type oddball-omission, à 35 semaines d'âge gestationnel corrigé chez des nouveau-nés prématurés, dont nous mesurons les réponses cérébrales en électroencéphalographie (EEG). Le sommeil est évalué à 2 ans par le port d'un bracelet actigraphique durant une semaine, un journal de sommeil et un questionnaire de dépistage (SDSC-Y) remplis par les parents. Une analyse en composantes principales a permis d'extraire des indices synthétiques de qualité du sommeil pour une analyse en régression. A ce jour, les données de suivi à 2 ans de 33 enfants ont été recueillies, sur 80 nouveau-nés inclus en unité de Néonatalogie. Les résultats préliminaires suggèrent une association entre la PS et la SR néonatales et la qualité du sommeil à 2 ans. Ce travail vise une meilleure compréhension des mécanismes précoces menant aux TND et aux TDS, menant à de nouvelles pistes de prévention et d'intervention précoces.

Keywords: Sommeil, Traitement sensoriel tactile, Prématurité, Troubles du Neurodéveloppement

2C 04

Profils d'acceptation, de refus et d'hésitation à la vaccination antigrippale, anti-COVID-19, anti-pneumococcique et anti-VRS chez les adultes hospitalisés en service de médecine

Levard L1,2, Bagneux V2, Lemort C3, Baldolli A4, Michon J4 and Saint-Lorant G3,5

1 Université de Caen-Normandie, Caen, France ; 2 Laboratoire de Psychologie Caen-Normandie UR 74, Caen, France ; 3 Pharmacie Hospitalière, CHU, Caen, France ; 4 Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU, Caen, France ; 5 ABTE, UR-4651, Caen, France

Pour déployer des actions ciblées améliorant les couvertures vaccinales au CHU contre la grippe, la COVID-19, les infections à pneumocoques et le VRS, cette étude identifie les motifs sous-jacents aux profils d'acceptation, d'hésitation et de refus vaccinal chez les adultes hospitalisés. Une étude observationnelle a été conduite sur 2 semaines (automne 2024) auprès de 175 patients de 12 services de médecine d'un CHU (comité d'éthique : ID n°4927). L'hésitation vaccinale (HV) était mesurée (Luyten et al., 2019). Le patient était auto-catégorisé comme acceptant, hésitant ou refusant la vaccination contre chacun des 4 agents infectieux, puis les motifs hétéro-rapportés (Likert: 1-5) relatifs à cette attitude vaccinale étaient recueillis. Les comparaisons post-hoc systématiques révèlent que les motifs rapportés distinguent nettement le profil d'acceptation de celui de refus vaccinal. Pour la grippe, la confiance dans les recommandations, l'efficacité et la perception du vaccin comme moyen de protection ($p < .001$) distinguent le profil de refus de celui d'acceptation. Pour le pneumocoque ($p < .01$), les mêmes dimensions ressortent. De même, pour le VRS ($p < .05$), mais un motif supplémentaire émerge : le manque d'informations (maladie, vaccin). Pour le COVID-19, la confiance ($p < .001$), l'efficacité ($p < .001$), mais aussi la sécurité du vaccin ($p = .001$), les effets indésirables ($p = .006$), la réticence perçue du personnel soignant ($p = .003$) et le manque d'informations ($p = .013$) distinguent ces deux profils. L'HV partage des motifs propres à l'acceptation ou au refus pour la grippe, le VRS ou la Covid-19. Pour le pneumocoque, l'HV ne se distingue pas significativement du profil d'acceptation. L'HV est associée positivement à la source d'information ($p < .005$): le pharmacien, le médecin traitant, l'entourage et les pouvoirs publics. L'hésitation vaccinale constitue un profil à cibler en fonction de l'agent infectieux en parallèle des campagnes de vaccination plus générales.

Keywords: hésitation vaccinale, profils d'attitude, incrémentation vaccinale, motifs de refus

Omic understanding and long-term survival behavior of urinary-adapted isolates of *P. aeruginosa*

Martin-Duval C1, Harel B2, Dahyot S3, Pestel-Caron M3 and Giard JC2

1 Univ Rouen Normandie, Université de Caen Normandie, INSERM, Normandie Univ, DYNAMICURE UMR 1311, F-76000, Rouen, France ; 2 Université de Caen Normandie, Univ Rouen Normandie, INSERM, Normandie Univ, DYNAMICURE UMR 1311, F-14000, Caen, France ; 3 Univ Rouen Normandie, Université de Caen Normandie, INSERM, Normandie Univ, DYNAMICURE UMR 1311, CHU Rouen, Department of Bacteriology, F-76000, Rouen, France

Pseudomonas aeruginosa is responsible for 10% of healthcare-associated urinary tract infections. Understanding how this bacterium modulates its metabolism to adapt to urine is crucial for combating these infections. A collection of *P. aeruginosa* sequential urinary isolates from three patients was used for proteomic and transcriptomic (RNASeq) analyses as well as in vitro survival studies. There was one early (from the first urine sample) and one late (from the next sample with genomic deletions) isolate per patient. Total proteins and RNAs were extracted from each isolate grown until the late-exponential phase in trypticase soy broth (TS) and pooled human urine (HU). Analyses of differential protein abundances and transcriptional expressions were carried out with a Log2 fold change (log2FC) cut-off > 2 and < -2 . In parallel, a one-month survival assay in TS was performed to assess the long-term behavior of the isolates. Transcriptomic analysis revealed common loci differentially deregulated for the three late isolates grown in HU but not in TS: 94 downregulated and 5 upregulated-genes. Among the 5 overexpressed genes, 2 were involved in glyoxylate-metabolism and one coded a helicase. Of the 94 repressed-genes, 27 coded for proteins that were found to be less abundant when the 3 late isolates were grown in HU. They were mainly involved in the biosynthesis of pyochelin and pyoverdine ($n = 18$, 67%), and 85% ($n = 23$) were iron metabolism-related genes. We also found 5 genes involved in amino acid metabolism and 1 in the tricarboxylic acid cycle. Lastly, no difference in long-term survival in TS was observed between early and late isolates over 30 days. These data showed that the persistence of *P. aeruginosa* in the bladder was correlated with a strong repression of iron-related genes, a feature also found at the protein level, as well as a reorganization of metabolic pathways, probably allowing it to adapt to nutrient sources and stress conditions encountered in urine.

The author would like to thank their supervisors for their advice and this work was supported by grants from "École doctorale Normande de biologie intégrative, santé, environnement"

Keywords: Transcriptomic, Proteomic, Long-term survival, *P. aeruginosa*

Associations between sleep apnea and white matter hyperintensities in older adults

Boulin M1, Montagne B1, Landeau B1, Gonneaud J1, Bougacha S1, Mezenge F1, Champetier P1, Rehel S1, Andre C1, Bertran F2, Chetelat G1, Garnier-Crussard A3, Rauchs G1 and The MeditAgeing Research Group 1

1 Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, U1237, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", NeuroPresage Team, GIP Cyceron, Caen, France ; 2 Unité d'exploration et de Traitement des Troubles du Sommeil, CHU de Caen, Caen, France ; 3 Centre Mémoire, Ressources et Recherche de Lyon, Institut du Vieillissement, Hospices Civils de Lyon, Villeurbanne, France

Obstructive sleep apnea (OSA) is a risk factor for dementia, but the underlying mechanisms remain poorly understood. Potential contributing factors include white matter hyperintensities (WMH), which are associated with cognitive decline and dementia. However, the role of sleep apnea in the development of these lesions is controversial. The aim of this study was to investigate the relationship between OSA severity and WMH, focusing on WMH topography and their evolution. 118 cognitively unimpaired older adults (69.3 ± 3.8 years, 62% women) were included from the Age-Well clinical trial. A full-night polysomnography was performed from which we obtained the Apnea-Hypopnea Index (AHI) and a hypoxia composite score based on hypoxic burden and mean oxygen saturation to assess OSA severity at baseline. Participants also underwent T2/FLAIR MRI at baseline and after a 18 month follow-up, from which we extracted total, lobar (frontal, parietal, temporal, occipital), periventricular and deep regions, and corpus callosum lesion volumes. Generalized linear mixed models were used to examine the relationship between OSA severity at baseline and WMH volumes over 18 months. OSA severity, as assessed using the AHI, was associated with total and frontal WMH volumes ($p < 0.05$). When OSA severity was quantified, based on the hypoxia composite score, we observed associations with total, frontal, periventricular and corpus callosum WMH volumes ($p < 0.05$), independent of time. However, WMH evolution over 18 months did not differ significantly between the OSA severity groups ($p > 0.05$), whatever the index used. OSA is significantly associated with WMH, especially when using a hypoxia score, suggesting that hypoxia may be a relevant marker of OSA severity in relation to WMH. Further analyses will assess the associations with cognition and the specific impact of sleep fragmentation and sympathetic hyperactivity on WMH.

I acknowledge all the co-authors of this work, the Neuropresage team, the members of the Medit-Ageing Research Group and all trial participants for their contribution

Keywords: Sleep apnea, White matter hyperintensities, Hypoxia, Dementia

Synchroniser le rythme veille-sommeil des aînés depuis le salon: l'impact d'un programme d'exercice en visioconférence

Milot E1, Langeard A1, Rehel S1, Bigot L2, Gauthier A1, Bessot N1 and Quarck G1

1 UMR1075 COMETE UNICAEN INSERM, Caen, France ; 2 Mooven, Montpellier, France

Le vieillissement affecte les rythmes circadiens (RC) et le sommeil, entraînant divers problèmes de santé (Li et al., 2018). Ces changements, associés à une augmentation du comportement sédentaire, contribuent à la détérioration des RC, du sommeil et de la santé globale (Giné-Garriga et al., 2020). L'exercice est essentiel pour synchroniser les RC et améliorer le sommeil (Atkinson et al., 2007). Malgré les bénéfices bien établis de l'exercice (Vanderlinden et al., 2020), de nombreuses personnes âgées rencontrent des difficultés d'accès, ce qui souligne la nécessité d'approches innovantes comme les interventions par visioconférence (Spiteri et al., 2019). Cette étude a évalué les effets d'un programme d'exercice physique (EP) à domicile via visioconférence sur les RC et la qualité du sommeil de personnes âgées inactives en bonne santé. Quarante-trois participants (âgés de 61 à 79 ans) ont été répartis aléatoirement en deux groupes : l'un suivant un programme d'EP et l'autre recevant des séances d'éducation à la santé (groupe témoin actif). Les mesures avant et après l'intervention incluaient des questionnaires, une analyse des RC par actigraphie sur 7 jours et une évaluation de la qualité du sommeil à l'aide d'un enregistrement polysomnographique. Des différences significatives entre les deux groupes ont été observées dans les variations des valeurs du RC, avec une augmentation du méso et de l'amplitude pour le groupe EP. Des différences significatives entre les deux groupes ont été observées dans les variations des valeurs de la qualité du sommeil, avec une augmentation de l'efficacité du sommeil et une diminution du pourcentage de sommeil de stade 1 et du score de sévérité des insomnies pour le groupe EP. Un programme d'EP à domicile par visioconférence améliore les RC et la qualité du sommeil chez les adultes âgés. Cette approche non-pharmacologique constitue une solution accessible pour traiter les plaintes de sommeil liées à l'âge et améliorer le bien-être.

Keywords: Rythme veille/sommeil, Exercice physique, Vieillesse, Visioconférence

Inflammation at diagnosis and cognitive impairment two years later in breast cancer patients from the Canto-Cog study

Nicollet M1, Duivon M1, Lequesne J1,2,3, Di Meglio A4, Pradon C5, Vaz-Luis I4,6, Martin AL7, Broutin S8, Rigal O9,10, Bousrih C11, Lévy C12, Lerebours F13, Lange M1,2,3 and Joly F1,2,3

1 ANTICIPE U1086 INSERM-UCN, Equipe Labellisée Ligue Contre Le Cancer, Centre François Baclesse, Normandie Université UNICAEN, Caen, France ; 2 Clinical Research Department, UNICANCER, Centre François Baclesse, 3 Av. du Général Harris, Caen, France ; 3 Services Unit PLATON, Cancer and Cognition Platform, University of Caen Normandy, Caen, France ; 4 Cancer Survivorship Group, INSERM U981, Gustave Roussy, Villejuif, France ; 5 Department of Medical Biology and Pathology, Gustave Roussy, Villejuif, France ; 6 DIOPP, Gustave Roussy, Villejuif, France ; 7 UNICANCER, Paris, France ; 8 Biological Resource Center, AMMICa, INSERM US23/CNRS UMS3655, Gustave Roussy, Villejuif, France ; 9 Care Support Department, Centre Henri Becquerel, Rouen, France ; 10 Medical Oncology Department, Centre Henri Becquerel, Rouen, France ; 11 Gustave Roussy, Villejuif, France ; 12 Institut Normand du Sein, Centre François Baclesse, Caen, France ; 13 Medical Oncology Department, Institut Curie, Saint Cloud, France

Background Cancer-related cognitive impairment (CRCI) frequently affects the quality of life of patients treated for breast cancer (BC), but its etiology remains unclear. This study assessed associations between inflammatory markers assessed at diagnosis of breast cancer and CRCI two years later. **Methods** Newly diagnosed stage I-III patients with breast cancer from the French CANTO-Cog (Cognitive sub-study of CANTO, NCT01993498) were included at diagnosis (baseline). Serum inflammatory markers (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , CRP) were assessed at baseline. Outcomes at year 2 post-baseline included overall cognitive impairment (≥ 2 impaired domains) and the following domains: episodic memory, working memory, attention, processing speed, and executive functions. Multivariable logistic regression models evaluated associations between markers and outcomes, controlling for age, education, and baseline cognitive impairment. **Results** Among the 200 patients included in the analysis, the mean age was 54 ± 11 years, with 127 (64%) receiving chemotherapy. In total, 53 patients (27%) had overall cognitive impairment at both assessment points. Overall cognitive impairment at year 2 was associated with high baseline CRP levels (>3 mg/L) (OR = 2.84, 95% CI: 1.06–7.64, $p = 0.037$). Within specific cognitive domains, a high CRP level was associated with processing speed impairment (OR = 2.47, 95% CI: 1.05–5.87, $p = 0.039$), while high IL-6 were associated with episodic memory impairment (OR = 5.50, 95% CI: 1.43–36.6, $p = 0.010$). **Conclusions** In this cohort, high levels of CRP and IL-6 assessed at diagnosis were associated with overall CRCI, processing speed and episodic memory impairment two years later. These findings suggest a potential inflammatory basis for long-term CRCI. CRP may represent an easily measurable marker in clinical settings and be potentially used to screen patients at greater risk of persistent CRCI.

Keywords: Breast Cancer, Cancer-related cognitive impairment, C-reactive protein, Cytokines

La répression du canal ionique TRPM4 protège les cellules interstitielles de la valve aortique humaine contre le remodelage radio-induit

Aize M1, Brard L1, Kerevel C1, Touhiar M1, Boileve A1, Roussel B2, Lebrun A1, Saplacan V3, Manrique A1, Simard C1 and Guinamard R1

1 UR4650-PSIR UNICAEN Cyceron, Caen, France ; 2 PhIND INSERM UMR-S1237 UNICAEN Cyceron, Caen, France ; 3 CHU Caen Normandie, Caen, France

Un remodelage délétère de la valve aortique peut survenir après une radiothérapie. Les cellules interstitielles valvulaires (VIC) sont impliquées dans l'épaississement et la calcification des feuillets valvulaires conduisant à un rétrécissement aortique. Le canal cationique TRPM4 est exprimé dans ces cellules et favorise leur transition ostéogénique in vitro (Aize et al., JAHA, 2025). Il participe également au remodelage radio-induit de la valve aortique, chez la souris, in vivo (Mpweme et al., Cancers, 2022). Ici, nous évaluons si le remodelage radio-induit implique le canal TRPM4 des VIC. Des VIC humaines sont isolées à partir de valves obtenues lors d'un remplacement chirurgical. Les cellules sont maintenues dans un milieu pro-calcifiant supplémenté ou non en 9-phénanthrol (un inhibiteur de TRPM4) ou en shRNA-TRPM4. Les cellules sont irradiées à 0 ou 8 Gy. Dix jours après, la surface, la viabilité, le cycle cellulaire et la prolifération sont mesurés. L'activité β -galactosidase est quantifiée pour évaluer la sénescence. Les marqueurs ostéogéniques (BMP2, Runx2, ALP) et les niveaux d'ARNm de TRPM4 sont quantifiés par qPCR. L'irradiation a augmenté la surface des VIC et réduit leur densité. Ces effets ont été en partie prévenus par le 9-phénanthrol ou le shRNA-TRPM4. L'irradiation n'a pas modifié la viabilité cellulaire mais a induit une augmentation TRPM4-dépendante de la proportion de cellules en phase G0. Une augmentation de la sénescence cellulaire a été observée 10 jours après l'irradiation, et celle-ci a été réduite par l'inhibition ou la répression de TRPM4. Enfin, l'irradiation a induit une augmentation des ARNm de TRPM4, BMP2, Runx2 et ALP, qui a été réduite par l'inhibition ou la répression de TRPM4. TRPM4 participe au remodelage des VIC induit par l'irradiation en favorisant la sénescence cellulaire et la transition ostéogénique. TRPM4 pourrait ainsi être évalué comme cible thérapeutique pour diminuer les effets valvulaires de la radiothérapie.

Projet soutenu par le GIP Cancéropôle Nord-Ouest (2022-2024) et l'ANR-24-CE14-1977-01 (2024-2028). Mené dans le cadre de la FHU CARNAVAL (GSC G4). Nous remercions l'ISTCT pour l'accès à l'irradiateur.

Keywords: Radiothérapie, Canal ionique, Sénescence, Valve aortique

Mécanisme d'action de la catéchol-O-Méthyltransférase (COMT) dans les chondrocytes arthrosiques

Vanlaeys A1, Dehedin J3, Grumolato 3, Picart B1,2, Anouar Y3, Boumediene K1 and Bauge C1

1 UR7451 BIOCONNECT, Université de Caen Normandie, CAEN, FRANCE ; 2 Ramsay Santé, Hôpital privé Saint Martin, CAEN, FRANCE ; 3 INSERM U1239 NorDic, Université de Rouen Normandie, ROUEN, FRANCE

L'arthrose est une maladie grave, invalidante et douloureuse, pour laquelle les solutions thérapeutiques sont insuffisantes. Des études génétiques et transcriptomiques suggèrent que la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) pourrait être impliquée dans cette pathologie. L'objectif ici est d'explorer le rôle de cette enzyme dans les chondrocytes. La localisation de COMT a été analysée dans les chondrocytes articulaires humains issus de patients arthrosiques par fractionnement subcellulaire. Une lignée chondrocytaire humaine C28/I2 déficiente en COMT, obtenue par Crispr-Cas9, a été développée et utilisée pour analyser l'expression de marqueurs inflammatoire et cataboliques par RT-qPCR et les voies de signalisation induite par l'IL1b. Nous montrons que dans des chondrocytes arthrosiques humains, COMT est exprimé avec une prédominance de la forme membranaire, classiquement décrit plutôt dans les neurones et les cellules gliales dans le cerveau. L'étude de fractionnement confirme cette localisation dominante de COMT à la membrane (forme membranaire, 30 kDa), mais également une expression de COMT soluble (25 kDa) dans le cytoplasme et le noyau. De plus, de manière intéressante, l'invalidation de COMT dans la lignée C28/I2 entraîne une diminution de l'expression de marqueurs inflammatoire (IL6) et cataboliques (MMP1, MMP13), ainsi qu'une phosphorylation constitutive de ERK et p38-MAPK et une accumulation nucléaire de NF-κB dans le noyau, ce qui suggère une activation permanente de ces voies de signalisation. Cette étude met, pour la première fois, en lumière un rôle direct de COMT dans l'articulation et plus précisément dans le chondrocyte, et suggère que cette enzyme pourrait être un médiateur important dans le développement de l'arthrose. Elle permet ainsi de faire le lien entre des résultats génétiques et la physiopathologie de l'arthrose, et d'identifier une nouvelle stratégie thérapeutique potentielle pour traiter cette maladie (brevet WO2024089124A1/EP4360627A1).

Nous remercions l'Agence Nationale de la Recherche (22-CE14-0072), la Société Française de Rhumatologie (SFR, projet COMT) la Région Normandie et l'Union Européenne (fonds FEDER – projet Exorhum.2).

Keywords: Arthrose, COMT, Chondrocytes, IL1b

Etude de l'association agonistes TLR et radiothérapie sur les macrophages associés aux tumeurs dans les glioblastomes

Ilongo Koumba A1, Lévêque M1, Toutain J1, Torres Andón F2, Valable S1 and Anfray C1

1 Université de Caen Normandie, CNRS, Normandie Université, ISTCT UMR6030, GIP CYCERON, F-14000, Caen, France ; 2 Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Medical Oncology Unit, Complejo Hospitalario de A Coruña (CHUAC), As Xubias s/n, 15006, A Coruña, Spain

Le glioblastome (GBM) est une tumeur cérébrale de mauvais pronostic, dont l'agressivité dépend des mécanismes de résistance aux traitements mis en place en partie par le microenvironnement tumoral (MET). Ce MET est caractérisé par une infiltration massive de macrophages associés aux tumeurs (TAMs) qui arborent principalement un phénotype immunosuppresseur, dit M2-like, favorisant le développement de la tumeur et la résistance à la radiothérapie (RT). Toutefois, les TAMs sont des cellules plastiques qu'il est possible de repolariser vers un phénotype M1 pro-inflammatoire et anti-tumoral, en utilisant par exemple des agonistes des Récepteurs Toll-Like (TLR). Afin de surpasser les mécanismes de radiorésistance liés au MET, cette étude a pour but d'étudier l'association de la RT aux agonistes TLR, Poly I:C (pIC) et Resiquimod (R848), dans un contexte de GBM, in vitro et in vivo. Nos résultats préliminaires, sur des souris porteuses de glioblastome (GL261), ont montré que cette association RT + pIC/R848 permettait d'augmenter significativement la survie comparé aux traitements seuls. In vitro, les premiers résultats ont confirmé la capacité des agonistes pIC+R848 à faire ré-exprimer des marqueurs M1 aux macrophages issus de la moelle osseuse de souris (BMDM), exposés ou non à la RT, tels que l'iNOS et l'IL-6, la sécrétion de monoxyde d'azote ou encore de cytokines pro-inflammatoires TNF- α , CXCL10. Pour approfondir, nous évaluerons l'effet de cette combinaison sur la viabilité de cellules de GBM murin CT2A en coculture avec des BMDM, mais également sur leur capacité à recruter les TAMs. In vivo, sur ce même modèle CT2A, nous évaluerons l'efficacité thérapeutique de ce traitement ainsi que sa capacité à générer une mémoire immunitaire et un effet abscopal. De cette manière, nous espérons proposer une nouvelle association de traitements aux thérapies actuelles pour la prise en charge des glioblastomes.

French National Agency for Research 'Investissements d'Avenir' (n°ANR-10-EQPX1401); Commission Européenne (MSCA-IF NanoImmunoRT – 101105382). CNRS - MITI (PIB2023 et Label PRIME2025)

Keywords: Glioblastome, Tumor-Associated Macrophages (TAMs), Radiothérapie , Immunothérapie

Recovery of vestibular and cognitive functions in male and female mice after hypergravity exposure

Wullen M, Billard JM and Bouet V

Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, CYCERON, CHU Caen, COMETE UMR 1075, Caen, France

Among the numerous challenges of space research, adaptation and recovery of vestibular and cognitive functions during space flights and after returning to Earth remains a critical issue. One of the only ways to study this on Earth is to use artificial gravity change induced in a centrifuge. In this study, the long-term effects of 2G hypergravity (HG) were investigated in male and female C57BL6/J mice exposed for 24hours, 48hours or 15 days. The battery of behavioral tests comprised an assessment of vestibular function, a short-term memory test (spontaneous alternation in a Y-maze) and a long-term memory test with a spatial component (object location memory). For each experimental group, the behavioral analyses were carried out on the day of removal from the centrifuge and repeated after 1, 2, 7 and 15 days to assess the long-term recovery time. Whatever the sex, the results follow the same trend. The 2G exposure disturbs vestibular functions and the recovery time was proportional to the duration of HG exposure. While short term memory was not affected, long-term object location memory was affected for up to 2 days in the 24hours and 48hours-exposed mice, and up to 7 days in the group exposed for 15 days to HG. Interestingly, these recovery times align with those of vestibular function impairment. The present study indicates the existence of a link between vestibular impairment resulting from hypergravity exposure and memory deficits involving the hippocampus. Indeed, long term memory with a spatial component involves the hippocampus more specifically than working memory, which involves more the prefrontal cortex. These alterations seemed to be compensated in the days following removal from the centrifuge proving recovery capacities and plasticity of the hippocampus.

Keywords: Hypergravity, Memory, Vestibular system, Recovery

Effet de l'acide lactique sur la SUMOylation des cellules épithéliales

Montbrion N, Langlois V, Coëffier M and Ribet D

Univ Rouen Normandie, INSERM, Normandie Univ, ADEN UMR1073 Nutrition, Inflammation and Microbiota- Gut-Brain Axis, CHU Rouen, CIC-CRB 1404, Department of Nutrition, Rouen, France

La SUMOylation est une modification post-traductionnelle jouant un rôle essentiel dans la physiologie intestinale, et plus particulièrement dans la réponse inflammatoire. Nous avons récemment montré que certains métabolites produits par le microbiote intestinal, tels que les acides gras à chaîne courte (SCFA) ou les acides gras à chaîne ramifiée (BCFA) augmentaient la SUMOylation des protéines intestinales. Cette « hyperSUMOylation » aboutit à une diminution de la réponse inflammatoire médiée par les entérocytes et renforce l'intégrité de la barrière intestinale. Les SCFA/BCFA sont les seuls métabolites connus à l'heure actuelle pour moduler la SUMOylation. Nous avons voulu déterminer si d'autres métabolites bactériens du microbiote intestinal pouvaient également réguler la SUMOylation de l'hôte. Nous avons démontré que l'acide lactique, un métabolite abondant du microbiote intestinal, était capable d'induire une hyperSUMOylation dans les entérocytes de façon similaire aux SCFA/BCFA, et une diminution de l'inflammation intestinale. Nous avons confirmé ces résultats en observant que les surnageants de culture de différents Lactobacillaceae producteurs d'acide lactique étaient capables d'induire une « hyperSUMOylation » dans les entérocytes. Nous avons enfin mis en évidence que l'acide lactique pouvait moduler la SUMOylation dans un modèle d'épithélium vaginal. Ce dernier résultat suggère que le microbiote vaginal, qui contient de nombreux Lactobacillaceae, régule la SUMOylation de la muqueuse vaginale. En conclusion, nos travaux montrent qu'il existe plusieurs familles de métabolites bactériens capables de réguler la SUMOylation. Ce mécanisme n'est pas limité au microbiote intestinal mais est probablement partagé dans différents exemples d'interactions microbiote-muqueuse. Nos travaux ouvrent enfin de nouvelles perspectives sur l'utilisation de ces métabolites capables d'agir sur la SUMOylation comme agents anti-inflammatoires.

Keywords: SUMOylation, Métabolites bactériens, SCFA/BCFA, Acide lactique

Targeting the Phosphatase Activity of Soluble Epoxide Hydrolase for the Treatment of Calcific Aortic Stenosis

Hennion C1, Messaoudi H1, Feugray G2 and Bellien J1,2

1 Inserm U1096, University of Rouen Normandy, Rouen, France ; 2 Pharmacology Department, CHU of Rouen, Rouen, France

Introduction Calcific Aortic Stenosis (CAS) is a degenerative disease characterized by valvular calcification, leading to left ventricular disfunctions and heart failure. Actually, the only available treatment is surgical valve replacement. Soluble epoxide hydrolase (sEH) is a bifunctional enzyme with two distinct catalytic activities: a C-term Epoxide hydrolase, and a N-term lipid phosphatase. Even if the hydrolase function has been extensively studied in cardiovascular diseases (CVD), the role of the phosphatase activity remains unknown. In this context, we aim to investigate whether sEH phosphatase activity contributes to CAS progression and assess its potential as a therapeutic target.

Materials and Methods First, primary valvular interstitial cells (VICs) will be cultured to analyze the impact of a pharmacological modulation of sEH-P activity on different calcification markers. Then, a rat model of CAS will be use to evaluate the effects of sEH-P inhibition on disease progression. Different methods, such as echocardiography, histological analysis, cell culture and microscopy will be used to describe the valve morphology and examine its function.

Expected Results Our hypothesis is that sEH-P activity enhances valvular calcification, by acting in lipid phosphate metabolism and different inflammatory pathways. By inhibiting this activity, we expected to observe reduced calcification and preserved heart functions. Results will be compared with previous data obtained on a genetic model of sEH-P inhibition.

Conclusion By investigating the molecular mechanisms associated with sEH-P activity in CAS, this project could help to propose a first pharmacological strategy to reduce CAS progression.

Keywords: Aortic Stenosis, Soluble Epoxide Hydrolase

The functional benefit of pharmacological inhibition of the epigenetic enzyme EZH2 is associated with the prevention of lipid metabolism disturbances in a myocardial infarction mouse model

Boel H1,2,3, Robillard-Frayne I2, Deschênes S2, Ruiz M2,3 and Fraigneau S1

1 Université de Rouen Normandie/UFR Santé/UMR INSERM U1096, Rouen, France ; 2 Institut de cardiologie de Montréal, Montréal, Canada ; 3 Université de Montréal/Département de nutrition, Montréal, Canada

Background: EZH2 is an epigenetic enzyme repressing a wide variety of gene expression including genes related to metabolism. This study aims evaluating the benefit of EZH2 inhibition in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) induced by myocardial infarction (MI). We hypothesize that EZH2 modulates fatty acid (FA) cardiac metabolism and its inhibition minimizes lipid metabolism disruptions and improves cardiac function. Methods: MI was induced by ligation of the left anterior descending coronary artery in female mice and treated for 7 days with vehicle or GSK-343 (EZH2 inhibitor). MI induced a reduction of EF from 46% (sham) to 18% (MI) while GSK-343 prevents this dysfunction (EF~38%). Cardiac metabolic gene expressions were quantified using qPCR. The circulating lipidome was assessed using a mass spectrometry-based untargeted lipidomics. Results: The measured transcripts comprising markers of FA transporters (Cd36, Cpt2), FA oxidation (Vlcad) and their regulators (Pgc1- α , Ppar- α) were significantly decreased in MI. In contrast, the GSK-343 treatment partially and significantly restores their expression suggesting that GSK-343 limits the perturbations of FA metabolism. Because disruption in FA utilization affect the lipidome, we used an untargeted lipidomics approach. In MI, we showed, among the most discriminant dysregulated lipids, an accumulation of 18 individual triglycerides (1.24 to 2.43-fold; $p < 0.05$) and a decrease of 32 individual choline glycerophospholipids (PC; 0.55 to 0.81-fold, $p < 0.05$). In addition, we found that these perturbations were normalized by GSK-343. Finally, while some of these lipids positively correlated with EF, such as PC40:6 ($R = 0.84$, $p = 0.004$), the treatment with GSK-343 abolish most of these correlations, here illustrated with the PC40:6 ($R = -0.13$, $p = 0.71$). Conclusion: Our study suggests that the EZH2 inhibition in HFrEF induced by MI improves cardiac function, a process associated with the normalization of lipid metabolism

Keywords: EZH2, Lipids, Metabolism

Dominant variants in major spliceosome U4 and U5 small nuclear RNA genes cause neurodevelopmental disorders through splicing disruption

Santini A1, Cogné B2, Leitão E3, Lecoquierre F4, Chen Y5, Rnu Study Group 3, Nicolas G4, Whiffin N5, Charbonnier C6, Charenton C7, Thevenon J8, Depienne C3 and Nava C9

1 Univ Rouen Normandie, Normandie Univ, Inserm U1245, F-76000 Rouen, France, Rouen, France ; 2 CHU de Nantes, Nantes, France, Nantes, France ; 3 Institute of Human Genetics, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany, Essen, Germany ; 4 Inserm U1245 - Service de Génétique, F-76000 Rouen, France, Rouen, France ; 5 Big Data Institute, Centre for Human Genetics, University of Oxford, Oxford, UK, Oxford, UK ; 6 Univ Rouen Normandie, Normandie Univ, Inserm U1245 and CHU Rouen, department of Biostatistics and Reference Center for Developmental Abnormalities, F-76000 Rouen, France, Rouen, France ; 7 CNRS, Inserm, Université de Strasbourg, IGBMC UMR 7104- UMR- S 1258, Illkirch, France, Illkirch, France ; 8 CHU GRENOBLE ALPES, GRENOBLE CEDEX 9, France, Grenoble, France ; 9 APHP Sorbonne Université, Département de Génétique, Paris, France, Paris, France

Background. The major spliceosome contains five small nuclear RNAs (snRNAs) (U1, U2, U4, U5, U6) essential for splicing. Variants in RNU4-2, encoding the small nuclear RNA (snRNA) U4, were recently identified as a major cause of neurodevelopmental disorders (ReNU syndrome), highlighting the potential role of spliceosomal snRNAs in developmental disorders. **Material and Methods.** We investigated RNU4-2 de novo and/or rare variants in the 18-bp critical ReNU syndrome region and de novo variants in 50 snRNAs in a French cohort of 23,649 individuals with rare disorders and gathered additional cases through international collaborations (n=133) and generated RNA sequencing (n=20) and DNA methylation data (n=35). **Results.** We identified 145 previously unreported probands with pathogenic or likely pathogenic variants in RNU4-2 and 21 individuals with de novo and/or recurrent variants in constrained regions of RNU5B-1 and RNU5A-1, two genes encoding the U5 snRNAs. These variants cluster in evolutionarily conserved regions of U4 and U5 critical for splicing. RNU4-2 variants affecting the stem III domain were associated with milder phenotypes than those in the T-loop region. Strikingly, all phaseable variants associated with severe phenotypes occurred on the maternal allele. Individuals with RNU4-2 variants showed specific defects in alternative 5' splice site usage, correlating with variant location and clinical severity. Similarly, epigenome-wide differential analysis identified an episinature that was not only predictive of ReNU syndrome but also associated with clinical severity. **Conclusion.** This study establishes RNU5B-1 as a neurodevelopmental disorder gene, suggests RNU5A-1 as a strong candidate, and highlights the role of de novo variants in snRNAs. We also identify ReNU syndrome-associated transcriptional and epigenetic signatures through RNA sequencing and DNA methylation studies.

Keywords: neurodevelopmental disorder, clinical , splicing, episinature

POSTERS COMMENTÉS

PC01

Caractérisation des propriétés anti-inflammatoires d'une nouvelle espèce bactérienne du microbiote intestinal

Gloanec N1, Huré M1, Homo-Martin E1, Bailly L2, Petit E2, Bourhis-Loutelier C2, Goux D3, Coëffier M1 and Ribet D1

1 Univ Rouen Normandie, INSERM, ADEN UMR 1073 « Nutrition, Inflammation et Axe Microbiote-Intestin Cerveau », Rouen, France ; 2 Univ Rouen Normandie, INSA Rouen Normandie, CNRS, Normandie Univ, COBRA UMR 6014, INC3M FR 3038, Rouen, France ; 3 Univ Caen Normandie, US EMerode, CMAbio3, Rouen, France

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) regroupent la maladie de Crohn et la Rectocolite hémorragique. Ce sont des pathologies chroniques qui se caractérisent par des crises inflammatoires affectant le tractus gastro-intestinal. Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif pour ces maladies qui constituent un problème de santé publique majeur. Le but de notre projet est d'étudier les propriétés anti-inflammatoires d'une nouvelle espèce bactérienne, nommée HC1M1C21, isolée à partir du microbiote intestinal humain. Tout d'abord, nous avons évalué la capacité de la souche HC1M1C21 à produire des acides gras à chaîne courte ou à chaîne ramifiée (SCFA et BCFA) par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS). Cette analyse a montré que la souche HC1M1C21 avait une production élevée de butyrate, un SCFA reconnu pour ses effets anti-inflammatoires. Les effets immunomodulateurs des surnageants de culture de la souche HC1M1C21 ont ensuite été évalués sur des cellules intestinales humaines exposées à des stimuli pro-inflammatoires (TNF α et Pam3CSK4). Un effet inhibiteur significatif ($p < 0,01$) de 50 % de la réponse inflammatoire induite par le TNF α a été observé sur la lignée HT-29. Enfin, les propriétés anti-inflammatoires de la souche HC1M1C21 ont également été testées dans un modèle murin de colite aigüe induite chimiquement par le Dextran Sulfate Sodium (DSS). Les analyses ont démontré une réduction du score d'activité de la maladie et de certains biomarqueurs de l'inflammation chez les souris ayant reçu de façon quotidienne la souche HC1M1C21 par gavage oral. Nos résultats suggèrent que la souche HC1M1C21 possède des propriétés anti-inflammatoires et pourrait constituer un agent thérapeutique d'intérêt dans le traitement des MICI. Des études supplémentaires dans différents modèles précliniques de MICI restent cependant nécessaires pour confirmer l'intérêt potentiel de cette souche pour les patients.

Ce projet bénéficie de financements de Normandie Valorisation et de l'ANR

Keywords: Microbiote intestinal, interactions hôte-bactéries, Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

Nés trop tôt, sensibles trop tôt: le rôle de la prédiction sensorielle dans le risque neurodéveloppemental

Dumont V1, Marais AL1, Anquetil M2, Trentesaux AS3 and Roche-Labarbe N1

1 Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, COMETE (U-1075), CAEN, FRANCE ; 2 Normandie Univ, UNICAEN, LPCN (EA 7452), CAEN, FRANCE ; 3 Unité de Néonatalogie, CHU de Caen, Caen, France

La naissance prématurée augmente le risque de troubles neurodéveloppementaux (TND), d'autant plus que l'âge gestationnel (AG) de naissance est faible. Identifier des marqueurs néonataux de vulnérabilité est nécessaire pour mieux comprendre et prévenir les TND. La prédiction sensorielle (PS) est un processus fondamental qui permet au cerveau de réguler son activité, par une suppression par répétition (SR) pour les stimuli non-pertinents notamment. Un traitement sensoriel atypique pourrait constituer une base commune des trajectoires neurodéveloppementales atypiques. Cette étude a évalué la PS et la SR tactiles chez 80 nouveau-nés prématurés (nés entre 26 et 34 semaines d'aménorrhée), à 35 semaines d'AG corrigé : les participants avaient le même âge maturationnel mais des proportions variables de temps passés in utero ou en service de Néonatalogie, donc des facteurs de risque neurologique et environnementaux différents. L'objectif était de mettre en évidence l'effet de l'AG de naissance et de l'expérience tactile atypique sur la PS et la SR. Une séquence de 290 vibrations sur l'avant-bras a été appliquée, avec des séries de stimuli standards, des déviants (changement de direction) et des omissions, tandis que l'activité cérébrale était enregistrée en électroencéphalographie (EEG). Le nombre de soins douloureux subis (effractions cutanées) a été relevé. Les résultats montrent que plus le bébé est né prématuré, et plus il a vécu de soins douloureux, plus la réponse de son cerveau est accrue lors des omissions et des déviants, et plus la SR est marquée au cours des standards. Ces résultats suggèrent une maturation accélérée des processus de prédiction et de régulation chez les enfants exposés plus tôt à l'environnement sensoriel. Si cela peut s'avérer protecteur à court terme, cela pourrait interférer avec les périodes sensibles du neurodéveloppement ultérieur. Ces résultats ouvrent la voie à la mise en place d'interventions ciblées dès la sortie d'hospitalisation.

Nous remercions l'ensemble des nouveau-nés et leurs parents, sans qui cette étude n'aurait pu avoir lieu. Merci également à l'ensemble du service de Néonatalogie pour son implication.

Keywords: Prématurité, Neurodéveloppement, Prédiction sensorielle, Âge gestationnel

PC03

Effect of vestibular deafferentation on hippocampal volume changes in astronauts and patients

Kola P1, Naveau M2, Kuldavletova O1, Wood S3, Wang T4, Clement G1, Caille T1, Stahn AC5, Quarck G1, Seidler R4, Denise P1 and Etard O1

1 Université de Caen, INSERM, Cyceron, CHU Caen, COMETE, Caen, France ; 2 Normandie Univ, UNICAEN, CNRS UMS 3408, Cyceron, Caen, France ; 3 NASA Johnson Space Center, Houston, TX, USA ; 4 Department of Applied Physiology and Kinesiology, University of Florida, Gainesville, FL, USA ; 5 Institute of Physiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Spaceflight induces physiological changes across various bodily systems, including the nervous system. The hippocampus ?a highly plastic brain region crucial for spatial navigation ?may be particularly sensitive to spaceflight stressors, such as cephalad fluid shift or functional vestibular deafferentation, and may also be sensitive to aging. To explore whether these effects occur in astronauts, we investigated brain changes in those with functional vestibular loss after long-duration spaceflight and in patients with acquired bilateral vestibular loss (BVL). We analyzed data from 15 astronauts (4 women, ~47 years) who completed ~6-month missions on the ISS. MRI scans (3.0 T Siemens Magnetom Verio) were performed ~60 days before launch and ~4 days after return. A T1-weighted Magnetization-Prepared RAPid Gradient-Echo (MPRAGE) sequence (0.49x0.49x0.9mm³) was used. We also included data from 30 BVL patients and 30 age- and sex- matched control subjects (17 women, ~58.8 years). A T1-weighted 3D-MPRAGE scan (1x1x1mm³) and a T2-weighted 2D-FSE oblique coronal scan perpendicular to the main axis of the hippocampus (0.4x0.4x4mm³) were performed using a 3T MRI scanner (GE PREMIER). Hippocampal volumes were extracted using FreeSurfer 7.4.0 and the hippocampus toolbox. Statistical analyses were performed in R. Hippocampal volume was significantly smaller in BVL patients vs. controls (ANCOVA, $p < 0.05$), and in astronauts post-flight vs. pre-flight (paired t-test, $p < 0.05$). Interestingly, in both groups, older individuals showed greater changes, suggesting that vestibular loss ?whether acquired or functional ?has an impact on hippocampal volume, especially in older subjects, beyond normal aging. We also observed a significant post-flight increase in ventricular volume ($p < 1e-5$), likely due to fluid shift. However, there is no link between increased ventricular volume and decreased hippocampal volume, supporting the role of functional deafferentation rather than mechanical fluid shifts.

This work was supported by the Senior Excellence Chair supported by Région Normandie grant #00115524-210E06581 The authors thank the volunteers from the AFVB (Association Française de Vestibulopathie Bilatérale) for participating in this study

Keywords: Spaceflight, Vestibular Deafferentation, MRI, Hippocampus

Microbiote urogénital de la femme jeune: diversité bactérienne et facteurs associés

Villenave C1, Dahyot S2, Roussel G1 and Pestel-Caron M2

1 Univ Rouen Normandie, Université de Caen Normandie, INSERM, Normandie Univ, DYNAMICURE UMR 1311, Rouen, France ; 2 Univ Rouen Normandie, Université de Caen Normandie, INSERM, Normandie Univ, DYNAMICURE UMR 1311, CHU Rouen, Département of Bactériologie, Rouen, France

La découverte du microbiote urinaire (MU) il y a une dizaine d'années a profondément modifié notre compréhension de la composition de l'urine. Cette étude prospective visait à caractériser le MU bactérien à l'échelle des espèces chez 100 femmes asymptomatiques (18-45 ans) par culturomique et à explorer les liens avec des données cliniques et comportementales (auto-questionnaire). 10 et 100µL d'urine de milieu de jet ont étéensemencés sur quatre types de géloses, incubées 48h dans des conditions aérobies (gélose chromogène), sous 5% de CO₂ (gélose chocolat) et anaérobies (géloses sang acide nalidixique-colistine et Schaedler kanamycine-vancomycine), à 35°C. Les colonies ont été identifiées par spectrométrie de masse MALDI-TOF ; les non identifiées étant qualifiées de « non classifiées ». Les urotypes (groupes de composition bactérienne proche) ont été définis par regroupement hiérarchique (Bray-Curtis, RStudio). Les diversités α (Shannon) et les comparaisons de moyennes ont été analysées par tests t et ANOVA (p < 0,05 ; p < 0,00357 après correction Bonferroni). Au total, 139 espèces ont été identifiées (35 à moins de 100 UFC/mL). En moyenne, le MU contenait $1,4 \times 10^5 \pm 3,3 \times 10^5$ UFC/mL, avec 9 espèces ($\alpha = 0,95 \pm 0,48$) et 7 genres ($\alpha = 0,78 \pm 0,48$) par échantillon. 19 urotypes ont été distingués, dominés par Lactobacillus–Gardnerella (n = 25), Lactobacillus–Corynebacterium (n = 13), Gardnerella–Lactobacillus (n = 16). Par ailleurs, 3 urotypes étaient majoritairement composés de bactéries non classifiées. Lactobacillus était plus abondant chez les femmes sans antécédent d'infection urinaire (IU) (p = 0,032), tandis qu'Alloscardovia et Limosilactobacillus prédominaient en cas d'antécédents d'IU. Lactobacillus était aussi plus fréquent chez les femmes buvant 1,5–3 L d'eau/jour (p = 0,18). Cette étude souligne le lien entre facteurs individuels et composition du MU. Des analyses métagénomiques et métabolomiques viendront compléter ces résultats.

Keywords: Microbiote urogénital, Culturomique, Femme, Urotype

Approche générative en imagerie médicale pour la prédiction de l'efficacité de traitement des glioblastomes

Leclercq AG1,2,3,4, Moreau NN1,2,3, Desmonts A1,2, Bougleux S4, Herault R4 and Corroyer-Dulmont A1,2,3

1 Pôle Intelligence Artificielle, Centre François Baclesse, Caen, France ; 2 Service de Physique Médicale, Centre François Baclesse, Caen, France ; 3 Université de Caen Normandie, CNRS, Normandie Université, ISTCT UMR6030, GIP CYCERON, Caen, France ; 4 UMR GREYC, Normandie, Univ, UNICAEN, ENSICAEN, CNRS, Caen, France

Introduction Le glioblastome (GBM) est la tumeur cérébrale primaire la plus fréquente chez l'Homme. Elle se caractérise par un pronostic vital défavorable avec une médiane de survie des patients de 15 mois. L'évaluation de la réponse thérapeutique est complexe et nécessite plusieurs mois avant d'être observée à l'IRM. Compte tenu de la courte durée de la médiane de survie, il est crucial de développer de nouvelles méthodes permettant d'identifier rapidement l'efficacité d'un traitement afin d'ajuster les protocoles thérapeutiques en conséquence. Cette étude vise à prédire la réponse au traitement chez les patients atteints de GBM en synthétisant l'IRM d'un patient 4 mois après le début du traitement à partir de son IRM pré-traitement du contourage de la tumeur et la donnée de survie. **Matériels et Méthodes** Une cohorte de 140 patients, traités pour un GBM entre 2018 et 2023 au Centre François Baclesse, a été utilisée pour entraîner un LDM (Latent Diffusion Model) à prédire l'IRM post-traitement à partir de l'IRM pré-traitement, du GTV (Gross Tumor Volume), ainsi que de la donnée de survie prédite par un classifieur. Le conditionnement du LDM est basé sur la concaténation des représentations latentes de l'IRM pré, du GTV, ainsi que sur celle de l'IRM post, générée progressivement à chaque étape de diffusion. De même, un mécanisme de classifieur-free guidance a été implémenté au modèle de diffusion afin de guider sa génération. **Résultats** L'analyse visuelle des IRM post-traitement générées par notre modèle démontre une capacité à modéliser et à prédire l'évolution d'une IRM avant traitement sur une période temporelle de 4 mois. Des limitations sont constatées sur la capacité à générer des zones de rehaussement T1. Enfin, nous obtenons un PSNR de 24.88, un SSIM de 0.83 et un LPIPS de 0.073. **Conclusion** Notre modèle permet de générer la réponse temporelle d'un patient à un traitement de manière innovante, mais nécessitera d'être consolidé, notamment par une validation clinique.

Cette étude a été financée par la Région Normandie grâce à la subvention « Booster IA ». AG.L. a été soutenu par la Région Normandie.

Keywords: Glioblastome, Prédiction, Intelligence Artificielle, IRM

Locus coeruleus neurodegeneration and Alzheimer's disease risk factors: A pathway to widespread cortical atrophy

Foyard E1,2, Blanchard T1,2, Landeau B1,2, Chauveau L1,2, Naveau M3, Poinsel G1,2, Chetelat G1,2, De Flores R1,2 and The Medit-Ageing Research Group 1,2

1 UNICAEN, Caen, France ; 2 Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, U1237, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", Equipe NeuroPresage, GIP Cyceron, Caen, France ; 3 Centre National de la Recherche Scientifique, Unité Mixte de Service 3048, GIP Cyceron, Caen, France

Aims: The locus coeruleus (LC) is the first brain area affected by tau pathology in Alzheimer's disease (AD). Neuromelanin-sensitive (NM) MRI sequences can measure LC integrity, which declines with aging and increasing AD severity, disrupting the widespread neuroprotective norepinephrine LC release. While associations between LC integrity and cortical structure have been reported in unimpaired older adults, results are sparse and inconsistent. In addition, the moderating effects of AD risk factors, such as amyloid or ApoE4 status, on these associations are still unknown. **Methods:** We used data from 71 unimpaired older adults (age: 73.7 ± 3.7 years) from the Age-Well randomized controlled trial with available standard T1 MRI (1x1x1mm³), NM MRI (0.3x0.3x0.7mm³), plasma A β 42/40 and APOE genotype. Using a voxelwise approach, we evaluated the association between LC integrity, measured as LC intensity using an automatic segmentation algorithm, and GMV, as well as interactions with plasma A β 42/40 (continuous) and ApoE4 status (carriers versus non-carriers of the ApoE4 allele). **Results:** LC integrity significantly correlated with GMV in medial and lateral frontal cortices, medial temporal lobes, inferior, middle and superior temporal gyri, and the right primary somatosensory area. Interestingly, individuals with lower plasma A β 42/40 showed stronger positive associations in Brodmann areas 45, insula, anterior cingulate, cuneus, and the left middle temporal cortex than those with higher plasma A β 42/40. Similarly, APOE4 carriers showed stronger positive associations in the right pars opercularis, caudate and accumbens nuclei, right inferior parietal lobule and the right inferior temporal area compared to non-carriers. **Conclusions:** Our results suggest that LC neurodegeneration leads to cortical atrophy in regions typically affected in aging, and that AD risk factors moderate this effect, extending it to more widespread regions.

Keywords: Locus coeruleus, MRI, Alzheimer's disease

Rôle et expression de NLRP12 dans la physiopathologie de l'arthrose

Julien A1, Vanlaeys A1, Aury-Landas J1, Briet-Rochoux Q1,2, Picart B1,3, Boumediene K1 and Baugé C1

1 UR7451-BioConnect, Université de Caen Normandie, Caen, France ; 2 Service de Rhumatologie, CHU, Caen, France ; 3 Ramsay Santé, Hôpital privé Saint Martin, Caen, France

L'arthrose est une maladie musculo-squelettique chronique courante qui touche plus de 10 millions de personnes en France. Les facteurs de risque sont nombreux, notamment l'âge, l'obésité, mais également des facteurs génétiques. Le laboratoire a récemment identifié un variant rare du gène NLRP12 chez des patients arthrosiques. L'objectif de cette étude est de déterminer si NLRP12 pourrait être impliqué dans la physiopathologie de l'arthrose. Tout d'abord, l'expression de NLRP12 a été déterminée par RT-PCR et Western-blot, dans des chondrocytes et synoviocytes articulaires arthrosiques. Puis, afin d'étudier le rôle de NLRP12, des expériences de perte et gain de fonction (siRNA et vecteur d'expression) dans des chondrocytes stimulés par l'IL-1 β ont été réalisées, et l'expression de marqueurs d'inflammation a été analysée par RT-PCR. De plus, leurs impacts sur les voies de signalisation ont été étudiées par Western-Blot ou immunocytologie, en analysant la phosphorylation de p38, ERK et I κ B. Nos résultats montrent que NLRP12 est exprimé dans les chondrocytes et les synoviocytes arthrosiques humains. De plus, de manière inattendue, nous avons mis en évidence que NLRP12 a un effet pro-inflammatoire dans les chondrocytes puisque son knock-down diminue l'expression des gènes de l'IL-6, du PTGS2 et du NGF, qui sont des marqueurs d'inflammation et de douleur, alors que sa surexpression tend à augmenter l'expression de l'IL-1 et de l'IL-6 en condition contrôle. De plus, nos données préliminaires suggèrent que la surexpression de NLRP12 active les voies P38, ERK et NF κ B. Ces données suggèrent que NLRP12 pourrait être un nouveau médiateur dans la physiopathologie de l'arthrose et l'apparition de douleurs articulaires en favorisant l'inflammation. Cela pourrait également aider à mieux comprendre les mécanismes responsables des douleurs articulaires observées chez les patients atteints du Syndrome Auto-inflammatoire Familial au Froid, également associé à des mutations de NLRP12.

Ce projet a été financé par le G4 (PHRC-I Exorhum), l'Union européenne et la Région Normandie (fonds FEDER, projet Exorhum.2)

Keywords: arthrose, génétique, NLRP12, inflammasome

Caractérisation des bioaérosols fongiques dans les élevages laitiers normands

Gounel N, Géry A, Delalande C, Boulouiz K, Hanoux V and Garon D

Normandie Univ, Unicaen & Unirouen, ToxEMAC-ABTE, Esplanade de la Paix, Caen, France

La production laitière normande représente un enjeu agro-économique majeur (6 000 élevages laitiers). Les élevages laitiers constituent un environnement favorable à la formation et à la propagation de bioaérosols fongiques liés à de nombreuses sources de contamination présentes dans les exploitations (fumier, paille, foin, litière, ensilage...). La caractérisation et les impacts sur la santé des bioaérosols fongiques restent encore mal connus. L'OMS a publié en 2022 un rapport classant certaines espèces fongiques comme pathogènes prioritaires. Des métabolites secondaires (mycotoxines), produit par des moisissures sont retrouvées en milieu agricole et pouvant présenter des effets de perturbation endocrinienne. Il est donc nécessaire d'évaluer, l'exposition des éleveurs et des animaux aux bioaérosols fongiques et aux différentes matrices utilisées dans ce secteur. Pour ce faire, 12 élevages laitiers normands sont inclus dans cette étude et des prélèvements d'air sont effectués pendant les différentes activités d'élevage (nourrissage, paillage, traite) et les différentes matrices (aliments, litières, eau) sont également collectées. La caractérisation fongique des échantillons est réalisée par approche culturomique (Malt Extract Agar). La caractérisation des bioaérosols fongiques et des matrices collectées dans les élevages laitiers a donné lieu à l'identification de 652 isolats (124 espèces et 44 genres différents). Les souches appartenant au phylum des Mucoromycota (18 %) et sont considéré comme les moisissures appartenant au genre des *Fusarium* (3 %) comme pathogènes prioritaires de haute importance par l'OMS. *Aspergillus fumigatus* représente 4% des souches identifiées mais cette espèce est considérée comme pathogène fongique prioritaire critique par l'OMS. Ce premier descriptif de la microfonge des élevages laitiers doit permettre de cibler les principales mycotoxines associées qui feront l'objet d'études toxicologiques en laboratoire (perturbation endocrinienne).

Keywords: Élevages laitiers, Moisissures, Pathogènes fongiques prioritaires

Prédiction par intelligence artificielle de l'efficacité des traitements des glioblastomes

Moreau NN1,2, Desmonts A1,2, Leclercq AG1,2,3,4, Brunaud C3, Jaudet C1, Leleu T5, Stefan D5, Valable S3, Lechervy A4 and Corroyer-Dulmont A1,2,3

1 Service de Physique Médicale, Centre François Baclesse, 14000 Caen, France ; 2 Pôle Intelligence Artificielle, Centre François Baclesse, 14000 Caen, France ; 3 Université de Caen Normandie, CNRS, Normandie Université, ISTCT UMR6030, GIP CYCERON, 14000 Caen, France ; 4 UMR GREYC, Normandie Univ, UNICAEN, ENSICAEN, CNRS, 14000 Caen, France ; 5 Service de Radiothérapie, Centre François Baclesse, 14000 Caen, France

Introduction : Le glioblastome (GBM), tumeur cérébrale la plus agressive, réagit de manière variable aux traitements. Malgré ces traitements, les patients atteints de GBM possèdent une médiane de survie de 15 mois. Le problème est que la détection de l'efficacité, en IRM anatomique, n'est observable qu'environ deux mois après le traitement. Ce délai est long au regard de la survie annoncée, il est donc souhaitable de prédire quels sont les patients non-répondeurs avant de commencer le traitement. L'objectif de cette étude est de développer un modèle d'IA capable de classifier la survie des patients à partir de l'IRM pré-traitement et des données cliniques. Matériels et Méthodes : Un total de 1575 images T1-Gd ont été obtenues auprès de 175 patients traités pour un GBM. Un classifieur a été entraîné par transfert learning à partir d'un modèle ResNet51. L'ajout des données cliniques a été réalisé avec une méthode de deep hybrid learning (DHL). Résultats : Le modèle atteint une accuracy, une sensibilité et une spécificité de 81,68%, 73,10% et 90,74% respectivement pour la classification des patients répondeurs et non répondeurs en utilisant l'IRM de prétraitement. L'ajout de données cliniques par des méthodes DHL a permis d'améliorer les performances, qui ont atteint 87,14%, 84,38% et 89,47%, respectivement. Le modèle développé pour prédire trois classes de réponse au traitement en utilisant l'IRM avant traitement a atteint 81,77%, 81,77% et 90,88% pour l'accuracy, la sensibilité et la spécificité, respectivement. Ces résultats ont été améliorés à 84,29%, 85,06% et 91,98% avec les données cliniques. Conclusion : La combinaison de l'IRM pré-traitement et des données cliniques utilisant le DHL améliore la prédiction de l'efficacité du traitement avant son administration. Les modèles d'IA permettant de prédire l'efficacité d'un traitement contre le GBM à partir de données cliniques offrent un potentiel pour la personnalisation des schémas thérapeutiques.

Cette étude a été financée par la Région Normandie grâce à la subvention « Booster IA ». NN.M et AG.L ont été soutenus par la Région Normandie

Keywords: Glioblastome, Intelligence Artificielle, Prédiction, Imagerie médicale

PC10

O-GlcNAcase inhibition in rat model of acute decompensated heart failure

Vincent G, Corruble C, Hennion C, Valet M, Bellien J and Mulder P

INSERM UMR 1096 EnVI: Endothélium, Valvulopathie, Insuffisance cardiaque, Rouen, France

Introduction: Acute decompensated heart failure (ADHF) is a major health problem, due to its high morbi-mortality and poor quality of life. Traditional HF treatments fail to improve outcomes post-decompensation, indicating other 'non-conventional' mechanisms are involved. Thiamet G, an O-GlcNAcase inhibitor (OGA-i), which affects protein modifications, improves cardiac HF-related dysfunction, and unpublished data suggest that Thiamet G exerts beneficial effects in ADHF. However, several questions, i.e. is there a class effect, or is there a therapeutic window and/or a protective secondary effect, remain unanswered. **Materials & Methodes:** Infarction was induced in rats by coronary ligation, and after 3 months decompensation was induced by salt gavage (D0). The effects of OGA-inhibition administered either 12 h or 6 days after decompensation were determined at D0, H+12; D1; D7; and D14 by echocardiography. Then, cardiac tissues and blood samples were collected for cellular and proteomic analysis. **Results:** First experimentations show OGA inhibition by two different OGA-inhibitors improve to the same extent cardiac output as soon as 12 hours after OGA administration. On-going experiments with an OGA inhibitor administration 6 days after decompensation should reveal the existence of a therapeutic window, as well as a protection against a second decompensation. **Conclusion:** This research aims to reposition O-GlcNAcase inhibitors, currently under clinical development in Alzheimer disease, for treating ADHF. Our preliminary results are encouraging regarding the continuation of the project.

Keywords: cardiology, Heart failure , decompensation, O-GlcNacylation

POSTERS

Vagus Nerve Stimulation Reverses Cortical Activity Impairment During the Recovery Phase of Photothrombotic Stroke

Leclerc J, Briar T, Derouck C, Duclos C, Vérin E, Marie JP and Chuquet J

Univ Rouen Normandie, Normandie Univ, GRHVN UR 3830, ROUEN, France

Brain damage resulting from stroke is the leading cause of acquired neurological disability. In France, more than 600,000 people are currently affected by a sensory-motor and/or cognitive deficit caused by a stroke, responsible for personal reintegration problems and socio-economic costs. Apart from physical rehabilitation, there is no effective, standardized treatment to boost the reconstruction of cerebral neural networks destroyed by the accident. Identifying new, effective and clinically credible “neuroreparative” strategies remains a major challenge. An increasingly popular solution in pre-clinical and clinical studies is vagus nerve stimulation (VNS). Notably, the delivery of pain-free electrical impulses via this easily accessible cranial nerve can enhance patients' functional recovery, without any major side effects. However, the precise mechanisms by which VNS promotes functional recovery remains unknown. We recently discovered that the brain area undergoing repair, known as the perilesional cortex, has a significant chronic deficit in gamma oscillations, a synchronizing brain rhythm that facilitates neuronal plasticity. Furthermore, the strength of these oscillations correlates with better recovery outcomes during motor relearning. In this work, we tested the hypothesis that VNS, parametrized similarly to those in studies demonstrating its post-stroke benefits, normalizes excitability of the cortex under repair. Thus, we performed in vivo extracellular recordings of the perilesional and contralateral cortices in mice seven days after photothrombotic stroke and applied VNS for 30 minutes (200 μ s, 0.8 mA pulses). Our first results show that this VNS protocol favorably modulates post-stroke cortical activity, reversing the oscillatory deficit in the perilesional cortex. These findings provide insights into the mechanisms underlying VNS-driven recovery and suggest that targeting cortical excitability could optimize post-stroke rehabilitation.

This work was funded by "Fondation pour la Recherche sur les AVC" and "La Fondation des Gueules Cassées"

Keywords: Stroke, Neuromodulation, Brain activity

Enhancing post-stroke rehabilitation by Vagus Nerve Stimulation (VNS): modelisation in mice recovering on a fine dexterity task

Derouck C1, Leclerc J2, Duclos CP3, Verin E4, Marie JP5 and Chuquet J6

1 Université de Rouen Normandie, Rouen, France ; 2 Université de Rouen Normandie, Rouen, France ;
3 Université de Rouen Normandie, Rouen, France ; 4 Université de Rouen Normandie, Rouen, France ;
5 Université de Rouen Normandie, Rouen, France ; 6 Université de Rouen Normandie, Rouen, France

Stroke induces upper limb deficit in 80 % of patients, with many suffering from chronic dexterity impairment. Efforts to enhance functional recovery focus on promoting cortical plasticity through neurostimulation methods. Recently, vagus nerve stimulation (VNS) has emerged as a promising intervention, demonstrating significant efficacy in promoting upper limb motor recovery in both rodents and patients. However, the optimal stimulation parameters for maximal motor recovery after stroke remain unknown. Further research on mice is therefore needed. A key methodological challenge lies in the chronic implantation and maintenance of a vagus nerve stimulation electrode in mice undergoing fine motor rehabilitation following stroke. In mice with photothrombotic stroke targeting the forelimb motor cortex, a stimulation electrode is implanted around the vagus nerve and tunneled under the skin for chronic retention. We demonstrate the feasibility of delivering daily vagus nerve stimulation over a five-week period while assessing motor recovery using a fine dexterity task — the single-pellet reaching test. Long-term stimulation efficacy was confirmed by consistent low electrode impedance and the induction of transient bradycardia. Future application of this method while modifying stimulation parameters will enable us to identify the optimal parameters for maximal post-stroke functional recovery.

This work was funded by "Fondation pour la Recherche sur les AVC"

Keywords: Vagus Nerve Stimulation, Stroke, Recovery, Optimization

Sensitivity of driving simulation to sleep deprivation: effect of task duration

Meyer M1, Lejeune L2, Giot C1, Hay M1 and Bessot N1

1 UNICAEN, INSERM, COMETE, GIP CYCERON, Normandie University, 14000 Caen, France, Caen, France
; 2 UNICAEN, GREYC, Normandie University, 14000 Caen, France, Caen, France

Study Objectives: The Psychomotor Vigilance Task (PVT) is widely recognized as the gold standard for measuring vigilance, providing a rapid and objective measure of this state. While driving simulations are also used, they typically require longer administration times. This study examines the sensitivity of driving simulation variables to sleep deprivation throughout the task. The aim is to determine the shorter duration at which performance declines can be observed. A secondary goal is to compare driving simulation and PVT variables' sensitivity in detecting sleep deprivation. **Methods:** Forty-three participants (22 males; aged 46.7 ± 17.8 years) completed a 90-minute driving simulation and a 10-minute PVT under two conditions (normal sleep and partial sleep deprivation of 3.5 hours). Signed-rank Wilcoxon tests and effect sizes were computed for variables from both tasks. Effect sizes were calculated for each 10-minute interval to assess sensitivity over time. **Results:** All the variables showed sensitivity to sleep deprivation. The largest effect sizes were observed in the driving simulation and specifically for the standard deviation of lateral position (SDLP) ($r = 0.73$) and the standard deviation of steering wheel movement ($r = 0.73$). A large effect size for the SDLP ($r = 0.71$) was observed after only 20 minutes of driving. For the 10-minute PVT, the highest effect size was observed for the number of lapses ($r = 0.52$). **Conclusion:** Driving-related variables are highly sensitive to sleep deprivation while providing continuous performance measurements. The SDLP is a particularly sensitive variable even with a reduced driving time of 20 minutes, suggesting that driving simulation tasks can be effectively shortened to 20 minutes.

Keywords: driving simulation, sleep deprivation, psychomotor vigilance, sensitivity

Structural connectivity of medial temporal lobe: links with amyloid load and functional connectivity

Saul E, Lasserre J, Chauveau L, Landeau B, Poisnel G, Chételat G and Deflores R

Unicaen - INSERM U1237, PhIND, Neuropresage, Caen, France

Two networks within the medial temporal lobe (MTL)—the anterior-temporal (AT) and posterior-medial (PM)—are known to be functionally impaired in aging and Alzheimer's disease (AD). While our previous work suggested that AT hyperconnectivity is a pivotal mechanism in AD, and PM hypoconnectivity is canonical to aging, their structural connectivity is not fully understood. This study leverages longitudinal data to (i) identify the white matter fibers supporting the AT and PM networks, (ii) explore the effects of amyloid- β (A β) accumulation on these fibers, and (iii) examine the link between fiber integrity and functional connectivity. Eighty-nine cognitively healthy older adults (68.96 ± 3.89 years) were included. Structural and functional connectivity within the AT and PM networks were assessed using resting-state fMRI and DKI, respectively, using the perirhinal and parahippocampal cortices as seeds for correlation or tractography analyses. Amyloid- β deposition was quantified with Florbetapir-PET imaging. The hippocampal cingulum and inferior longitudinal fasciculus were identified as independent components of both networks. Additionally, the AT network is supported by the thalamic radiations and corpus callosum, while the PM network is underpinned by the cingulum and inferior fronto-occipital fasciculus. An inverted U-shaped relationship was found between A β burden and white matter fiber integrity. Although no direct association was observed between fiber integrity and AT or PM functional connectivity, significant interactions with A β load were found: individuals with high A β levels showed a negative association between AT structural and functional connectivity, while those with low A β levels showed a positive correlation. These findings underscore the impact of A β on MTL structural connectivity and its association with increased AT functional connectivity, providing new insights into the complex relationship between connectivity and A β .

Thanks to Dr Robin de Florès, Jade Lasserre, Dr Léa Chauveau, Brigitte Landeau, Dr Géraldine Poisnel, Dr Gaël Chételat, The Medit Aging Research Group and all the Neuropresage team

Keywords: Aging, Structural connectivity, Functional connectivity, Amyloid load

SALIVE ET ADN: LA COMBINAISON GAGNANTE ACCESSIBLE ET QUALITATIVE PROPOSEE PAR LE CRB INNOVABIO ET INNOVASEQ POUR LE SEQUENÇAGE HAUT DEBIT

Serus A1, Legros H1, Dauphinot L2 and Vivien D3

1 CRB InnovaBIO, CHU Caen Normandie, CAEN, France ; 2 InnovaSEQ – Cell sorting and NGS@Caen-Normandie, CAEN, France ; 3 Institut BB@C, INSERM UMRS U1237, PhIND, CAEN, France

De nombreuses études soulignent l'efficacité du recueil salivaire comme alternative au prélèvement sanguin. Non invasif, peu coûteux et facile à déployer, il permet l'accès au matériel génétique pour les recherches génétiques et épidémiologiques. C'est pourquoi les biobanques, responsables de la gestion de ce fluide biologique, optimisent les protocoles de collecte, conservation et extraction pour garantir un matériel de qualité. A ce titre, le Centre de Ressources biologiques du CHU de Caen (CRB InnovaBIO) et la plateforme InnovaSEQ ont mis en commun leur certification ISO 9001 et leur expertise pour optimiser et valider une méthode d'extraction d'ADN à partir de salive offrant des perspectives de séquençage haut débit dans le cadre d'essais cliniques. À partir d'échantillons salivaires collectés dans des tubes sans conservateurs, l'ADN a été extrait via une méthode semi-automatisée utilisant le kit NucleoMag Blood®. Plusieurs conditions pré-analytiques ont été testées : extraction sur salive fraîche et après conservation à -80°C pendant 15 jours, avec ou sans centrifugation (300 g, 5 minutes), et en variant les volumes de billes magnétiques (70 µL ou 100 µL). La quantification de l'ADN a été réalisée par spectrophotométrie. Deux critères de qualité ont été évalués : la pureté, mesurée par le rapport d'absorbance à 260/280 nm (DO260/280), et l'intégrité, via le DNA Integrity Number (DIN). Les seuils requis pour un ADN de qualité sont un ratio DO260/280 supérieur à 1,8 et un DIN supérieur à 7. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec de la salive fraîche, centrifugée et traitée avec 70 µL de billes magnétiques, atteignant un rapport DO260/280 moyen de $1,85 \pm 0,07$ et un DIN de $8,1 \pm 0,5$. Nous prévoyons de qualifier les bibliothèques NGS obtenues à partir de ces ADN pour offrir une prestation encore plus informative et qualitative. Une nouvelle preuve qui fait sens dans le cadre du continuum entre le CRB InnovaBIO et la plateforme InnovaSEQ

Les auteurs remercient les équipes techniques du CRB InnovaBIO et de la plateforme InnovaSEQ

Keywords: salive, extraction ADN, NGS, validation de méthode

Characterisation of the RamR regulon of *Enterobacter cloacae* complex by omic and phenotypic approaches

Harel B1, Gravey F1, Bernay B2, Lequesne E1, Guérin F3, Le Hello S1 and Giard JC1

1 DYNAMICURE, Inserm U1311, Université de Caen Normandie, CHU de Caen, Caen, France ; 2 Plateforme Proteogen US EMerode, Université de Caen Normandie, 14000 Caen, France, Caen, France ; 3 CHU de Rennes, Rennes, France

Mutations in bacterial genomes have led to adaptation to antibiotic pressure, particularly in hospital settings. In Caen, 12% of ESBL-producing clinical strains of *Enterobacter cloacae* complex (ECC) isolated from intensive care units display mutations in RamR, leading to overexpression of ramA. This deregulation results in additional resistances to temocillin, tigecycline, chloramphenicol and ciprofloxacin (t2C2 phenotype) due to the subsequent overexpression of the antibiotic efflux pump AcrAB-TolC and repression of the porin OmpF. This study observed the impact of diverse ramR mutations on the transcriptome, proteome and phenotype of bacteria. MS/MS and RNA-Seq analyses were performed after protein or RNA extractions from late exponential phase cultures of ECC ATCC 13047 reference strain and 3 mutants from clinical isolates displaying the t2c2 phenotype. Cultures were carried out in TS medium except for growth in the presence of a single carbon source, which were performed in M9 medium. The ramR mutations led to the deregulation of 2 to 50% of the genes encoded by the ECC genome and 1 to 7% of the proteins synthesized. Genes and proteins involved in flagellum and fimbriae synthesis, DNA repair system, lipid A modification, or pseudomuramic acid synthesis were repressed compared to the reference strain. Conversely, genes and proteins involved in energy metabolism were induced, such as for nitrate, mannose or maltose metabolism, and ATP synthesis genes. Like ramA, which is under the control of RamR, other transcriptional regulators (robA, marR, rhaR,...) were also deregulated, suggesting a central role for RamR in the regulatory cascades. Moreover, phenotypic studies revealed differences in motility, survival towards oxidative stress and growth in the presence of melibiosis in ramR mutant strains. RamR seems to be a pleiotropic regulator of ECC, playing a crucial role in various cellular functions.

Keywords: multi-drug resistance, RamR regulator, Transcriptomic, Proteomic

Segmentation automatique des métastases cérébrales sur IRM et obtention des critères RANO-BM grâce à l'IA

Dessoude L1, Lemaire R2, Andres R2,3, Leleu T1, Leclercq AG2,3, Desmonts A1,3, Corroller T2,3, Orou-Guidou AF2, Laduree L2, Le Henaff L4, Lacroix J4, Lechervy A5, Stefan D1 and Corroyer-Dulmont A2,3,6

1 Département de radiothérapie, Centre François Baclesse, Caen, France ; 2 Département de physique médicale, Centre François Baclesse, Caen, France ; 3 Pôle d'intelligence artificielle, Centre François Baclesse, Caen, France ; 4 Département de radiologie, Centre François Baclesse, Caen, France ; 5 Université Caen Normandie, ENSICAEN, CNRS, GREYC UMR6072, Caen, France ; 6 Université de Caen Normandie, CNRS, ISTCT UMR6030, GIP CYCERON, Caen, France

Contexte : Les métastases cérébrales (MC) concernent jusqu'à 40 % des patients atteints de cancer et représentent un défi majeur en neuro-oncologie. Leur suivi repose sur les critères RANO-BM, nécessitant des mesures reproductibles du diamètre tumoral. Or, l'annotation manuelle sur IRM est chronophage et sujette à variabilité, limitant la standardisation des pratiques cliniques. Objectif : Développer une solution d'intelligence artificielle (IA) pour la segmentation automatique des MC, facilitant ainsi l'évaluation volumétrique et l'application des critères RANO-BM. Méthodes : Un modèle basé sur l'architecture UNETR a été entraîné sur 27 456 IRM post-Gadolinium T1 de 132 patients (386 métastases). Son évaluation repose sur la comparaison avec l'expertise humaine via plusieurs métriques de segmentation, dont le score de Dice. L'outil développé permet d'extraire automatiquement les diamètres et volumes tumoraux pour une application clinique des critères RANO-BM. Résultats : Le modèle présente une forte concordance avec l'annotation humaine (score Dice moyen de 0,77) et une précision de 100 % pour la prédiction des critères RANO-BM. Il détecte efficacement les lésions, y compris les plus petites (4 mm), et les mesures de volume et de diamètre sont hautement corrélées aux annotations de référence. Une légère sous-estimation du volume des lésions < 1 cm est observée, mais elle reste non significative. Conclusion : L'intégration de OHIF-Viewer du modèle d'IA permet une utilisation clinique simplifiée, avec enregistrement automatique des métriques tumorales ainsi qu'un calcul des critères RANO-BM simplifié. Notre interface utilisateur interne, conçue pour être facilement accessible aux non-experts en IA, permet une segmentation efficace des métastases cérébrales tout en offrant un gain de temps significatif.

Cette étude a été financée par la Région Normandie via la subvention Booster IA. Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Keywords: Deep learning, Radiology, Brain metastases, RANO-BM

Violences sexistes et sexuelles et troubles du comportement alimentaire chez les étudiants

Telfils R1 and Tivolacci MP2

1 Univ Rouen Normandie, INSERM, Normandie Univ, ADEN UMR1073, Nutrition, Inflammation et axe microbiote-intestin-cerveau, Rouen, France ; 2 Univ Rouen Normandie, UMR1073 ADEN, CHU Rouen, CIC-CRB 1404, Rouen, France

Introduction : Cette étude vise à décrire les violences sexistes et sexuelles (VSS) chez les étudiants et à examiner l'association entre les VSS et les troubles du comportement alimentaire (TCA). Méthodes : En octobre 2024, une étude observationnelle a été réalisée auprès d'étudiants volontaires de l'Université de Rouen, âgés de 18 à 30 ans, ayant complété un questionnaire en ligne, anonyme, sur leurs expériences de VSS depuis le début de leurs études. Les TCA ont été évalués à l'aide des scores SCOFF et Expali, permettant de classer les comportements en restrictifs, boulimiques, hyperphagiques ou autres. Des modèles de régression logistique ajustés sur les variables de confusion ont été utilisés pour évaluer l'association entre les VSS et les TCA. Résultats : Au total, 563 étudiants ont participé à l'étude, dont 76,9 % étaient des femmes. L'âge moyen était de 20,8 ans ($\pm 2,09$). Depuis le début de leurs études, 51,7 % (IC 95 % [47,5 % – 55,9 %]) ont déclaré avoir subi au moins une forme de VSS. Parmi eux, 63,6 % étaient polyvictimes. Les VSS étaient significativement associées à des troubles du comportement alimentaire (ORa = 2,03, IC 95 % [1,40– 2,93]). Les étudiants polyvictimes présentaient un risque plus élevé de développer des comportements boulimiques (ORa = 2,48, IC 95 % [1,52–4,03]), restrictifs (ORa = 2,76, IC 95 % [1,08–7,08]) et compulsifs (ORa = 1,54, IC 95 % [0,77–3,06]). Discussion : Cette étude met en évidence une association significative entre les VSS et les TCA chez les étudiants. Des actions de prévention et de soutien ciblées sont nécessaires pour réduire les VSS et ses conséquences et ainsi améliorer la santé mentale étudiante.

Nous remercions la Région Normandie, ainsi que les étudiants pour leur participation à cette étude

Keywords: Violences sexistes et sexuelles, Troubles du comportement alimentaire, Polyvictimisation, Étudiants

The impact of abatacept on the autoantibody repertoire restriction correlated with clinical response in rheumatoid arthritis

Le Goareguer L, Freret M, Brevet P and Vittecoq O

Univ Rouen Normandie, Inserm, Normandie Univ, PANTHER UMR 1234, CHU Rouen, Department of Rheumatology & CIC-CRB 1404, F-76000, Rouen, France

Background: The central role of immunological factors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) has been demonstrated, particularly the appearance of anti-modified protein antibodies (AMPA) such as anti-citrullinated and -carbamylated protein antibodies (ACPA and anti-CarP). Moreover, abatacept (ABA) has shown to downregulate the production of autoantibodies. **Objective:** To evaluate the effect of ABA on the main ACPA and anti-CarP fine specificities (FS) (IgG and IgA) in RA patients. **Methods:** A multiplex addressable laser bead immunoassay (ALBIA) was developed for the detection of 6 ACPA and 6 anti-CarP FS, analyzed in both IgG and IgA isotypes. Sera and clinical data (including disease activity score (DAS) 28) were collected at baseline (M0) and after 6 months of ABA treatment (M6), from a cohort of 71 RA patients. The responding status of patients is defined by a DDAS M6-M0 > -1.2 and DAS28 M6 < 3.2 (EULAR criteria). **Results:** A significant decrease and negative seroconversions (NS) of some FS were observed after 6 months of ABA treatment, mostly in IgA isotypes. For IgG, number of positive FS per patient was likely to increase in non-responding patients (NR-patients) (n=15) at M6. In responding patients (R-patients) for IgG (n=23), for IgA (n=28) and IgA in NR-patients (n=18), number of positive FS per patient were likely to decrease at M6. The proportion of NS was higher in patients with at least one positive IgA FS at M0 (63%) than for IgG FS (47.4%), and similarly in R-patients (57% for IgG, 68% for IgA) than in NR-patients (33%, 56% respectively). Among IgA FS positive patients at M0, the increasing number of IgA FS was significantly correlated with higher disease activity at M6 ($r=0.307$, $p=0.0047$). **Conclusion:** Clinical response at M6 with ABA was associated with a lower diversity of the antibody repertoire, particularly IgA. IgA FS seems to be more involved in the pathogenesis and more responsive to ABA treatment.

Keywords: Rheumatoid arthritis, AMPA, fine specificities, abatacept

Genetic invalidation of myeloid mineralocorticoid receptor did not improve inflammation while myeloid neutrophil gelatinase-associated lipocalin inhibition reduced fibrosis in mice with colitis

Rebollo E1, Leboutte M1, Jaisser F2, Savoye G3 and Marion-Letellier R1

1 INSERM, ADEN UMR1073, "Nutrition, Inflammation and microbiota-gut-brain axis", Univ Rouen Normandie, Rouen, France ; 2 Centre de Recherche des Cordeliers, Sorbonne Université, Inserm, Université Paris Cité, Team Diabetes, metabolic diseases and comorbidities, Paris, France ; 3 INSERM, Normandie Univ, ADEN UMR1073, Nutrition, Inflammation and microbiota-gut-brain axis, CHU Rouen, Department of Gastroenterology, Univ Rouen Normandie, Rouen, France

Background: Intestinal fibrosis is a common complication in IBD patients with no specific treatment. In extra-intestinal conditions, mineralocorticoid receptor (MR) antagonism inhibits inflammation and fibrosis. in different pathophysiological conditions. We previously showed that pharmacological antagonism of MR also inhibits experimental intestinal fibrosis through its target neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). We now hypothesize that myeloid MR may promote the transition from inflammation to intestinal fibrosis by modulation of macrophage plasticity. We aimed to investigate whether myeloid MR or myeloid NGAL deletion prevents colitis development in mice. Methods: Acute and chronic colitis were respectively induced by 1% dextran sodium sulfate (DSS) in myeloid MR knock-out (MyMRKO n=10, WT n= 5) and myeloid NGAL knock-out (MyNGALKO, n=6, WT n=8). Colon tissues were collected for quantitative PCR analysis of inflammatory (Il1, Il6, Arg1, Nos2, Retnla, Adgre1) and fibrotic markers (Col1a1, Tgfb1, Fn1, Mmp3, Mmp9, Igf1, Tnf, Timp1). Fecal calprotectin and lipocalin levels were analyzed to assess inflammation. Results: Myeloid MR deletion did not significantly improve colitis development (inflammatory markers, intestinal permeability or weight loss) but significantly reduced colon TGF β mRNA expression ($P<0.05$) in colitic mice. Myeloid NGAL deletion significantly reduced colitis-induced weight loss ($P<0.05$) and inhibited fibrosis markers such as collagen 1 and metalloproteinase mRNA expression in mice with chronic colitis. Myeloid MR or NGAL invalidation did not significantly impact fecal calprotectin and lipocalin levels. Conclusion: In our pilot study, myeloid NGAL deletion inhibits fibrosis development while myeloid MR invalidation did not impact inflammation development. Further studies are now required to confirm these findings and to better understand the role of myeloid MR in mice with chronic colitis-induced fibrosis.

This work was supported by the Agence Nationale de la Recherche (ANR-23-CE14-0003) and E. Rebollo by a PhD grant from La Fondation de la Recherche Médicale.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, Intestinal Fibrosis, Mineralocorticoid Receptor, Macrophage

Optimisation de la spermiogenèse in vitro chez la souris

Chemin E, Moutard L, Basille-Dugay M, Bateux F, Rousseau V, Dumont L, Rives N, Feraille A and Rondanino C

Normandie Univ, UNIROUEN, INSERM, U1239, CHU de Rouen, équipe Physiopathologie Surrénalienne et Gonadique, Laboratoire Différenciation et Communication Neuroendocrine, Endocrine et Germinale, Rouen, France

La maturation in vitro du tissu testiculaire prépubère est une des approches envisagées pour restaurer la fertilité de patients guéris d'un cancer pédiatrique. La spermiogenèse, dernière étape de la spermatogenèse, constitue une étape limitante au sein des cultures organotypiques. En effet, la production de spermatozoïdes avec le protocole de culture actuel n'est retrouvée que rarement, dans quelques tubes séminifères. Les objectifs de ce projet de recherche sont (i) d'étudier pour la première fois l'étape de spermiogenèse dans des cultures de testicules de souris prépubères et (ii) d'évaluer l'effet de plusieurs supplémentations sur la progression de la spermiogenèse in vitro. Des tissus testiculaires de souris âgées de 22 jours post-partum ont été cultivés en présence d'un milieu de base pendant 6, 14 ou 16 jours. De plus, des tissus ont été cultivés pendant 14 jours (J14) en présence de différents facteurs connus pour stimuler la spermatogenèse. Des analyses histologiques et RT-qPCR ont été effectuées pour étudier la progression de la spermiogenèse et la maturation des cellules de Leydig. Un retard dans la progression post-méiotique a été observé après 14 jours de culture avec le milieu de base, avec une absence de spermatides allongées. En présence de FSH, d'hCG, de testostérone et d'œstradiol, la spermiogenèse est achevée à J14 dans 6,35%, 3,86%, 1,43% et 0,69% des tubes séminifères respectivement, montrant la nécessité de compléter le milieu de culture avec ces hormones lors de cette étape. Cependant, l'efficacité de la spermiogenèse in vitro reste inférieure à celle observée dans les conditions physiologiques. De plus, les analyses RT-qPCR montrent une altération de la maturation des cellules de Leydig au cours de la culture organotypique. D'autres supplémentations devront être testées afin d'optimiser la procédure de maturation in vitro du tissu testiculaire prépubère en vue d'une application clinique ultérieure.

Nous remercions la Plateforme de Recherche en IMagerie CELLulaire de Normandie PRIMACEN et le Service Ressources Biologiques (HeRaLeS Inserm US 51 - CNRS UAR 2026, Univ Rouen Normandie, 76000 Rouen)

Keywords: Culture organotypique , Spermiogenèse in vitro , Supplémentations, Testicule prépubère

Exploring FGF2 and IL7 as early diagnostic biomarkers and therapeutic targets in Fabry disease

Nguyen THY1, Mauhin W2, Lidove O2, Snanoudj S3, Barbey F4, Tebani A1 and Bekri S1

1 Normandie Univ, UNIROUEN, AIMS, SysMedLab, CHU Rouen, Department of Metabolic Biochemistry, Referral Center for Lysosomal Diseases, Filière G2M, Rouen, France ; 2 Internal Medicine, Reference Center for Lysosomal Diseases (CRML), Normandie Univ, UNIROUEN, AIMS, SysMedLab, GH Diaconesses Croix Saint-Simon, Paris, France ; 3 Normandie Univ, UNIROUEN, CHU Rouen, Department of Metabolic Biochemistry, Referral Center for Lysosomal Diseases, Filière G2M, Rouen, France ; 4 University of Lausanne and University Hospital of Lausanne, Department of Immunology, Lausanne, Switzerland

Fabry disease (FD) is an X-linked lysosomal disease characterized by a defect in the enzyme α -galactosidase A (α -Gal A) from GLA gene mutations, leading to globotriaosylceramide (Gb3) accumulation in organs like the nervous system, kidneys, heart, eye, and skin. Diagnosing FD relies on enzyme activity measurement, Gb3 and its deacylated form, lysoGb3, and genetic testing. Current therapies, including enzyme replacement and chaperone treatments, are effective but costly, limiting patient access. Therefore, new specific biomarkers are needed to early diagnose and aid the FD treatment. In a previous study, we found that FGF2 and IL7 were increased in the FD group compared to controls, suggesting that they could be used as biomarkers for early diagnosis of FD. In this work, we confirm the elevation of FGF2 and IL7 levels in a valuation cohort, and we explore the effect of these biomarkers in the context of FD. The FGF2 and IL7 levels were assessed in a cohort of 69 FD patients. Besides, we explored the metabolome to elucidate the biological processes related to the effect of FGF2 and/or IL7, antibody IL7, and anti-FGF2 aptamer pretreatment Fabry cells compared to control and Fabry cells without α -GAL A treatment using human control and GLA-edited podocytes. Gb3 levels were utilized to evaluate the efficacy of the treatment of FD. Current results showed that more altered metabolites were found in Fabry cells pretreated with FGF2 and/or IL7 than in Fabry cells without pretreatment when compared to the control using pellets from cultured cells. No significant differences in Gb3 cells between cells pretreated with FGF2 and/or IL7 with/without α -Gal A treatment. Further analysis will be performed to evaluate the effect of antibody IL7 and anti-FGF2 aptamer in treating FD. The identified biomarkers and insights into mechanisms related to FD pathology pave a potential path for improved therapeutic development and, ultimately, improving the patient's quality of life.

Keywords: Fabry disease, Biomarker, Metabolomics, Diagnosis

Contrôle qualité des algorithmes d'intelligence artificielle utilisés dans le domaine de la santé au centre François Baclesse

Desmonts A1,2, Francoise Y3, Jaudet C1, Rouzier R4 and Corroyer-Dulmont A1,2,5

1 Service de Physique Médicale, Centre François Baclesse, CAEN, France ; 2 Pôle Intelligence Artificielle, Centre François Baclesse, CAEN, France ; 3 Sécurité des systèmes d'information, Centre François Baclesse, CAEN, France ; 4 Direction générale, Centre François Baclesse, CAEN, France ; 5 Université de Caen Normandie, CNRS, Normandie Université, CAEN, France

Introduction : L'intelligence artificielle (IA) dans le domaine médical offre des perspectives prometteuses pour améliorer la prise en charge des patients. Cependant, malgré le vote de l'AI Act en 2024, aucune procédure d'assurance qualité spécifique des algorithmes n'a été définie. Or, des dysfonctionnements liés à des mises à jour ou à des cyberattaques, peuvent nuire aux performances des algorithmes et nuire à une utilisation de routine clinique. L'objectif a donc été de réfléchir à une politique d'assurance qualité permettant un suivi des algorithmes d'IA utilisés en routine clinique.

Matériels et méthodes : Trois algorithmes ont été étudiés : Un algorithme de débruitage (Subtle PET™) réduisant le temps d'acquisition en médecine nucléaire. Un algorithme prédictif de la qualité des plans de radiothérapie. Un algorithme codant automatiquement les actes au bloc opératoire.

Résultats : Pour les trois algorithmes évalués, les critères communs ont été l'analyse de métriques de performance telles que la sensibilité et la spécificité pour mesurer l'erreur de prédiction du modèle d'IA par rapport à des patients test de constance. Pour l'algorithme d'IA en imagerie TEP, une évaluation de constance dans l'image (SUV moyen dans les lésions et tissus sains, rapport signal sur bruit) a été choisie. L'évaluation de la cybersécurité avec les réglementations (RGPD, ANSSI) via le contrôle des accès et des activités, la formation aux bonnes pratiques et les audits techniques et organisationnels complètent cette approche. La périodicité des contrôles est fixée à 6 mois ou après toute mise à jour, avec des cycles réguliers de réentraînement pour intégrer les nouvelles données et améliorer l'adaptabilité de l'algorithme.

Conclusions : Le contrôle qualité des algorithmes d'IA dans le domaine médical est un enjeu majeur nécessitant des procédures strictes qui doivent être mises en place pour assurer la sécurité et l'efficacité de ces algorithmes.

Cette étude a été financée par la Région Normandie via la subvention Booster IA. Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt

Keywords: intelligence artificielle, assurance qualité, cyber sécurité, routine clinique

Automatic skeletal muscle segmentation on CT and CBCT of head and neck cancer patients in the context of adaptive radiotherapy

Loukianenko T1,2, Modzelewski R1,2, Gasnier A2, Clarisse P2, Mesbah Z1 and Thureau S1,2

1 AIMS-QuantIF laboratory, Rouen, France ; 2 Henri Becquerel Center, Rouen, France

Background : Sarcopenia, a pathology characterised by a reduction in skeletal muscle (SM) mass and strength, is a prognostic factor in patients with head and neck cancers (HNC). In the context of adaptive radiotherapy (ART), precise assessment of sarcopenia may enable radiotherapy to be optimally adapted. The aim is to perform MS segmentation on planning scans (pCT) as well as on the daily images (CBCT) used for patient positioning. **Material and methods :** The PRPO database containing 490 pCTs of HNC patients from 4 different cancer centres was used to train a segmentation model (392 training CTs, 98 test CTs) on pCTs. The pipeline was split into two parts: selection of the useful slice using TotalSegmentator (nnUNet-3D) by segmenting C3 and selecting the median slice from this segmentation, then segmentation of the MS using an nnUNet-2D (5-fold cross validation). An internal database in our centre of 36 HNC patients treated by radiotherapy and having received daily CBCT was used to build the CBCT model. For each patient, the pCT and a CBCT every 7 days were segmented in 3D (5 slices) around C3. Similarly, slice selection was performed with TotalSegmentator and MS segmentation with an nnUNet-3D (5-fold cross validation). **Results :** For the pCT model, the slice selection error was 1.33mm (0.36%). For segmentation, the Dice coefficient was 0.947, with an IoU of 0.900 and a Hausdorff distance of 3.748 mm. For the CBCT model, the slice selection error was 1.33mm (0.36%). For segmentation, the Dice coefficient was 0.945, with an IoU of 0.898 and a Hausdorff distance of 4.528 mm. **Conclusion :** We have successfully implemented a MS segmentation model for HNC patients on pCT and during treatment. Unlike previous CT-based approaches, our CBCT-specific model uses dedicated training and pCT priors for improved accuracy. Future work will enhance 3D consistency and extend segmentation to organs at risk (OAR) and gross tumor volume (GTV) to refine radiotherapy exam analysis.

Keywords: Segmentation, Head and neck cancer, Radiotherapy, Sarcopenia

Anti-carbamylated fibrinogen response in rheumatoid arthritis is associated with a more severe structural prognosis (ESPOIR cohort)

Brevet P, Gerard B, Boyer O, Lequerre T, Freret M and Vittecoq O

Rouen University Hospital, Rouen, France

Introduction: Double anti-CCP (anti-cyclic citrullinated peptides antibodies) and anti-CarP (anti-carbamylated protein antibodies) positivity appears associated with a poorer prognosis in rheumatoid arthritis (RA). As the in situ antigenic targets of anti-CarP are unknown, carbamylated fetal calf serum (FCS) has been used for ELISA assays. Our previous work showed that IgG anti-carbamylated fibrinogen Ab (ACa-Fib) was associated with systemic inflammation at baseline, while poor structural prognosis remained linked to ACPA in the VeRA cohort. Aim: Confirm our results in the ESPOIR cohort and determine the clinical significance of IgG and IgA ACa-Fib at different time points compared with anti-CCP. Materials and methods: We developed ELISA assays to detect IgG and IgA ACa-Fib in patient sera from the ESPOIR cohort, assessing their prognostic values at baseline, 6 months, and 24 months. Results: 28% of RA patients in the ESPOIR cohort were positive for IgG ACa-Fib and 8% for IgA ACa-Fib. IgG ACa-Fib positivity decreased after 2 years (11%), like rheumatoid factors, but remained stable for IgA ACa-Fib (6%), as seen with anti-CCP. Although IgG or IgA ACa-Fib positivity at baseline did not impact RA activity, double IgG anti-CCP/ACa-Fib positivity was associated with a significantly worse structural prognosis at 2 years compared with anti-CCP alone (p-value=0.01). We also highlight the prognostic value of IgG and IgA ACa-Fib, with a higher percentage of patients with rapid radiological progression when they have double anti-CCP/ACa-Fib positivity compared with anti-CCP alone (42% for IgG anti-CCP+/ACa-Fib+ patients compared with 27% for ACPA+; 50% for IgA anti-CCP+/ACa-Fib+ patients compared with 31% for ACPA+). Conclusion: While ACa-Fib IgG/IgA have prognostic value in anti-CCP+ patients, constituting an additional severity factor, both antibodies seem to have different clinical relevance since ACa-Fib of IgG isotype behave like RF and those of IgA class like ACPA.

Keywords: Rheumatoid arthritis, B lymphocytes, autoantibodies

Nanocomposite Formulation for Intranasal administration of an Anti-Alzheimer molecule

Edem SE, Groo A-C and Malzert-Freon A

Université de Caen Normandie, Normandie Univ, CERMN UR4258, F-140000 Caen, France

Nose-to-brain delivery (N2B) offers a non-invasive route to bypass the blood-brain barrier and directly target the central nervous system via the olfactory pathway. The intranasal (IN) route is particularly relevant for treating neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease (AD). On the basis of previous results of the CERMN (Adnet et al., 2020; Groo et al., 2025), the current work aims to develop a liposomal formulation of a repurposed pleiotropic molecule of interest for AD, incorporated into a thermosensitive hydrogel, with a view toward enhancing its suitability for intranasal administration and clinical evaluation in humans. Given its pKa values, this molecule is fully ionized at the human nasal pH of 6.3, and behaves as a water soluble polyanion (2-). It could be either introduced in the aqueous phase or within the phospholipid bilayer of the liposomes, particularly after formation of a hydrophobic ion pair complex (IPC). Such IPCs can improve the drug loading thereby improving N2B delivery. According to the formulation approach used, the composition and the proportion of the liposomes will change, its physicochemical properties also as their interactions with the thermogelling polymers of the gel. Initial studies have focused on investigating IPC formation from the drug and DOTAP as counterion by ¹H NMR. To characterize the interactions between the molecule and SPC/cholesterol liposomes, biophysical studies have been engaged on the basis a partition coefficient determination by UV derivative spectrophotometry (Smeralda et al., 2019). Drug-loaded liposomes have been formulated and characterized (diameter, z potential, encapsulation efficiency, pH, osmolarity and feasibility of incorporation into the thermogelling solution). Preliminary findings are promising and support the feasibility of developing a liposomes-in-hydrogel formulation tailored for IN delivery, and for subsequent evaluation of its therapeutic performance in the AD treatment.

Keywords: Nose-to-brain delivery, Thermosensitive hydrogel, Nanocomposite , Alzheimer's disease

Cerebellar organoid as a model for evaluating potential neuropathodevelopmental processes induced by SHH-type medulloblastoma therapies

Carmon A1,2, Zerguine Y1,2, Martin L1,2, Desrues L1,2,3, Dubois M1,2,3, Lecourtois M1,2, Rovelet A1,2, Nicolas G1,2, Morin F1,2, Gandolfo P1,2, Wurtz O1,2, Castel H1,2 and Hilber P1,2,3

1 INSERM U1245, Cancer and Brain Genomics, NeuroGlio, Université Rouen Normandie, Rouen, France ; 2 Institut de Recherche et d'Innovation Biomédicale (IRIB), Rouen, France ; 3 Cancer and Cognition Platform, Caen, France

The SHH-type medulloblastomas are embryonic tumors affecting the development of the cerebellar cortex. Surviving children (75-88%) are at risk of developing persistent neurodevelopmental disorders during adolescence and adulthood. The current therapies such as surgical resection, adjuvant chemotherapy and radiotherapy, are known to impact the cognitive, social and emotional functions in survivors. It is therefore crucial to decipher the pathophysiological mechanisms induced by the medulloblastoma treatments leading to altered cerebellar development and cognitive deficits. We first developed a protocol to obtain cerebellar organoids from human induced pluripotent stem cells and then investigated the impact of current or in testing medulloblastoma adjuvant therapies (Cisplatin and Vismodegib) at different stages of cerebellar development. Our results using qPCR method revealed the expression of KIRREL-2, PAX 6, PTCH1, SMO and GLI1 genes at day 21, 28, 35 and 50. Furthermore, the immunohistochemistry method revealed that the main markers of both the precursor (LHX1) and the mature (Pax6 and Calbindin) granule and Purkinje cells were detectable. Primary cilia, associated with SHH signaling, were also identified by means of an anti-Arl13b antibody as being expressed in non-mitotic cells (phosphohistone H3 antibody). We showed that Cisplatin tested at day 28 or day 35 weakened the global organoid organization with a reduction of size, loss of cell aggregation and cell death. Vismodegib treatment at day 21, 28 or 35 showed great efficacy in blocking the SHH signaling pathway with a specific loss of expression of GLI-1, the final transcription factor of this pathway. These first results validated cerebellar cortex organoids as valuable tools to evaluate neuropathodevelopmental processes induced by the SHH-type medulloblastoma current and future treatments. They should then help to understand genetic and environmental risk factors and treatment-related cognitive disorders.

This original research was supported by Rouen Normandy Metropole, Gefluc, INSERM, and URN.

Keywords: Cerebellum, Medulloblastoma, Organoids, Neurodevelopment

Role of microbiota metabolites in alterations in intestinal epithelial homeostasis associated with anorexia nervosa and irritable bowel syndrome in vitro

Houzaud L, Bôle-Feysot C, Coeffier M and Breton J

University of Rouen, INSERM U1073 - ADEN - Nutrition, Inflammation et Axe microbiote-intestin-cerveau, Rouen, France

Anorexia nervosa (AN) is a typical eating disorder with the highest mortality rate of all psychiatric illnesses. More than 50% of anorexic patients present with irritable bowel syndrome (IBS), characterised in particular by altered homeostasis of the intestinal epithelium, disturbances in bacterial composition and “bacteria-host” co-metabolism. To gain a better understanding of the underlying pathophysiological mechanisms, we studied the specific role of 6 faecal metabolites identified as being deregulated in AN and IBS. Cholic acid, deoxycholic acid, glycocholic acid, hypoxanthine, tryptamine and ursodeoxycholic acid (UDCA) were individually incubated for 6h and 24h in cocultures of intestinal cell lines (Caco-2/HT29-MTX or Caco-2/STC-1). The mRNA expression of targets involved in intestinal permeability (Muc2, ZO-1, occludin), inflammation (IL1 β , IL6, TNF α , IL10), and oxidative stress (Nrf2, PGC1 α and iNOS) were analysed by RT-qPCR under physiological or inflammatory conditions (induced with phorbol-12-myristate-13-acetate). In a physiological context, UDCA reduces intestinal barrier function (Muc2 and ZO-1 mRNA). On the other hand, it beneficially reduces IL1 β (p=0.0022) and iNOS (p=0.0476) levels and increases Nrf2 antioxidant factor mRNA levels (p=0.0079). In inflammatory conditions, hypoxanthine and UDCA beneficially modulate barrier function by increasing the expression of occludin and ZO-1. These two metabolites favourably modulate inflammation (decrease in IL1 β and IL6 mRNA levels) and oxidative stress (increase in Nrf2 mRNA levels). Our results show that faecal metabolites can modulate the expression of targets involved in intestinal barrier function, inflammation and oxidative stress and thus participate in the pathophysiology of these disorders. The beneficial effects of UDCA on intestinal homeostasis are currently being tested in an activity-based anorexia mouse model.

Lucie HOUZARD is supported by a PhD grant from Doctoral School.

Keywords: Anorexia nervosa, Irritable bowel syndrome, Gut permeability, In vitro

Impact d'une supplémentation en glutamine sur le microbiote intestinal de souris ob/ob soumise à un stress

Tiffay A1,2, Lefebvre C1,2, Breemeersch CE1,2, Dreux V1,2, Bôle-Feysot C1,2, Guérin C1,2, Monnoye M3, Déchelotte P1,2,4, Douard V3, Goichon A1,2 and Coëffier M1,2,4

1 Univ Rouen Normandie, INSERM, ADEN UMR1073 "Nutrition, Inflammation and Microbiota-Gut-Brain Axis", Rouen, France ; 2 Institut de Recherche et d'Innovation Biomédicale (IRIB), Rouen, France ; 3 Insitut Micalis, INRAE, AgroParisTech, Université de Paris-Saclay, Jouy-en-Josas, France ; 4 CHU Rouen, Département de Nutrition, Rouen, France

L'obésité, un enjeu majeur de santé publique, est fréquemment associée à des troubles du contrôle glycémique et des troubles fonctionnels digestifs. Le but de cette étude était donc d'évaluer les effets d'une supplémentation en glutamine (Gln) sur le microbiote intestinal de souris obèses mâles déficientes pour le gène de la leptine (ob/ob), soumises ou non à un stress de contention (S). Des souris ob/ob mâles (n=40) âgées de 7 semaines ont été nourries avec un régime standard pendant 8 semaines (S8). A partir de S6, les souris ont reçu ou non une supplémentation en Gln dans l'eau de boisson (2 g/kg de poids corporel) et ont été soumises (S) ou non (NS) à un stress de contention (2h/jour) pendant les 4 derniers jours de protocole. La composition corporelle et la composition du microbiote caecal ont été analysés. Les données ont été comparées par une ANOVA à deux voies (Stress x Gln) et post-tests de Tukey. Chez les souris ob/ob non stressées, la Gln induit une diminution significative de la prise de masse grasse ainsi que de la masse maigre. Aucun effet significatif n'a été observé en condition de stress. La Gln seule modifie la composition du microbiote caecal, ce qui est associée à une diminution significative de la concentration totale des acides gras à chaîne courte (AGCC). Cette baisse est particulièrement marquée pour le propionate et le butyrate. Parallèlement, une augmentation de l'abondance des AGCC ramifiés, tels que le valérate, l'isovalérate et l'isobutyrate, est observée. Le stress est également associé à une modification de la composition du microbiote caecal, partiellement restaurée dans le groupe supplémenté en Gln, et à une diminution des AGCC totaux. Dans notre étude, la supplémentation en Gln modifie la composition du microbiote intestinal chez des souris en situation d'obésité associée à un stress. L'impact de ces changements et les mécanismes mis en jeu restent à explorer.

La présente étude a été soutenue par l'Agence Nationale de la recherche (OBEGLU, ANR-20-CE17-0012), la Région Normandie et la Métropole de Rouen Normandie

Keywords: Obésité, Glutamine, Microbiote, Stress

Prise en compte de l'accessibilité spatiale aux soins dans l'étude des inégalités socioterritoriales en cancérologie

Gardy J1,2

1 U1086 INSERM ANTICIPE, Caen, France ; 2 Centre François Baclesse, Caen, France

L'influence de l'accessibilité géographique sur la survie des patients atteints d'un cancer a fait l'objet d'un nombre restreint d'études. L'objectif de ce travail était d'étudier l'influence des inégalités socioterritoriales de santé sur la survie des patients atteints de cancer en France entre 2013 et 2015, en utilisant les données des registres de cancer français. Concernant les 10 localisations solides les plus fréquentes en France, notre étude a permis d'identifier un effet de l'environnement socio-territorial pour la plupart de ces localisations. Les patients ayant une moins bonne accessibilité aux soins primaires, ont un excès de mortalité plus élevé que ceux ayant une meilleure accessibilité pour certains cancers : sein, côlon-rectum (hommes), foie (hommes et femmes) et poumon (hommes). Concernant l'accessibilité aux soins secondaires, il a été montré que les patients ayant un temps de trajet plus élevé jusqu'au centre de référence le plus proche avaient un excès de mortalité plus élevé que les patients les plus proches pour certains cancers : sein, côlon-rectum (hommes), tête et cou (femmes), foie (hommes et femmes), poumon (hommes et femmes), prostate et mélanome de la peau (hommes et femmes). Concernant les hémopathies malignes étudiées, les effets étaient moins notables. L'environnement social avait un effet sur la survie seulement pour les patients atteints d'hémopathies myéloïdes. Pour les patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B, c'est le temps de trajet au centre de soins de référence le plus proche qui avait un effet sur la survie. Pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire, la survie était affectée par l'accessibilité aux médecins généralistes mesurée par l'APL. Ces différences d'accès aux soins primaires ou secondaires représentent une perte de chance pour les patients atteints d'un cancer et devraient devenir une priorité pour les décideurs en matière de santé afin de réduire ces inégalités.

Keywords: Inégalités socio-territoriales, Soins primaires, Temps de trajet, Survie

MoCA vs. MMSE: which tool should be used to screen for cognitive impairment in geriatric oncology ?

Vieira Jales I1, Beauplet B1,3, Christy F1,2, Laviec H2, Denhaerynck J3, Ayme C3, Poissonnier A3, Lebaube S3, Lebon P2, Thomas-Poree M4, Duteil A4, Clarisse B2, Leconte A2, Joly F1,2 and Lange M1,2

1 U1086 Anticipe, Caen, France ; 2 Centre François Baclesse, Caen, France ; 3 CHU Caen Normandie, Caen, France ; 4 Centre Hospitalier Public du Cotentin, Cherbourg, France

Introduction Cognitive impairment is common in elderly patients treated for cancer. However, there is no consensus as to the most appropriate cognitive screening test in Comprehensive Geriatric Assessment. Some studies in a variety of medical contexts have shown that the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) may be more sensitive than the Mini Mental State Examination (MMSE). The main purpose of this study was to evaluate the sensitivity of these tests. **Methods** This study involved cancer patients aged 70 and over for whom 1st-line treatment was planned. Older patients with cancer referred to a Comprehensive Geriatric Assessment to explore any potential frailty before cancer treatment initiation. Patients with brain tumor were ineligible. Patients completed MoCA, MMSE and neuropsychological assessment (4 cognitive domains: episodic memory, short-term and working memory, executive functions, processing speed). Global cognitive impairment was defined as impairment in at least one cognitive domain of the neuropsychological assessment. CODEX and MiniCOG scores were also calculated and compared with the MoCA. **Results** Seventy-nine patients were included in the statistical analysis. The mean age was 82.8 years (SD = 4.98). Eighty-seven percent of patients had a solid tumor, mainly breast cancer (25%). Global cognitive impairment was found in 45 patients (57%). The most common cognitive impairment concerned episodic memory in 39 patients (50%) and executive functions in 11 patients (18%). For the screening tests, 55 (70%) had an impaired MoCA score and 35 (44%) had an impaired MMSE score. Sensitivity and specificity were 0.84 and 0.5 for MoCA, 0.67 and 0.85 for MMSE, 0.64 and 0.79 for CODEX and 0.82 and 0.33 for MiniCOG, respectively. **Conclusion** MoCA appears to have the best sensitivity compared to the MMSE, CODEX and MiniCOG. It is recommended that MoCA be used in CGA to detect cognitive impairment in cancer patients prior to treatment.

Keywords: screening test, geriatric oncology, MoCA, MMSE

"Réintroduction ou persistance ? Dynamiques évolutives de la β -lactamases CTX-M-27 dans un centre hospitalier universitaire

Lazberg A and Gravey F

CHU de CAEN, CAEN, FRANCE

L'émergence rapide des entérobactéries multirésistantes, en particulier *E. coli* produisant des β -lactamases à spectre étendu (e-BLSE), constitue un enjeu majeur de santé publique. Parmi celles-ci, l'enzyme CTX-M-27 est devenue un élément important à la résistance aux antibiotiques, notamment chez *E. coli* ST131. L'objectif principal est d'analyser l'évolution et la diffusion de *E. coli* producteur de CTX-M-27 du CHU de CAEN depuis la mise en place en 2019 de la technique de séquençage du génome entier. Un total de 482 souches d'*E. coli* productrices de BLSE ont été collectées à partir d'échantillons cliniques et de surveillance entre 2019 et 2023. Le séquençage du génome entier (WGS) a été réalisé pour déterminer les types de séquence, les sérotypes et les profils de résistance. Des analyses phylogénétiques basées sur les variations de nucléotides uniques (SNP) et le typage multilocus du génome central (cgMLST) ont permis de comparer les souches locales aux données internationales disponibles sur la plateforme « Enterobase ». L'enzyme CTX-M-27 a été identifiée dans 18 % des isolats de *E. coli*, exclusivement au sein de cette espèce, avec une association significative entre *E. coli* ST131 CTX-M-27 et le sérotype O16:H5 ($p < 2.2e-16$). Aucun cas de CTX-M-27 n'a été détecté chez *K. pneumoniae* ou *E. cloacae* complex. Les données de surveillance internationales ont confirmé cette association, soulignant la dissémination mondiale de ce clone. Une analyse rétrospective d'une épidémie survenue en 2017 a révélé que les souches résiduelles de CTX-M-27 du CHU investigué ne partageaient plus d'origine commune, suggérant l'efficacité des mesures de contrôle mises en place. L'émergence du sérotype O16:H5, confirmée localement et à l'échelle internationale, souligne son rôle clé dans la dissémination mondiale de cette enzyme. L'absence de lien direct entre les souches récentes et celles de 2017 suggère une réintroduction plutôt qu'une persistance locale.

Keywords: CTX-M-27, antibiorésistance , WGS, BHRe

Associations between sleep quality and variability and β -amyloid pathology in the elderly

Montagne B1, Boulin M1, Hamel A1, Rehel S1, Mezenge F1, Bertran F1,2, Chételat G1, Rauchs G1 and The Medit-Ageing Research Group

1 Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, U1237, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", NeuroPresage team, GIP Cyceron, Caen, France ; 2 Unité d'Exploration et de Traitement des Troubles du Sommeil, CHU Caen Normandie, Caen, France

Sleep disturbances are increasingly recognized as a risk factor for Alzheimer's disease (AD), facilitating brain accumulation of the β -amyloid peptide ($A\beta$). This study aims at identifying sleep characteristics associated with amyloid burden, including their intra-individual night-to-night variability. Sleep was monitored at home for 3 to 7 nights in 76 cognitively unimpaired older adults (69 ± 3.41 years) from the Age-Well clinical trial, using Somno-Art®, a wearable device alternative to polysomnography, based on heart rate and accelerometer data analysis. Amyloid deposition was measured by 18F-florbetapir PET. ANCOVAs and GLMs were used to compare sleep parameters between amyloid-positive ($A\beta+$, $n=22$) and amyloid-negative ($A\beta-$, $n=54$) groups and for regression analyses with total amyloid burden. Whole-brain multiple regressions were then performed between amyloid deposition and sleep parameters that were significantly different between groups. All analyses were adjusted for age, sex, education level, APOE- $\epsilon 4$ status and apnea-hypopnea index. The $A\beta-$ group had significantly longer total sleep time, and non-rapid eye movement (NREM) and N2 sleep durations ($p<.05$). These sleep parameters were negatively correlated with amyloid load in temporal, parietal and occipital regions ($p<.005$). In terms of variability, the $A\beta+$ group had higher variability in NREM sleep percentage and REM sleep duration ($p<.05$), which were associated with amyloid deposition in widespread brain regions ($p<.005$), while showing less variability in N1 sleep percentage ($p<.05$). This study highlights the need to consider both the mean and variability of sleep parameters when addressing the association between sleep quality and amyloid pathology. It demonstrates the importance of longer total sleep and stable NREM sleep in reducing amyloid accumulation, whereas variability in REM sleep may increase AD risk. Targeting sleep quality could be crucial in reducing AD risk and promoting healthy aging.

We acknowledge the members of the Medit-Ageing Research Group and all trial participants for their contribution

Keywords: Sleep, Amyloid, Ageing, Alzheimer's disease

Symptômes négatifs et fonctionnement social: comparaison de l'autoévaluation et de l'hétéroévaluation des symptômes négatifs, et leurs liens avec les évaluations cognitives

Thibon P1 and Dollfus S1,2,3,4

1 Normandie Univ, UNICAEN, PhIND, UMR-S 1237, Neuropresage Team, Caen, France ; 2 Normandie Univ, UNICAEN, Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU A2M2P), Caen, France ; 3 CHU de CAEN Normandie, Service de Psychiatrie, Centre Esquirol, Caen, France ; 4 Normandie Univ, UNICAEN, UFR Médecine, Caen, France

Les symptômes négatifs de la schizophrénie sont parmi les plus invalidants, affectant fortement le fonctionnement social. Bien que de nouvelles méthodes d'évaluation de ces symptômes se développent, la capacité de l'autoévaluation à prédire le fonctionnement social n'a pas été étudiée. Cette étude transversale analyse les données de 45 patients souffrant de schizophrénie, en comparant les résultats d'hétéroévaluation (Brief Negative Symptoms Scale, BNSS) et d'autoévaluation (Self-evaluation of Negative Symptoms, SNS) des symptômes négatifs avec les scores de fonctionnement social (Social Adjustment Scale – Self Report, SAS-SR). Les évaluations cognitives ont porté sur la vitesse de traitement, la flexibilité cognitive, et l'inhibition (à l'aide des tests du TMT, du Stroop, et de la fluence verbale). Les dimensions avolition des échelles SNS et BNSS sont significativement corrélées aux scores de la SAS-SR (respectivement $\rho = 0,61$, $p < 0,001$; et $\rho = 0,54$, $p < 0,01$), sans différence significative entre les coefficients de corrélation ($Z = -0,93$, $p = 0,63$). En revanche, la dimension d'expressivité émotionnelle, évalués avec la SNS et la BNSS, ne montre pas de lien significatif avec le fonctionnement social (respectivement, $\rho = 0,40$, $p > 0,05$; $\rho = 0,11$, $p > 0,05$). Une corrélation significative est trouvée entre l'avolition mesurée avec la BNSS et la fluence verbale catégorielle ($\rho = -0,51$, $p < 0,05$). L'avolition évaluée par le patient lui-même est aussi prédictive du fonctionnement social que l'avolition évaluée par le clinicien. Ces résultats confirment l'intérêt en clinique de l'autoévaluation, méthode plus efficiente d'évaluation des symptômes négatifs.

Keywords: Schizophrénie, Symptômes négatifs, Fonctionnement social, Autoévaluation

Estimation de la concentration de molécules de synthèses par modélisation du rendement d'ionisation en machine learning à partir de données LC-MS

Vandooaleghe Q1,2, Lagadu S3, Guerin Y3, Bouchart V1,2,3 and Delépée R1,3

1 UMR U1086 ANTICIPE, Caen, France ; 2 LABEO, Caen, France ; 3 PRISMM, Caen, France

En bioanalyse, les molécules à doser ne sont pas toujours commercialement disponibles. Elles ne peuvent alors pas être dosées par LC-MS. D'autres approches, telles que la résonance magnétique nucléaire, peuvent être employées, mais restent mal adaptées aux échantillons impurs ou aux mélanges complexes issus de synthèses en laboratoire. Ce projet propose une méthode alternative d'estimation de la concentration par spectrométrie de masse, fondée sur la modélisation du lien entre les propriétés physico-chimiques d'une molécule et son rendement d'ionisation par une approche de machine learning. La méthode a été appliquée à la quantification de sept nucléosides synthétisés au laboratoire, non disponibles dans le commerce. Pour entraîner un modèle de machine learning, 30 molécules commercialement accessibles et structurellement proches des composés cibles ont été analysées par LC-MS, dans des conditions isocratiques et à des concentrations connues. Le rendement d'ionisation a ainsi pu être déterminé expérimentalement. Plus de 16 000 descripteurs physico-chimiques ont ensuite été calculés pour chaque molécule via la plateforme OCHEM, à l'aide de cinq algorithmes différents intégrant des paramètres 2D et 3D. Un modèle de Random Forest a alors été entraîné, avec pour données d'entrée les descripteurs calculés et pour données de sortie les rendements d'ionisation expérimentaux. Le modèle ainsi construit a ensuite été optimisé pour ne conserver que les dix descripteurs les plus pertinents. Le modèle obtenu, validé sur des molécules de concentrations connues, permet une quantification avec une erreur moyenne de 30 %, contre un minimum de 1 500 % pour des approches similaires rapportées dans la littérature. Une comparaison avec une quantification UV sur les mêmes molécules a également été réalisée. Le modèle final pourra être appliqué dans des analyses non ciblées, telles que la métabolomique ou le suspect screening, pour la quantification de molécules inconnues.

Keywords: LC-MS, Machine Learning, Rendement d'ionisation, Random Forest

Inhiber la voie HIF pour améliorer l'efficacité de la carbone-thérapie sur les cellules souches de glioblastome

Sarrazin E1,9, Proaño Herrera J1, Aleixandre F1, Toutain J1, Miguel L2, Rovelet-Lecru A2, A Pérès E1, Bernaudin M1, Valable S1 and Aury-Landas J1

1 Université de Caen Normandie, CNRS, Normandie Université, ISTCT UMR6030, GIP CYCERON, F-14000 Caen, France ; 2 Université de Rouen Normandie, Inserm, Normandie Université, CBG UMR1245, F-76000 Rouen, France

Contexte et objectifs : Le glioblastome (GB) est une tumeur cérébrale agressive, résistante aux thérapies conventionnelles (radiothérapie RX, chimiothérapie), entraînant une récurrence quasi-systématique et une survie médiane de 15 mois. L'hypoxie favorise la radiorésistance via la stabilisation des facteurs HIF-1 et HIF-2 et pourrait induire une reprogrammation tumorale vers un phénotype souche, augmentant récurrence et résistance. Les ions carbone, moins sensibles à l'hypoxie et plus précis, limiteraient cette reprogrammation (Kumar et al. 2022). Cette étude évalue l'impact de l'irradiation (hadrons vs RX) combinée à l'inhibition de la voie HIF sur la radiorésistance des cellules souches cancéreuses (CSC). Méthodes : Des cellules U87-MG ont été irradiées (RX ou ions carbone) avec ou sans inhibiteurs pharmacologiques de HIF-1/2 (2-ME2) ou HIF-2 (PT2385). Après 7 jours en conditions favorisant la différenciation, la reprogrammation en CSC a été évaluée par comptage des gliosphères (GS), RT-qPCR des gènes HIF (Ca9, Glut1) et CSC (Nestin), et analyse de viabilité (kit live/dead). Résultats : L'irradiation par ions carbone réduit la formation de GS, contrairement aux RX. L'inhibition pharmacologique de HIFs limite également la formation des GS. La combinaison irradiation + inhibition de HIFs renforce la radiosensibilité, réduisant la taille des GS et l'expression de Ca9, Glut1 et Nestin, tout en augmentant la mort cellulaire. Conclusion et perspectives : Ces résultats suggèrent une synergie entre hadronthérapie et inhibition de HIFs pour limiter la reprogrammation des cellules GB en CSC. Nous poursuivons cette étude en inactivant HIF-1 et HIF-2 par le CRISPR/Cas9 avant d'évaluer cette approche in vivo. Cette stratégie combinée permettrait de lutter efficacement et durablement contre cette tumeur particulièrement hypoxique et agressive.

Région Normandie (RIN CHOxTRaCC 2020-22, allocation doctorale NR 100% 2024-27), IPAC (P1292-H 2021, P1355-H 2023 du GANIL à Caen), Comité Calvados de La Ligue Contre Le Cancer (HYPHAD 2025-26)

Keywords: Ions carbone, Cellules souches cancéreuses, Glioblastome, Reprogrammation

La kinase NDR2 favorise la migration des cellules de cancer bronchique non à petite cellules privées de sérum en initiant l'autophagie

Biojout T1, Elie N2, Bergot E1,3, Levallet J1 and Levallet G1,4,5

1 Université de Caen Normandie, CNRS, Normandie Université, ISTCT UMR6030, GIP CYCERON, CAEN, FRANCE ; 2 Normandie Caen University Federative Structure 4207 "Normandie Oncologie", Service Unit PLATON, VIRTUAL'HIS platform, Caen, France ; Service Unit EMERODE, Centre de Microscopie Appliquée à la Biologie, CMABio³, CAEN, FRANCE ; 3 Département de Pneumologie et d'Oncologie Thoracique, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, CAEN, FRANCE ; 4 Département d'Anatomie et Cytologie pathologique, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, CAEN, FRANCE ; 5 Structure Fédérative D'oncogénétique cyto-Moléculaire du CHU de Caen (SF-MOCAE), CHU de Caen, CAEN, FRANCE

Bien que la kinase Hippo, NDR2, favorise l'initiation et la progression tumorale des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) et qu'elle est décrite comme impliquée dans les processus autophagiques dans le cancer du sein, aucun lien n'a été décrit entre NDR2 et l'autophagie des CBNPC. Nous révélons le rôle de NDR2 dans la régulation de l'autophagie dans les cellules de CBNPC et les conséquences sur la progression tumorale. Les cellules tumorales épithéliales bronchiques humaines (HBEC) H2030 et H2030-BrM3 ont été déplétées ou non pour NDR2 puis cultivées dans milieu contenant du sérum (10%) ou non. L'activité autophagique est évaluée par un marquage des autophagosomes et l'expression des marqueurs LC3 et p62. Des tests de blessures ont été réalisés. La privation de sérum augmente l'expression de NDR2 mais pas des autres kinases NDR dans les HBEC, suggérant un rôle spécifique à NDR2. Une diminution du nombre d'autophagosomes et de LC3 est constatée lors de la déplétion pour NDR2 en condition de privation ou non. La condition siNDR2 induit une perturbation dans la localisation d'ATG9A (fournisseur de membranes) par rapport au contrôle. En outre, la déplétion de NDR2 entraîne une accumulation de p62, d'agrégats suggérant un blocage de l'autophagie. Ces défauts d'autophagie sont corrélés à une diminution de la capacité de migration en privation. Ces résultats confirment l'importance de NDR2 dans les processus migratoires des HBEC mais démontre pour la première fois que NDR2 exerce ce rôle par son contrôle sur la structure et la disposition de l'appareil de Golgi et le processus autophagique. L'activité de NDR2 dans l'autophagie au sein des cellules de CBNPC lui est propre et n'est pas suppléée par NDR1. NDR2 soutient la biogenèse des autophagosomes par la régulation de LC3 et ATG9A, favorisant ainsi la prolifération et la migration des cellules de CBNPC. Ces données renforcent l'intérêt de développer des thérapies basées sur l'inhibition de NDR2 dans les CBNPC.

Keywords: CBNPC, NDR2, Autophagie, Migration

Implication of hippo pathway modulation in radioresistance through senescence modulation in brain metastases from lung cancer

Taylor J1, Levallet J1, Elie N2, Bergot E1,3 and Levallet G1,4,5

1 Normandie University, CNRS, ISTCT UMR6030, GIP CYCERON, Caen, France ; 2 Normandie University, Service PLATON, VIRTUAL'HIS Platform, Service EMERODE, CMABio, Caen, France ; 3 University Hospital of Caen, Department of Pulmonology and Thoracic Oncology, Caen, France ; 4 University Hospital of Caen, Department of Pathology, Caen, France ; 5 University Hospital of Caen, Federative Structure of Cyto-Molecular Oncogenetics (SF-MOCAE), Caen, France

The life expectancy of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients is poor due to high brain metastases (BM) rates (50%) and their radioresistance (RR) (Fensk et al., 2017). The Hippo pathway is altered in NSCLC resulting in overexpression of NDR2, regulating tumour growth and survival (Levallet et al., 2023). The role of Hippo in the RR of BMs from NSCLC is not established (Taylor et al., 2024). We aim to determinate whether NDR2 is implicated in RR of BM from NSCLC. A metastatic NSCLC cell line (H2030-BrM3) was depleted of NDR2 (ShNDR2) and compared to a control (ShControl). These cells are exposed to consistent repeated doses of X radiation for 3 consecutive weeks to introduce RR. Inhibition of NDR2 had no effect on the amount of DNA double strand breaks (γ H2AX staining) post-radiation however it decreased DNA repair (RAD51 staining, $p < 0.001$) after one dose of radiation increasing radiosensitivity. Proliferation (Ki67 staining) decreased in both radiated ($p < 0.001$) and non-irradiated cells presenting NDR2 ($p < 0.001$) loss. Through microscopy, NDR2 depletion increases cell size after repeated radiations ($p < 0.05$). This effect was studied via beta galactosidase staining revealing loss of NDR2 increases radiation-induced senescence after multiple radiations ($p < 0.001$). ELISA shows NDR2 inhibits AREG release after multiple radiation doses ($p < 0.01$). This study identifies implications of Hippo kinase NDR2 in RR of metastatic NSCLC cells following repeated radiations via decreased DNA repair and proliferation, a vital part of RR (Zhong et al., 2016). Moreover, increased radio-induced senescence, potentially via increased AREG secretion (Von Joest et al., 2022) demonstrates the role of NDR2 in tumour progression despite radiation treatment (Schmitt et al., 2022) and the implications in NDR2 targeting in BM from NSCLC. The study of NDR2 depletion in different types of radio-induced cell death and its implication in radio-induced inflammation is ongoing.

The authors thank the University Hospital of Caen and ISTCT for its financial and institutional support. The present study was funded by the French Foundation for Medical Research

Keywords: NSCLC, Radiation, Hippo, Radioresistance

Incidence et pronostic de l'hémorragie sous-arachnoïdienne dans l'angiopathie amyloïde cérébrale sporadique: une étude en population générale

Criniere-Boizet L and Schneckenburger R

Université Caen Normandie, Caen, France

Introduction : L'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) peut se manifester par une hémorragie sous-arachnoïdienne aiguë de la convexité (HSaC) non traumatique. Notre objectif était de rapporter l'incidence et le pronostic de l'HSaC secondaire à une AAC dans une cohorte populationnelle. **Méthodes :** Tous les patients atteints d'HSA dans la région de Caen-Normandie Métropole (France) ont été identifiés prospectivement dans l'étude Normandy Stroke Study. Dans cette analyse, nous avons inclus les patients présentant une HSaC (première apparition) de l'étude entre le 15 mai 2017 et le 31 décembre 2023, répondant aux critères de Boston 2.0 d'AAC probable. L'incidence de l'HSaC secondaire à une AAC a été calculée à partir de 50 ans et standardisée sur la population européenne de 2013. Le risque cumulé d'hémorragie intracérébrale ultérieure a été calculé avec le décès comme évènement compétitif. **Résultats :** Parmi les 173 patients présentant une première HSA dans la période d'étude, 26 (15,0%) ont présenté une HSaC aiguë, dont 16 (9,2%) répondaient aux critères d'une AAC probable (âge moyen : 78,6 ans, 62,5% de sexe féminin). Parmi ces derniers, 15 (94%) étaient âgés de ≥ 70 ans et 15 (94%) présentaient des symptômes neurologiques transitoires. L'incidence standardisée d'HSaC secondaire à une AAC était de 1,5 pour 100 000 personnes-années (IC à 95% : 1,0-2,2) à partir de 50 ans. Au cours des deux premières années de suivi, les risques cumulés étaient de 21,0% (IC à 95% : 4,7-45,1) pour l'hémorragie intracérébrale et de 20,6% (IC à 95% : 4,6-44,3) pour le décès. **Conclusion :** L'HSaC aiguë secondaire à une AAC reste un évènement rare dans la population générale. Le risque élevé d'hémorragie intracérébrale au cours du suivi souligne l'importance d'identifier précisément l'HSaC, en particulier chez les patients âgés de 70 ans et plus présentant des symptômes neurologiques transitoires.

Keywords: Hémorragie sous-arachnoïdienne, Angiopathie amyloïde cérébrale, Pronostic et incidence

Single-Cell RNA-Seq et Spatial Biology: Des Outils Révolutionnaires pour la Découverte de Nouveaux Biomarqueurs – Application à la recherche de biomarqueurs de l'AVC

Dauphinot L1,2, Brisard L3, Fleury ML1,3, Gouzy Y1,2 and Vivien D1,3

1 Plateforme InnovaSEQ-Cell sorting and NGS@Caen-Normandie, CHU de Caen Normandie - BBR, Caen, France ; 2 Cyceron, UAR 3408-US50, Caen, France ; 3 Institut BB@C, INSERM UMRS U1237, PhIND, Caen, France

InnovaSEQ – Cell Sorting and NGS @ Caen Normandie est une plateforme universitaire localisée au CHU de Caen, qui offre des services de tri cellulaire, séquençage haut débit et biologie spatiale pour des projets de recherche. Le Single-Cell RNASeq (scRNASeq) permet de mesurer l'expression des gènes à l'échelle d'une cellule individuelle offrant une résolution unique pour explorer l'hétérogénéité cellulaire, détecter des sous-populations rares ou pathologiques et reconstituer des trajectoires de différenciation. La biologie spatiale, via la technologie MACSima, permet de cartographier l'expression de centaines de protéines et d'ARN dans un tissu, tout en conservant l'information spatiale de chaque cellule. L'intégration de ces deux approches offre une vision fine des mécanismes cellulaires et moléculaires, facilitant l'identification de nouveaux biomarqueurs. Ces 2 approches ont été mises en œuvre dans un projet visant à caractériser les mécanismes cellulaires et moléculaires associés aux interactions tPA-NMDAR et identifier des biomarqueurs spécifiques de la phase aiguë de l'AVC ischémique. L'AVC est la principale cause de handicap chez l'adulte mais malgré les progrès réalisés en matière de prévention et de soins aigus, aucun biomarqueur spécifique n'est actuellement disponible. Pour cela, des noyaux individuels ont été isolés à partir de cortex de souris WT et de souris KI (modèle présentant une inhibition de l'interaction tPA-NMDAR). Après analyse de 10 000 noyaux par échantillon en scRNASeq, les gènes différentiellement exprimés ont été identifiés au sein de chaque sous-population cellulaire. Parmi ces gènes candidats, un panel d'anticorps a été choisi pour validation par imagerie MACSima des différences d'expression au niveau protéique sur des coupes de cerveaux de souris WT et KI avec une résolution subcellulaire. La pertinence de ces biomarqueurs sera ensuite évaluée sur des PBMCs de patients en vue d'établir leur potentielle utilité diagnostique.

Le projet EquipInnovCaen2022-RNAseq est financé par l'UE (FEDER/FSE 2014-2020). Le projet SLIM est cofinancé par la Région et l'UE (Fonds structurels 2021-2027)

Keywords: Biomarqueurs, Single-Cell RNASeq, Biologie spatiale

Mise au point d'une approche morphologique d'hybridation in situ d'ARNm (RNAscope) pour l'analyse de la suractivité transcriptionnelle de l'oncogène YAP

Riffet M1,2, Guyot M3, Levallet G1,2 and Bazille C1,2

1 Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Caen, France ; 2 Université de Caen Normandie, CNRS, Normandie Université, ISTCT UMR6030, GIP Cycéron, Caen, France ; 3 Université de Caen Normandie, Federative Structure 4207 "Normandie Oncologie", Service Unit PLATON, Virtual'His platform, Cen, France

Contexte : Dans les cancers chez l'Homme, l'effecteur terminal de la voie Hippo, YAP est suractif et induit l'expression notamment du gène CCNE1 (cycline E1) favorisant la croissance tumorale. Les méthodes de routine ne permettent pas de diagnostiquer précisément la suractivité de YAP. Nous proposons d'utiliser, le RNAscope, une technique d'hybridation in situ des ARNm pour évaluer l'expression de CCNE1 spécifiquement dans les cellules tumorales exprimant YAP. Matériels et Méthodes : une cohorte de 500 patients atteints d'un cancer du côlon, de la prostate, de la vessie, du rein ou de l'endomètre (100 patients par type de cancer) suivis au CHU de Caen a été constituée. Trois territoires représentatifs de la lésion de chaque prélèvement tumoral, datant de moins de 5 ans et archivé dans le service d'Anatomie et Cytologie pathologiques (No. DC-2008-588), ont été sélectionnés, puis carottés pour élaborer un bloc de Tissue Micro Array. Résultats : Pour mettre au point la technique de RNAscope, les étapes d'amplification et de restauration antigénique ont dû être adaptées à l'aide de sondes spécifiques sur l'automate Ventana Discovery ULTRA (Plateforme VIRTUAL'HIS). Les ARNm de CCNE1 des différents prélèvements tumoraux ont été révélés : le marquage apparaît punctiforme, réparti dans les cellules tumorales, avec une variabilité intra et inter-tumorale. Quantifier ces spots est difficile en raison du grand nombre de cellules tumorales, et parce qu'il est parfois difficile de déterminer à quelle cellule chaque spot appartient. Conclusion/perspective : La technique RNAscope permet d'évaluer l'activité transcriptionnelle de YAP, son interprétation par une analyse d'image utilisant l'intelligence artificielle est en développement. Cela permettra de déterminer un seuil d'activité transcriptionnelle de YAP. Ce score facilitera le classement des patients en deux groupes dès la biopsie : cancer de faible ou forte agressivité, afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique.

L'automate d'immunohistochimie Discovery Ultra VENTANA a été acquis en 2021 grâce au financement « RIN ERUDIT » de la région Normandie

Keywords: YAP, activité transcriptionnelle, RNAscope, Tissue Micro Array

Développement d'un modèle de tumoroïdes pour l'étude de la résistance acquise aux inhibiteurs de PARP dans le cancer de l'ovaire

Richard J1, Dolivet E1,2,4, Vernon-Contentin M1,2, Burton S2, Thorel L1,2, Florent R3, Lecouflet L2,3, Desmartin G2,3, Divoux J2,3,7, Lohard S1, Weiswald LB1,2,3, Poulain L1,2,3, Vigneron N1,2,6 and Denoyelle C1,2

1 Université de Caen Normandie, Inserm, Anticipo U1086, Unité de Recherche Interdisciplinaire pour la Prévention et le Traitement des Cancers, Structure Fédérative Normandie Oncologie, Caen, France ; 2 UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, Caen, France ; 3 Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON "plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie", Plateforme ORGAPRED, Caen, France ; 4 UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, Département de chirurgie, Caen, France ; 5 Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON, Centre de Ressources Biologiques BioREVA, Caen, France ; 6 Registre Général des Tumeurs du Calvados, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, Caen, France ; 7 Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON, plateforme de cytométrie en flux Isocell, Caen, France

Les cancers de l'ovaire représentent la deuxième cause de mortalité par cancers gynécologiques dans le monde, principalement en raison d'un diagnostic tardif associé au développement d'une résistance aux traitements conventionnels (chimiothérapie) ou innovants comme les inhibiteurs de PARP (PARPi). Ainsi, le développement de biomarqueurs fiables capables de prédire et/ou de suivre la réponse à ces traitements représente un enjeu majeur pour améliorer la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. Cependant, l'accès aux échantillons biologiques à différents temps de la prise en charge reste complexe. Ainsi, notre équipe s'intéresse au développement d'approches complémentaires comme le modèle d'organoïdes tumoraux ovariens dérivés de patientes (PDTO) dont la réponse ex vivo au platine et aux PARPi semble bien corrélée à la réponse clinique des patientes, pour identifier des biomarqueurs pertinents comme les microARNs (miARNs). Une étude a donc été initiée pour établir des lignées de PDTO ovariens résistants aux PARPi à partir de lignées initialement sensibles au niraparib ou à l'olaparib. Ces dernières seront exposées de manière continue à une dose correspondant à leur IC50. Ce travail aura ensuite pour objectif d'étudier les variations cinétiques de l'expression des miARNs au niveau cellulaire et extracellulaire entre ces lignées appariées de PDTO à la fois par des approches orientées et globales afin d'identifier ceux en lien avec l'acquisition d'une résistance aux PARPi. Les miARNs d'intérêt seront ensuite étudiés dans des échantillons biologiques (tumeur/sérum) issus de cohortes de patientes traitées par PARPi afin de valider la pertinence de ces signatures de miARNs cellulaires et/ou circulants. Ils pourraient ainsi permettre de suivre l'efficacité du traitement et l'apparition précoce de résistance à ce traitement, et donc présenter un intérêt majeur dans le contexte d'une médecine personnalisée.

Keywords: Cancer de l'ovaire, miARNs, Tumoroïdes, Résistance

Contribution of Functional Testing to the Diagnosis of Mitochondrial Fatty Acid β -Oxidation Disorders: Experience from Caen

Penicaud R1, Arion A2 and Nowoczyn M1

1 Laboratoire de Biochimie, CHU de Caen, Caen, France ; 2 Centre de compétence Maladies héréditaires du métabolisme, CHU de Caen, Caen, France

Mitochondrial β -oxidation disorders of fatty acids are rare autosomal recessive inherited metabolic diseases. Their clinical presentation is primarily linked to an energy deficiency during prolonged fasting. Common features include non-ketotic hypoglycemia, cardiac failure, rhabdomyolysis, and potentially coma or death. These disorders may present during infancy or adulthood. The biological diagnosis typically relies on acylcarnitine profiling from dried blood spots or plasma. However, especially in late-onset forms, this profile may appear normal and fail to exclude a defect. Since 2020, two fatty acid β -oxidation defects have been included in the French national newborn screening program, and a third will soon follow. The diagnosis of β -oxidation disorders is crucial, as these conditions can be managed through prevention of metabolic decompensations and, for some, with an appropriate dietary. To address this diagnostic limitation, a functional assay challenging the β -oxidation pathway has been implemented at Caen University Hospital over the past two years. Currently, this test is available in three centers in France (Caen, Lille, and Necker-Enfants Malades Hospital in Paris). It is indicated in two main situations : strong clinical suspicion despite a normal acylcarnitine profile, and investigation of the functional impact of variants of uncertain significance identified by molecular analysis. Since 2023, 23 functional assays have been performed, with 11 showing pathological results. In 8 cases, abnormalities were confirmed by molecular analysis. We identified defects in both medium- and long-chain fatty acid oxidation, as well as in the carnitine shuttle. In several cases, the functional test was the only indicator of a metabolic defect. In our experience in Caen, this test also enabled the confirmation of a suspected deficiency detected through newborn screening.

Keywords: Error inborn of metabolism, Fatty acid oxydation, Newborn screening, Functional testing

Technical validity of a home-based pulmonary rehabilitation system

El Sayegh JP^{1,2}, Gravier FE^{1,2}, Clet A^{1,2}, Muir JF^{1,2,3}, Cuvelier A^{1,2,3}, Boujibar F^{2,4}, Viacroze C^{1,5} and Bonnevie T^{1,2}

1 Association ADIR, Aide à domicile aux insuffisants respiratoires, Rouen, France ; 2 Univ Rouen Normandie, GRHVN UR 3830, Institute for Research and Innovation in Biomedicine (IRIB), F-76000 Rouen, France ; 3 . Departement of Thoracic Oncology and Respiratory Intensive Care Department, Rouen University Hospital, Rouen, France ; 4 Department of General and Thoracic Surgery, Rouen University Hospital, Rouen, France ; 5 Department of Respiratory and Exercise Physiology, CHU Rouen, Rouen, France

Background: Pulmonary rehabilitation (PR) improves symptoms and quality of life in people with chronic obstructive pulmonary disease. However, few participants undertake PR due to transport issues and limited availability of PR centers. Home-based PR using telehealth technologies to monitor participants may offer a viable solution to improve access to PR. **Aim:** To evaluate the technical validity of data transmitted from various devices connected to a telerehabilitation system (TELEREHAPP). **Methods:** We conducted a monocentric observational study. Patients were asked to perform five 45-minute sessions of cycle ergometer using a pulse oximeter (Nonin WristO2 3150, Nonin Medical Inc., Plymouth, MN) in order to continuously record heart rate (HR) and transcutaneous oxygen saturation (SpO₂) at a sampling frequency of 1 Hz, and to wear an activity tracker (FitBit Inspire 2, FitBit, San Francisco, CA) to record daily step count for 10 days. Data stored locally within the devices and those transmitted across the system were compared using mean absolute difference (MAD) and percentage of clinical agreement, considering $\pm 3\%$ for SpO₂, ± 3 bpm for HR and ± 500 steps for daily step count. **Results:** 20 patients were recruited. Their mean age was 63 (SD 8) years, and they had a mean FEV₁ of 1.1 (SD 0.5) L. In total, 88% of the data were analyzable for HR and SpO₂, and 87% for daily step count. MAD was generally low: 0.3 bpm for HR (95% CI 0.29 to 0.31), 0.09 % for SpO₂ (95% CI 0.08 to 0.09) and 116 steps for daily step count (95% CI 49 to 183). Clinical agreement was equal to 97.8% (95% CI 97.71 to 97.89), 99.7% (95% CI 99.66 to 99.73) and 97.1% (95% CI 93.64 to 99.09), respectively. **Conclusion:** Data transmitted across the system is reliable. This supports that the telerehabilitation system can monitor patients while delivering PR. Further research should now assess the clinical efficacy of using this system for delivering home-based PR. Clinical Trial Registration: NCT05314686

Keywords: COPD, Pulmonary rehabilitation, Telerehabilitation

Upper and lower respiratory microbiome dynamics associated with severe asthma in infants

Lecourt C1, Petat H2, Leoz M1, Marguet C2, Plantier JC3, Hassel C1 and Michel A1

1 Univ Rouen Normandie, Université de Caen Normandie, INSERM, Normandie Univ, DYNAMICURE UMR 1311, F-76000 Rouen, France, Rouen, France ; 2 Univ Rouen Normandie, Université de Caen Normandie, INSERM, Normandie Univ, DYNAMICURE UMR 1311, CHU Rouen, Department of Pediatrics, F-76000 Rouen, France, Rouen, France ; 3 Univ Rouen Normandie, Université de Caen Normandie, INSERM, Normandie Univ, DYNAMICURE UMR 1311, CHU Rouen, Department of Genomic Microbiology, F-76000 Rouen, France, Rouen, France

The human respiratory microbiome comprises all micro-organisms (bacteria, viruses, fungi) colonizing the respiratory tract, contributing to host defense against infections. Its imbalance, or dysbiosis, has been associated with respiratory diseases such as asthma. Paediatric asthma affects 11% of the French population¹ and presents various clinical and biological profiles, with severe forms potentially impairing respiratory function both short- and long-term. Our study aims to explore the composition and dynamics of the respiratory microbiome in infants followed in Rouen CHU with severe asthma over a 12-month period. Sequential samples from upper (NPS*=5) and lower (BAL**+SPT***=5) respiratory tract from 1 patient were analyzed using a high-throughput metatranscriptomic approach. RNA was extracted using the Zymo Quick-DNA/RNA Miniprep Plus Kit. Libraries were prepared with the Illumina Stranded Total RNA Prep with Ribo-Zero Plus Microbiome Kit and sequenced on the Illumina NovaSeq 6000 platform. Taxonomic profiling was performed using Kraken2 and Bracken. No significant differences of microbial richness were observed between sequential upper or lower respiratory tract samples. It was also the case when comparing upper to lower samples (Shannon index; $p = 0.17$). Marked shifts in the relative abundance of key bacterial genera—*Corynebacterium*, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Streptococcus*—were observed. Interestingly, Adenovirus, Coronavirus and Enterovirus were also detected, suggesting that viral presence might contribute to temporal dysbiosis. Our findings suggest that while the respiratory microbiome seems to remain stable in terms of genus richness overtime, dynamic changes in genus proportions—and possibly transient viral presence—could play a role in modulating respiratory health. *NPS: Nasopharyngeal swab **BAL: Bronchoalveolar lavage ***SPT: Sputum 1Delmas, M.-C. et al. *Revue des Maladies Respiratoires* 34, no 5 (mai 2017).

Acknowledgments: Myriam VEZAIN and Steeve FOURNEAUX - INSERM UMR1245 (CBG). CHU of Rouen Normandie and Maison de la Recherche Clinique. FHU RESPIRE, Région Normandie and University of Rouen Normandie.

Keywords: Respiratory microbiome, Severe asthma, Paediatrics, Metatranscriptomic

Characterization of cardiac function in a hereditary mouse model of amyloidosis

Corruble C1, Fauvel C1, Lacour J1, Kalopissis A2, Chabert M2, Nicol L1, Bauer F1 and Mulder P

1 UMR 1096 EnVI - Université Rouen, Rouen, France ; 2 Centre de Recherche des Cordeliers - Sorbonne Université, Rouen, France

Cardiac amyloidosis (CA) is characterized by the misfolding of soluble amyloid proteins that will aggregate and accumulate into the extracellular space of the myocardium leading to an increase in cardiac stiffness and ultimately heart failure with short-life expectancy. However, the pathophysiology of CA remains still relatively unknown due to the absence of a relevant pre-clinical model. We aimed to characterize the cardiac function in a murine model of amyloidosis Transgenic mice expressing an amyloidogenic variant of human apolipoprotein AII (STOP78SERApoAII) with 3 lineages were used: light (Y), moderate (K) and high (F) expression levels, only K and F mice had amyloid deposition confirmed by Congo Red. Cardiac function was evaluated in vivo (3 and 5 months of age) using exercise tolerance testing, echocardiography, cardiac MRI, and invasive intracardiac hemodynamic assessment. Fibrosis was assessed by Sirius Red while left ventricular (LV) gene expression was assessed by RTqPCR. At 3 months, exercise capacity was reduced depending upon the deposition level as well as septal tissue perfusion in F mice. While cardiac output was slightly reduced at 3 months only in F mice, the decrease became significant in both K and F mice at 5 months. E/e' ratio (filling pressure estimator) was increased in K and F mice at 3 months. At 5 months, LV end-diastolic pressure-volume relationship increased in K and F mice, associated with decreased LV end-systolic pressure volume relationship, that confirming cardiac dysfunction. At 5 months, cardiac fibrosis was significantly increased in K and F mice. Moreover, LV Nppa and Nppb gene expression were increased in K and F mice. These results suggest that this murine model develops CA, associated with diastolic dysfunction and decreased myocardial perfusion resulting in reduced exercise capacity. This model seems to be suitable to study heart failure due to CA to in fine assess new therapeutics targets.

Keywords: Amyloidosis, Heart Failure

Exploration of non-coding and structural variations in early-onset Alzheimer disease patients: contribution of PacBio HiFi long-read sequencing

Abani F-Z1, Blavier G4, Rousseau S3, Vezain M1, Derambure C1, Charbonnier F2, Zaréa A3, Wallon D3, Quenez O3, Schramm C1 and Nicolas G3

1 Univ Rouen Normandie, Normandie Univ, Inserm U1245, Rouen, France ; 2 Univ Rouen Normandie, Normandie Univ, Inserm U1245 and CHU Rouen, Department of Genetics, Rouen, France ; 3 Univ Rouen Normandie, Normandie Univ, Inserm U1245 and CHU Rouen, Department of Genetics and CNRMAJ, Rouen, France ; 4 Univ Rouen Normandie, Normandie Univ, Inserm U1245 and CHU Rouen, Rouen, France

Early-Onset Alzheimer Disease (EOAD, onset <65 years), has a monogenic determinism in <15% of cases. For non-carriers of a pathogenic variant, this disease results from a combination of genetic and environmental factors. Among the genetic risk factors, genome wide association studies (GWAS) identified 80 loci associated with AD. Additionally, short-read exome and genome sequencing identified rare coding variants directly associated with a moderate to high risk of EOAD. Non-coding variants, repeats, and structural variations (SVs) remain under-explored due to detection challenges. We propose to explore these variations using PacBio's high-fidelity long-read DNA sequencing, genome-wide, in an EOAD-cases/controls cohort with extreme phenotype sampling, to identify new genetic risk factors. We developed a bioinformatic analysis pipeline in order to identify all possible variations types (SVs, repeats, transposable elements). Our strategy focuses first on GWAS' loci to identify either the association-mediating signal or an independent signal at the same locus. Until now, 86 EOAD patients have been sequenced . We reached a mean coverage of 30x and a N50 of 17kb offering a high precision to identify variations. The results obtained in terms of numbers and types of variations are in line with the expectations of the literature. Comparison with previously sequenced exome data shows excellent concordance in coding regions. We will present the first results of rare variants in two GWAS-defined loci: TMEM106 and ABCA7. These preliminary results highlight the value of PacBio HiFi long-read sequencing in generating sufficiently long reads to enable the detection of complex and non-coding variations, thereby enhancing our understanding of EOAD genetics.

Keywords: Early-Onset Alzheimer Disease (EOAD), Structural variations (SVs), Non-coding variants, PacBio HiFi long-read sequencing

Modeling LFS cancer predisposing syndrome in brain organoids: comparative analysis of choroid plexus development from patient-derived and mutation matched genetically modified hiPS cells

Zerguine Y1,2, Carpentier G1,2, Desrues L1,2, Louis J1,2, Martin L1,2, Bougeard-Denoyelle G1,2, Houdayer C1,2, Bruschi M3, Debily MA3, Grill J3, Nicolas G1,2, Castel H1,2 and Wurtz O1,2

1 INSERM U1245, Cancer and Brain Genomics, Université Rouen Normandie, Mont-Saint Aignan, France ; 2 Institut de Recherche et d'Innovation Biomédicale (IRIB), Rouen, France ; 3 INSERM U981, Institut Gustave Roussy, Université Paris Saclay, Paris, France

Brain tumors are the most frequent solid tumors and the leading cause of cancer-related mortality in children, adolescents and young adults. Germline mutations in the TP53 tumor suppressor gene responsible for Li-Fraumeni syndrome are found in 6.4% of pediatric brain tumors making it the most frequently mutated cancer predisposing gene. Unfortunately our understanding of oncogenic processes in these tumors especially in the context of genetic predisposition remains limited due to lack of suitable models. To decipher oncogenic processes associated with TP53 mutations, we aim to model cancer predisposition using brain organoids. Here we conducted a comparative analysis of choroid plexus organoid development generated from LFS patient-derived hiPS cells bearing a p.R213Q p53 variant with choroid plexus carcinoma, and from genetically modified hiPS cells exhibiting the matched mutation. Immunohistochemical analyses showed increased Ki67 proliferation in mutant organoids compared to controls, highlighting the impact of pathogenic P53 R213Q variant on cell proliferation. At 4 weeks, control and genetically modified hiPSCs exhibited choroid plexus differentiation, with low GemC1+ cells and many TTR+FoxJ1+ cells, indicating intermediate and differentiated ependymal stages. In contrast, organoids from the patient's hiPSCs showed an altered differentiation process with accumulation of GEMC1+ intermediate cells and no FoxJ1+ differentiated choroid plexus epithelial cells, suggesting other unidentified gene alterations in this patient's genome. To assess the impact of p.R213Q p53 expression during choroid plexus organoid development, we performed RNAseq and GSEA analysis showing that even if activation of well-known oncogenic pathways such as Shh and Notch signaling are detected similar differentiation processes were observed between wildtype and mutated p53 organoids. Together, these data suggest that selective p53 variants can create developmental conditions promoting cancer.

Keywords: Organoids, Li-Fraumeni Syndrome, p53, Choroid plexus

Validation française de la Brief Negative Symptom Scale (BNSS)

Métivier L1,2, Tréhout M1,2,3, Leroux E1,2, Rothärmel M2,4 and Dollfus S1,2,3,5

1 Normandie Univ, UNICAEN, PhIND, UMR-S 1237, Caen, France ; 2 Normandie Univ, UNICAEN, Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU A2M2P), Caen, France ; 3 CHU de CAEN Normandie, Service de Psychiatrie, Centre Esquirol, Caen, France ; 4 Centre Hospitalier du Rouvray, Service Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie, Centre Thérapeutique d'Excellence, Sotteville-lès-Rouen, France ; 5 Normandie Univ, UNICAEN, UFR Médecine, Caen, France

Objectifs: Cette étude vise à valider la version française de la Brief Negative Symptom Scale (BNSS) en évaluant ses propriétés psychométriques dans une population de patients souffrant de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif. **Méthodes:** 73 patients souffrant de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif ont été inclus. Les participants ont été évalués à l'aide de la BNSS, de la Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) et de la Self-evaluation of Negative Symptoms (SNS). La consistance interne de la BNSS a été mesurée avec le coefficient alpha de Cronbach, la validité structurelle par une analyse factorielle exploratoire et la validité de construction avec des corrélations de Spearman entre les scores de la BNSS, le sous-score négatif de la PANSS, le score total de la SNS, la sous-échelle positive de la PANSS, ainsi qu'avec les items de la PANSS évaluant l'insight et l'humeur dépressive. **Résultats:** La consistance interne de la BNSS était excellente (alpha de Cronbach = 0,93). L'analyse factorielle exploratoire a révélé deux facteurs correspondant aux dimensions motivationnelles et expressivité de la symptomatologie négative. Des corrélations positives significatives ont été trouvées entre les scores totaux de la BNSS et de la sous-échelle négative de la PANSS ($Rho = 0,77$; $p < 0,001$), ainsi qu'avec les scores de la SNS ($Rho = 0,55$; $p < 0,001$). Aucune corrélation n'a été observée entre les scores totaux de la BNSS et les sous-scores positifs de la PANSS ($Rho = 0,09$; $p = 0,41$). Cependant, des corrélations positives significatives ont été notées avec l'item de la PANSS évaluant la dépression ($Rho = 0,28$; $p = 0,015$) et l'insight ($Rho = 0,43$; $p < 0,001$). **Conclusion:** La version française de la BNSS a démontré de bonnes propriétés psychométriques et est adaptée pour une utilisation en clinique et en recherche.

Keywords: Brief Negative Syndrome Scale, validation française, schizophrénie, symptômes négatifs

Modeling Visual Field Kinetics After Radiotherapy to Predict Long-Term Outcomes in Radiation-Induced Optic Neuropathy

Pham TH1, Azemar N2, Quintyn JC3 and Tharat J1,2

1 Department of Radiation Oncology, Centre François Baclesse, CAEN, France ; 2 Laboratoire de physique corpusculaire UMR6534 IN2P3/ENSICAEN, CAEN, France ; 3 Department of Ophthalmology, University Hospital, CAEN, France

Introduction: Radiation-induced optic neuropathy (RION) is a significant complication of radiotherapy that can lead to progressive vision loss. Understanding the temporal changes in visual field kinetics following radiotherapy is crucial for predicting long-term outcomes. This study aims to develop a mixed-effects model to characterize visual field deficit kinetics post-radiotherapy, integrating clinical and dosimetric factors to predict long-term visual outcomes. **Methods:** The study included 179 eyes from 105 patients who underwent radiotherapy with proton therapy. Clinical, dosimetric, and temporal data, including age, tumor type, radiation dose, and optic nerve exposure were collected. Temporal changes in mean visual field deficit (referred as visual field deficit) were analyzed using feature selection with random forest models and linear regression, while a mixed-effects model was developed to predict mean visual field deterioration over time. **Results:** Temporal analysis revealed a significant negative correlation was observed between the visual field deficit (relative to baseline) and time after radiotherapy, with a correlation coefficient of -0.26 ($p < 0.05$). On average, visual field deficits decreased by 0.63 dB per year after radiotherapy for the entire population. A quadratic model best fit the data, with improved accuracy after incorporating dosimetric parameters including the mean dose to the chiasma, age, and clinical target volume (CTV). Higher CTV and age accelerated visual field decline. Further analysis incorporating the entire dose-volume histogram revealed that higher V40_chiasma volumes were associated with faster VF deterioration. Patients with a chiasma V40 greater than 75% showed a shorter time to RION progression compared to those with lower V40 exposure. **Conclusion:** In conclusion, radiotherapy accelerates the decline in visual field function over time, with larger CTV volumes and higher radiation doses to the chiasma faster visual deterioration.

PMRT ERDF-FSE 2014-2020 (Grant No. 18P03532/18 E01765), SEQ-RTH22 (Subvention No. 2023-017 from INCa) for voxel-based analysis of toxicities, and the PTCOG Research Grant 2024 for Medicine

Keywords: Proton therapy, Radiation-induced optic neuropathy, Visual field perimetry, Modeling

Exploring the Gravity-Heart Connection: Insights from Healthy and Diabetic Subjects

Warnier J1, Faivre-Rampant V2,3, Larmet P2, Joubert M4, Rod A4, Morera J4, Garcia D5, Mekjavic I3, Normand H3 and Hodzic A1,2

1 Université de Caen Normandie, CHU de Caen, service de cardiologie, Caen, France ; 2 Université de Caen Normandie, Inserm Comete, Caen, France ; 3 Jozef Stefan Institute, Ljubljana, Slovenia ; 4 Université de Caen, CHU de Caen, service d'endocrinologie, Caen, France ; 5 Université de Lyon, laboratoire CREATIS, Lyon, France

INTRODUCTION: Cardiac function evaluation in clinical practice often neglects the heart's spatial orientation and the impact of gravitational forces on cardiac mechanics. The aim of the study was to compare the effect of intracardiac hydrostatic pressure (ICHP) on cardiac filling and ejection in healthy volunteers and diabetic patients. **METHODS:** We isolated the effect of ICHP at varying preload intensities in two groups: healthy subjects (HS) and type I diabetic subjects (DS). Two experimental protocols were performed in strict supine position and compared between Lower Body Negative Pressure (LBNP) at -10, -20, -35, and -50 Torr, and Head-Up Tilt (HUT) at 22°, 42°, 58°, and 80° angles. The order of experiments and intensities was randomized. Continuous monitoring included blood pressure, heart rate, and impedance of liquid transfer. Left ventricular (LV) dimensions, stroke volume, and Doppler indices of diastolic function (E, A, e') were measured by transthoracic echocardiography. **RESULTS:** We included 15 HS and 15 DS (50% male in each group), with a mean age of 28.3 ± 5.1 years and a mean diabetes duration of 17.1 ± 5.0 years. No significant differences were found between groups at baseline except for reduced LV global longitudinal strain in DS. Preload variations between HUT and LBNP were similar, as indicated by comparable decrease in LV end-diastolic volume and atrial volumes at each intensity. While increasing intensity during LBNP significantly decreased the stroke volume and peak early diastolic filling (peak E), there was no significant difference for those parameters during HUT between 48°, 58° and 80° (Fig 1). The evolution of these parameters during LBNP and HUT was comparable between the two groups. **CONCLUSION:** The heart's vertical orientation appears to positively impact cardiac filling and ejection, likely influenced by the GPHIC effect. This may be partly explained by the gravitational force acting on the heart during upright posture.

Keywords: Echocardiography, Cardiac fonction, Gravity, Diabetes

Genomic, virulence and antimicrobial susceptibility profiling of Enterobacteriaceae suspected of being responsible for equine death

Harel B1, Sévin C2, Giard JC1, Le Hello S1, Pétry S2 and Gravey F1

1 DYNAMICURE, Inserm U1311, Université de Caen Normandie, CHU de Caen, Caen, France ; 2 ANSES, Normandy Laboratory for Animal Health, Physiopathology and Epidemiology of Equine Diseases Unit, Goustranville, France

Normandy excels in equine research, notably via the ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire) laboratory in Dozulé, which is responsible for research into the causes of equine mortality. In collaboration with ANSES, we worked on a unique collection of 34 Enterobacter isolates phenotypically characterized from equine autopsy specimens whose death was suspected to be of infectious origin. These isolates were collected in Normandy, from 1997 to 2023. The aim of this study was to characterize these different strains phylogenetically, establish their antibiotic resistance profile and their resistome, in order to determine whether there was a link between these strains and if they were similar to those found in humans in a OneHealth research approach. Samples were taken from various swabs from lungs, liver, kidneys or allantochorion. They come from purebreds or French trotters. Species were characterized by mass spectrometry (MALDI-TOF) and genomic analysis. Antibiotic susceptibility tests were performed using the SIRScan Orion automated system. The resistome was determined with Resfinder. All 34 strains showed Enterobacter aspect on CPSE chromogenic agar (blue colony). Strains were sequenced and finally characterized as Enterobacter or former Enterobacter (*Rahnella* spp. 6%, *Lelliottia* spp. 35% and *Huaxiibacter* spp. 6% of the collection). Phylogenetic studies were carried out on Enterobacter (*E. cloacae*, *E. ludwigii* and *E. hormachei*), showing that the 18 isolates belong to 14 different STs (with no geographical correlation), including ST 171 and ST114, which have caused epidemics in humans (Ketch & al, 2022). The 34 strains were found not to harbor a phenotype of over-resistance to antibiotics, as may be observed in human clinical practice. Virulence factors such as flagella, secretion systems and toxins have been found in some strains. Genomic analysis has revealed a wide range of Enterobacteriaceae suspected of being involved in equine mortality.

Keywords: Equine mortality, Genomic, Virulome, Resistome

Targeting 5-HT4 receptors and PDE7 to reverse memory impairments in Alzheimer's disease mouse models

Le Ridant D, Freret T, Boulouard M and Leger M

Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, COMETE - UMR-S 1075, Caen, France

Background : Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative pathology that represents the most common cause of dementia. Given its multifactorial nature, it is widely accepted that future treatments will rely on a multi-target strategy, not only to improve efficacy but also to reduce adverse effects. **Objective :** This study aimed to test an innovative approach based on the co-modulation of two targets of interest, namely 5-HT4 receptors (5-HT4.R) and phosphodiesterase type 7 (PDE7), to alleviate memory dysfunction in AD mice models. **Methods :** Two complementary mouse models of amnesia were used. A pharmacological model based on scopolamine administration and a genetic one, namely the 5xFAD transgenic mouse model carrying 5 mutations linked to the familial form of AD. The effects of RS67333, a partial agonist of 5-HT4.R, and BRL50481, a PDE7 inhibitor, were assessed on working and recognition memory (evaluated respectively through the spontaneous alternation test and the novel object recognition test). A dose-response study was first carried out to identify a sub-active dose for each compound of interest (defined as the highest non-effective dose). Then, sub-active doses were then combined to identify synergistic effects on memory performances. **Results :** These studies demonstrated that combining sub-active doses of RS67333 (0.25 mg/kg) and BRL50481 (1 mg/kg) counterbalanced scopolamine-induced deficits in working and recognition memory. In 5xFAD mice, the combination of sub-active doses of RS67333 (0.25 mg/kg) and BRL50481 (2.5 mg/kg) also demonstrated synergistic anti-amnesic effects on recognition memory. **Conclusion :** These results highlight the potential of combining a 5-HT4.R agonist and a PDE7 inhibitor as an innovative therapeutic strategy, and provide preclinical proof of concept of the therapeutic value of this combined approach in the treatment of AD.

Keywords: 5-HT4 Receptors, Phosphodiesterase 7, Amnesia, Mice

Comparative genomic analysis identifies specific genes associated with a high-risk diffusion *Klebsiella pneumoniae* ST405 Intensive Care Unit clone

Bernachot C1, Nesi N1, Langlois B2, Le Hello S2, Join-Lambert O2 and Gravey F2

1 Université de Caen Normandie, Univ Rouen Normandie, INSERM, Normandie Univ, DYNAMICURE UMR 1311, Caen, France ; 2 Université de Caen Normandie, Univ Rouen Normandie, INSERM, Normandie Univ, DYNAMICURE UMR 1311, Centre Hospitalier et Universitaire Caen Normandie, Département des Agents Infectieux, Caen, France

Since 2019, a systematic genomic surveillance program has been set up to better control the spread of 3rd generation cephalosporin-resistant Enterobacterales outbreaks in intensive care units (ICUs) in our University hospital. Whole genome sequencing (Illumina) followed by MLST typing and Single Nucleotide Polymorphism typing when appropriate showed that the most prevalent sequence type (ST) of *Klebsiella pneumoniae* (KP) was ST405 (48/140 colonized patients). Within ST405, we identified one endemic lineage (C1) that was responsible for 35 carriages, a small epidemic clone of 3 cases, and 10 strains that did not spread. Considering the C1 as High Diffusion Risk (HDR), we conducted a genomic study to identify genes that could account for this phenotype. For comparative genomics, genomes were automatically annotated using Prokka (v1.14.6). We used Roary (v3.13.0) to compute the pan-genome of the 48 isolates and to identify genes being specifically present or absent in the endemic C1 compared to other isolates. Identified genes were subsequently characterized using a Gene Ontology (GO). 31 genes were exclusively present in all C1 isolates, with 41 additional genes when two late isolates were excluded. Conversely, 26 genes were identified as being present in all other isolates but absent from the endemic clone. 14 genes found in C1 (n=10) and other isolates (n=4) could be identified and assigned to a specific function. GO analysis showed that C1 genes coded for transmembrane transport (arsB, lacY, yfcJ_1), viral genome integration (intS_1, group_6004) and transcription regulation (cra_1). ybcO and yheS_2 also present hydrolase activity. We identified wdaY as a gene implicated in a prophage activity. The endemic ST405 C1 has specific genomic traits that may be adaptative mechanisms to the ICU environment and could account for its HDR phenotype. We are currently conducting genomic, transcriptomic and phenotypic analyses to better elucidate the function of these genes.

Keywords: BLSE, *Klebsiella*, ST405, Intensive Care Units

Overcoming hypoxia-induced chemoresistance in glioblastoma with fenofibrate-loaded nanoemulsions

Chokry Y1,2, Groo A-C2, Corvaisier S2, Hélaine C1, Malzert-Fréon A2 and Valable S1

1 Université de Caen Normandie, CNRS, Normandie Université, ISTCT UMR6030, GIP CYCERON, F-14000, Caen, France ; 2 Université Caen Normandie, Normandie Univ, CERMN UR4258, F-140000, Caen, FRANCE

Fenofibrate is an active pharmaceutical ingredient (API) of the fibrate class that could be repositioned for the treatment of glioblastoma (GBM). Indeed, this hypolipidemic agent induces GBM cell death. In addition, fenofibrate could be able to inhibit HIF-1 α and could therefore overcome hypoxia-induced chemoresistance (Lin et al., 2021). However, this API is poorly soluble in water and its use requires optimal formulation development. Recent work at CERMN has made it possible to develop fenofibrate-loaded nanoemulsions (NEF) (Séguy et al., 2020). At this stage, the formulation is controlled and fenofibrate remains encapsulated at high doses. The main objective of our project is to assess the efficacy of NEF to induce GBM cell death in normoxia and hypoxia. Fenofibrate, encapsulated or not, did not induce toxicity on primary astrocytes. On GBM cells we showed a time- and concentration-dependent cytotoxicity, with a greater sensitivity of U-251-MG and GL261 relative to U87-MG cells. In hypoxia, the cytotoxic effect of fenofibrate was still present, though decreased. Moreover, fenofibrate induced a cytostatic effect on human GBM cells. Encapsulating the fenofibrate into nanoemulsions reduced its efficiency. Nonetheless, NEF showed some cytotoxic and cytostatic effects. Lastly, the safety of NEF was studied in vivo in the brain of tumor free mice. NEF had no impact on the overall behavior and weight of mice. 24h post-injection, a hypersignal was observed on MRI, which resolved 7 days post-injection, confirming the safety and good administration of NEF in vivo. As a conclusion, fenofibrate was successfully encapsulated into nanoemulsions. The formulation seems safe for healthy brain cells and induces toxicity on GBM cells. Some properties remain to be defined to successfully develop these nanoemulsions and overcome the chemoresistance in GBM. Thus, we are currently investigating the interactions between fenofibrate and the nanoemulsions on the cellular metabolism.

This work was supported by the Cancéropôle Nord-Ouest, the Ligue contre le Cancer and the French Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et de l'Innovation (MESR)

Keywords: Glioblastoma, Fenofibrate, Nanoemulsions, Hypoxia

Activation of the cGAS/STING signaling pathway in ovarian cancers: a key to enhance immunotherapies response ?

Perichaud C1, Desmartin G2,3, Lecouflet L2,3, Florent R3, Goudergues B2,6,7, Briand M1,2, Dolivet E1,2,8, Weiswald LB1,2,3, Poulain L1,2,3, Giffard F1,2,4, Elie N4, Divoux J1,2,3,5, Meryet-Figuière M1,2 and Lohard S1

1 Université de Caen Normandie, INSERM, ANTICIPE U1086, Unité de Recherche Interdisciplinaire pour la Prévention et le Traitement des Cancers, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, 14000 Caen, France ; 2 UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, 14000 Caen, France ; 3 Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON "plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie", Plateforme ORGAPRED, 14000 Caen, France ; 4 Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON "plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie", Plateforme Virtual'His, 14000 Caen, France ; 5 Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON "plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie", Isocell, 14000 Caen, France ; 6 Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON "plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie", Collection "OvaRessources" du CRB BioREVA, 14000 Caen, France ; 7 UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, Collection "OvaRessources" du CRB BioREVA, 14000 Caen, France ; 8 UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, Département de chirurgie, 14000 Caen, France

Introduction: Ovarian cancers (OC), the deadliest gynecological malignancy due to chemoresistance, underscore urgent needs for new therapies. In this matter, immunotherapies, in particular Immune Checkpoint Blockers (ICB) targeting the PD-1/PD-L1 axis, represent a promising alternative given the presence of an immune infiltrate in ovarian tumors and PD-L1 expression in advanced stages. However, their efficacy remains disappointing. Recent works revealed involvement of the cGAS/STING pathway, a cytosolic DNA (cDNA) sensor, in ICB efficacy by recruiting and activating immune cells upon cDNA detection by cGAS. Yet, ovarian cancers often prevent cGAS/STING activation through loss of cGAS or exonuclease TREX1 overexpression. Accordingly, we make the hypothesis that resistance to ICB could be due to cGAS/STING loss of function and that STING direct activation could sensitize OC to immunotherapies. Methods: This ongoing study is conducted in a cohort of Patient-Derived Tumor Organoids (PDTOs) of ovarian tumors. Activation status of cGAS/STING pathway is evaluated in both ovarian tumors and matched PDTOs, by assessing the number of cGAS+ micronuclei and STING activity using gene expression signatures. Immunogenic and pro-apoptotic effects of STING activation by an agonist are being characterized in our models. In order to evaluate if these effects could sensitize cancer cells to T-cell mediated killing, a co-culture system involving tumoroids and CD8+ T cells is being developed. Results will later be linked to genomics instability levels and immune infiltrates. Results: Number of cGAS+ micronuclei and STING activity correlate between tumors and matched PDTOs, validating the use of these models to study cGAS/STING pathway. Moreover, we show that STING is expressed and activatable at varying levels depending on the PDTOs. Discussion: Our preliminary works enable a first characterization of cGAS/STING pathway in OC and highlight a variability between patients.

Keywords: ovarian cancer, cGAS/STING pathway, immune infiltrate, tumoroids

Intérêt du séquençage DNA long-read dans les prédispositions génétiques au cancer du sein et de l'ovaire

Renaud C1,2,3, Chouteau A1,2, Aucouturier C1,2,3, Leman R1,2, Atkinson A1,2, Lavole T1,2, Sorreda-Ricou A1,2, Boulouard F1,2, Goardon N1,2, Krieger S1,2,3 and Castéra L1,2

1 Laboratoire de Biologie et Génétique du Cancer, Centre François Baclesse, Caen, France ; 2 Inserm U1245, Rouen, France ; 3 UNICAEN, Université de Caen, Caen, France

Les approches actuelles de diagnostic moléculaire du cancer héréditaire du sein et de l'ovaire (HBOC) sont basées sur le séquençage short read (SRS) des exons et régions flanquantes. Ces approches ne permettent pas la détection d'événements complexes. L'émergence du séquençage long read (LRS) de troisième génération pourrait permettre la résolution de ces événements. Nous proposons ici une méthode complète de LRS : de l'extraction de l'ADN à l'analyse bioinformatique finale. Nous avons sélectionné 200 familles dont le phénotype était en faveur du syndrome HBOC et dont les résultats du SRS étaient négatifs. Après extraction d'ADN de haut poids moléculaire, le séquençage est effectué sur le PromethION P2 Solo en utilisant la technologie d'adaptive sampling sur un panel de 161 gènes liés au cancer. Après démultiplexage et basecalling avec Dorado, le pipeline effectue l'alignement avec minimap2, l'appel de variants nucléotidiques simples par Clair3 et l'annotation avec SnpEff ou VEP. Les variants structuraux ont été appelés par Sniffles et annotés par AnnotSV et GreenVaran. Les variants du nombre de copies ont été étudiés à l'aide de CNVkit. Deux cents patients ont été séquencés. La couverture moyenne pour les gènes de notre panel est de 50 reads. La technologie d'adaptive sampling a permis d'obtenir une couverture moyenne de 5 reads dans les autres régions, permettant le shallow sequencing. Tous les contrôles positifs (duplication inversée dans BRCA1, insertion de séquence Alu dans PALB2, ...) ont été détectés par le pipeline. Bien que les analyses soient actuellement en cours d'exploitation, nous avons déjà identifié 3 éléments Alu, 2 duplication ... Pour résumer, le LRS permet de caractériser des événements complexes. Notre approche facilite l'analyse d'un grand nombre de patients par LRS. L'analyse des 200 patients pourrait expliquer une partie de l'hérédité manquante grâce à la découverte de nouveaux variants.

Jeton le cancer FHU

Keywords: séquençage long-read, adaptive sampling

Functionalized Nanogel-Bottle Brush mitigates induced degradation in 3D cartilage models

Commenchail K1, Dupuy G1, Contentin R1, Séguy L2, Roullin VG2, Sirois P3, Moldovan F4,5, Banquy X2, Galéra P1, Legendre F1 and Demoor M1

1 BIOTARGEN / Université Caen Normandie, CAEN, FRANCE ; 2 Faculty of Pharmacy / University of Montreal, MONTREAL, CANADA ; 3 Faculty of medicine / University Laval, QUEBEC, CANADA ; 4 Research Center Azrieli / CHU Sainte Justine, MONTREAL, CANADA ; 5 Faculty of Dentistry / University of Montreal, MONTREAL, CANADA

Osteoarthritis (OA) is a degenerative disease affecting millions worldwide, marked by the progressive deterioration of joint cartilage. OA impacts both humans and horses, sharing similarities in cartilage structure and disease mechanisms. During movement, cartilage withstands biomechanical forces such as compression and shear. Overload, trauma and ageing contribute to cartilage degradation. OA leads to severe pain, mobility loss, and major economic burdens for humans and the equine industry. Currently, no curative treatment exists. Analgesics and anti-inflammatories only alleviate symptoms without halting disease progression. Emerging strategies, such as intra-articular injection of biopolymers functionalized with bioactive peptides, are under investigation to prevent or even reverse OA-related damage. This type of carrier enhances bioactive molecule retention and provides lubrication, potentially reducing cartilage degradation, inflammation markers, and joint shear stress. In line with the 3R principles, new OA models, such as cartilage organoids derived from mesenchymal stem cells, have been developed for therapeutic studies. In this context, we investigated the effect of a nanoscale platform (NGBB) on compressed and uncompressed organoids to mimic the overload conditions. NGBB consists of nanogels (NG) functionalized with endothelin-1 and bradykinin receptor antagonists coupled with a Bottle Brush (BB) biopolymer. Our findings demonstrate that NGBB is biocompatible, with no sign of toxicity. Under both static and dynamic conditions, NGBB treatment enhanced collagen accumulation, including type IIB collagen. Moreover, in our models, NGBB effectively mitigated cartilage degradation induced by mechanical compression, as evidenced by reduced markers of hyaline cartilage breakdown. These results position NGBB as a promising OA treatment, warranting further investigation in horse models.

The European project « CapreCon » is co-funded by the European Union and the ANR within the framework of the ERANET COFUND scheme EuroNanomed III of the research and development programme H2020. K.C. is a recipient of a PhD fellowship ; « CaPRECell » fro

Keywords: Osteoarthritis , Nanogels-Bottle Brush, Organoid, CSM

Caractérisation des bioaérosols en milieu équin et évaluation de leurs impacts sanitaires

Orlandi L1, Garon D1, Gery A1, Sevin C2, Seguin V1, Hanoux V1, Heutte N3, Briot L4, Olivier A5, Petry S2 and Delalande C1

1 Normandie Université, Unicaen, Unité ABTE, ToxEMAC, CAEN, FRANCE ; 2 Laboratoire de santé animale, Unité Physiopathologie et épidémiologie des maladies équines (PhEED), GOUSTRANVILLE, FRANCE ; 3 Normandie Université, Unirouen, Unité CETAPS, ROUEN, FRANCE ; 4 Institut français du cheval et de l'équitation (IFCE), Plateau technique du Pin, LE PIN AU HARAS, FRANCE ; 5 Institut français du cheval et de l'équitation (IFCE), Plateau technique de Saumur, SAUMUR, FRANCE

En France et particulièrement en Normandie, la filière équine a une place centrale avec plus de 117 000 équidés recensés en 2024. Gravitent autour d'eux, plus de 40 000 licenciés et 18 000 salariés. Les chevaux sont majoritairement hébergés en box dans des écuries (environnement mi-clos). Les bioaérosols sont un ensemble de particules aéroportées omniprésentes dans l'environnement. Ils contiennent notamment des microorganismes (moisissures et bactéries) ainsi que des molécules produites par certains d'entre eux, telles que les mycotoxines issues de certaines moisissures et à l'origine d'effets cancérogènes, perturbateurs endocriniens et/ou cytotoxiques pulmonaires. Les travailleurs de ce secteur et les chevaux y sont exposés de façon quotidienne alors que la qualité de l'air dans cet environnement joue un rôle important dans le développement ou l'aggravation de pathologies respiratoires (asthme, aspergillose) à la fois chez l'homme et chez le cheval. En secteur équestre, peu de données sont disponibles sur la qualité microbiologique de l'air. Les études se focalisent principalement sur l'émission de particules, bien que quelques études décrivent la présence de moisissures et de bactéries dans des écuries, dont certaines sont connues comme étant pathogènes et/ou allergènes. Les objectifs du projet EQUITEXPO sont : 1) de caractériser, à partir de prélèvements d'air d'ambiance, l'exposition des travailleurs et des chevaux (espèces bactériennes et fongiques) en fonction des activités et des saisons. Une approche méthodologique couplant culture microbienne, identification moléculaire et spectrométrie de masse est utilisée. 2) d'étudier le potentiel cytotoxique respiratoire et perturbateur endocrinien sera réalisée à partir des contaminants fongiques les plus récurrents (moisissures, mycotoxines). Cette étude doit permettre de fournir à la filière des indicateurs microbiologiques et des recommandations afin d'améliorer la qualité de l'air et la santé respiratoire.

Ce projet est financé par l'Institut français du cheval et de l'équitation (IFCE), le Fonds Eperon et la MSA.

Keywords: Bioaérosols , Santé, Moisissures, Bactéries

Seven-Transmembrane Receptors: Promising Therapeutic Targets for Radioligand Therapy in Ovarian Cancer

De Luca-Henny K1, Petigny C1,2 and Besserer-Offroy E1,2,3

1 Université de Caen, Caen, France ; 2 Centre François Baclesse, Caen, France ; 3 Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada

Introduction: Ovarian cancer (OvCa) is a leading cause of mortality among women, with a 5-years survival rate below 30%, largely due to frequent chemo-resistant resurgences. Consequently, there is a critical need for the development of more specific therapies. Recently, Theranostics, an approach that relies on the use of radioligands for imaging and therapy, has gained tremendous interest. The use of PET-imaging isotope allow to establish the presence of a target receptor. Then, using the same molecule labeled with an isotope for therapy, it is possible to directly deliver radiations to the tumor. Such an approach requires a highly specific target, with both a high expression level in OvCa cells and extremely low expression in healthy tissues. **Methods:** Transcriptomic data from The Cancer Genome Atlas Program (TCGA) and Genomic Tissue Expression Project (GTEx) were analyzed to compare the expression levels of seven transmembrane receptors (7TMs) belonging to class A G-protein coupled receptors between healthy tissues and OvCa tumors. We developed a scoring method for target identification based on expression ratio and comparison to clinically validated TRT targets. Identified targets' expression level was then assessed in a panel of 6 OvCa cell lines using qPCR. To ensure receptor presence and activity at the cells' surface, stimulation tests with endogenous ligands and specific antagonists were conducted. **Results:** 17 Class A GPCRs with high tumor expression vs healthy tissues were identified. Among them, the Oxytocin Receptor (OXTR) showed high tumor expression and low expression in healthy tissues, excepting breast. OXTR was found to be expressed and functional in some of the cell lines tested. **Conclusion:** OXTR is a promising target for the development of new theranostic probes in OvCa.

Keywords: Theranostics, Ovarian Cancer, GPCR, Radioligand

CXCR4/APJ Heterodimer: Towards the Identification of a New Therapeutic Target in Ovarian Cancer

Aleixandre F1, Pétigny C1,4, Sarret P2,3 and Besserer-Offroy E1,2,4

1 Université de Caen Normandie, INSERM U1086 – Anticipe, CAEN, France ; 2 Département de pharmacologie-physiologie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada ; 3 Institut de pharmacologie de Sherbrooke, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada ; 4 Centre François-Baclesse, UNICANCER, CAEN, France

G protein-coupled receptors are transmembrane receptors involved in several pathophysiological processes including many cancers. Among them, CXCR4 and APJ are promising targets due to their overexpression in several cancers including ovarian cancer. These receptors are known to be involved in tumor progression and dissemination. GPCRs can form heteromeric complexes with other receptors that may alter G-protein coupling or potentially rewire downstream signaling pathways. In cancer, these changes may modulate key processes such as proliferation, migration, and resistance to therapy. CXCR4 has been extensively studied in ovarian cancer. However, chronic inhibition of CXCR4 lead to severe adverse effects such as cardiotoxicity. Thus, targeting a second receptor, that interact and could potentially change CXCR4's signaling, might provide a new therapeutic avenue to indirectly target this receptor. APJ arose as a promising target, as it is overexpressed in cancers in which CXCR4 is also overexpressed, like ovarian cancers or gliomas. Therefore, this project aims to investigate the CXCR4/APJ heterodimer and to decipher its unique intracellular signaling in response to APJ and CXCR4 ligands. We first characterized the expression and functionality of CXCR4 and APJ in ovarian cancer cell lines. Preliminary studies using BRET biosensors revealed an interaction between these two receptors. Furthermore, we showed that the CXCR4/APJ heterodimer enhances β -arrestin 2 recruitment in response to APJ agonists. To further investigate the functional consequences of this interaction, we will assess downstream signaling using pathway-specific biosensors, as well as evaluate cellular responses through migration assays, dynamic mass redistribution, and flow cytometry. Our initial results demonstrate that CXCR4 and APJ are able to form a heterodimer, providing a strong foundation for further exploration of their role in ovarian cancer progression and might open new therapeutic perspectives.

Keywords: GPCR, APJ, CXCR4, Heterodimerization

Effects of web-based adapted physical activity on hippocampal plasticity, cardiorespiratory fitness, symptoms, and cardiometabolic markers in patients with schizophrenia: a randomized, controlled study

Leroux E

PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders" UMR-S U1237, INSERM, CYCERON, CHU de Caen Normandie, Normandie Univ, Université de Caen Normandie, 14000 Caen, France

Among the lifestyle interventions, the physical activity (PA) has emerged as an adjuvant non-pharmacological treatment improving mental and physical health in patients with schizophrenia (SZPs) and increasing the hippocampus (HCP) volume. Previously investigated PA programs have been face-to-face, and not necessary adapted to patients' physiological fitness. We propose an innovative 16-week adapted PA program delivered by real-time videoconferencing (e-APA), allowing SZPs to interact with a coach and to manage their physical condition. The primary goal was to demonstrate a greater increase of total HCP volumes in SZPs receiving e-APA compared to that observed in a controlled group. The secondary objectives were to demonstrate the greater effects of e-APA compared to a controlled group on HCP subfields, cardiorespiratory fitness, clinical symptoms, cognitive functions, and lipidic profile. Thirty-five SZPs were randomized to either e-APA or a controlled group receiving a health education program under the same conditions (e-HE). Variables were assessed at pre- and post-intervention time-points. The dropout rate was 11.4%. Compared to the e-HE group, the e-APA group did not have any effect on the HCP total volumes but increased the left subiculum volume. Also, the e-APA group significantly increased cardiorespiratory fitness (VO₂max), improved lipidic profile and negative symptoms but not cognitive functions. This study demonstrated the high feasibility and multiple benefits of a remote e-APA program for SZPs. e-APA may increase brain plasticity and improve health outcomes in SZPs, supporting that PA should be an add-on therapeutic intervention. ClinicalTrial.gov on 25 august 2017 (NCT03261817).

This work was supported by the Normandy Country Council, European Union, in the framework of the ERDF-ESF operational program 2014–2020 (15P04195) and the Pierre Deniker Foundation

Keywords: Physical activity, Cardiorespiratory fitness, Hippocampus, Schizophrenia

Antidepressant exposure during the first trimester of pregnancy and the risk of fetal mortality: a meta-analysis of harms in population-based studies

Desaunay P1, Eslier B2, Blouet C1, Dreyfus M3, Alexandre J4 and Guénolé F1

1 Centre Hospitalier Universitaire de Caen Normandie, service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Caen, France ; 2 Polyclinique du Parc, service de gynécologie et d'obstétrique, Caen, France ; 3 Centre Hospitalier Universitaire de Caen Normandie, service de gynécologie-obstétrique et de médecine de la reproduction, Caen, France ; 4 Centre Hospitalier Universitaire de Caen Normandie, service de pharmacologie, Caen, France

INTRODUCTION. Emerging evidence suggests an association between antidepressant (AD) exposure during pregnancy and an increased risk of fetal mortality (i.e., fetal death and stillbirth). Given that AD use is most prevalent during the first trimester, this meta-analysis aimed to quantify the risk of fetal mortality associated with first-trimester AD exposure. **METHOD.** This protocol was prospectively registered (PROSPERO: CRD42023466668) and followed the PRISMA guidelines adapted for harms. A systematic literature search was conducted across PubMed, ClinicalTrials, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials. The certainty of evidence was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) approach. **RESULTS.** This meta-analysis included nine population-based cohort studies encompassing over 8 million pregnancies. First-trimester exposure to any AD was associated with a significantly increased risk of stillbirth (Peto OR = 1.52 [1.28 – 1.82], $p < .01$, $I^2 = 52\%$), with a moderate certainty of evidence. Sensitivity analyses supported the robustness of this finding. Subgroup analyses showed significant associations for both selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) (Peto OR = 1.41 [1.04 – 1.89], $p < .05$, $I^2 = 47\%$, six studies) and non-SSRIs (Peto OR = 4.93 [1.08 – 22.42], $p < .05$, $I^2 = 79\%$, three studies). **DISCUSSION.** This meta-analysis highlights potential risks for stillbirth associated with AD use during the first trimester of pregnancy, particularly with non-SSRIs. Psychopathological processes, common to AD exposure and fetal mortality, may include teratogenicity, inflammation, and hypertensive disorders (especially for non-SSRIs). Uncontrolled selection bias was a main limit. **CONCLUSION.** While causality remains uncertain, these findings underscore the importance of personalized treatment counseling for women planning pregnancy and the need for further research on the safety profiles of specific ADs during pregnancy.

Acknowledgements to the pharmacology department of Caen University Hospital, for methodological support

Keywords: Antidepressive Agents, Fetal Death, Meta-analysis, Pregnancy Trimester, First

De la perception à la mémoire: impact d'une perception visuelle atypique sur l'encodage en mémoire épisodique dans le Trouble du Spectre de l'Autisme

Baugé E1, Doidy F1, Guénolé F1,2, Guillery B1 and Lebreton K1

1 Université de Caen Normandie, Inserm, EPHE-PSL, PSL University, CHU de Caen, GIP Cyceron, U1077, NIMH, Caen, France ; 2 Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, CHU de Caen, Caen, France

Les individus avec un trouble du spectre de l'autisme (TSA) présentent des particularités cognitives parmi lesquelles des difficultés de mémoire épisodique. Or, la formation ou l'encodage de souvenirs épisodiques s'appuie sur différentes compétences cognitives dont la perception. Ainsi, les difficultés épisodiques observées dans les TSA pourraient être induites par la présence d'une perception visuelle atypique, sous-tendue par un défaut de flexibilité attentionnelle qui favoriserait un traitement local et à bas-niveau des informations visuelles, au détriment d'un traitement global. Nous avons testé cette hypothèse auprès de 37 participants TSA sans déficit intellectuel et 54 participants à développement typique (DT) appariés en âge, QI et genre. La tâche de mémoire comportait une phase d'encodage incident de 10 scènes visuelles naturelles suivie d'une phase de reconnaissance (Oui/Non) de ces scènes cibles mélangées à 20 scènes distractrices, dont la moitié contenait des éléments communs aux scènes cibles. Cette tâche a été couplée à des mesures d'Eye-Tracking (ET), permettant d'analyser les liens entre la discrimination des scènes cibles et distractrices (indice A') et les stratégies d'exploration visuelle utilisées lors de l'encodage. Aucune différence de discrimination n'a été observée entre les deux groupes. En revanche, les comparaisons inter-groupes des mesures ET mettent en évidence dans le groupe TSA : 1) un nombre de fixations réduit, 2) une surface visualisée plus restreinte et 3) des parcours visuels (score ScanPath) plus hétérogènes. De plus, le score ScanPath est corrélé négativement à l'indice A' et à l'indice de Raisonnement Perceptif évalué à l'échelle de Wechsler. Ces données suggèrent qu'un parcours visuel hétérogène diminue les capacités de mémorisation mais que cette hétérogénéité pourrait être compensée chez les participants avec TSA qui possèdent les meilleures compétences perceptives, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives de soutien cognitif.

Les auteurs remercient Camille Rebillard et Jeanne Spiess, ainsi que les participants à cette étude

Keywords: Trouble du Spectre de l'Autisme, Eye-Tracking, Perception visuelle, Mémoire épisodique

Motivation for exercise: a major benefit of adapted physical activity intervention during alcohol withdrawal

Barraud A1, Pitel AL1,3 and Cabé N1,2

1 Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", Cyceron, Caen, France ; 2 Service d'Addictologie, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Caen, France ; 3 Institut Universitaire de France (IUF), France

BACKGROUND: In alcohol use disorder (AUD), sedentary lifestyle is associated with more severe clinical, physical and mental symptoms. Physical activity (PA) promotes healthy lifestyle of patients and is a promising adjunctive treatment for addiction. However, it is difficult for patients to resume and continue PA. Supervised alcohol withdrawal (AW) seems to be a key stage during which behavior changes like PA could be initiated, especially in a hospital setting and with adapted physical activity (APA). APA intervention from the start of AW has never been tested. Our objective was to evaluate the impact of APA intervention in patients hospitalized for AW in comparison of free physical exercising (FPA). **METHODS:** 64 AUD inpatients were sequentially distributed in 2 groups matched in age and gender. They received 3-weeks interventions: 40 in APA group (intervention supervised by APA teachers) and 24 in FPA group (i.e. free access to a gym). Physical fitness, mood, self-esteem, alcohol craving and motivation for sport were assessed before and after interventions. Interaction effect of group and evaluation time were analyzed using GLMM models and planned comparisons. **RESULTS:** We found a significant effect of time for all measures but an interaction effect only for the motivation scores. This interaction effect was significant for the extrinsic and intrinsic motivation scores (higher at the end of intervention for APA in comparison of FPA group) but not for the amotivation score (significant decrease in APA only). **DISCUSSION:** Improvement of health outcomes during AW hospitalization is observed in both groups and cannot thus be attributed to one of these PA interventions. However, APA intervention seems to have a specific impact on motivation to exercise. The most internalized motivational regulations decreased in the FPA condition while they seem to increase during APA, suggesting that APA intervention may be crucial in fostering motivation for exercise.

I acknowledge the co-authors of this work, the Neuropresage team, staff from addictology department of the university hospital of Caen, APA teachers and all trial participants for their contribution

Keywords: Alcohol Use Disorder, Adapted Physical Activity, Motivation, Alcohol withdrawal

Comparative study of a-gO vs. VICON motion capture tools in nonlinear analyses of motor variability

Perthuy B1,2, Vinzant H2, Lefevre N3, Dalibot A2 and Decker L1,3

1 Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, COMETE, Caen, France ; 2 a-gO SAS, Caen, France ; 3 Normandie Univ, UNICAEN, CIREVE, Caen, France

Introduction. Motor variability, assessed via non-linear measures, reflects natural fluctuations in gait and offers key insights into motor control and adaptability. However, its clinical use is limited by reliance on complex, costly, and non-portable systems like VICON, which remain out of reach for most healthcare professionals. To overcome this, we evaluated the validity of the a-gO system, a lightweight, markerless, computer vision-based alternative, by comparing its measurements to those of VICON. **Materials & methods.** Five participants (out of 20 planned; 23.83 ± 2.22 years) performed two 5-minute treadmill walking sessions at preferred speed. Motion was recorded simultaneously using the a-gO system (3 iPhones) and VICON (13 infrared cameras). Motor variability was analyzed through Goal-Equivalent Manifold (GEM) decomposition, isolating "good" (δT) and "bad" (δP) variability. Detrended Fluctuation Analysis (DFA) was then applied to extract the α exponents ($\alpha\delta T$ and $\alpha\delta P$), capturing the temporal dynamics of variability regulation. Agreement between systems was assessed using intraclass correlation coefficients (ICC3,1) with 95% confidence intervals, and Bland-Altman bias analysis. **Results.** Preliminary results show excellent agreement between a-gO and VICON for non-linear variability metrics. In session 2, ICCs reached 0.94 for $\alpha\delta T$ and 1.00 for $\alpha\delta P$, with negligible bias, indicating high consistency and accuracy. Session 1 showed moderate-to-good agreement (ICC = 0.64–0.73), possibly due to initial calibration or adaptation to the task. **Conclusion.** These early findings suggest that the a-gO system can reliably measure non-linear gait variability, with results closely aligned with the gold standard. Its portability, affordability, and ease of use make it a promising solution for extending the use of motor variability analysis beyond research, into real-world clinical practice and rehabilitation.

Acknowledgments. This work was funded by the ANRT through a CIFRE doctoral fellowship and the partnership between the a-gO company and the COMETE laboratory (CIFRE N°2023/1664).

Keywords: Motor variability, Non-linear analysis, Motion capture, Computer vision

Dietary prevention of undernutrition reduces intestinal inflammation in a DSS-induced model of colitis and is associated with anti-inflammatory metabolites-producing bacteria

Leboutte M1, Rebollo E1, Pangault C1, Ribet D1, Guérin C1, Bôle-Feysot C1, Monnoye M2, Gérard P2, Savoye G1,3 and Marion-Letellier R1

1 Univ Rouen Normandie, INSERM, Normandie Univ, ADEN UMR1073, Nutrition, Inflammation and microbiota-gut-brain axis, Rouen, France ; 2 INRAE, AgroParisTech, Micalis Institute, Université Paris-Saclay, Jouy-en-Josas, France ; 3 Univ Rouen Normandie, INSERM, Normandie Univ, ADEN UMR1073, Nutrition, Inflammation and microbiota-gut-brain axis, CHU Rouen, Department of Gastroenterology, Rouen, France

Background: Patients with inflammatory bowel diseases (IBD) have a high-risk for undernutrition. Undernutrition is associated with higher complications such as an increased mortality rate, a higher disease activity and an impaired quality of life in IBD patients. The aim of the present study was to assess whether dietary prevention of undernutrition may alleviate intestinal inflammation in mice with colitis. **Methods:** Mice were fed with an enriched diet (ED; 4.7 kcal/g, 38% kcal from milk fat, 29% kcal from sucrose) or a standard diet (SD; 3.9 kcal/g, 8% kcal from milk fat) for 31 days. Colitis was chemically induced by 1% dextran sulfate sodium (DSS) in male C57BL/6 mice for 7 days. Colitis severity was assessed by monitoring inflammation-related biomarkers, as colon weight/length ratio and fecal calprotectin. Gut microbiota composition was determined by 16S rRNA gene sequencing on DNA extracted from cecal contents. Body weight and body composition were recorded. **Results:** In SD-fed mice, DSS induced body weight loss ($p<0.01$) associated to a decrease of fat and lean mass ($p<0.01$). In mice with DSS-induced colitis, ED for 3 weeks prevented body weight loss ($p<0.001$) and undernutrition, associated with an improvement of fecal calprotectin ($r=-0.7679$, $p<0.01$) and colon weight/length ratio ($r=-0.5414$, $p<0.05$). ED prevents the DSS-induced intestinal dysbiosis. Compared to SD, ED significantly increased relative abundance of 8 bacterial species, such as *Eisenbergiella tayi* ($\log_2FC=3.8474$, $p_{adj}<0.01$), *Pseudoflavonifractor capillosus* ($\log_2FC=2.930218$, $p_{adj}<0.05$) and *Lactococcus lactis* ($\log_2FC=1.6034$, $p_{adj}<0.05$), which are involved in short chain fatty acid production, including butyrate and acetate. **Conclusion:** Prevention of undernutrition by ED reduces DSS-induced colitis severity and is associated with higher anti-inflammatory metabolites-producing bacteria. Further studies are now required to understand the underlying mechanisms involved in these ED-induced effects.

This work was supported by AFA Crohn RCH France, Mathilde Leboutte by Région Normandie and Fondation Charles Nicolle and Élise Rebollo by a PhD grant from Fondation de la Recherche Médicale

Keywords: Undernutrition, Gut microbiota, Enriched Diet, Colitis

Long Term Direct Visualization of the Photothrombotic Cortical Infarction Through the Intact Skull of Anesthetized Mice

Leclerc J, Briar T, Mortier C, Derouck C, Duclos C, Vérin E, Marie JP and Chuquet J

Univ Rouen Normandie, Normandie Univ, GRHVN UR 3830, ROUEN, France

Background. To assess post-stroke functional recovery and develop new treatments, numerous preclinical models have been developed, including the photothrombotic stroke model. This reproducible and simple method induces a targeted ischemic lesion in a chosen cortical area following intravenous rose bengal injection and controlled illumination with a 532 nm laser. However, identifying the infarct's location and extent in vivo requires sophisticated, time-consuming, and/or expensive tools such as MRI or advanced optical imaging techniques. Thus, we introduce here a simple and low-tech method . **New Method.** Our direct method takes advantage of the long-lasting fluorescence of rose bengal remaining in the damaged cortex and detectable through the intact skull using the same 532nm laser. **Result.** At the lesion site, an emission spot glowed through the skull for several weeks after stroke induction. Ex vivo immunohistochemical analysis showed that rose bengal fluorescence remains confined to the lesion, precisely delineating the infarct's boundaries. **Comparison with existing methods.** This technique simplifies lesion localization and guides subsequent in vivo investigations, such as probe implantation, optogenetic fiber placement, or targeted tissue sampling in the perilesional cortex, where neuroplasticity and repair processes occur.

This work was funded by "Fondation pour la Recherche sur les AVC" and "La Fondation des Gueules Cassées"

Keywords: stroke, methodology, photothrombotic, rose bengal

Characterization of intra-adrenal mast cells in aldosterone-producing adenomas

D'agostino M1, Thomas M1, Meatchi T2, Sabourin JC3, Defortescu G4, Amar L5, Duparc C1, Louiset E1 and Lefebvre H6

1 Université de Rouen Normandie, INSERM, NORDIC UMR 1239, Rouen, France ; 2 Department of Pathology, European Hospital Georges Pompidou, Paris, France ; 3 Department of Pathology, Rouen University Hospital, Rouen, France ; 4 Department of Urology, Rouen University Hospital, Rouen, France ; 5 Department of Arterial Hypertension, European Hospital Georges Pompidou, Paris, France ; 6 Université de Rouen Normandie, INSERM, NORDIC UMR 1239, CHU Rouen, Department of Endocrinology, Rouen, France

In the human adrenal gland, serotonin (5-HT) released by intra-adrenal mast cells stimulates aldosterone production through a paracrine mechanism involving 5-HT type 4 receptors (5-HT_{4R}). In aldosterone-producing adenomas (APA), aldosterone production is independent of its main regulator, the renin-angiotensin system, suggesting that mineralocorticoid synthesis is controlled by other factors. In particular, the observation that the density of mast cells and 5-HT_{4R} expression levels are increased in APAs suggests a role for the mast cell/5-HT pathway in the pathophysiology of primary aldosteronism. The aim of this study is to investigate the expression of mast cell genes in normal adrenal glands (NA) and APAs and examine the distribution and density of mast cells in normal and pathological tissues. Firstly, immunostaining of aldosterone synthase allowed identification of the two recognized subcategories of APAs, that is the classical APA group, composed of adenomas positive for aldosterone synthase, and the non-classical (NC) APA group, negative for aldosterone synthase (encoded by the CYP11B2 gene). RT-qPCR showed that expression of CYP11B2 is higher in classical APAs than in NA and NC APAs but NA and NC APAs have similar CYP11B2 expression. There was no significant difference in the expression of C-KIT (encoding the receptor of the stem cell factor necessary for mast cell proliferation and survival) between the groups. CPA3, the gene encoding carboxypeptidase A3 in mast cells, is overexpressed in classical APAs compared to NA or NC APAs, and NA express significantly higher levels of CPA3 mRNA than NC APAs. Intra-adrenal mast cells do not express CMA1, which encodes chymase. In NA, mast cells are mainly found under the capsule, whereas in APAs, mast cells often infiltrate adenoma tissues. Globally, this study allowed characterization of intra-adrenal mast cells and suggests a functional link between these cells and aldosterone hypersecretion.

Keywords: adrenal glands, aldosterone, mast cells, primary aldosteronism

Validation de la détection et la quantification des virus respiratoires dans les sécrétions des voies aériennes supérieures obtenue par désobstruction rhinopharyngée

Dubus C1, Petat H3, Tombette F4, Goudin C4, Alessandri-Gradt E2, Marguet C3, Plantier J-C5 and Moisan A2,5

1 Univ Rouen Normandie, Université de Caen Normandie, INSERM, Normandie Univ, DYNAMICURE UMR 1311, F 76000 Rouen, France, Rouen, France ; 2 Univ Rouen Normandie, Université de Caen Normandie, INSERM, Normandie Univ, DYNAMICURE UMR 1311, CHU Rouen, Service de virologie, F-76000 Rouen, France, Rouen, France ; 3 Univ Rouen Normandie, Université de Caen Normandie, INSERM, Normandie Univ, DYNAMICURE UMR 1311, CHU Rouen, Service de pédiatrie, F-76000 Rouen, France, Rouen, France ; 4 Univ Rouen Normandie, CHU Rouen, Département de virologie, 37 Bd Gambetta, 76000 Rouen, France, Rouen, France ; 5 Univ Rouen Normandie, Université de Caen Normandie, INSERM, Normandie Univ, DYNAMICURE UMR 1311, CHU Rouen, Service de microbiologie génomique, F-76000 Rouen, France, Rouen, France

La désobstruction rhinopharyngée (DRP) est recommandée 6 à 8 fois par jour par la HAS dans la prise en charge de la bronchiolite aiguë du nourrisson. L'analyse virale sur la DRP permettrait le suivi séquentiel de la dynamique des populations virales en soins courants. En effet, l'écouvillon nasopharyngé (ENP) est la matrice de référence pour le diagnostic viral mais sa répétition quotidienne est difficile. L'objectif de cette étude était donc de valider la DRP pour la détection et la quantification de virus respiratoires. Les sécrétions nasales ont été recueillies successivement par un ENP et une DRP chez 6 patients ayant une bronchiolite aiguë. Le produit de DRP a été recueilli dans un flacon stérile, centrifugé 5 mn à 800 tours, puis suspendu dans 3 mL de PBS (volume du milieu de transport virologique de l'ENP). Une PCR multiplexe ciblant 18 virus (ePlexRP2, Roche Diagnostics) a été réalisée sur les deux matrices. Pour les échantillons positifs à hRV, une qRT-PCR maison a été réalisée en duplicata pour évaluer la charge virale (CV). La différence des moyennes de CV des deux matrices a été calculée pour chaque patient. Ensuite, la moyenne et la médiane des différences CVDRP-CVENP ont été analysées. Une concordance de 100% a été observée pour les résultats qualitatifs, identifiant 3 hRV, 1 Coronavirus NL63, 1 SARS-CoV-2 et une codétection hRV+SARS-CoV-2, reflétant l'épidémiologie moléculaire de la période étudiée. Pour les 4 hRV, la moyenne des CVENP était comprise entre 1,93 et 4,38 Log cp/mL et celle des CVDRP entre 0,40 et 4,38 Log cp/mL. La moyenne et la médiane des différences de CV étaient respectivement de 0,14 et -0,28 Log cp/mL (min: -2,17; max:3,29). Bien que le nombre d'échantillons soit limité, une parfaite concordance a été obtenue pour les résultats qualitatifs. Des améliorations sont en cours pour la quantification hRV, mais les DRP semblent constituer une méthode prometteuse pour les études nécessitant des prélèvements respiratoires itératifs.

Nous remercions la Dr Marie Gueudin et toute l'équipe de virologie du CHU de Rouen

Keywords: virus respiratoires, désobstruction rhino-pharyngée, PCR multiplexe, qRT-PCR

Description des variants SARS CoV-2 détectés dans les clusters de COVID-19 nosocomiaux au CHU de Rouen pendant l'hiver 2024-2025

Banto P1, Ravaoarisaina Z1, Gueudin M2, Moisan A2, Alessandri-Gradt E2, Tombette F2, Marini H3, Lefebvre M3 and Lottin M4

1 CHU Rouen, Laboratoire de Virologie, F-76000 Rouen, France ; 2 Univ Rouen Normandie, DYNAMICURE UMR 1311, CHU Rouen, Laboratoire de Virologie, F-76000 Rouen, France ; 3 CHU Rouen, Département de prévention des Infections associées aux Soins, F-76000 Rouen, France ; 4 CHU Rouen, Unité de Prévention des Risques Associés aux Soins, F-76000 Rouen, France

Introduction et objectif La détection précoce des épidémies d'infections nosocomiales virales respiratoires (INV-R) est cruciale pour prévenir leur propagation. Au CHU de Rouen, une surveillance des épidémies de SARS-CoV-2, axée sur l'identification des « clusters », a été mise en place. Un cluster est défini par au moins 3 cas probables ou confirmés d'infection en 7 jours. Ce travail a pour objectif de décrire l'épidémiologie des variants de SARS-CoV-2 présents durant l'hiver 2024-2025. **Matériel et méthodes** Des tests PCR quadriplex (SARS-CoV-2, grippe A, grippe B, VRS) réalisés sur NeumoDx (Qiagen) ou GeneXpert (Cepheid) ont été réalisés sur 59 écouvillons naso-pharyngés prélevés chez des patients symptomatiques hospitalisés. Les PCR positives ont permis de détecter et suivre l'évolution des clusters. L'identification des variants a été réalisée par séquençage complet du génome (Next Generation Sequencing, NGS, Illumina, Roche) sur 2 à 3 prélèvements par cluster. **Résultats** Les 59 isolats provenaient de 8 clusters recensés entre le 18 novembre 2024 et le 27 janvier 2025 dans les services de Gériatrie et de Soins de Suite et de Réhabilitation. À ce jour, 22 virus ont été séquencés, avec une moyenne de 3 virus par cluster. Le variant majoritaire était le 24F (n = 14 ; 63,6%), suivi de 24I (n = 6 ; 27,3%) et 24E (n = 2 ; 9,1%). Le variant 24E a été détecté dans un seul cluster qui compte 3 patients, 24I dans deux clusters (10 patients), et 24F dans cinq clusters (46 patients). **Conclusion et discussion** L'épidémie de SARS-CoV-2 a induit des INV-R cet hiver. Le variant 24F était majoritaire, présent dans plusieurs clusters. Les variants 24E et 24I restent minoritaires. Depuis septembre 2024, Santé Publique France ne publie plus d'analyse des risques liés aux variants émergents du SARS-CoV-2. Une surveillance minimale des clusters dans les établissements de santé reste essentielle pour maintenir la vigilance face à l'évolution de ce virus.

Keywords: SARS Cov-2, Variants, Epidémiologie, Infections nosocomiales

Development of tumoral and neuropathological organoids for precision medicine

Carpentier G1,2, Hilber P1,2,3, Desrues L1,2,3, Martin L1,2, Carmon A1,2, Zerguine Y1,2, Bougeard G1,2, Houdayer C1,2, Miguel L1,2, Lecourtois M1,2, Nicolas G1,2,4, Wurtz O1,2 and Castel H1,2,3

1 Inserm U1245, Cancer and Brain Genomics, Univ Rouen Normandie, Rouen, France ; 2 Institut de Recherche et d'innovation Biomédicale (IRIB), Rouen, France ; 3 Cancer and Cognition Platform, Caen, France ; 4 ASGARD platform, Rouen, France

The expertise but also the degree of complexity in the implementation of organoid models are expanding at the international level. In Rouen University, we have joined forces to develop and leverage methods and expertise in the field of collection and engineering of human inducible pluripotent stem cells (hiPSc), 3D cell cultures, cell imaging and genetics, oncology and neurodevelopmental studies. Here we have optimized methods for growing cerebroids differentiated in cortical or choroid plexus tissues, including cerebral microenvironmental cells such as human endothelial cells, microglia or meningeal cells. Moreover, to offer a support structure of organoids development within our community, we are leveraging other types of organoid tissues such as gut/intestinal and pancreatic organoids, or mesenteric neurons by testing adapted differentiation protocols, to create healthy and pathologic innervated assembloids. With these optimizations and through the integration or differentiation of human endothelial cells, nerves and/or immune cells, combining imaging expertise and electrophysiological and scRNAseq strategies, we expect to i) reach a national positioning in the genomic determinism of neurological and tumoral diseases and genome editing, ii) improve the diagnosis and therapeutic management of patients and their families, iii) propose optimized and personalized therapeutic options in the context of genetic predisposition to cancer, and iv) confidently evaluate toxicities in human tissues. In summary, organoids established from hiPSc are promising models in the field of biomedical research alternative to animal experimentation. We propose to promote this expertise within the Rouen community (IRIB), URN, Rouen Métropole, the Normandy region and the North-West inter-region with links with the biomedical and pharmaceutical industries. The ambition is to integrate the important worldwide movement on human organoids.

Supported by Rouen Métropole, Normandie Rouen Université (BQRI), Cancéropôle Nord-Ouest, ARTC, INCA HRHG and Inserm

Keywords: Cerebroids, human Induced Pluripotent Stem cells, Patient, Predisposition

Impact d'une modulation sexe-dépendante du microbiote intestinal sur le développement de l'obésité dans un modèle murin

Tiffay A1,2, Briend J1,2, Bôle-Feyssot C1,2, Guérin C1,2, Déchelotte P1,2,3, Goichon A1,2 and Coëffier1 M1,2,3

1 Univ Rouen Normandie, INSERM, ADEN UMR1073 "Nutrition, Inflammation and Microbiota-Gut-Brain Axis", Rouen, France ; 2 Univ Rouen Normandie, Institut de Recherche et d'Innovation Biomédicale (IRIB), Rouen, France ; 3 CHU Rouen, Département de Nutrition et CIC-CRB1404, Rouen, France

L'obésité constitue un enjeu majeur de santé publique en constante progression dans les pays industrialisés. Bien que l'obésité soit plus fréquente chez les femmes, les hommes développent plus de complications cardio-métaboliques, possiblement liées aux altérations du microbiote intestinal observées dans l'obésité. Notre étude visait donc à étudier le rôle du microbiote intestinal sur les effets sexe-spécifiques observés au cours de l'obésité chez la souris. Des souris C57BL/6 mâles (M) et femelles (F) (n=30/sexe), âgées de 4 semaines ont subi cinq permutations de litière, espacées de 3 à 4 jours, réalisées à partir d'un homogénat de litières provenant de souris de même sexe (MS) ou de sexe opposé (SO). Les souris ont reçu un régime standard ou riche en graisses («High fat diet», HFD, 60% kcal sous forme lipidique) pendant 8 semaines, puis la prise de poids, la composition corporelle, la glycémie et la réponse intestinale ont été évaluées. Sous HFD, le gain de poids est supérieur chez les souris mâles par rapport aux souris femelles, sans impact significatif des changements de litière. Une augmentation de la glycémie à jeun est observée dès la 4ème semaine chez les M-HFD-MS et M-HFD-SO. Au contraire chez les souris femelles, celle-ci n'apparaît qu'à la 8ème semaine et uniquement chez F-HFD-SO. Une diminution significative de la longueur du côlon est également observée uniquement chez les M-HFD-SO, alors qu'elle est absente chez les M-HFD-MS. Par ailleurs, une augmentation de la perméabilité intestinale est détectée chez les M-HFD-MS, effet partiellement restauré chez les M-HFD-SO. Ces résultats mettent en évidence une interaction complexe entre sexe, microbiote intestinal et réponse à un régime HFD, soulignant l'importance d'intégrer la variable sexe dans les approches de modulation du microbiote contre l'obésité.

Région Normandie - Métropole Rouen Normandie - Agence nationale de la recherche : AAPG2020 OBEGLU

Keywords: Obésité, Microbiote, Perméabilité , Glycémie

Prise en charge de la réhabilitation de l'asthme à l'effort: une revue systématique

Galliou G3,4, Tancray N1,2 and Guyet D1,2

1 IFRES-IFMK d'Alençon, Alençon, France ; 2 Université de Caen, Caen, France ; 3 Kiné Caen Sud / PSLA GDD, Caen, France ; 4 Université de Poitiers / CeRCA, Caen, France

L'asthme est un problème de santé mondiale. En 2024, l'asthme touchait 300 millions de personnes dans le monde, selon les estimations de GINA. Cependant, aucune étude récente ne s'est intéressée avec précision à l'asthme d'effort et à sa prévalence dans le monde. L'asthme d'effort se définit par le rétrécissement des voies respiratoires pendant ou suivant la pratique d'une activité physique entraînant des symptômes divers tels qu'une respiration sifflante, un essoufflement ou une toux. Il convient de mentionner que l'asthme induit par l'exercice implique un terrain asthmatique sous-jacent. Des recherches initiales ont mis en évidence le manque de littérature concernant l'asthme d'effort, à la différence de l'asthme. L'objectif de ce travail est de réaliser une revue systématique pour synthétiser les données existantes en lien avec cette thématique. Les critères d'éligibilité (population de patients sujets à l'asthme d'effort, intervention de physiothérapie, comparaison entre avant et après la physiothérapie) seront établis et justifiés selon les recommandations PRISMA. La recherche d'articles sera effectuée au travers de différentes bases de données. Les articles seront sélectionnés avec le logiciel Rayyan et leurs risques de biais évalués grâce à l'outil RoB2 (Risk of Bias 2). Cette sélection sera analysée qualitativement à l'aide de l'échelle Pedro. Cette étude sera finalement évaluée avec l'échelle de qualité méthodologique AMSTAR-2. L'étude étant en cours de réalisation, les résultats ne peuvent donc être énoncés à ce stade. La réalisation de cette revue systématique a pour objectif, en se basant sur des études pertinentes, de déterminer la prise en charge kinésithérapique la plus adaptée pour la réhabilitation chez les patients souffrant d'asthme à l'effort. L'asthme d'effort affecte une grande partie de la population française : cette revue systématique permettra d'améliorer la prise en soins libérale de cette pathologie.

Keywords: Asthme d'effort, Physiothérapie, Revue systématique

Autisme et localisation des tubers corticaux dans la sclérose tubéreuse de Bourneville: une méta-analyse

Goujon M1, Briant AR2, Parienti JJ2,3 and Guénolé F1,3

1 Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent du CHU Caen Normandie, Caen, France ; 2 Plateforme de méthodologie, Unité de Biostatistiques et de Recherche Clinique, Direction de la recherche et de l'innovation, CHU Caen Normandie, Caen, France ; 3 Faculté de médecine, Pôle de formation et recherche en santé, Université de Caen Normandie, Caen, France

Introduction : La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une phakomatose rare, caractérisée par la présence de tubers corticaux cérébraux. Elle est associée à un trouble du spectre de l'autisme (TSA) dans un tiers à plus de la moitié des cas. Aucune différence significative de répartition des tubers n'a été démontrée entre patients STB avec ou sans TSA, mais les études existantes sont limitées par une faible puissance statistique. Méthodes : Nous avons réalisé une méta-analyse des études observationnelles comparant la localisation des tubers corticaux, lobe par lobe, chez les patients atteints de STB avec et sans TSA. Les articles ont été recherchés sur PubMed® jusqu'au 1er janvier 2025. L'analyse statistique repose sur la différence de risque (RD), estimée par Mantel-Haenszel. Un modèle à effets aléatoires a été appliqué pour considérer l'hétérogénéité entre les études. Résultats : Parmi 123 articles identifiés, 8 études ont été incluses, totalisant 244 patients atteints de STB, dont 96 avec un TSA. Les patients avec TSA présentaient significativement plus fréquemment des tubers au niveau du lobe frontal (RD= 0,18 ; IC95% [0,04–0,31] ; p = 0,010) et du lobe temporal gauche (RD = 0,38 ; IC95% [0,18–0,58] ; p < 0,001). L'hétérogénéité entre études était modérée et non significative ($I^2 = 31\%$ et 43% , respectivement). Aucune différence significative n'a été observée pour les autres localisations corticales. Conclusion : Cette méta-analyse suggère une association spécifique entre la présence de tubers frontaux et temporaux gauches et le phénotype autistique chez les patients atteints de STB. Ces résultats soutiennent l'hypothèse d'une vulnérabilité particulière des réseaux fronto-temporaux dans l'émergence des troubles du spectre de l'autisme dans ce contexte génétique. Des études longitudinales combinant neuroimagerie et données développementales sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes en jeu.

Keywords: trouble du spectre de l'autisme, sclérose tubéreuse de Bourneville, cerveau, imagerie médicale

Altérations cognitives après administration aiguë et chronique d'ISRS chez le rat Sprague-Dawley mâle

Heraudeau M1,2, Louise T1,3, Loilier M2, Villain C1,3, Lelong-Boulouard V1,2 and Freret T1

1 Université de Normandie, UNICAEN, INSERM, CYCERON, CHU Caen, COMETE UMR 1075, Caen, France ; 2 Unité biologique de Pharmacologie et Toxicologie, Service de Pharmacologie, Centre Hospitalier Universitaire de Caen Normandie, Caen, France ; 3 Service de Gériatrie, Centre Hospitalier Universitaire de Caen Normandie, Caen, France

La confusion est un trouble neurocognitif aigu, caractérisé par une altération temporaire de l'état cognitif après l'initiation d'un traitement. Les causes iatrogènes sont fréquentes, notamment avec les antidépresseurs ISRS, utilisés en première intention pour traiter la dépression. En 2023, ils représentaient 48% des prescriptions d'antidépresseurs chez les plus de 60 ans en France. Parmi eux, la paroxétine et la sertraline étaient les plus prescrits (15,5% et 6,7% respectivement). Les effets cognitifs à long terme de ces médicaments restent peu étudiés. Cette étude compare les effets aigus et répétés de paroxétine et de sertraline sur des signes de confusion et les processus cognitifs chez le rat. Trois groupes de 8 rats mâles Sprague-Dawley (6 semaines) ont reçu une administration orale quotidienne de sertraline (16,75mg/kg), de paroxétine (10mg/kg) ou de solution saline pendant 6 semaines. Les effets aigus ont été évalués par actimétrie sur 24 heures après la première dose et après une semaine. Les effets chroniques ont été examinés via des tests comportementaux matinaux après administration vespérale. La mémoire spatiale et épisodique ont été testées via la piscine de Morris (semaines 1, 2 et 6) et la reconnaissance d'objets (semaine 4). L'actimétrie a montré qu'une dose aiguë de sertraline augmentait l'activité verticale (redressements), tandis que la paroxétine tendait à la diminuer. Après une semaine, la sertraline diminuait les déplacements en va-et-vient, tandis que la paroxétine les augmentait. Après traitement chronique, aucune différence significative en apprentissage et mémoire n'a été observée. Ces perturbations locomotrices pourraient refléter des troubles cognitifs transitoires, comparables à la confusion chez l'homme en début de traitement. Toutefois, aucun effet cognitif à long terme n'a été mis en évidence. Ces résultats soulignent la nécessité d'une vigilance particulière à l'instauration des ISRS.

Keywords: Cognition, Confusion, Sertraline, Paroxétine

Quelles sont les preuves probantes de la rééducation vestibulaire en kinésithérapie chez les patients atteints de troubles bilatéraux ?

Huonnic O1,2, Guyet D1,2, Quarck G1,3 and Denise P1,3

1 Université de Caen Normandie, Caen, France ; 2 IFRES de Normandie, Alençon, France ; 3 Comete UMR 1075 Unicaen / INSERM, Caen, France

INTRODUCTION : On estime que 28/100 000 personnes des atteintes vestibulaires sont des atteintes bilatérales. Les patients présentent de nombreux symptômes et signes cliniques tels que des troubles de l'équilibre avec une perturbation de la marche, un mauvais contrôle postural, des oscillopsies. La kinésithérapie est régulièrement prescrite dans cette affection et différentes techniques sont utilisables. L'objectif de cette étude est de regrouper les différentes techniques de rééducation probantes pour traiter les patients ayant une atteinte bilatérale. **MÉTHODE :** Cette revue systématique a été réalisée conformément aux guidelines PRISMA. Deux bases de données ont été utilisées : Pubmed et Web of sciences. Les références devaient répondre aux critères d'inclusions suivants : les personnes atteintes de vestibulopathie bilatérale recevant une intervention kinésithérapique et comparer avec un groupe contrôle. 17 écrits ont été sélectionnés. **RÉSULTATS :** Les échelles PEDro et Rob2 ont permis d'évaluer leur qualité méthodologique. Plusieurs articles évoquent la même technique de rééducation. Les résultats intermédiaires de cette recherche tendent à indiquer que certaines techniques de rééducation vestibulaire aident à l'amélioration de l'équilibre, de la marche, du contrôle postural, et de la coordination de la tête permettant de réduire les oscillopsies, les troubles associés à l'équilibre et à la marche. Les résultats définitifs sont encore en cours d'analyse. **CONCLUSION :** Les résultats de cette revue vont permettre aux professionnels d'éclairer leur décision thérapeutique. **MOTS CLÉS :** Hypofonction vestibulaire bilatérale ; Réadaptation ; Efficacité

Keywords: Hypofonction vestibulaire bilatérale, Réadaptation , Efficacité

Analyse préliminaire de l'intervention en yoga pour les patients atteints de trouble de stress post-traumatique au centre régional de psychotraumatisme de normandie

Toutain M1,2, Haelewyn A3, Brodin L2, Charretier L2, Rascol T2,4, Chauvel H2 and Bui E2,3

1 UNICAEN, INSERM, COMETE (UMR-S 1075), GIP CYCERON, CAEN, FRANCE ; 2 Psychotraumatisme Regional Center of Normandy, UNIVERSITY HOSPITAL of Caen Normandie, CAEN, FRANCE ; 3 UNICAEN, INSERM, PhIND (UMR-S 1237), GIP CYCERON, CAEN, FRANCE ; 4 UNICAEN, INSERM, NIMH (UMR-S 1077), PSL, EPHE, GIP CYCERON, CAEN, FRANCE

Les données récentes retrouvent que la pratique du yoga pourrait améliorer les symptômes du trouble de stress post-traumatique (TSPT), et de dépression (1). La conscience intéroceptive (CI) permet aux individus d'être conscients de leur état interne et d'adapter leur comportement (2). Deux études ont observé un impact positif de la pratique du yoga sur la CI dans le TSPT (1,2). Le TSPT étant associé à de nombreux troubles somatiques et somatoformes (2,3), le yoga peut être une intervention complémentaire des thérapies de première ligne. Or, à ce jour, peu de données sont disponibles sur la faisabilité de séances de yoga en parallèle de thérapies centrées sur le psychotrauma. Nous avons proposé un programme de huit séances d'une heure de yoga aux patients présentant un TSPT, en liste d'attente ou suivis pour une thérapie d'exposition prolongée (EP) au Centre Régional de Psychotraumatisme de Normandie. La satisfaction du yoga (CSP-8 et commentaires), les symptômes du TSPT (PCL-5), la dépression (QIDS-16), la CI (MAIA) et la qualité du sommeil (PSQI) ont été évalués avant et après le yoga. L'analyse préliminaire (n=6) révèle un taux de satisfaction élevé de 30/32 (± 3). Les tests de Student pour échantillon apparié montrent une amélioration significative ($p < .05$) de tous les scores moyens avec d'importantes tailles d'effet (min $d = 1,097$; max $d = 1,47$). Les commentaires qualitatifs ont décrit une expérience positive et aucun effet indésirable. Ce travail confirme la littérature actuelle (1) et suggère que le yoga est faisable en soin courant et pourrait améliorer les effets de l'EP. Les améliorations significatives de la CI permettent aux participants de se reconnecter avec leur corps et leurs émotions, de faire confiance à leurs sensations intéroceptives et d'améliorer leur auto-régulation au quotidien. Des études futures examinant l'effet spécifique du yoga, les symptômes somatiques chez les patients avec TSPT, ainsi que son effet potentialisateur de l'EP sont nécessaires.

Keywords: Yoga, PTSD, Interoception, Exercise therapy

Effect of electric vestibular stimulation on postural balance: A systematic review and meta-analysis

Kola A, Gokce E, Navarro Morales C, Robcis S, Kuldavletova O, Quarck G, Denise P and Langeard A

Université de Caen Normandie, CAEN, FRANCE

Introduction. Electric vestibular stimulation (EVS) is widely used to assess vestibular function, particularly for evaluating balance and locomotion. This technique can lead to improvements in balance through stochastic resonance, but it can also cause balance disturbances through vestibular electrical perturbation. However, despite its widespread use, the standardization of electric vestibular stimulation protocols remains insufficient, making it difficult to compare results across studies and provide guidelines related to an efficient stimulation procedure to improve balance. To identify standardized evaluation protocols of EVS that are effective in enhancing balance, we conducted a systematic review of the existing literature. **Methods.** We searched PubMed, EMBASE, SPORTDiscus, PsycINFO, Web of Science (excluding MEDLINE), Wiley, ClinicalTrials.gov, and CENTRAL databases, selecting articles published in English, French, Spanish, Russian, or Turkish. We included all types of electric vestibular stimulation (sinusoidal, noisy, etc.) and populations. A total of 3131 articles were screened up to April 24, 2024, and 18 articles were selected for analysis. Data from these studies were extracted, and the risk of bias for each article was assessed. Statistical analysis will be performed using standardized mean differences, and differences between protocols will be tested when possible. **Results.** PRISMA flow diagram, risk of bias according to Rob2, and preliminary results from the 18 articles selected will be presented. **Discussion.** Our goal is to evaluate the effects of electric vestibular stimulation on postural balance, with a particular focus on the methods used. We aim to identify standardized evaluation protocols that could improve the effectiveness of EVS in enhancing postural balance and locomotion in the future.

Keywords: electric vestibular stimulation, postural balance

Cigarette smoking and DNA damage in human PBMC measured using the alkaline comet assay

Germot A

Université de Caen, Caen, France

Introduction Farming exposures have been associated with an increased risk of many diseases notably cancers. However farming exposures are often reduced to pesticides application only which is restrictive and unprecise to describe the whole exposome, farming comprising a wide range of activities, tasks and therefore exposures. Numerous epidemiological studies assess the association between occupational farming exposures and increased cancer risks, but the underlying biological mechanisms of the association remain insufficiently characterized in the literature. Molecular epidemiology can help aim towards a causality relationship. Genotoxicity is one of the hallmarks of cancer development. Evaluation of DNA damages levels related to differential farming tasks and activities can be a way to understand the biological relationship between farming exposures and cancers. **Materials** Blood samples from EPIBIO agricultural cohort (771 farmers and spouses, two time points in 1997 and 2007). Socio-demographic information, habits, agricultural activities and environmental exposures were collected by face-to face questionnaires Comet assay was applied on lymphocytes. This genotoxicity test consists of an alkaline electrophoresis for simple and double strand breaks detection as well as alkali-labile sites. **Statistics:** Univariate linear and logistic regression, multivariate analysis **Results** With very little literature evaluating genotoxic damages linked with agricultural activities, this study tends to be a exploratory study. We expect to find specific livestock, crop, or other agricultural activities to increase the levels of DNA damages detected by the comet assay. **Discussion** This effect biomarkers will be compared with results from other biomarkers evaluated on the same cohort (Mgus, 14-18 translocation, DNA methylation, 8_oHdC).

Keywords: Comet assay , DNA damage , Smoking, Single Cell Gel Electrophoresis

Les connaissances et compétences de triage des MKDE dans la prise en charge en accès direct d'une gêne respiratoire chez le nourrisson nourrisson Une recherche quantitative par questionnaire

Gouarin A

Université de Caen, Caen, France

En France, la consultation d'un masseur-kinésithérapeute (MK) nécessite une prescription médicale. Pourtant, dans plusieurs pays, l'accès direct est déjà en place. Dans ce contexte d'expérimentation nationale, cette étude vise à évaluer les connaissances et compétences des MK en matière de triage, dans une situation hypothétique de première intention, face à des nourrissons présentant une gêne respiratoire, notamment en cas de bronchiolite aiguë. Une enquête quantitative a été diffusée via la plateforme Framafoms. Les participants, avec ou sans spécialisation pédiatrique, ont répondu à quatre cas cliniques basés sur des recommandations validées (HAS, Wang, Silverman). Chaque scénario visait à évaluer leur raisonnement clinique et leur capacité à prendre une décision adaptée sans prescription. Sur 33 répondants (0,03 % des MK inscrits), 36 % avaient suivi une formation spécifique en kinésithérapie respiratoire pédiatrique récente. Les résultats montrent une majorité de réponses cohérentes et sécuritaires : 84,9 % ont réorienté le nourrisson dans le cas 1 (détresse respiratoire), 97 % ont pris en charge le cas 2 (encombrement sans gravité), 66 % ont choisi la prudence dans le cas 3 (suspicion clinique), et 81,8 % ont détecté une déshydratation sévère dans le cas 4. La formation initiale pose une base, mais reste insuffisante en contexte d'accès direct. Un exercice sécurisé nécessite des outils spécifiques, une formation complémentaire, et un raisonnement structuré. L'IFOMPT recommande d'ailleurs un minimum de 500 heures pour garantir ces compétences. L'accès direct est une avancée prometteuse pour la profession, à condition d'un encadrement strict, d'une responsabilité assumée et d'une articulation claire avec les autres acteurs de santé.

Keywords: Accès direct, Kinésithérapie, Triage, Formation

Intérêt de l'inhibition des HDAC par le belinostat pour sensibiliser les cancers de l'ovaire à l'inhibiteur de PARP olaparib

Guillemot S1, Thorel L1,2, Florent R3, Lecouflet L2,3, Desmartin G2,3, Brotin E4, Elie N5, Ibazizene L1, Germot A1, Giffard F1,2,5, Goudergues B2,6,7, Briand M1,2, Dolivet E1,2,8, Figeac M9, Weiswald LB1,2,3, Meryet-Figuière M1,2, Poulain L1,2,3 and Villedieu M1

1 Université de Caen Normandie, INSERM, ANTICIPE U1086, Unité de Recherche Interdisciplinaire pour la Prévention et le Traitement des Cancers, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, 14000 Caen, France ; 2 UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, 14000 Caen, France ; 3 Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON "plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie", Plateforme ORGAPRED, 14000 Caen, France ; 4 Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON "plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie", Plateforme ImpedanCELL, 14000 Caen, France ; 5 Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON "plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie", Plateforme VirtualHis, 14000 Caen, France ; 6 Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON "plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie", Collection "OvaRessources" du CRB BioREVA, 14000 Caen, France ; 7 UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, Collection "OvaRessources" du CRB BioREVA, 14000 Caen, France ; 8 UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, Département de chirurgie, 14000 Caen, France ; 9 Université de Lille, CNRS, INSERM, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, US41 – UAR 2014 – PLBS, 59000 Lille, France

La prise en charge thérapeutique des cancers ovariens a connu une avancée majeure avec l'introduction des inhibiteurs de PARP (PARPi), tels que l'olaparib, dans les protocoles de traitement. L'inhibition de PARP par ces molécules conduit à l'accumulation de cassures double brin de l'ADN, normalement réparées par la voie de la recombinaison homologue (RH). L'olaparib est indiqué pour les tumeurs présentant une RH déficiente, car leurs cellules, incapables de réparer les cassures double brin générées, meurent par un mécanisme de létalité synthétique. Néanmoins, la moitié des tumeurs ovariennes présentent une RH fonctionnelle et ne répondent donc pas à l'olaparib. L'identification de stratégies de sensibilisation à ces molécules constitue un défi majeur. Les inhibiteurs d'HDAC (HDACi), modulateurs de l'expression génique, ont été décrits comme capables d'inhiber indirectement la voie de la RH. L'objectif de ce travail était donc d'étudier l'intérêt du belinostat, un inhibiteur pan-HDAC actuellement en clinique, pour sensibiliser à l'olaparib les cancers ovariens présentant une RH fonctionnelle. L'efficacité de la combinaison belinostat-olaparib a été étudiée dans des modèles de tumoroïdes établis à partir de tumeurs de patientes présentant différents sous-types histologiques. Le belinostat sensibilise efficacement à l'olaparib la moitié des modèles étudiés, y compris à long terme. Cet effet sensibilisateur s'accompagne de l'induction de l'apoptose. L'analyse des dommages à l'ADN révèle que la sensibilité à la combinaison belinostat-olaparib est associée à sa capacité à induire davantage de lésions que l'olaparib seul. Afin d'identifier une signature moléculaire prédictive de la réponse à cette combinaison, une analyse transcriptomique des gènes différentiellement exprimés à l'état basal entre les tumoroïdes sensibles et résistants a été réalisée. Cette étude positionne donc le belinostat comme un médicament intéressant pour sensibiliser les cancers ovariens à l'olaparib.

Keywords: cancer de l'ovaire, inhibiteur de PARP, inhibiteur d'HDAC, tumoroïdes

Caractérisation fonctionnelle d'un canal cationique TRPM4 sur les cellules endothéliales de valves aortiques humaines

Kerevel C1, Aize M1, Brard L1, Lebrun A1, Saplacan V2, Manrique A1, Guinamard R1 and Simard C1

1 UR 4650 PSIR, GIP Cyceron, UNICAEN, Caen, France ; 2 CHU de Caen Normandie, Caen, France

La sténose aortique est caractérisée par le rétrécissement de la valve aortique. Il est dû à des dépôts fibro-calciques sur les feuillets valvulaires. Les feuillets comprennent des cellules interstitielles (VICs) et une monocouche de cellules endothéliales (VECs). Les VECs dans des conditions de stress vont subir une transition endothélio-mésenchymateuse (endMT), perturbant ainsi la perméabilité de la barrière endothéliale. Ceci permet l'entrée de cellules immunitaires et de lipides favorisant la sténose aortique. Le canal TRPM4, qui est un canal cationique non sélectif dépendant du Ca^{2+} , est impliqué dans le remodelage de la valve aortique mais son rôle au niveau des VECs n'a pas été étudié. L'objectif de cette étude est de démasquer la participation éventuelle de TRPM4 dans le remodelage des VECs. Pour ce faire, nous dissociions les cellules issues des valves de patients ayant subi un remplacement de la valve aortique. Un tri magnétique avec un anticorps CD31 permet d'isoler spécifiquement les VECs. La pureté des cultures est évaluée par les techniques de cytométrie en flux et western blot. La fonctionnalité de TRPM4 a été montrée grâce à la configuration inside-out de la technique électrophysiologique du patch-clamp. Les approches biochimiques ont permis de mettre en évidence la présence des marqueurs endothéliaux (VE-cadhérine, PECAM-1) dans nos cultures suite au tri magnétique, validant ainsi la pureté de notre population cellulaire de VEC. L'expression de TRPM4 a été détectée par western blot. La signature électrophysiologique de TRPM4 a été mise en évidence avec la présence d'un courant cationique (Na^+ , K^+) dépendant du Ca^{2+} avec une conductance de 19 pS. La mise en culture des VECs avec un shRNA-TRPM4 pendant 14 jours, a induit un allongement des cellules et une augmentation de la migration cellulaire, deux signes de l'endMT. TRPM4 est donc exprimé de façon fonctionnelle dans les VECs humaines et semble participer à leur endMT.

Projet soutenu par l'ANR-24-CE14-1977-01 (2024-2028) et mené dans le cadre de la FHU CARNAVAL (GSC G4).

Keywords: transition endothélio-mésenchymateuse, canal ionique, endothélium, valve aortique

Implication du canal BKCa dans le remodelage de la valve aortique humaine

Darengosse A1, Kerevel C1, Brard L1, Lebrun A1, Saplacan V2, Guinamard R1 and Simard C1

1 Normandy University, UNICAEN, UR4650, Physiopathologie et Stratégies d'Imagerie du Remodelage cardiovasculaire (PSIR), Caen, France ; 2 Department of Cardiovascular Surgery CHU de Caen Normandie, Caen, France

Le canal BKCa est un canal potassique à large conductance activé par le calcium intracellulaire. Il est impliqué dans la fibrose, son activation conduisant à la différenciation des fibroblastes en myofibroblaste. De plus, il participe à la minéralisation et à la prolifération des ostéoblastes, des étapes clefs dans la calcification de la valve aortique. Un processus actif et pathologique où les cellules interstitielles valvulaires (VICs) se différencient en cellules de type ostéoblastique. Fort de ces arguments, le canal BKCa est un bon candidat dans le remodelage de la valve. Des VICs sont isolées par digestions enzymatiques successives à partir de valve aortique de patient subissant un remplacement valvulaire. Les cellules sont cultivées pendant 14 jours dans trois conditions : milieu standard (SM), milieu pro-calcifiant (PM), milieu pro-calcifiant additionné de paxilline (inhibiteur des canaux BKCa). La présence protéique et fonctionnelle du canal sont démontrées par Western-Blot et grâce à la technique électrophysiologique du patch-clamp. La formation des cristaux d'hydroxyapatite par les VICs est également mesurée par coloration au rouge alizarine. Enfin la différenciation cellulaire est mise en évidence par l'étude de l'expression des marqueurs ostéogéniques et myofibroblastiques : Bmp2, Runx2 et α -sma. Nous montrons la présence de la protéine BKCa par Western-Blot et nous enregistrons sa signature électrophysiologique sur les VICs, prouvant ainsi la présence d'un canal BKCa fonctionnel sur nos cellules d'intérêt. Grâce à la coloration au rouge alizarine nous montrons une augmentation de la minéralisation en culture en milieu Pro-calcifiant, augmentation qui semble freinée avec l'ajout de paxilline à une concentration de $3.10^{-6}M$. De la même façon, l'inhibition des canaux BKCa réduit l'expression des protéines Bmp2 et Runx2. En conclusion, le canal BKCa semble participer au processus de la calcification valvulaire aortique.

FHU Carnaval

Keywords: BKCa, Valve aortique, Calcification, VICs

La méthylation de la lysine 36 de l'histone H3: une potentielle piste thérapeutique dans le traitement de chondrosarcomes

Pauly H, Lente M, Boumediene K and Bauge C

UR7451 - BioConnect, UNICAEN, Caen, France

Les chondrosarcomes constituent le deuxième type le plus fréquent de tumeur osseuse maligne avec une incidence de 3 cas pour 1 million de personnes. Leur résistance aux traitements conventionnels comme la chimiothérapie et la radiothérapie par rayon X nécessite de développer de nouvelles approches thérapeutiques. Des travaux préliminaires du laboratoire suggèrent un rôle potentiel de H3K36me3 dans la survie de ces tumeurs. Ainsi, cette étude vise à explorer le potentiel thérapeutique de l'inhibition des méthylations d'H3K36. L'impact de l'expression des méthyltransférases impliquées dans la méthylation d'H3K36 sur la survie des patients atteints de sarcomes a été analysée à partir de la base de données publiques Kaplan-Meier Plotter afin de sélectionner les méthyltransférases d'intérêt. L'impact de leur inhibition pharmacologique sur la survie a été évalué dans quatre lignées de chondrosarcomes, afin de reproduire la diversité de ces tumeurs. L'efficacité et la spécificité des inhibiteurs ont été mesurées par analyse des méthylations de H3, par Western-Blot. La survie cellulaire a été mesurée par dosage de l'ATP et l'apoptose par marquage cellulaire Annexin V/IP. Nos analyses ont révélé qu'une forte expression de SETD2, NSD2 et SMYD2 est associée à un mauvais pronostic chez les patients atteints de sarcomes. Nous avons donc testé 3 inhibiteurs pharmacologiques, l'EZM0414 pour SETD2, le MR837 pour NSD2 et le LLY-507 pour SMYD2. Nos résultats ont montré une diminution de la viabilité des chondrosarcomes traités à l'EZM0414 et au LLY-507 avec une plus grande sensibilité au LLY-507 qu'à l'EZM0414. Le MR837 n'a en revanche montré aucun effet sur la survie de ces tumeurs. De plus, nous montrons que l'EZM0414 permet in vitro d'induire l'apoptose chez deux lignées. Ces premiers résultats suggèrent que les méthyltransférases SETD2 et SMYD2 pourraient être des cibles d'intérêt pour le traitement des chondrosarcomes. Des analyses supplémentaires sont toutefois nécessaires.

Keywords: Chondrosarcomes, Epigénétique, Méthylation, H3K36

Développements bioinformatiques pour l'étude de l'altération de l'épissage par mini/minigène et identification des transcrits par séquençage long read

Aucouturier C1,2,3, Goardon N1,2, Castera L1,2, Legros A1, Ricou A1,2, Boulouard F1,2, Krieger S1,2,3 and Leman R1,2

1 Laboratoire de biologie et de génétique du cancer, Centre François Baclesse, FHU G4 génomique, Caen, France ; 2 Inserm U1245, Cancer and Brain Genomics, Rouen, France ; 3 UNICAEN, Université de Caen Normandie, Caen, France

Dans le contexte des prédispositions génétiques aux cancers du sein et de l'ovaire, 40% des variants identifiés par séquençage à haut débit de l'ADN sont des variant de signification incertaine. Afin de prouver leur significativité, des études de l'ARN peuvent être réalisées. L'approche in vitro par l'utilisation de minigène rapporteur est une approche largement utilisée, mais est limitée par l'impossibilité de tester des effets complexes et un délai de réalisation long. Afin de lever ces précédentes limites, nous avons conçu des constructions artificielles issues de minigènes multi-exoniques, appelés « midigènes », puis séquencées en longs fragments. Ces constructions artificielles ont été séquencées sur la plateforme PrometION de Nanopore. Nous avons développé un pipeline bioinformatique permettant un alignement à l'aide de minimap2, un assemblage des isoformes avec StringTie et une annotation complète des isoformes avec l'outil MAGIC. MAGIC pour « Minigene Assembly and Generation of Isoform Combinations » est un outil pour l'annotation des isoformes issues de constructions artificielles par une nomenclature intelligible. A partir de 20 midigènes séquencés en une seule expérience, l'application du pipeline a permis la mise en évidence des différentes isoformes issues de ces constructions. La structure des isoformes a été annotée avec une résolution d'une base par rapport à une isoforme de référence. Les événements complexes ont été correctement annotés par l'outil. MAGIC est un outil puissant pour élucider les structures des transcrits à partir de données de séquençage. Il ouvre de nouvelles perspectives pour l'analyse de minigènes à haut débit. Pour valider son apport diagnostique, une cohorte de patients présentant une suspicion de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire est en cours d'analyse.

Keywords: Pipeline Bioinformatique, Minigène, Séquençage à haut débit, Long read

Sensibilisation des cancers ovariens aux inhibiteurs de PARP par l'induction d'un phénotype HRD: vers une médecine de précision basée sur l'inhibition d'UBE2N

Ibazizene L1, Khan SU1, Thorel L1,2, Abeilard E1,2, Elie N3, Ghadi C4, Schwalen F4, Kieffer C4, Sopkova De Oliveira Santos J4, Voisin-Chiret AS4, Poulain L1,2,5, Meryet-Figuere M1,2 and Weiswald LB1,2,5

1 Université de Caen Normandie, INSERM, ANTICIPE U1086, Unité de Recherche Interdisciplinaire pour la Prévention et le Traitement des Cancers, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, 14000 Caen, France ; 2 UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, 14000 Caen, France ; 3 Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON "plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie", Plateforme Virtual'His, 14000 Caen, France ; 4 Université de Caen Normandie, UR 4258 CERMN, Centre d'études et de recherche sur le médicament de Normandie, 14000 Caen, France ; 5 Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON "plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie", Plateforme ORGAPRED, 14000 Caen, France

Les cancers de l'ovaire représentent la seconde cause de décès par cancer gynécologique dans le monde. Le traitement de référence associe la chirurgie et une chimiothérapie comprenant carboplatine et inhibiteurs de PARP (PARPi), une protéine impliquée dans la réparation de l'ADN. L'inhibition de la PARP empêche de réparer les cassures simple brin, conduisant à la formation de cassures double brin. Ce type de lésion est pris en charge soit par la voie de réparation de la Jonction d'Extrémités Non Homologues (NHEJ), un mécanisme peu fidèle aboutissant à la mort cellulaire, soit par la réparation par Recombinaison Homologue (HR), qui est fidèle et qui permet la survie de la cellule. Lorsque la HR est déficiente (statut HRD), les cellules ne sont pas capables de réparer les cassures induites par les PARPi et meurent. L'efficacité des PARPi est ainsi limitée aux patientes présentant une déficience pour la HR, soit environ 50% des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. L'objectif de notre projet est donc de développer une approche de médecine de précision induisant une HR déficiente via l'inhibition d'UBE2N, médiateur essentiel de la HR, pour sensibiliser les tumeurs ovariennes aux thérapies endommageant l'ADN. Dans un premier temps, nous étudions l'effet de l'inhibition d'UBE2N (UBE2Ni) sur différents aspects de la réparation de l'ADN. UBE2Ni entraîne une augmentation des micronoyaux et des dommages à l'ADN et réduit l'activation de la HR. Nos travaux démontrent également que l'UBE2Ni sensibilise une lignée cancéreuse ovarienne, et un modèle de PTDO HRP, à l'action d'un PARPi ; contrairement à un modèle de PDTO déjà HRD. Ces résultats encourageants devront être validés sur davantage de modèles de PDTO, et les effets sur la réparation de l'ADN plus finement caractérisés. Ils soulignent également la pertinence de cibler UBE2N pour sensibiliser les cancers de l'ovaire aux PARPi, et possiblement à d'autres médicaments endommageant l'ADN.

Keywords: UBE2N, HR, Ovarian cancer , DNA damage

Diffusion of OXA-48-producing Enterobacterales strains in Normandy: a five years prospective study

Cotet C1, Nesi N2, Thibon P3, Guet L3, Leduc G1, Renouard I1, Rousseau A1, Dortet L4, Le Hello S1,2 and Gravey F1,2

1 CHU of Caen, Caen, France ; 2 UMR 1311 Inserm Dynamicure, Caen, France ; 3 Cpias Normandie, Caen, France ; 4 APHP, Le Kremlin-Bicêtre, France

Background Carbapenem resistance is a major public health concern, particularly OXA-48, the most frequent carbapenemase in France. Its spread is linked to a highly transferable IncL plasmid, enabling dissemination across Enterobacterales species. When combined with other enzymes associated to resistance phenotype, treatment options become severely limited. This study described the dissemination of blaOXA-48 among health care facilities (HCF) in Normandy over 5 years. Methods Since 2019, HCFs have voluntarily sent OXA-48-producing Enterobacterales to the "CREM de Normandie" for genomic surveillance. Whole-genome sequencing (Illumina) was used for sequence typing based on appropriate MLST schemes, antibiotic resistance gene identification (ResFinder), and plasmid reference matching (PLSDB). For each sequence which shared the same reference, variants calling was performed using Snippy. Results The database includes 202 OXA-48-producing Enterobacterales from 15 HCFs, with 44% lacking additional β -lactamases. *Escherichia coli* (n=59) was most frequent, followed by *Citrobacter freundii* (n=51), *Klebsiella pneumoniae* (n=33) and *Enterobacter* spp (n=15). Globally, 106 strains were isolated from a rectal swab, 22 from urine, and 20 from clinical samples. No predominant ST suggested clonal outbreaks. Two *E. coli* ST38 strains had chromosomally integrated blaOXA-48. Among 28 plasmid sequences identified, 14 were unique, 14 conjugated between strains, and 13 were multisite, indicating multiple transmission pathways. One plasmid was particularly noteworthy, mostly JN626286 (archetypal blaOXA-48 carrying plasmid), have been identified 73 times (Figure 1), present 12 clusters and diffuse across 12 HCFs. Conclusions Regional genomic surveillance highlighted diverse transmission routes of OXA-48. Long-read sequencing (MinION, Oxford Nanopore) is underway to generate circularized reference plasmid genomes through hybrid assembly.

Keywords: Antimicrobial resistance, OXA-48 carbapenemase, Genomics , One health

Falls Among the Older Patients Treated for Cancer in Normandy's Outclinics: Screening and Prevention (CHUPACHOUP)

Beauplet B1, Levard R2, Mesnilgrante O1, Le Bon P2, Evenden P3, L'orphelin JM1, Lebaube S1, Villemain M4, Delarue E4, Dumont A5, Basti S6, Hamon M2, Kaluzinski L7, Pottier L7, Dumont D8, Fournier E8, Bernardin P9, Calache T9, Boudin G10, Homokos H11, Cherel A12, Magnan C12, Fournel F1, Meurant A1 and Briant A1

1 Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Caen, France ; 2 Centre de Lutte Contre le Cancer François Baclesse, Caen, France ; 3 UCOG OncoNormandie, Caen, France ; 4 Polyclinique du PArC de Caen, Caen, France ; 5 Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, Rouen, France ; 6 Centre de Lutte Contre le Cancer Henri Becquerel, Rouen, France ; 7 Centre Hospitalier Public de Cherbourg en Cotentin, Cherbourg, France ; 8 Polyclinique de la Baie Avranches, Avranches, Caen ; 9 Centre Hospitalier Intercommunal Eure-Seine, Evreux, France ; 10 Centre Hospitalier de Lisieux, Lisieux, France ; 11 Hopital Privé de l'Estuaire LE Havre, Le Havre, France ; 12 OMEDIT Normandie, Caen, France

Introduction:The international recommendations on falls prevention recommend to identify the risk of falling in people aged 65 and over at least once a year, and provide targeted preventive interventions according to the low-moderate-high level of risk. Cancer and its treatment increase the risk for falling. **Methods:** This multicenter prospective study consisted of a cross-sectional survey conducted during a week dedicated to patient safety, to identify the proportion of the three fall risk levels in patients treated for cancer in oncology ambulatory care unit and/or radiation therapy. At 3 months in the high-risk group, a telephone follow-up identified whether the implementation of the baseline recommendations was done or not. **Results:** 328 patients were included, 53% male, mean age 73 ± 6 , with various cancer (23% lung, 22% digestive, 22% urinary, 15% breast and gynecological). The level of fall risk prevalence was 15% high (IC95%[11% - 19%]), 12% moderate, and 73% low. In univariate analysis, no significant difference was found between level of fall risk and gender, age, nor oncological characteristics. Only patients included in general and private hospitals were more likely to have high fall risk level compared to cancer centers and university hospitals ($p=0.039$). A pharmaceutical analysis has been performed: the overall prevalence of at least one PIM according to STOPP Fall was 59.5%, and 66,6% in the high fall risk subgroup. The data on 3-month follow-up visits are currently being analyzed. **Discussion:** the prevalence of high fall risk level in this sample of patients with cancer appears lower than in the general population, that may be due to a selection bias of patients fit to receive systemic oncological treatments. However, despite this selection, we noticed high fall risk important to care for, especially for medication optimization, and a total of 27% (high+moderate risk) of patients should be referred to physiotherapy.

Keywords: falls, older adult, cancer, inappropriate prescribing

Prediction of future falls in patients with parkinson's disease using machine learning

Gökçe E and Langeard A

Université de Caen Normandie, INSERM, COMETE UMR 1075, 14000 CAEN, France

Introduction: Patients with Parkinson's disease (PD) are at a high risk of falls, which cause disability, loss of independence, and decreased quality of life. Understanding the important risk factors that contribute to overall fall risk enables clinicians to target and prioritize interventions. This study aimed to develop a machine-learning model for predicting future falls in patients with PD. **Material and methods:** Data were obtained from the Parkinson's Progression Marker Initiative cohort (PPMI, Michael J. Fox Foundation). We utilized the eXtreme Gradient Boosting (XGBoost) algorithm using 5-fold cross-validation to detect falls in the following year by analyzing sets with 34 features, including clinical, neurobehavioral, and neuropsychological characteristics from 1129 PD patients (age = 62.6 years, diagnosis time = 424.2 days). We reported the values including the area under the curve (AUC) and the corresponding 95% confidence interval (CI). The interpretability of the optimized model was further improved by using Shapley additive explanations (SHAP). **Results:** XGBoost model demonstrated an AUC of 76.8% (95% CI = 0.70-0.83), accuracy of 71.23%, recall of 76.47%, and F1 score of 61.58%, with seventeen features. Freezing in the past twelve months, lower limb function, and semantic fluency were the most important features to predict the falls. **Discussion&Conclusion:** This study suggests that the machine learning approach holds promise for screening out fall risk in patients with PD. Our results may contribute to future clinical trials aimed at developing fall prevention strategies in PD.

Keywords: Parkinson's disease, falls, machine learning

Validation française de l'échelle AdT-Physio comme outil d'évaluation de l'adhésion et de la perception de l'intervention d'un masseur-kinésithérapeute chez les patients atteints de Mucoviscidose: Une étude prospective multicentrique observationnelle tran

Dupin M1,2, Metayer A1,2, Menez C1,2 and Galliou G3,4

1 Institut de formation en masso-kinésithérapie La Musse - IFMK, Saint Sébastien de Morsent, France ; 2 Université de Rouen, Rouen, France ; 3 Kiné Caen Sud / PSLA GDD, Caen, France ; 4 Université de Poitiers / CeRCA, Poitiers, France

La Mucoviscidose touche aujourd'hui plus d'adultes que d'enfants en France. De nouvelles préoccupations poussent ces adultes à délaisser leurs traitements omniprésents. Le kinésithérapeute souffre d'un manque d'outil valide et fiable pour évaluer l'adhésion thérapeutique. L'échelle d'auto-évaluation AdT-Physio a montré une validité et une fiabilité clinique chez les patients hispanophones. L'étude présente vise à traduire cette échelle en français et à la valider comme outil d'évaluation de l'adhésion et de la perception de l'intervention d'un kinésithérapeute chez les patients adultes atteints de Mucoviscidose. L'objectif secondaire est d'évaluer ses propriétés psychométriques par rapport à l'échelle originale espagnole. Cette étude prospective multicentrique observationnelle transversale a commencé par une adaptation transculturelle de l'échelle AdT-physio de l'Espagnol au Français. Des adultes atteints de Mucoviscidose ont ensuite répondu à un questionnaire socio-démographique, à la version française de l'échelle AdT-physio ainsi qu'à deux auto-questionnaires déjà validés et utilisés dans la pratique clinique : les versions françaises du Brief Coping et du GSES. Un mois après, les patients ont de nouveau répondu à l'échelle AdT-physio en français. Enfin, une étude des propriétés psychométriques de l'échelle a été réalisée grâce aux données obtenus. L'étude, en cours, vise à obtenir les réponses de 121 patients afin de calculer de bonnes validités de construit, convergente et discriminante, une bonne cohérence interne et une bonne fiabilité sans présenter d'effet plancher ou plafond pour la version française de l'échelle AdT-physio. Les résultats attendus devraient permettre de valider cette version chez les patients adultes francophones atteints de mucoviscidose. L'étude pourrait offrir aux masseur-kinésithérapeutes un outil valide et fiable pour évaluer l'adhésion thérapeutique et la perception de leur intervention chez leur patients atteints de Mucoviscidose.

Keywords: adhérence thérapeutique, mucoviscidose, Validation transculturelle

Formulation of Mucoadhesive Sublingual Hydride Nanoemulsions for Prolonged Release: Ketoprofen as a Model Drug

Chehwan L, Séguy L and Malzert-Fréon A

CERMN - UNICAEN, Caen, France

Alzheimer's disease is a chronic, progressive neurodegenerative disorder that severely affects memory, cognition, and quality of life. Current medications provide only modest symptomatic relief and are limited by their pharmacokinetic profiles, low oral bioavailability, extensive metabolism, and frequent gastrointestinal (GI) side effects, all of which reduce therapeutic efficacy and patient adherence. These challenges emphasize the need for drug delivery systems capable of achieving rapid and sustained systemic exposure while avoiding degradation and side effects. Furthermore, recent advancements involving monoclonal antibodies, though promising in terms of targeting disease pathology, are not cost-effective and pose accessibility challenges. Our research group previously developed an optimized oil-in-water nanoémulsion (NE) using a spontaneous nanoemulsification method. Although effective as a solubilizing system, the original formulation was not designed for sublingual administration or prolonged release. In this project, we aim to reformulate and adapt this NE using microfluidic technology, which offers better control over droplet size, homogeneity, and scalability. To further enhance functionality, we have incorporated hydroxypropylmethylcellulose, a mucoadhesive polymer, to provide prolonged retention at the sublingual site and enable sustained drug release, making the system suitable for non-invasive, sublingual delivery. As a model compound, ketoprofen was selected for its extensive glucuronidation and first-pass metabolism, properties that mirror the pharmacokinetic limitations of many CNS-targeted drugs. Additionally, its well-documented GI side effects when administered orally make it an ideal candidate for evaluating the benefits and assessing the advantages of this alternative route. After optimization, this innovative system will be used to encapsulate an anti-Alzheimer drug in order to improve its therapeutic profile and minimize adverse effects.

Keywords: Nanoemulsion, Microfluidic, Sublingual delivery, Prolonged release

Développement et validation d'une évaluation du freinage du centre de masse pendant la marche avec une centrale inertielle

Robcis S1,2,3, Gökçe E1,2,3 and Langeard A1,2,3

1 Laboratoire COMETE U1075, Caen, France ; 2 Université de Caen Normandie ; 3 Inserm

Contexte Lors d'une tâche dynamique comme la marche, le freinage du déplacement vertical du centre de masse (VzCoM) avant la pose du pied est un des paramètres clés pour obtenir des informations sur le contrôle de l'équilibre. Il est réduit dans des pathologies du système nerveux central et pourrait également être un indicateur du risque de chute chez les seniors. Différentes méthodes de mesure sont possibles pour estimer le centre de masse (CoM) impliquant des installations coûteuses (plateformes de force et capture du mouvement 3D). Dans le cadre clinique, l'utilisation de centrale inertielle placée au niveau lombaire s'avère être une alternative intéressante et accessible pour mesurer la VzCoM. **Objectif** Cette étude a pour objectif de valider la mesure de la VzCoM avec une centrale inertielle en laboratoire face à un modèle cinématique de référence d'estimation du CoM. **Méthode** envisagée 100 participants âgés de 65 ans et plus seront recrutés en ayant obtenu un score supérieur à 25 au Mini-Mental State Examination. Les participants seront équipés d'une centrale inertielle DynaPort 7 (McRoberts) au niveau de L5. Le système optoélectronique Vicon capturera la cinématique de la marche en utilisant un modèle de 42 marqueurs réfléchissants positionnés directement sur la peau ou sur des vêtements très proches du corps à des points anatomiques précis. Les participants réaliseront 5 allers-retours en marche naturelle sur une distance de 8 mètres pour chacune des 2 conditions suivantes : vitesse auto-sélectionnée et vitesse maximale. Une analyse de Bland-Altman et des corrélations intra-classe seront réalisées pour évaluer la concordance entre les 2 outils de mesure sur le freinage du CoM. **Résultats attendus et perspectives** L'utilisation du DynaPort 7 au niveau lombaire pour mesurer le VzCoM pourrait s'avérer fiable. Cela permettrait de développer un algorithme de calcul automatique du freinage du CoM et de tester le comportement de cette variable dans un contexte écologique.

L'Europe et la Région Normandie ont participé à la réalisation de cette étude

Keywords: Centrale inertielle, Centre de masse, Marche, Vieillissement

Analyse automatique de potentiels évoqués visuels pour l'onco-ophtalmologie

Seraphim M1, Azemar N2, Pham TN1, Anger E3, Ahmad S2, Smirnov V5, Lechervy A4, Brun L4, Laville MA3, Quintyn JC3 and Thariat J1,2

1 Département de Radiothérapie, Centre François Baclesse, Caen, France ; 2 LPC Caen, Normandie Université, ENSICAEN, UNICAEN, CNRS/IN2P3, Caen, France ; 3 Department d'Ophtalmologie, UNICAEN, CHU de Caen, Caen, France ; 4 GREYC, Normandie Univ, UNICAEN, ENSICAEN, CNRS, Caen, France ; 5 Institut de la Vision, Sorbonne Université, INSERM, CNRS, Paris, France

La réponse cérébrale à divers stimuli visuels, estimée par l'enregistrement de potentiels évoqués visuels (PEV), est communément utilisée pour déterminer l'intégrité des voies optiques. Ces signaux PEV étant fortement bruités, leur analyse est généralement restreinte aux caractéristiques de quelques pics distinctifs. En particulier, le pic P100 (pic positif survenant après environ 100 ms) est souvent privilégié. Une application potentielle des PEV serait la prédiction des toxicités optiques et leur corrélation avec la dose de radiothérapie, mais les PEV restent sous-exploités en oncologie. L'analyse des PEV est relativement complexe. Au vu du manque d'ophtalmologues experts en électrophysiologie, il pourrait être utile d'automatiser l'annotation des PEV. À partir d'une cohorte prospective de 368 patients irradiés par protonthérapie au centre Baclesse, nous analysons 259 examens PEV enregistrés au CHU de Caen chez 177 patients ayant au moins un examen bi-oculaire annoté médicalement. Chaque examen est composé de 6 paires de signaux EEG simultanés (lobes occipitaux droit et gauche), chaque paire correspondant à la réponse d'un oeil à un stimulus (inversion de damiers de trois tailles différentes). Les pics caractéristiques autour de 75, 100 (P100) et 135 ms sont ici considérés. Une analyse préliminaire des descripteurs de tous les pics par forêt d'arbres décisionnels indique que lesdits descripteurs capturent mieux l'information contenue dans l'annotation médicale (score MF1 de 82,13 sur ensemble de test) que le P100 seul (MF1 de 81,25). La localisation des toxicités est également discernable par l'asymétrie des signaux entre les deux yeux. Les résultats d'une analyse des signaux entiers par apprentissage profond seront présentés, pour capturer l'information utile en dehors de ces pics.

Financement: PMRT ERDF-FSE 2014-2020 N° 18P03532/18 E01765 SEQ-RTH22 ; subvention N° 2023-017 de l'INCa (voxel based analysis of toxicities) ; PTCOG research grant 2024 for medicine

Keywords: Potentiels évoqués visuels, Protonthérapie, Forêt d'arbres décisionnels, Apprentissage profond

Résistance des cancers ovariens à l'immunothérapie: mise en place de tests fonctionnels in vitro pour élucider les mécanismes associés

Bouarab C1, Périchaud C1, Abeilard E1,2, Brotin E3, Lohard S1, Meryet-Figuere M1 and Divoux J1,4,5

1 Université de Caen Normandie, Unité INSERM U1086 ANTICIPE, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, 14000, Caen, France ; 2 UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, 14000, Caen, France ; 3 Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON Plateforme ImpedanCELL, 14000, Caen, France ; 4 Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON, Plateforme ORGAPRED, 14000, Caen, France ; 5 Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON, Plateforme ISOCELL, 14000, Caen, France

Introduction: Le cancer de l'ovaire (CO) constitue la principale cause de décès par cancer gynécologique dans le monde. Ceci s'explique par un diagnostic tardif et l'apparition d'une chimio-résistance, soulignant la nécessité de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICB), pourtant efficaces dans plusieurs cancers, montrent des résultats limités dans les CO. Ce constat est paradoxal, car certains éléments suggèrent un environnement immunitaire favorable, comme la présence d'un infiltrat lymphocytaire et l'expression de PD-L1 dans plus de la moitié des tumeurs ovariennes. Pour mieux comprendre la résistance de ces cancers aux ICB, nous avons étudié la sensibilité de différentes lignées tumorales ovariennes à l'action de lymphocytes T cytotoxiques (LT), acteurs clés de la réponse aux ICB. Méthodes: Des co-cultures de LT et de lignées tumorales ovariennes ont été réalisées et l'expression de protéines connues comme étant impliquées dans la réponse aux ICB (PD-L1, CMH-I...) ont été évaluées par cytométrie en flux. La sensibilité à l'apoptose des différentes lignées a également été explorée à l'aide d'inhibiteurs pharmacologiques. Résultats: Les lignées étudiées présentent des sensibilités différentes aux LT. Ces différences ne s'expliquent cependant pas par une variation de l'expression du CMH-I ou de PD-L1 (ni des autres checkpoints étudiés). Par ailleurs, les traitements par inhibiteurs pharmacologiques ne révèlent pas de différence marquée de sensibilité à l'apoptose entre les lignées. Conclusion: Nous avons pu mettre en évidence que les mécanismes à l'origine de la résistance des CO aux LT semblent indépendants de l'expression des checkpoints immunitaires, du CMH-I ou d'une résistance intrinsèque à l'apoptose. Nous poursuivons actuellement nos travaux en étudiant le rôle de l'apoptose mitochondriale (BAX/BAK) ainsi que des voies cytotoxiques des LT (Granzyme B, TNF) à l'aide de modèles KO spécifiques.

Keywords: Cancer de l'ovaire, Immunothérapie, Lymphocytes T , Résistance tumorale

Effet de la récence sur la reconnaissance musicale: quels substrats cérébraux au cours du vieillissement normal ?

Colas A, Vesque C, Segobin S, Platel H and Groussard M

Université de Caen Normandie, Caen, France

La reconnaissance basée sur la familiarité, permettant l'identification d'informations déjà rencontrées sans leurs détails contextuels, est relativement préservée au cours du vieillissement sain (Fraundorf et al, 2019). Elle repose sur l'activation d'un réseau fronto-temporal gauche. Cependant, des facteurs tels que le délai écoulé depuis l'apprentissage ou la nature des informations apprises, influencent ces processus mnésiques et leurs schémas d'activation. Les effets de la récence restent encore peu étudiés, tout comme ceux de stimuli artistiques comme la musique, pourtant réputée pour susciter un fort sentiment de familiarité. Cette étude explore les différences comportementales et cérébrales associés à l'apprentissage plus ou moins récent d'informations musicales chez une population âgée saine. Vingt participants sains âgés ($m=77.10$, $sd=4.90$) ont été exposés à 8 chansons cibles inconnues sans consigne explicite d'apprentissage jusqu'à l'obtention d'un sentiment de familiarité. Lors d'une session d'IRM fonctionnelle, les participants ont réalisé une tâche d'écoute passive des 8 items cibles parmi 8 chansons anciennement connues et 8 complètement inconnues. Puis ils ont réalisé une tâche de reconnaissance évaluant leur sentiment de familiarité quant à ces items. Les résultats attestent d'une distinction comportementale et neurofonctionnelle entre les items inconnus et appris. Aucune différence comportementale significative n'a été observée entre les items récemment et anciennement appris. Toutefois, bien qu'ayant en commun un schéma d'activation fronto-temporal gauche, les données d'IRMf révèlent des réseaux d'activation distincts selon la récence de l'apprentissage. Ces données permettront d'affiner la compréhension des substrats neuronaux impliqués dans la mémoire musicale et offrent des éléments de compréhension de l'étonnante préservation de capacités d'apprentissage pour la musique observées chez des personnes atteintes d'une maladie d'Alzheimer (Coppalle et al. 2020).

Nous remercions les participants de notre étude ainsi que C. Mauger, O. Letortu, M. Hommet, et le staff médical et technique du GIP cyceron qui ont permis l'acquisition des données

Keywords: musique, vieillissement normal, IRM fonctionnelle, reconnaissance basée sur la familiarité

AFTERGYN: Impact of a daycare hospitalization for supportive care after the end of initial treatments for ovarian and endometrial cancer survivors

Dubot Poitelon C, Coraline Dubot^{1,2}, Justine Lequesne^{1,2}, Olivia Lesaux³, Lionel Perrier³, Patricia Pautier⁴, Frédéric Selle⁵, Diana bello-Roufai⁶, Claire Gervais⁷, Anne-Catherine Piketty⁸, Jérôme Martin Babaud⁹, Laura Mansi¹⁰, Virginie Leroy¹¹, Aurélie Benetton¹², Elsa Kalbacher¹³, Clémence Guillin¹, Priscille Lebon¹, Marie Fernet¹, Jean-Michel Grellard¹, Bénédicte Clarisse¹, François Gernier^{1,2}, Florence Joly^{1,2, 14,15}

¹ Clinical Research Department, Baclesse Cancer Center, Caen, France; ² INSERM, U1086, Caen, France; ³ Léon Bérard Cancer Center, Université Claude Bernard, laboratoire HESPER Lyon, France; ⁴ Gustave Roussy Cancer Center, Department of Medical Oncology, Université Paris-Saclay, Villejuif, France; ⁵ Hospital Diaconesses-Croix St Simon, Paris, France; ⁶ Curie cancer center, Saint-Cloud, France; ⁷ Hôpital Européen George Pompidou, Paris, France; ⁸ Université Paris Cité, hôpital Cochin-Port Royal, Paris, France; ⁹ Centre CARIO-HPCA · Hôpital Privé des Côtes d'Armor, France; ¹⁰ University Hospital Jean Minjoz, Besançon, France; ¹¹ Institut de Cancérologie de Strasbourg, France; ¹² Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne, France; ¹³ Centre Jean Perrin, Clermont Ferrand; ¹⁴ Université de Caen Basse-Normandie, UMR-S1077, Caen, France; ¹⁵ CHU de Caen, Department of Oncology, France.

c.dubot-poitelon@baclesse.unicancer.fr

Introduction : Treatments for ovarian cancer (OC) and endometrial cancer (EC) induce long-term disorders and alteration of patients' quality of life (QoL). There is a need to better identify and manage the side effects and sequelae to enhance quality of life (QoL) of OC and EC survivors. **Methods :** This is a randomized multicenter trial assessing two survivorship care pathways: daycare hospitalization with a supportive care (SC) team versus standard follow-up. The primary objective is to compare the adherence to the care plan between the patients followed with the daycare hospitalization plus nurse coordination and those with standard follow-up. The first secondary objective is to compare the reduction of the sequelae between the two groups. **Results :** After initial treatments, the need in SC of OC/EC patients, will be evaluated with screening tools developed by the French Cancer Institute (INCa). Patients with need in SC will be 1:1 randomized between (a) an experimental arm where patients will be evaluated by a SC team during a daycare hospitalization, and their personalized follow-up care plan will be coordinated by a specialized nurse to ensure its application by all caregivers and primary care physicians; (b) an standard arm where patients will receive a personalized survivorship plan only. Patients with no identified need in SC will constitute an observational cohort. At 6 and 12 months after inclusion, all patients will be re-evaluated on their needs in SC to investigate their adherence to the survivorship program. A total of 268 patients will be enrolled. An ancillary study evaluating the health-economic impact of the two pathways is planned. The aim is to perform both cost-utility and cost-effectiveness analyses from the French collective perspective and based on patient-level data from the AFTERGYN trial. **Conclusions:** Coordinated pathways in survivorship care are necessary to achieve a better QoL for OC/EC survivors.

Keywords: ovarian cancer, survivorship, endometrial cancer

Differential UMamba: Improving Lung Tumor Segmentation in Cone Beam CT for Radiotherapy

Jain D1, Modzelewski R1,3, Herault R2, Chatelain C1, Torfeh E3 and Thureau S3

1 Normandy University, Insa de Rouen, LITIS-LAB, Rouen, France ; 2 Normandy University, UNICAEN, Caen, France ; 3 AIMS-Quantif Lab CHB, Rouen, France

We propose a simple yet effective UNet - Diff-UMamba optimized for segmentation with small datasets. Models trained on such datasets often learn irrelevant noise patterns that hinder generalization to unseen data. To address this, a specialized noise reduction module (NRM) is introduced to filter these irrelevant patterns in the encoder layers. We evaluated the performance of Diff-UMamba in a small internal dataset of patients diagnosed with non-small cell lung cancer to segment the gross tumor volume (GTV) in cone beam CT (CBCT). To this end, a pipeline is implemented to propagate tumor contours from CT to CBCT images, utilizing rigidly registered CT contours (r-CT) as input to UNet model. This method is evaluated against deformable image registration (DIR), demonstrating a 10% improvement in the dice score. Due to the lack of a publicly available paired CBCT-CT dataset, more experiments were carried out on the widely used BRaTS-21 dataset. These experiments were performed with varying numbers of training instances to demonstrate the performance of Diff-UMamba in a limited-data setting.

This work was supported by the MINMACS Région Normandie excellence label and ANR LabCom L-Lisa ANR-20-LCV1-0009. We thank CRIANN for their computational resources for this project

Keywords: BRaTs-21, GTV, nnUNet, CBCT

SanEtPerf: Prevention and Improvement of Mental Health and Sports Performance through Virtual Reality and Mental Preparation

Ridane RR

UMR-S COMETE, Caen, France

Introduction: Mental health is a key determinant of athletic performance. However, it is often undervalued in performance optimization strategies, which tend to prioritize physical or technical approaches. The SanEtPerf project explores the impact of an innovative protocol combining Virtual Reality (VR) and Mental Preparation (MP) on the mental health and physical performance of the male and female athletes of Stade Malherbe de Caen. Objectives: Propose a preventive and curative approach to enhance athletes' mental health. Develop a crossover protocol combining VR and MP, evaluated using indicators such as sleep, stress, and motor performance. Provide a reproducible tool to optimize athletic performance and mental well-being in both the short and long term. Methodology: Studied population: Male and female teams of SMCaen. Protocol: Pre-test sessions (anthropometric data, body composition, kinematic and kinetic measurements) followed by VR and MP interventions, and post-test sessions to evaluate physical and mental benefits. Tools: Virtual reality, actimetry, NIRS analyses, sleep and stress measurements (STAI questionnaire). Expected Results: Significant reduction in anxiety levels and improvement in sleep efficiency. Optimization of motor performance, particularly in stressful situations simulated in immersive environments. Availability of concrete, individualized tools to support high-level athletes in stress management and performance optimization. Conclusion: SanEtPerf represents an innovative approach integrating technological and psychological methods to address the specific needs of high-level athletes. This project emphasizes the importance of interdisciplinary collaboration among neuroscience, sports, and technology to simultaneously enhance mental health and athletic performance.

Keywords: mental health, virtual reality, NIRS, performance

Place de l'hypoxie dans l'histoire naturelle des lymphomes B matures

Eva Sinet, Matthieu Decamp, Jérôme Levallet, Guénaëlle Levallet et Jérémie Rouger

UMR6030 ISTCT - groupe OncoCARE, CAEN, France. CHU de Caen Normandie, Service de Génétique, CAEN, France.

rouger-j@chu-caen.fr

Les lymphomes B matures incluent le lymphome de Burkitt, principalement observé chez l'enfant, et le lymphome B diffus à grandes cellules (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL), plus fréquent chez l'adulte. Malgré les progrès thérapeutiques, la survie des patients reste à améliorer, et la toxicité des traitements demeure un enjeu majeur. Une voie prometteuse pourrait résider dans une meilleure compréhension des mécanismes liés à l'atteinte du système nerveux central (SNC), un facteur pronostique défavorable au moment du diagnostic. Certaines régions du tissu neuroméningé sont caractérisées par un faible taux d'oxygène, des conditions microenvironnementales susceptibles de favoriser la migration, l'adhésion et la survie des cellules lymphomateuses. Ces particularités pourraient jouer un rôle clé dans les rechutes et méritent une attention particulière. Les lignées U2932 et Daudi, issues respectivement de patients atteints de DLBCL et de lymphome de Burkitt, ont été acquises par le laboratoire. Leurs conditions de culture ont été ajustées tandis que leur fond génétique a été vérifié par caryotype standard et fluorescence in situ hybridization. Nous avons confirmé que les altérations génétiques fondamentales dans le processus de lymphomagenèse étaient bien présentes dans les lignées, permettant d'exploiter les résultats. Les effets de l'hypoxie sur leur phénotype et leur expression génétique seront étudiés à différents niveaux d'oxygénation (20 %, 1 % et 0,2 %) à 6 et 48 heures de culture. Nous examinerons les effets de l'hypoxie sur la capacité migratoire des cellules et confirmerons l'implication de la voie de signalisation HIF en modulant son expression par des inhibiteurs chimiques et en analysant l'expression de gènes cibles (CXCR4, VEGFA, CA9 et MMP-2) par RT-qPCR. Une étude transcriptomique permettra de caractériser le profil d'expression génique en fonction des niveaux d'oxygénation, afin d'identifier des gènes et processus biologiques d'intérêt.

Keywords: Lymphome, Hypoxie, Migration

The INDEM3 Project: Community perspectives on compensation of patients in clinical trials

Gaillard C1, Peyro-Saint-Paul L1, Berchi C2, Gourio C3, Grandazzi G4 and Morello R1

1 CHU de CAEN - Clinical Research Department, Caen, France ; 2 Caen University, Caen, France ; 3 CHU de CAEN - Pharmacy, Caen, France ; 4 CHU de CAEN - EREN - Ethics Normandy, Caen, France

Clinical trial participants should be fairly compensated for inconvenience while ensuring non-coercion. However, European regulations lack clear guidelines. The EU Clinical Trials Coordination and Advisory Group (CTAG) proposed a template for sponsors, but its broad categories, like “loss of earnings” and “other,” offer little practical guidance. The INDEM3 project aims to develop a tool to assist sponsors and ethics committees in determining fair compensation, starting with public opinion assessment. At least 60 individuals, including one-third with chronic diseases, were to be surveyed using a ~7-minute questionnaire. The survey was distributed in paper and online formats through a university hospital, a diabetes consultation center, a community pharmacy, and social media. The survey explored general opinions on compensation, including constraints, risks, benefits, compensation type, and amount. Participants also evaluated three hypothetical research scenarios. Data collection ended in January 2025 with 65 responses. Among respondents (61% female, mean age 49 ± 14 years, 35% with chronic disease, primarily cancer and diabetes), 95% supported compensation. Key reasons included taking a new drug (66%), undergoing invasive procedures (64%), and loss of time (64%). Scenario 1 – No individual benefit, medium constraints, low risk, lot of time: 81% supported €300 (€50–2500). Scenario 2 - Individual benefit, low constraints, low risk: 53% supported €100 (€50–1000). Scenario 3 - Individual benefit, high constraints, risk: 68% supported €500 (€100–13,000). Most respondents supported compensation, citing risks, constraints, loss of time, and, intuitively, the absence of direct benefit. Internationally, risk compensation, once considered unethical, is gaining acceptance to empower patients in their risk acceptance and reduce paternalism. Additionally, better-indexed compensation would enhance transparency for patients.

The INDEM3 group

Keywords: compensation, drug clinical trials, participants, ethics

Les stratégies de navigation spatiale chez des femmes souffrant d'un cancer du sein: Données préliminaires du programme ICANSLEEP

Galin M1,2, De Girolamo L1, Elia C1, Clarisse B3, Segura-Djezzar C4, Glöckner F5, Chavant J1, Viader F1, Johnson A4, Grellard J-M3, Lequesne J3, Joly F3,6,7, Quarck G2, Eustache F1, Giffard B1,6 and Perrier J1

1 Université de Caen Normandie, Inserm, EPHE-PSL, PSL University, CHU de Caen, GIP Cyceron, U1077, NIMH, Caen, France ; 2 Université de Caen Normandie, Inserm, CHU de Caen, GIP Cyceron, U1075, COMETE ; 3 Département de recherche clinique, François Baclesse ; 4 Département d'oncologie médicale, François Baclesse ; 5 Faculty of Psychology, Chair of Lifespan Developmental Neuroscience, Dresden, Allemagne ; 6 Plateforme cancer et cognition, Ligue française contre le cancer ; 7 Unité de recherche pour la prévention et le traitement des cancers (ANTICIPE)

[JP1] ont réalisé une tâche de navigation spatiale informatisée qui consiste à replacer correctement des objets précédemment collectés dans une arène, suite à la modification des indices spatiaux (intra(LM)-/extra(B)-labyrinthique). La stratégie de navigation préférentielle est mesurée par l'écart entre la position supposée et la position réelle des objets. L'évolution de la stratégie entre J1 et J2 (avant et après sommeil) a été quantifiée par un $\Delta = (J2-J1)/J1$. Les paramètres de sommeil ont été mesurés par actimétrie et la plainte de sommeil et de fatigue avec des questionnaires. Des comparaisons de groupes (MannWhitney) et des corrélations (Spearman) ont été réalisées. Les résultats montrent un Δ LM (arène) significativement inférieur chez les patientes par rapport aux contrôles ($p=0.033$). Chez les contrôles, mais pas chez les patientes, un Δ LM plus élevé (moindre utilisation de la stratégie de navigation basée sur l'indice intralabyrinthique) est significativement associé à un score de fatigue plus élevé ($r=0.5$, $p=0.03$) et à une fragmentation du sommeil plus faible ($r=-0.8$, $p=0.001$). Les patientes récemment diagnostiquées persistent dans leur stratégie après la nuit de sommeil, suggérant une moins bonne flexibilité cognitive. Chez les contrôles, le choix de la stratégie de navigation pourrait dépendre du niveau de fatigue et de la fragmentation du sommeil, contrairement aux patientes. Ces données préliminaires sont actuellement complétées (50 patientes et 25 contrôles).

Keywords: Mémoire spatiale, Cancer du sein, Sommeil, Rythme activité-repos

Clinical efficacy of a home-based pulmonary rehabilitation system

El Sayegh JP^{1,2}, Gravier FE^{1,2}, Clet A^{1,2}, Muir JF^{1,2,3}, Cuvelier A^{1,2,3}, Boujibar F^{2,4}, Viacroze C^{1,5} and Bonnevie T^{1,2}

1 Association ADIR, Aide à domicile aux insuffisants respiratoires, Rouen, France ; 2 . Univ Rouen Normandie, GRHVN UR 3830, Institute for Research and Innovation in Biomedicine (IRIB), F-76000 Rouen, France ; 3 Departement of Thoracic Oncology and Respiratory Intensive Care Department, Rouen University Hospital, Rouen, France ; 4 Department of General and Thoracic Surgery, Rouen University Hospital, Rouen, France ; 5 Department of Respiratory and Exercise Physiology, CHU Rouen, Rouen, France

Background: Pulmonary rehabilitation (PR) improves clinical outcomes in people with chronic obstructive pulmonary disease, but access is limited. We previously demonstrated that data transmitted across TELEREHAPP, a home-based telerehabilitation system, is reliable. However, the system's clinical efficacy is yet to be studied. **Aim:** To evaluate the clinical efficacy of delivering a home-based PR program using an automated telerehabilitation system (TELEREHAPP). **Secondary outcomes** were system usability and patients' satisfaction. **Methods:** We conducted a monocentric observational study. Patients underwent an 8-week in-home PR program using the telerehabilitation system. Patients were asked to perform 3 endurance training sessions on cycle ergometer as well as 3 strengthening sessions per week. Mean changes from baseline for exercise capacity and quality of life were assessed by the constant work rate endurance test and the Saint George's respiratory questionnaire, respectively. Participants' perception of the system was assessed using the system usability score (SUS) and the client's satisfaction questionnaire-8 (CSQ-8) at final assessment. **Results:** 9 patients completed the PR program. Their mean age was 67 (SD 8) years, and they had a mean FEV1 of 1.3 (SD 0.65) L. Mean change from baseline was 370s (95% CI 15.28 to 724.5) for endurance capacity and -7% (95% CI -12 to -2) for quality of life (a lower score reflecting a better quality of life). Mean SUS and CSQ-8 scores were 81% (95% CI 68 to 94) and 28 out of 32 points (95% CI 26 to 31), respectively. **Conclusion:** Using a telerehabilitation system to deliver home-based PR seems to be effective and highly accepted by patients. Future randomized controlled studies are needed to confirm these findings. Clinical Trial Registration: NCT05314686

Keywords: COPD, Pulmonary rehabilitation, Telerehabilitation

Le bien-être des aidants de patients atteints de mucoviscidose dans le cadre de la prise en soin masso-kinésithérapique: une étude clinique

Redeuil M1,2, Menez C1,2 and Galliou G3,4

1 Institut de formation en masso-kinésithérapie La Musse - IFMK, Saint Sébastien de Morsent, France ; 2 Université de Rouen, Rouen, France ; 3 Kiné Caen Sud / PSLA GDD, Caen, France ; 4 Université de Poitiers / CeRCA, Poitiers, France

La mucoviscidose est une des maladies génétiques rares les plus fréquentes en France. L'évolution de la prise en soin permet une amélioration de l'espérance de vie. La mucoviscidose impacte les capacités fonctionnelles et la qualité de vie des personnes touchées. Si la qualité de vie d'un enfant atteint de mucoviscidose est altérée, celle de ses parents l'est également. Les aidants sont indispensables dans l'accompagnement au quotidien du proche malade et dans son adhésion à la prise en soin. Un parent d'enfant atteint d'une maladie chronique telle que la mucoviscidose est sujet à développer de l'anxiété et de la dépression et ressentira un sentiment de fatigue et de fardeau, à mesure que la maladie s'aggrave. Aucune étude réalisée ne s'est interrogée sur l'évaluation du bien-être et de la qualité de vie des parents d'enfants atteints de mucoviscidose. L'objectif de cette étude est d'étudier la contribution du kinésithérapeute à la diminution du sentiment d'épuisement et à l'amélioration de la qualité de vie des aidants pour contribuer à l'amélioration de l'adhérence thérapeutique de l'enfant atteint de mucoviscidose. Le bien-être de l'enfant et des parents est en lien direct avec le fonctionnement familial et une meilleure compliance lors de la prise en soin. Une étude prospective, multicentrique, observationnelle et non randomisée est réalisée. Plusieurs questionnaires évaluant leur qualité de vie seront transmis aux aidants volontaires d'enfants atteints de mucoviscidose. Les données anonymisées feront l'objet d'un traitement statistique pour croiser les données et évaluer les relations entre les données relevées. Cette étude (NCT06327802) en cours de réalisation s'inscrit dans un travail de mémoire de fin d'études. Le critère de jugement principal est le niveau de fatigue des aidants. Les critères secondaires informeront des stratégies mises en place en déterminant la relation entre la gravité des symptômes de l'enfant et les niveaux de fatigue chez ses parents.

Keywords: adhérence thérapeutique, mucoviscidose, qualité de vie

Impact de la mucoviscidose sur le couple: une méthode Delphi

Galliou G3,4, Collet Laurans J1,2 and Guyet D1,2

1 IFRES-IFMK d'Alençon, Alençon, France ; 2 Université de Caen, Caen, France ; 3 Kiné Caen Sud / PSLA GDD, Caen, France ; 4 Université de Poitiers / CeRCA, Caen, France

Les avancées de la médecine ont permis une augmentation de l'âge moyen des patients atteints de mucoviscidose. Elle est d'aujourd'hui de 25,2 ans ce qui implique un nombre élevé de patients atteints adultes. C'est une maladie génétique chronique nécessitant une prise en charge multidisciplinaire intensive avec des traitements quotidiens lourds et contraignants. L'impact de la maladie est omniprésent dans la vie des patients et ne simplifie pas les rapports entre conjoints avec un équilibre du couple compliqué et une difficulté à construire des projets de vie. Le conjoint est, à l'instar du patient, touché de façon directe par le stress et l'incertitude liées à la maladie engendrant une charge mentale et physique. Cette étude par méthode Delphi vise à déterminer les moyens et stratégies pouvant être mis en œuvre par le masseur kinésithérapeute pour accompagner et diminuer la surcharge du conjoint au quotidien. Une équipe interdisciplinaire d'experts sera intégrée, prenant en compte des conjoints de patients, des kinésithérapeutes et des psychologues enrichissant ainsi la diversité des résultats obtenus. Trois rondes sont prévues afin de tenter d'obtenir un consensus entre les experts inclus. Les experts seront invités à répondre à un questionnaire qui servira de fil conducteur et enrichi, à chaque ronde, des résultats des rondes précédentes. Cette étude s'inscrit dans un travail de recherche dans le cadre du mémoire de fin d'étude de kinésithérapie. L'étude étant en cours de réalisation, les conclusions orienteront le contenu des rondes suivantes jusqu'à l'acquisition du consensus. Les résultats ayant fait consensus auprès des experts permettront de mettre en lumière la place du kinésithérapeute dans l'accompagnement des conjoint(e)s des patients atteints de mucoviscidose. Ce consensus montrera les solutions pour alléger la charge des conjoints aidants qui s'investissent quotidiennement dans le soutien psychologique et les soins de leur partenaire malade.

Keywords: mucoviscidose, Aidants, Kinésithérapie

Exposition aux antidépresseurs au premier trimestre de la grossesse et risque de mortalité fœtale: une méta-analyse des études de cohorte en population générale

Desaunay P1, Eslier M2, Blouet C1,3, Dreyfus M3,4, Alexandre J3,5 and Guénolé F1,3

1 Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent du CHU Caen Normandie, Caen, France ; 2 Polyclinique du Parc, service de gynécologie et d'obstétrique, Caen, France ; 3 Faculté de médecine, Pôle de formation et recherche en santé, Université de Caen Normandie, Caen, France ; 4 Service de gynécologie-obstétrique et de médecine de la reproduction du CHU de Caen, Caen, France ; 5 Service de pharmacologie du CHU de Caen, Caen, France

Objectif : Des données émergentes suggèrent une association entre l'exposition aux antidépresseurs (ADs) pendant la grossesse et une augmentation du risque de mort fœtale in utero (MFIU). L'utilisation d'ADs étant le plus fréquent au cours du premier trimestre - période critique pour l'organogenèse fœtale et le développement vasculaire placentaire - cette méta-analyse visait à quantifier le risque de mortalité fœtale associé à une exposition durant cette période. Méthodes : Une recherche systématique de la littérature a été réalisée dans les bases ClinicalTrials, PubMed et Cochrane Central Register of Controlled Trials. La qualité des preuves a été évaluée selon la méthode GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Résultats : Neuf études de cohorte en population générale ont été incluses, portant sur plus de 8 millions de grossesses. L'exposition à un AD au cours du premier trimestre était associée à une augmentation significative du risque de MFIU (OR de Peto = 1,52 [1,28–1,82], $p < .01$, $I^2 = 52\%$), avec une certitude des preuves jugée modérée. Les analyses de sensibilité ont confirmé la robustesse de ce résultat. Les analyses en sous-groupes ont mis en évidence une association significative pour les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (OR de Peto = 1,41 [1,04–1,89], $p < .05$, $I^2 = 47\%$, six études) et une association plus marquée pour les ADs non-ISRS (OR de Peto = 4,93 [1,08–22,42], $p < .05$, $I^2 = 79\%$, trois études). Conclusion : Cette méta-analyse suggère une augmentation du risque de MFIU associée à l'utilisation d'ADs au cours du premier trimestre de grossesse, en particulier avec les ADs non-ISRS. Bien qu'un lien de causalité ne puisse être établi, ces résultats soulignent l'importance d'un conseil thérapeutique personnalisé pour les femmes en âge de procréer recevant un AD et la nécessité de recherches supplémentaires sur le profil de sécurité des différents ADs pendant la grossesse.

Keywords: Agents Antidépresseurs, Mort Foetale, Méta-analyse, Premier Trimestre de la Grossesse

Augmentations de données pour les caractéristiques radiomiques

Mesbah Z1,2,3, Modzelewski R1,3 and Thureau S1,3

1 AIMS-QuantIF, Rouen, France ; 2 Siemens Healthcare SAS, Courbevoie, France ; 3 Université de Rouen Normandie, Rouen, France

Les caractéristiques radiomiques manquent toujours de la reproductibilité nécessaire pour les utiliser en routine clinique. Cela peut être dû à des difficultés pour généraliser sur des nouvelles données non présentes lors de l'entraînement, en particulier lorsque peu de données sont disponibles pour l'entraînement. Dans le domaine de l'apprentissage profond, ce problème est mitigé par l'utilisation d'augmentations de données : des transformations sont appliquées sur les images et les contours afin de créer des "nouvelles données" à partir des données originales. Le but de cette approche est d'aider le modèle à mieux appréhender la distribution réelle des données en lui présentant des données ayant subi des modifications réalistes. Nous cherchons à appliquer cette méthode aux méthodes de machine learning se reposant sur les radiomiques. Pour cela nous appliquons les transformations sur les images avant l'extraction des caractéristiques radiomiques, et traitons les versions augmentées des couples images/masques comme de nouvelles données. Nous montrons une amélioration des performances en appliquant notre stratégie au jeu de données HECKTOR 2022, afin d'améliorer la prédiction de la survie sans récurrence (RFS). Avec une validation croisée sur 6 folds et un split 80/20, nous obtenons un score C-Index de 0.6680 par rapport au score de 0.6545 sans les augmentations.

Keywords: Radiomique, cancer, Informatique

Correlation Between PERCLOS Index and Hori Sleep Stages: EEG Insights on Drowsiness

Igor I1, Attoh-Mensah E2, Brehelin J3, Nathou C1 and Etard O1

1 Normandie Université, UNICAEN, INSERM, COMETE, CYCERON, CHU Caen, Caen, France ; 2 Université de Limoges, HAVAE, UR 20217, Limoges, France ; 3 Laboratoire de Mathématiques N. Oresme, UMR6139, Université de Caen Normandie, Caen, France

Introduction The transition from wakefulness to sleep is a complex process in which individuals experience drowsiness, reflecting how the body gradually prepares for sleep. Hori introduced a nine-level system describing the onset of sleep, though its relationship with drowsiness remains unclear. This study investigated the link between drowsiness, measured via the PERCLOS drowsiness index (see methods), and Hori's classification system. **Methods** Eight healthy participants, each partially sleep-deprived (five hours of sleep), underwent a simulated MRI session lasting about one hour. Polysomnography was conducted to track drowsiness fluctuations, and two experts independently rated the data using Hori's criteria. Facial video recordings were processed via the Mediapipe AI model to detect eye landmarks, which were used to calculate the Eye Aspect Ratio (EAR) and identify blinks. PERCLOS index was then computed as total time eyes are at least 80% closed divided by total observation time. Spearman's correlation tested associations between PERCLOS and Hori stages, while ANOVA assessed stage-wise differences. **Results** PERCLOS ($p = 0.574$, $p < 0.001$) correlated strongly with Hori classification, although ANOVA revealed no significant differences across Hori stages. **Discussion** These findings demonstrate a correlation between PERCLOS and Hori's classification. However, the absence of stage-specific differences may be attributed to the limited sample size. Additionally, our data suggest that drowsiness continues to increase during the N1 AASM sleep stage and Hori stages 3 to 5, highlighting the limitations of the current scoring system and the potential application of PERCLOS as a tool to assess drowsiness prior to sleep onset.

This project was co-funded by the European Regional Development Fund (FEDER) and the Normandy Region

Keywords: EEG, Drowsiness, Sleep, PERCLOS

Assessing the role of catecholamines and their catabolizing enzyme COMT during osteoarthritis

Dehédin J1, Prieur A 1, Vanlaeys A2, Brochard S2, Richard I2, Cossez-Guigne M3, Hay E3, Baugé C2 and Anouar Y1

1 Neuroendocrine, Endocrine and Germinal Differentiation and Communication / Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale / Université de Rouen Normandie, Mont-Saint-Aignan, France ; 2 Biologie du Cartilage, Biotechnologie et Télémédecine / Université de Caen Normandie, Caen, France ; 3 Biologie de l'Os et du Cartilage : Régulations et Ciblage Thérapeutiques / Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale / Université Paris Cité, Paris, France

Osteoarthritis (OA) is a joint disease that affects millions of people worldwide. Its pathophysiology is still unclear. Osteoarthritis is a multifactorial disease with a major genetic component. An example are the genetic variations in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene, a major degradation enzyme of catecholamine neurotransmitters. Previous studies have shown that COMT expression is increased in osteoarthritic joints and that its pharmacological inhibition increases pain sensitivity. This observation raises a number of questions about the role of catecholamines and their degradation enzyme COMT in the central and peripheral nervous systems in osteoarthritis. In this context, the objectives of the project are to define the expression profile of COMT, to investigate the activation of catecholaminergic neurons in OA animal models and to assess the role of COMT in OA-associated pain. Using a mouse model of OA induced by monoiodoacetate (MIA) administration in the knee during 2 weeks, we showed through RT-qPCR and Western Blot approaches that certain brain catecholaminergic regions are activated, although there were no differences in the expression of pain and neuroinflammation markers between control and OA mice. We are currently carrying out further experiments with a prolonged treatment with MIA (8 weeks) in order to examine the longtime effects of OA on these markers and on catecholamine metabolism. These data will allow a better understanding of the role of the latter neurotransmitters and COMT in OA and associated pain.

Keywords: Osteoarthritis, COMT enzyme, catecholamines, central nervous system



Normandie Université

ESPLANADE DE LA PAIX / CS 14032 / 14032 CAEN CEDEX 5
tél. +33 (0)2 31 56 69 57 **fax** +33 (0)2 31 56 69 51
communication@normandie-univ.fr **www.normandie-univ.fr**