



JOURNÉE DE LA RECHERCHE MÉDICALE DE GRENOBLE

Vendredi 22 Mai 2026

Livret des résumés

Recherche clinique
Recherche fondamentale et translationnelle
Recherche sur données
Hors catégorie

Renseignements :
sante-communication@univ-grenoble-alpes.fr

UGA
FACULTÉ DE MÉDECINE
Université Grenoble Alpes

agrUS Association Grenoble Alpes
Recherche Universitaire
de Santé

CHU
Grenoble Alpes
1985-2025

Sommaire

Recherche clinique (RC01-RC13)	3
Stratégie universelle ou ciblée de prévention de la grippe nosocomiale ?	4
Filtration de l'eau et prévention des infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5
Association between freezing of gait and sleep disturbances in Parkinson's disease	6
Evaluation d'un outil d'intelligence artificielle d'extraction des données cliniques pour un registre d'embolisation d'hémostase.....	7
Pharmacokinetics of Belatacept in kidney transplant recipients	8
RESCA – Étude préliminaire du recours au parcours de soin optimal selon le sexe lors de la survenue d'un syndrome coronarien aigu	9
Inférence causale dans le Trouble Obsessionnel Compulsif	10
La cohorte Filomene : design et défis d'une cohorte pédiatrique d'envergure	11
Towards behavioral markers of thought suppression in OCD	12
Perceiving Our Own Epileptic Discharges: Clinical Echoes and Neurophenomenology of the Epileptic Blip Syndrome	13
Évaluation des effets d'un antagoniste des récepteurs de l'endothéline dans la neuropathie optique ischémique antérieure aiguë non artéritique	14
LAP-NET1: Results of a Phase 1b evaluating NP137, an inhibitor of the Epithelial-to-Mesenchymal Transition, in combination with mFOLFIRINOX for the first-line treatment of locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma.....	2
Insulinothérapie en boucle fermée chez des patients vivant avec un diabète de type 1 : facteurs de risque d'échec métabolique et d'arrêt de traitement à 1 an de l'initiation	4
Recherche fondamentale et translationnelle (RFT01-RFT19)	5
L'hypoxie intermittente chronique remodèle l'architecture circadienne du métabolisme dans un modèle d'apnée du sommeil	6
Identification of DNA repair vulnerabilities of osimertinibtolerant persister cells in EGFR-mutant NSCLC	7
Characterisation of Francisella tularensis Viable But Not Culturable (VBNC) forms	8
Neutralizing human monoclonal antibodies targeting the PcrV protein of the type III secretion system of <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9
Switch thérapeutique de tacrolimus à belatacept en transplantation rénale : exploration des sous-populations lymphocytaires	10
Développement d'une thérapie protéique pour la Granulomatose Septique Chronique.....	11
MMAF et dyskinésie ciliaire primitive : Variabilité phénotypique des variants de GAS8 et DRC1	12
Le séquençage exomique d'une cohorte de 349 patients avec anomalies morphologiques multiples du flagelle du spermatozoïde permet le diagnostic de plus de la moitié des patients.....	13
Toutes les alloanticorps ne se valent pas : glycosylation des IgG et sévérité du rejet médié par les anticorps en transplantation rénale	14

The inflammatory signal induced by the interaction of alarmin HMGB1 and TLR2 is modulated by C1s cleavage and oxidation.	15
Molecular strategies to assess anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis: from platform design to patient serum profiling.....	16
Establishing and validating an <i>in vitro</i> model for the study of vascular response to flow and intermittent hypoxia	17
Impact of intermittent hypoxia on clopidogrel and cytochromes in rats	18
Immunité innée, microbiote et inflammation dans l'endométriose : comprendre l'immunopathologie pour proposer des traitements innovants	19
MEG State Dynamics of Sentence Generation: Evidence for a Compensatory Chunking Mechanism in Healthy Aging.....	20
Bone marrow niche derived MicroRNA-YTHDC1-MCM axis as a potential tipping point for genomic instability in early myelodysplastic syndromes	21
Hépacivirus de rat (RHV) et régime alimentaire occidental : une synergie délétère sur le métabolisme lipidique hépatique révélée grâce aux plateformes techniques de l'UGA	22
Recherche anthropologique sur les traumatismes osseux induits par les avalanches	23
Etude de faisabilité d'une application d'ultrasons focalisés pour permettre la pénétration cérébrale de "nanobodies" radiomarqués.....	24
Recherche sur données (RD01-RD09)	25
Etude ENDOCCA : Etude de la prise en charge diagnostique du cholangiocarcinome extra hépatique en France à partir de la cohorte nationale PRONOBIL ACABI GERCOR	26
Conditionnement ischémique gastrique par embolisation avant œsophagectomie : étude monocentrique rétrospective	27
Cancers primitifs du foie en France : le diagnostic tardif de la maladie hépatique sous-jacente constitue le principal obstacle à un traitement curatif de première intention	28
Usage et perception de l'intelligence artificielle générative en stage clinique : facteurs associés chez les étudiants en santé	29
Dépistage du diabète de type 1 : recherche d'auto-anticorps au laboratoire d'Immunologie du CHU Grenoble Alpes	30
Environmental impact of the design phase of the Internet of Medical Things.....	32
Agir sur l'exposition aux substances chimiques nocives : l'exemple des produits de soin personnel et des cosmétiques chez les étudiantes	33
Sélection de variables et identification de mélanges : une étude de simulation avec des modèles de mélange	34
HypoxIA : Etude prospective bicentrique sur la prédiction de l'hypoxie fœtale par un modèle d'apprentissage automatique basé sur le rythme cardiaque fœtal et le contexte obstétrical	35
Hors catégorie (HC01)	36
« Mission De Pistage » : un dispositif ludo-pédagogique innovant pour accompagner la transition de la simulation à la patiente réelle.....	37

Recherche clinique (RC01-RC13)

Stratégie universelle ou ciblée de prévention de la grippe nosocomiale ?

F. Cazzorla^{1,2}, T. Diallo², M. Gallouche^{1,2}, C. Terreaux-Masson², S. Larrat³, C. Giner², S. Lambert-Lacroix¹, C. Landelle^{1,2}

¹ Univ. Grenoble Alpes, CNRS, Grenoble INP, TIMC, Grenoble, France

² Unité d'hygiène hospitalière, Pole de santé publique, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

³ Laboratoire de virologie, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

Introduction

La prévention de la grippe nosocomiale (GN) est un défi majeur pour les hôpitaux. Nous avons précédemment démontré l'efficacité d'un bundle de 5 mesures de prévention pour réduire le taux de GN dans les services avec un grand nombre de patients grippés hospitalisés (services à haut risque). En raison de la Covid-19, ce bundle a été appliqué en 2021 à l'ensemble de l'hôpital. L'objectif était d'évaluer l'impact du bundle sur le nombre de GN lorsqu'il est appliqué de façon universelle ou ciblée.

Méthodes

Cette étude rétrospective comparative a inclus l'ensemble des patients hospitalisés avec un test RT-PCR positif pour la grippe sur 6 saisons épidémiques. Le bundle a été appliqué dans les services à haut risque pendant 4 saisons (période «avant» = 2016–2017 à 2019–2020), puis dans l'ensemble des services hospitaliers pendant 2 saisons (période «après» = 2021–2022 et 2022–2023). Le bundle comprenait le recours aux tests diagnostiques rapides, le port systématique du masque chirurgical, la promotion de la vaccination des professionnels de santé, une surveillance épidémiologique quotidienne des cas de grippe et des actions de communication.

Une régression logistique multivariée a été utilisée pour évaluer les facteurs de risque de GN parmi l'ensemble des cas de grippe, exprimés en Odds Ratios [OR], en ajustant sur le type de service, la période d'étude, l'âge, le sexe, l'indice de comorbidité de Charlson (ICC) des patients et le type de virus.

Résultats

Parmi les **1858 patients inclus** (54% de femmes, âge médian 76 ans), la proportion de GN était comparable entre les périodes «avant» et «après» dans les services à haut risque (14,01% vs 14,21%, $p=0,95$). Dans les services non à risque, la proportion de GN était statistiquement différente (29,43% en période «avant» vs 19,69% «après», $p<0,05$). En analyse multivariée, comparativement aux services à haut risque durant la période «avant», la probabilité d'avoir une GN était significativement plus élevée dans les services non à risque durant les périodes «avant» et «après» ($OR_a=2,53$ [1,81–3,55] et $OR_a=2,20$ [1,42–3,40], respectivement), mais comparable aux services à haut risque durant la période «après». Les autres facteurs de risque significatifs d'acquisition d'une GN étaient l'âge avancé, un ICC élevé et le virus de type A.

Conclusion/Discussion

L'extension universelle du bundle à l'ensemble de l'hôpital n'a pas permis de réduire davantage les GN par rapport à une application ciblée dans les services à haut risque. Ces résultats soutiennent la pertinence d'une stratégie de prévention ciblée, fondée sur le risque, comme approche efficace et durable.

Filtration de l'eau et prévention des infections à *Pseudomonas aeruginosa*

C. Cannard¹, C. Terreaux Masson¹, I. Pelloux², M. Galas-Haddad¹, J. Charbonnier¹, C. Giner¹, M. Gallouche^{1,3}, C. Landelle^{1,3}

¹Service d'Hygiène Hospitalière, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

²Laboratoire de Bactériologie-Hygiène Hospitalière, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

³Univ. Grenoble Alpes, CNRS, Grenoble INP*, TIMC, Grenoble, France

* Institute of Engineering Univ. Grenoble Alpes

Introduction

Pseudomonas aeruginosa (PA) est une bactérie opportuniste qui se développe dans les réseaux d'eau hospitaliers. Responsable de plus de 14% des infections nosocomiales (IN) en réanimation à l'échelle nationale, c'est un enjeu majeur de santé publique. Le déménagement d'une partie des services de soins critiques de notre CHU dans un nouveau bâtiment constitue une opportunité unique de comparer l'incidence des IN à PA entre un ancien réseau d'eau hospitalier filtré et un réseau neuf non filtré systématiquement.

Méthodes

Une étude rétrospective Avant/Après et Ici/Ailleurs a été menée pendant 6 années de novembre 2018 à novembre 2024 dans 8 secteurs de réanimation et soins intensifs (SI). Deux stratégies ont été comparées : la première (filtration systématique des points d'eau) appliquée avant le déménagement (période 1) et la seconde (filtration uniquement en cas de résultats d'eau non conformes) après le déménagement (période 2). Deux secteurs ont également été comparés : le secteur de référence soit 2 services de réanimation et SI cardiovasculaire, qui n'a pas déménagé et le secteur de réanimation et SI médical, chirurgical et neurochirurgical soit 6 services qui a déménagé dans un bâtiment neuf. Le critère de jugement principal était le taux d'incidence des IN à PA exprimé pour 1000 jours d'exposition au réseau d'eau hospitalier.

Résultats

Au total, 22 149 séjours de plus de 48 heures ont été inclus ; 2% (n=490) ont présenté au moins une IN à PA sauvage au cours de l'hospitalisation en soins critiques. Dans le secteur de référence, le taux d'incidence des IN à PA pour 1000 jours n'était pas significativement différent ($p=0,90$) entre les 2 périodes (1,71 vs 1,60). Dans l'ensemble des services ayant déménagé, le taux d'incidence en période 1 était significativement supérieur au taux d'incidence en période 2 (5,29 vs 4,00 ; $p=0,004$).

Conclusion/Discussion

Notre étude a démontré que le taux d'incidence des IN à PA était inférieur avec une approche de filtration non systématique d'un réseau d'eau hospitalier neuf après le déménagement de 6 services de soins critiques par rapport à la filtration systématique dans l'ancien bâtiment. Cette approche requiert une surveillance augmentée de la qualité de l'eau mais présente des avantages économiques et écologiques, tout en maintenant une meilleure qualité de l'eau aux autres points de distribution.

Association between freezing of gait and sleep disturbances in Parkinson's disease

Tracy Milane¹, Edoardo Bianchini^{1,2}, Matthias Chardon¹, Mathias Batiste Correno¹, Fabio Augusto Barbieri³, Lanfranco De Carolis⁴, Antonio Suppa^{5,6}, Marco Salvetti^{4,6}, Domiziana Rinaldi⁴, Clint Hansen⁷, Nicolas Vuillerme^{1,8}

(1) Univ. Grenoble Alpes, CNRS, Grenoble INP, LIG Sangria, Grenoble, France. (2) Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Rome, Italy. (3) São Paulo State University (UNESP), School of Sciences, Department of Physical Education, Human Movement Research Laboratory (MOVI-LAB), Bauru, SP, Brazil. (4) Department of Neuroscience, Mental Health and Sensory Organs (NESMOS), Sapienza University of Rome, Italy. (5) Department of Human Neurosciences, Sapienza University of Rome, Rome, Italy. (6) IRCCS Neuromed Institute, Pozzilli, Italy. (7) Department of Neurology, Kiel University, Kiel, Germany. (8) Institut Universitaire de France, Paris, France.

Introduction: Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by motor and non-motor symptoms that substantially affect functional independence and quality of life. Among motor impairments, freezing of gait (FOG) is a common and disabling phenomenon that episodically hinders patients' ability to produce efficient steps. Sleep disturbances (SDs), including insomnia, rapid eye movement sleep behavior disorder, and excessive daytime sleepiness, are also high prevalent non-motor symptoms in PD. Growing evidence suggests a bidirectional relationship between FOG and SDs; however, quantitative syntheses of this relationship remain limited. This work aimed to synthesize existing evidence on the relationship between FOG and SDs in PD and to further investigate this association using original data.

Methods: First, two complementary systematic reviews were conducted. The first reviewed the literature comparing sleep outcomes in people with PD with FOG (PD+FOG) and those without (PD-FOG). The second reviewed the literature comparing the prevalence of FOG in people with PD with SDs (PD+SDs) and those without (PD-SDs). Eligible studies were identified through systematic searches in PubMed and Web of Science and included observational studies reporting relevant sleep or FOG outcomes. Building on these reviews, an original study was hence carried out to compare SDs between propensity-matched PD+FOG and PD-FOG, and to assess the association between sleep parameters and FOG in PD. Data were collected from 54 people with PD (18 PD+FOG and 36 PD-FOG propensity score-matched for age, sex, and disease duration). SDs and excessive daytime sleepiness were assessed using the Parkinson's Disease Sleep Scale-2 (PDSS-2) and the Epworth Sleepiness Scale (ESS), respectively. FOG severity was evaluated using the New Freezing of Gait Questionnaire (NFOG-Q). Between-group comparisons and correlation analyses were performed.

Results: The first systematic review included 20 studies and found that PD+FOG patients generally reported poorer sleep quality, greater daytime sleepiness, and more severe SDs compared with PD-FOG patients. The second systematic review included 8 studies and found that people with PD with SDs were more likely to experience FOG than those without SDs. In the original propensity-matched study, no significant differences were observed between PD+FOG and PD-FOG groups in PDSS-2 or ESS scores. However, correlation analyses revealed a moderate positive association between PDSS-2 and NFOG-Q scores, indicating that greater severity of SDs was associated with more severe FOG.

Conclusion/Discussion: These complementary systematic reviews support a bidirectional association between FOG and SDs in PD and highlight the need for further research to better quantify this relationship and explore potential shared underlying mechanisms. The finding of the original study further supports a quantitative association between SDs and FOG severity that could reflect a shared neuroanatomical dysfunction, particularly involving brainstem structures. Taken together, these findings emphasize the importance of applying rigorous comparisons techniques in large, representative PD cohorts to provide solid and generalizable results.

Evaluation d'un outil d'intelligence artificielle d'extraction des données cliniques pour un registre d'embolisation d'hémostase

Aysegul Sahan, Marine Faure, Florian Monmagnon, Emeric Gremen, Pierre Pittet, Julien Ghelfi

CHU Grenoble Alpes, service de radiologie interventionnelle et d'imagerie médicale

Introduction

Les registres multicentriques et les entrepôts de données de santé permettent d'obtenir des cohortes de patients suffisamment larges pour réaliser des études pertinentes et des publications dans les revues internationales. La radiologie interventionnelle (RI) est en retard pour la structuration en recherche multicentrique avec des équipes d'ARC faibles ou absentes dans certains CHU empêchant un remplissage manuel de bases de données pérennes. Une extraction automatique des données par une solution d'intelligence artificielle (IA) pourrait permettre de concentrer le temps ARC sur d'autres tâches et de favoriser l'émergence de registres à gros volumes en RI. Cette étude pilote visait à évaluer les performances d'un modèle d'IA pour l'extraction de variables cliniques à partir de comptes rendus médicaux.

Méthodes

Une étude rétrospective a été menée au CHU Grenoble Alpes incluant 50 patients ayant bénéficié d'une embolisation d'hémostase entre 2024 et 2025. Les comptes rendus médicaux (scanner, embolisation, hospitalisation) étaient extraits du dossier patient au format PDF et analysés à l'aide d'un outil d'IA développé par une start-up française ANA HealthCare. Les données sortaient dans un tableur excel dont 73 variables étaient demandées. L'extraction était également réalisée par un ARC spécialisé en radiologie interventionnelle et par un radiologue. L'objectif principal était d'évaluer l'exactitude de l'extraction IA des données cliniques (âge, prise d'anticoagulants, étiologie du saignement, artère embolisée, agent d'embolisation, succès technique, succès clinique (= arrêt du saignement) et mortalité hospitalière) par rapport au gold standard (radiologue). Les objectifs secondaires comparaient l'exactitude de l'extraction par les ARC et les performances des ARC par rapport à l'IA.

Résultats

Sur les 50 dossiers étudiés, l'exactitude d'extraction de l'IA était de 100% pour l'âge, la prise d'anticoagulant, le succès technique, la mortalité hospitalière (IC95% [92,9-100]), de 96% pour le succès clinique (IC95% [86,5-98,9%]), de 92% pour l'artère embolisée et l'agent d'embolisation (IC95% [81,2-96,8]) et de 78% pour l'étiologie (IC95% [64,8-87,2%]). L'exactitude d'extraction des ARC était de 100% pour le succès technique et la mortalité hospitalière, de 98% pour l'âge et l'artère embolisée, de 96% pour le succès clinique, de 92% pour la prise d'anticoagulants, de 90% pour l'agent d'embolisation et de 78% pour l'étiologie. L'analyse comparative ne montrait aucune différence significative de performance entre l'IA et l'ARC pour les variables étudiées ($p > 0,05$).

Conclusion/Discussion

Les performances d'extraction de données cliniques d'une solution IA à partir des fichiers pdf des patients pour un registre d'embolisation d'hémostase sont prometteuses et semblent comparables à celles d'un ARC.

Pharmacokinetics of Belatacept in kidney transplant recipients

*Capucine Arrivé¹, Célia Leveque¹, Caroline Bazzoli², Johan Noble³,
Françoise Stanke-Labesque¹*

1, Laboratory of Pharmacology, Pharmacogenetics and Toxicology, Grenoble Alpes University Hospital, Univ. Grenoble Alpes, HP2 INSERM U1300, Grenoble, France - Grenoble (France), 2, Univ. Grenoble Alpes, CNRS, UMR 5525, VetAgro Sup, Grenoble INP, TIMC, 38000 Grenoble, France - Grenoble (France), 3, Department of Nephrology, Dialysis, Apheresis and Transplantation, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France - Grenoble (France)

Introduction

Belatacept, a CTLA-4-Ig fusion protein that prevents T-cell co-stimulation by disrupting CD80/86-CD28 signaling between antigen-presenting cells and T lymphocytes, has received formal approval for maintenance immunosuppression in kidney transplantation. However, few data on its pharmacokinetics are available. The study aimed to describe belatacept trough concentration (C_{min}) and to identify the determinants of belatacept exposure in a cohort of kidney transplants recipients.

Methods

Kidney transplant patients treated with belatacept were retrospectively included. Belatacept C_{min} measured between 26 and 30 days after the last administration, were determined using a validated liquid chromatography-tandem mass spectrometry method. Demographic (age, gender), clinical (hospitalization for infection, weight, body mass index), and biological (time after first administration, glomerular filtration rate (GFR), urinary albumin to creatinine ratio (ACU), transaminases, C reactive protein level) data were recorded. Univariate and multivariate analysis were conducted to identify determinants of belatacept C_{min} using a linear mixed effect model with the patient as random factors.

Results

157 patients with 273 belatacept C_{min} determinations were included. The median (10th-90th percentiles) of belatacept C_{min} was 5.5 mg/L (1.8-12.9). The inter- and intra-individual coefficients of variation were 65.5% and 31.9%, respectively. In multivariate analysis, the patient age (estimate = 0.055, sd = 0.023), GFR (estimate = -0.040, sd = 0.015) and ACU (estimate = -0.012, sd = 0.006) were independently associated with the belatacept C_{min}. We found no association between belatacept C_{min} and sex, inflammation or liver function parameters. C_{min} were not statistically different between patients hospitalized for infection (n=18) and those not hospitalized for infection (n=139).

Conclusion/Discussion

This study illustrates the high interindividual variability of belatacept C_{min} and suggests that exposure to belatacept may be weakly associated with patient age, GFR and ACU. Further studies are needed to better understand belatacept pharmacokinetics and to investigate a potential pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship.

RESCA – Étude préliminaire du recours au parcours de soin optimal selon le sexe lors de la survenue d'un syndrome coronarien aigu

PEDERIVA, GARDES

Introduction :

Le syndrome coronarien aigu (SCA) constitue une urgence médicale nécessitant une prise en charge rapide selon un parcours de soins optimal afin d'améliorer la survie et le pronostic à long terme. La physiopathologie et la présentation clinique des SCA diffèrent selon le sexe et semblent influencer le pronostic. Cette étude vise à analyser l'impact du sexe sur l'accès au parcours de soins optimal recommandé chez les patients présentant un SCA.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude préliminaire rétrospective, comparative et monocentrique étudiant les patients sortant d'unités de soins intensifs de cardiologie (USIC) ou services équivalents, avec un diagnostic de SCA (STEMI et NSTEMI selon la CIM-10). Les femmes ont été appariées aux hommes (ratio 1:3) selon l'âge, les antécédents de cardiopathie ischémique et la distance au centre hospitalier disposant d'une salle de coronarographie. Le parcours de soins de chaque patient a été comparé à la définition d'un parcours optimal basée sur les recommandations françaises et internationales.

Résultats :

Parmi les 344 patients inclus, 86 étaient des femmes (25.0%) et 258 des hommes (75.0%), avec un âge médian de 65 [58-74] ans. Trois cent quatre (88.4%) patients ont présenté le diagnostic de STEMI. Treize femmes (15.1%) et 78 hommes (30.8%) ont bénéficié d'un parcours de soins optimal recommandé (OR = 0.40 IC95% [0.21 ; 0.76]). Le délai médian entre l'apparition des symptômes et l'appel d'urgence était de 95 [30-300] minutes chez les femmes contre 50 [20-250] minutes chez les hommes. Le délai médian entre l'ECG qualifiant et l'arrivée en filière spécialisée était respectivement de 70 [46.5-105] minutes et 72.5 [45-109] minutes.

Conclusion :

Lorsqu'elles présentent un SCA, les femmes bénéficient moins souvent du parcours de soin optimal que les hommes, possiblement en lien avec un appel à l'aide plus tardif. La poursuite de cette étude à l'échelle multicentrique permettra de confirmer et d'affiner ces résultats.

Inférence causale dans le Trouble Obsessionnel Compulsif

Iris Caggia, Sami Beaumont, Mircea Polosan, Phillipe Domenech, Fabien Cignetti, Julien Bastin**

Grenoble Institut Neurosciences, Grenoble

Institut de Neuromodulation, Paris

* : contribution égale

Introduction

L'apprentissage par renforcement favorise les actions produisant de bons résultats. Il repose sur la détection des contingences action-conséquence, c'est-à-dire le lien entre nos actions et leurs effets. Pour inférer la causalité de leurs actions, les individus doivent aller au-delà de l'apprentissage associatif simple, qui se contente de répéter les actions ayant été récompensées, et utiliser un raisonnement contrefactuel : comparer les conséquences de l'action choisie à celles qui auraient été observées si une autre action avait été réalisée, afin d'évaluer leur influence réelle. Dans le trouble obsessionnel compulsif (TOC), la persistance de comportements compulsifs pourrait refléter une difficulté à utiliser ce raisonnement contrefactuel pour inférer correctement les relations causales. Cette étude examine l'inférence causale par raisonnement contrefactuel chez les patients TOC.

Méthodes

Une tâche d'apprentissage par renforcement avec inversions est utilisée pour manipuler la causalité. Les participants doivent détecter les contingences action-conséquence et identifier l'action qui produit réellement le meilleur résultat parmi plusieurs choix possibles. Certaines actions étant neutres, la tâche impose un raisonnement contrefactuel, consistant à comparer les conséquences de l'action choisie à celles des autres actions possibles pour inférer leur influence causale réelle. La performance est mesurée par la proportion de choix pour l'action causalement efficace et analysée à l'aide de modèles d'apprentissage par renforcement, permettant de distinguer les stratégies associatives des stratégies basées sur le raisonnement contrefactuel. La tâche a été pilotée sur une vingtaine de sujets contrôles et est actuellement en cours d'administration chez une cohorte de patients TOC appariée à un groupe contrôle.

Résultats

Chez les sujets contrôles, les participants ont été capables d'identifier l'action produisant réellement le meilleur résultat. Leurs courbes d'apprentissage suggèrent qu'ils utilisent efficacement les contingences action-conséquence pour inférer la causalité de leurs choix, de manière compatible avec un raisonnement contrefactuel. Chez les patients TOC, les premières observations montrent également qu'ils détectent l'action la plus avantageuse. Cependant, leur performance tend à devenir moins stable au fil du temps, ce qui suggère une inférence causale moins robuste malgré une capacité initiale intacte. L'étude étant en cours avec un petit nombre de patients inclus à ce jour, ces résultats restent préliminaires et devront être consolidés.

Conclusion/Discussion

Chez les patients TOC, l'inférence causale via raisonnement contrefactuel semble moins efficace pour guider les choix, ce qui pourrait contribuer à la persistance des comportements compulsifs en limitant la capacité à se demander « et si j'avais fait une autre action ? ».

La cohorte Filomene : design et défis d'une cohorte pédiatrique d'envergure

Dorine Borget¹, Claire Philippat¹, Aurélie Portefaix^{2,3}, Valérie Benhammou⁴, Barbara Heude⁴, Romain Basmaci⁵, Sarah Lyon-Caen¹
et l'équipe projet de la cohorte Filomene

¹University Grenoble Alpes, Inserm U 1209, CNRS UMR 5309, Team of Environmental Epidemiology Applied to Development and Respiratory Health, Institute for Advanced Biosciences, 38000 Grenoble, France

²General Pediatric Unit, Femme Mere Enfant Hospital, Hospices Civils de Lyon, Bron, France.

³Research on Healthcare Performance RESHAPE, INSERM U1290, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France.

⁴Équipe OPPaLE, Université de Paris, INSERM, INRAE, CRESS, Paris, France ;

⁵Infection, Antimicrobials, Modelling, Evolution (IAME) Research Unit, INSERM UMR 1137, Université Paris Cité, Paris, France

Introduction

L'environnement et les conditions de vie dans lesquels nous évoluons influencent la santé et le développement de l'enfant. En particulier, les mille premiers jours de vie constituent une période sensible au cours de laquelle les interactions entre les influences environnementales et les gènes déterminent les risques de maladie tout au long de la vie. Dans ce contexte, l'Inserm lance une nouvelle cohorte pédiatrique de grande envergure dont les objectifs principaux sont de caractériser le rôle des expositions au début de la vie sur le développement et la santé tout au long de la vie ; d'étudier les mécanismes biologiques sous-jacents aux effets des facteurs de risque identifiés ; d'étudier ces problématiques parmi des groupes de populations vulnérables.

Pour atteindre ces objectifs, plusieurs défis se posent dont : le recrutement précoce des femmes pendant la grossesse, le recrutement de familles socialement vulnérables, le recueil d'échantillons de plusieurs matrices biologiques auprès d'un grand nombre de participants, la mise en place de protocoles innovants permettant de mesurer l'exposome.

Méthodes

La cohorte Filomene ambitionne d'inclure plus de 100 000 parents, dès la grossesse, et leurs futurs enfants. Le protocole prévoit un suivi longitudinal articulant des phases de collectes active et passive pour évaluer l'exposome prénatal, postnatal et suivre les trajectoires de santé. Des données cliniques, environnementales, psychosociales, comportementales et des échantillons biologiques (urine, sang, selles, placenta, etc.) seront collectées. La mise en œuvre se déclinera en deux phases. La phase 1, restreinte à quatre régions (Ile de France (IdF), Auvergne-Rhône-Alpes (ARA), Provence-Alpes-Côte-d'Azur (PACA) et Bretagne), permettra d'implémenter, de tester la faisabilité et d'ajuster les protocoles de recherche et de l'étude. La phase 2 qui suivra s'étendra à l'ensemble du territoire incluant des départements et régions d'outre-mer

Résultats attendus

La première phase sera déployée à partir d'avril 2027. Au cours de cette première phase, il est prévu d'inclure environ 5000 couples-enfants dont environ 1800 au sein de la région AURA dans les départements de l'Isère, du Rhône et du Puy de Dôme. Différentes stratégies de recrutement seront testées et évaluées au cours de cette première phase permettant ainsi de l'optimiser. La deuxième phase démarrera courant 2028 et les inclusions se poursuivront jusqu'en 2031 ; au cours de cette deuxième phase, le recrutement en ARA s'étendra à l'ensemble des départements de la région.

Conclusion

Filomene constituera une plateforme de recherche ouverte, mise à disposition de la communauté scientifique pour aider à comprendre l'influence de l'environnement, des conditions de vie et des facteurs biologiques sur le développement et la santé. Cette plateforme visera également à éclairer les actions de prévention précoce en santé publique à l'échelle nationale et régionale.

Towards behavioral markers of thought suppression in OCD

LIPPOLIS Salomé

*Grenoble Institut des Neurosciences
31 chemin Fortuné Ferrini
CHUGA - Site Santé
38700 LA TRONCHE*

Intrusion thinking is a central feature across many psychiatric disorders and plays a prominent role in Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). Indeed, recurrent intrusive thoughts and repetitive compulsive behaviors are the core symptoms of OCD patients. It has been proposed that these symptoms may result from deficits in cognitive control, and that obsessions, more specifically, may stem from impaired voluntary thought suppression processes.

To address this proposal, we conducted two studies. In the first one, we modified versions of the Directed Forgetting and Think/No-Think tasks in a healthy participants group (N = 27) to identify behavioral indices of thought suppression processes. In a second (ongoing) study, we used these tasks to investigate whether these thought suppression indices are impacted in OCD patients (N = 15) compared to healthy matched controls (N = 15).

In the Directed Forgetting task, patients with OCD showed a reduced induced forgetting effect compared with controls, suggesting a difficulty inhibiting information deemed irrelevant. In addition, longer response times in the forgetting condition indicated a higher cognitive cost, possibly reflecting less efficient cognitive control. These findings support the hypothesis of impaired voluntary thought suppression in OCD.

In the Think/No-Think task, both OCD patients and control participants showed a gradual decrease in the rate of intrusions over the course of the suppression attempts. Notably, this reduction appeared to be less marked in the OCD group. This pattern may reflect a deficit in the voluntary control of intrusive thoughts.

These findings contribute to a better characterization of thought suppression deficits in OCD and may help refine the identification of its neurocognitive endophenotype.

Keywords: thought suppression, Obsessive-Compulsive Disorder, inhibitory control.

Perceiving Our Own Epileptic Discharges: Clinical Echoes and Neurophenomenology of the Epileptic Blip Syndrome

Matringe, E⁽¹⁾., Perrone-Bertolotti, M⁽¹⁾., Vidal, R.J⁽²⁾., Grandchamp, R⁽¹⁾., Moulin, C⁽¹⁾.,
Vercueil, L^(1,3).

1) Univ. Grenoble Alpes, Univ. Savoie Mont Blanc, CNRS, LPNC, Grenoble, France ; 2) Lyon Catholic University,
UR CONFLUENCE: Sciences et Humanités (EA 1598), Lyon, France ; 3) Department of Neurology,
Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

Introduction:

In 1996, J.W. Lance described a series of twelve non-epileptic patients experiencing brief sensations of impending loss of consciousness (<1sec.), which he termed the blip syndrome. This largely overlooked work hypothesized blips as "quasi-epileptic" phenomena, similar to déjà vu (for example). Three decades later, we reported on the first neurophenomenological case of a patient with idiopathic generalized epilepsy (IGE) describing such experiences time-locked to generalized spike-and-wave bursts (SWBs). We further identified a distinct electrophysiological profile across 624 SWBs in "blippers" compared with "non-blippers" in IGE (Matringe et al., 2024, 2025), suggesting that these events do not conform to the ILAE definition of typical absence seizures. This raises two key questions: (1) are these phenomena limited to a single clinical setting, and (2) are "epileptic blips" phenomenologically comparable to the original non-epileptic blips?

Methods:

A national survey of 40 French epileptologists assessed the occurrence of such phenomena and collected clinicians' phenomenological descriptions. In parallel, we gathered detailed reports from eight patients with epileptic blips and compared them with the 12 original cases described by Lance using a corpus-based knowledge-graph approach implemented via a large language model.

Results:

A large majority of epileptologists reported encountering patients with similar symptoms (35/40), in whom these phenomena were described as occurring from several times per day to once per year, in both IGE and focal epilepsy. Importantly, most clinicians reported difficulties in explaining these phenomena to their patients (21/35). Finally, experiential phenomena explored through AI-based phenomenological knowledge graphs showed a high degree of overlap between epileptologists' reports, detailed patient blip descriptions, and the original non-epileptic blips described in 1996, suggesting shared experiential features.

Conclusion:

Epileptic blips appear to be widely encountered in clinical practice yet remain underrecognized. Beyond clinical relevance, they may constitute a valuable neurophysiological model to investigate transient disruptions of consciousness and better understand physiological blips.

Évaluation des effets d'un antagoniste des récepteurs de l'endothéline dans la neuropathie optique ischémique antérieure aiguë non artéritique

BLANC Adrien¹, **VIGNAL Catherine**^{3,4}, **GOHIER Philippe**⁵, **HERON Emmanuel**⁴, **QUESADA Jean-Louis**¹⁰, **ROUSTIT Mathieu**^{2,10}, **THURET Gilles**⁶, **ROUGIER Marie Bénédicte**⁷, **LEHMANN Audrey**⁸, **FLET Laurent**⁹, **PEPIN Jean-Louis**^{2,12}, **MILEA Dan**¹¹ **CHIQUET Christophe**^{1,2}

¹. Department of ophthalmology, Grenoble-Alpes University Hospital;

². Grenoble-Alpes University, HP2 Laboratory, INSERM U1300, Grenoble;

³. Department of ophthalmology, Emergency Unit, Fondation Rothschild, 75940, Paris;

⁴. Department of ophthalmology and Internal Medicine, Quinze-Vingts national hospital center of ophthalmology, 75940, Paris;

⁵. Department of ophthalmology, CHU de Angers, 21079 Dijon;

⁶. Department of ophthalmology, CHU de Saint-Etienne, 42055 Saint-Etienne;

⁷. Department of ophthalmology, CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, 33000 Bordeaux;

⁸. Département de Pharmacie, Grenoble-Alpes University Hospital, CS10217, 38043 Grenoble;

⁹. Département de Pharmacie, PTMC – essais cliniques, CHU de Nantes, 44000 Nantes;

¹⁰. Clinical pharmacology, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble;

¹¹. Visual Neuroscience group, Singapore Eye Research Institute (SERI), Singapore National Eye Institute (SNEC), Duke-NUS Graduate Medical School, Singapore

¹². Pôle Thorax et Vaisseaux, Grenoble-Alpes University Hospital, Université Grenoble Alpes, Grenoble.

Introduction :

La neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAA-NA) représente l'une des principales causes de cécité chez les sujets de plus de 50 ans, et aucun traitement efficace n'est actuellement disponible. La voie de l'endothéline est apparue comme une cible thérapeutique potentielle. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité du bosentan, un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, sur l'amélioration de la déviation moyenne (MD) du champ visuel à 3 mois après le début des symptômes.

Méthodes :

L'essai ENDOTHELION (Endothelin Antagonist in Ischemic Optic Neuropathy) est une étude de phase III, interventionnelle, prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo. Elle a été menée entre mars 2015 et octobre 2025 dans 6 centres hospitaliers universitaires français, avec un suivi de 24 mois. Des patients âgés de plus de 50 ans, présentant une NOIAA-NA diagnostiquée dans les 21 jours suivant l'apparition, ont été recrutés. Sur les 94 patients inclus, 84 ont été retenus pour l'analyse finale. Les participants ont été répartis (ratio 1:1) pour recevoir soit 125 mg de bosentan par voie orale deux fois par jour pendant 8 semaines, soit un placebo. Le critère de jugement principal était l'évolution de la déviation moyenne du champ visuel à 3 mois par rapport à l'inclusion. Les critères de jugement secondaires étaient l'évolution à 3 mois de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes (RNFL) et du complexe de cellule ganglionnaire (GCC), l'acuité visuelle, la qualité de vie évaluée par le score VFQ-25 et la sécurité et la tolérance lié au médicament.

Résultats :

Un total de 84 patients a été analysé (âge moyen [SD] : 67,3 [7,5] ans ; 60,7 % d'hommes et 39,3 % de femmes), avec 42 patients dans le groupe bosentan et 42 dans le groupe placebo. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes concernant la variation de la déviation moyenne du champ visuel entre la visite d'inclusion et le troisième mois ($-0,64 \pm 1,39$ dB ; $p=0,58$). Concernant les objectifs secondaire, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes tant pour

l'épaisseur du RNFL, du GCC, l'acuité visuelle, le score de qualité de vie FVQ-25. Le suivi à 3 mois met en évidence un bon profil de tolérance sans différence significative entre les deux groupes.

Conclusion :

Dans cet essai clinique randomisé multicentrique, l'administration orale de bosentan pendant 2 mois n'a pas permis d'améliorer le champ visuel à 3 mois chez les patients atteints de NOIAA-NA. Ces résultats ne soutiennent pas l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'endothéline dans le traitement de la phase aiguë de la neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique. Une étude complémentaire sur les concentrations plasmatiques des cytokines est en cours pour mieux comprendre l'impact du traitement et le rôle de ces médiateurs dans la physiopathologie de la maladie.

LAP-NET1: Results of a Phase 1b evaluating NP137, an inhibitor of the Epithelial-to-Mesenchymal Transition, in combination with mFOLFIRINOX for the first-line treatment of locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma

Gael Roth^{1,2§}, Pascal Artru³, Olivier Bouche⁴, Nicolas Williet⁵, Julien Ghelfi⁶, Anthony Turpin⁷, Astrid Lievre⁸, Jean-Frédéric Blanc⁹, Camille Evrard¹⁰, Jean-Baptiste Bachet¹¹, Pauline Parent⁷, Matthieu Roustit¹², Anna Borowik¹, Victoire Granger¹, Aurélie Durand¹, Christelle d'Engremont¹, Edouard Girard¹³, Mircea Chirica¹³, Nicolas Braissand¹⁴, Nicolas Rama¹⁴, Eugénie Modolo¹⁴, Hector Hernandez-Vargas¹⁵, Elise Georges¹⁶, Jean-Yves Scoazec¹⁷, Jérôme Cros¹⁸, Sébastien Hazard¹⁶, Benjamin Ducarouge¹⁶, Thomas Decaens¹, Agnès Bernet^{14,16}, and Patrick Mehlen^{14,16}

¹Univ. Grenoble Alpes, Department of Hepato-Gastroenterology and Digestive Oncology, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France.

²BIOMICS-UA13 lab INSERM/CEA Grenoble/Université Grenoble Alpes, Grenoble, France.

³Hepato-gastroenterology department, Hôpital Jean-Mermoz, Lyon, France

⁴Université Reims Champagne Ardenne, CHU Reims, Reims, France.

⁵Department of Hepatogastroenterology and Gastrointestinal Oncology, University Institute of Cancerology and Hematology of Saint-Etienne (ICHUSE), Targeting Research Unit in Oncology at the University Hospital of Saint-Etienne (URCAS), Saint-Priest-en-Jarez, France

⁶Univ. Grenoble Alpes, Department of Radiology, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France.

⁷Medical Oncology Department, Lille University Hospital, University of Lille, Lille, France

⁸Department of Gastroenterology, Rennes University Hospital, Rennes 1 University, Rennes, France

⁹Service d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive, Groupe Hospitalier Haut-Lévêque, CHU Bordeaux, Pessac, France.

¹⁰Poitiers University; Department of Medical Oncology, CHU Poitiers; PRODICET UR 24144, Poitiers University, 86000, Poitiers, France.

¹¹Department of Gastroenterology, Pitié-Salpêtrière Hospital - Sorbonne Universités, Paris, France.

¹²Univ. Grenoble Alpes, Inserm, HP2 - U1300, CHU Grenoble Alpes, CIC1406, Grenoble, France.

¹³Univ. Grenoble Alpes, CNRS, UMR 5525, VetAgro Sup, Grenoble INP, Chirurgie digestive, CHU Grenoble Alpes, TIMC, 38000, Grenoble, France

¹⁴Apoptosis, Cancer and Development Laboratory - Equipe labellisée 'La Ligue', LabEx DEVweCAN, Institut PLAsCAN, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL), INSERM U1052-CNRS UMR5286, Université de Lyon, Université Claude Bernard Lyon1, Centre Léon Bérard, 69008 Lyon, France.

¹⁵Genomics Consulting, 69500, France

¹⁶Netris Pharma, 69008 Lyon

¹⁷Université Paris Saclay, Faculté de Médecine, Le Kremlin-Bicêtre

¹⁸Université Paris Cité - Hôpital Beaujon AP-HP, Dpt of Pathology - INSERM UMR1149.

Background:

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is a highly lethal malignancy characterized by aggressive tumor dissemination and resistance to therapy; processes significantly driven by the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT). Netrin-1 is a key regulator for EMT. NP137, an anti-netrin-1 antibody, has shown to inhibit EMT in preclinical models and in a phase 1 monotherapy trial.

Methods:

LAPNET-01 (NCT06203821) is a single arm phase Ib clinical study to assess the combination of NP137 with mFOLFIRINOX in naive locally advanced unresectable PDAC. A safety lead-in (3-12 pts, 3+3 design, NP137 14 vs 9 mg/kg) was followed by a 40-patient expansion. Treatment consisted of NP137 + mFOLFIRINOX every 2 weeks, up to 12 cycles. The primary endpoint was safety at 6 months (all-grade and grade 3/4 adverse events [AEs], CTCAE v5.0). Secondary endpoints included objective response rate (ORR), progression-free survival

(PFS) and overall survival (OS), surgical conversion rate and exploratory transcriptomic analyses. Laser capture microdissection was performed on 22 pre-treatment and 6 surgery samples to allow microbulk RNA sequencing. Immunohistochemistry was also performed on pre-treatment samples.

Results:

A total of 43 patients were enrolled in this trial. NP137 was well tolerated. AE occurred in 100% of patients (58% grade \geq 3). ORR and disease control rate were 29% and 95%. Median PFS was 10.9 months (95% CI, 10.0 – 15.6) and median OS was 16.4 months (95% CI, 12.8 – NR) with 21 patients still alive at time of the data cut-off. Surgery was made possible in 23% of patients. Microbulk RNA sequencing revealed that the main pathway downregulated with the combination mFOLFIRINOX+NP137 is EMT, bringing a clinical validation of the main mechanism of action of NP137. Moreover, patients with tumors expressing high levels of the netrin-1 receptor neogenin (high-NEO1) at baseline (both at the RNA and proteic level (IHC)) demonstrated an improved outcomes compared to the low-NEO1 subgroup including longer median PFS (15.7 vs 10.2 months, $p=0.01$) and longer median OS (not reached vs 16.5, $p=0.024$). These results are consistent with experimental data demonstrating the implication of NEO1 in PDAC EMT and its progression.

Conclusions:

NP137 in combination with FOLFIRINOX demonstrates a favorable safety profile, promising clinical activity and a mechanistically distinct mode of action supported by translational analyses. These results warrant further investigation of netrin-1 blockade in randomized trials and provide a rationale for biomarker-driven development of NP137 in PDAC. Further work is ongoing to better characterize the distribution of NEO1 in first-line unresectable PDAC.

Insulinothérapie en boucle fermée chez des patients vivant avec un diabète de type 1 : facteurs de risque d'échec métabolique et d'arrêt de traitement à 1 an de l'initiation

Elsa Carnino 1, Pierre-Yves Benhamou 1, Sandrine Lablanche 1

1 Département d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, CHU Grenoble Alpes, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France

Introduction :

Trois quart des personnes vivant avec un diabète de type 1 n'atteignent pas les objectifs d'équilibre glycémique selon l'étude SAGE de 2021. L'insulinothérapie en boucle fermée automatisée est une des réponses à ce constat. En vie réelle, on observe une amélioration du temps dans la cible 70-180mg/dL (Time In Range, TIR), une diminution du temps en dessous de 70mg/dL (Time Below Range, TBR) sans surrisque d'acidocétose ou hypoglycémie sévère. Ces systèmes améliorent également la qualité de vie des patients. Cependant, limites existent et 25-50% des patients n'atteignent pas un TIR > 70% et 3-18% arrêtent le système dans la première année d'utilisation. Cette étude s'intéresse aux facteurs de risque d'échec et d'arrêt de boucle fermée.

Méthode :

Ont été recueillies de manière rétrospective les données d'adultes vivant avec un diabète de type 1 chez qui une boucle fermée a été initiée entre 2022 et 2023. L'objectif principal était d'évaluer les facteurs associés à l'échec de boucle fermée (échec métabolique et/ou arrêt du dispositif) à 1 an de l'initiation, en utilisant une régression logistique univariée et multivariée. L'échec métabolique était défini par une amélioration du TIR (temps dans la cible 70-180 mg/dL) < +10% et une diminution du TBR (temps en-dessous de la cible) < -1%.

Résultats :

Au total, 289 patients ont été inclus (sexe féminin 58,1%, âge moyen 42.7±15.8 ans, IMC 25.2±6.9 kg/m², HbA1c à l'initiation 7.9±1.1 %). A 1 an, 16.6% (48/289) étaient en échec métabolique et 8.0% (23/289) avaient arrêté la boucle fermée. Un TIR bas et une HbA1c haute à l'initiation étaient statistiquement associés à l'arrêt et l'échec métabolique, ainsi que le resucrage excessif et le délai de changement du cathéter excessif (P < 0.05). La déclaration de moins de 2.5 repas par jour en moyenne et la faible satisfaction du patient durant les 3 premiers mois étaient associées à l'échec métabolique en analyse univariée, mais pas en multivarié. Le taux d'échec métabolique était stable aux différents temps, tandis que le taux d'arrêt était plus élevé à M3 et M6 qu'à M12. Tous les paramètres d'équilibre glycémique étaient améliorés sous boucle fermée.

Conclusion :

Le TIR et l'HbA1c à l'initiation sont les principaux facteurs non modifiables associés à l'échec et l'arrêt de la boucle fermée à 1 an, tandis que le resucrage et le délai de changement de cathéter excessifs sont les principaux facteurs modifiables. Cela souligne l'importance de l'éducation thérapeutique des patients auxquels on propose une mise sous boucle fermée.

Recherche fondamentale et translationnelle (RFT01-RFT19)

L'hypoxie intermittente chronique remodèle l'architecture circadienne du métabolisme dans un modèle d'apnée du sommeil

Emilie Montellier, Guillaume Vial, Sophie Bouyon, Kousha Changizi Ashtiani, Sherif Abdelkarim, Emeline Lemarie, Antoine Boutin, Kenichiro Kinouchi, Pierre Baldi, Jean-Louis Pépin, Jonathan Gaucher

*Hypoxia and Physiopathology Laboratory (HP2), Grenoble
emilie.montellier@univ-grenoble-alpes.fr*

Introduction

Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS), caractérisé par des pauses respiratoires répétées durant le sommeil, est extrêmement prévalent et toucherait près d'un milliard d'individus dans le monde. Il se traduit par des épisodes répétés d'hypoxie intermittente chronique (HI) au cours du sommeil et constitue un facteur majeur de dysfonctionnements cardiovasculaires et métaboliques. Bien que ces altérations soient bien documentées, on ne connaît pas l'impact du SAOS sur les rythmes biologiques du métabolisme.

Méthodes

L'impact de l'HI chronique sur l'organisation circadienne du métabolisme a été étudié dans un modèle murin de SAOS. Une approche intégrative combinant transcriptomique et métabolomique hépatique circadiennes, ainsi qu'un profilage physiologique continu par télémétrie sur 24 heures, a été utilisée pour caractériser les adaptations métaboliques et autonomes induites par l'HI.

Résultats

L'HI chronique induit une reprogrammation circadienne profonde du métabolisme hépatique et systémique. Cette réorganisation s'accompagne d'altérations des voies du glucose et des lipides, suggérant un basculement d'un métabolisme oxydatif vers des processus plus économes en oxygène. En parallèle des modifications des rythmes du système nerveux autonome sont observées. Sur le plan mécanistique, la voie cAMP-CREB1 apparaît comme un intégrateur central du stress adrénérgique induit par l'HI et comme un régulateur clé du remodelage transcriptionnel circadien dans le foie notamment au niveau de gènes impliqués dans le métabolisme énergétique.

Conclusion/Discussion

Ces résultats identifient l'HI chronique comme un signal temporel capable de remodeler l'architecture circadienne du métabolisme. Ils suggèrent que les dysfonctionnements métaboliques associés au SAOS pourraient, en partie, résulter d'une désorganisation des rythmes métaboliques circadiens induite par l'HI, ouvrant de nouvelles perspectives pour comprendre les conséquences cardiométaboliques des troubles respiratoires du sommeil.

Identification of DNA repair vulnerabilities of osimertinib-tolerant persister cells in EGFR-mutant NSCLC

Théo Ziegelmeier¹, Perla Salameh¹, Béatrice Eymin¹

¹Université Grenoble Alpes, INSERM U1209, CNRS UMR5309, Institute for Advanced Biosciences, F38000, Grenoble, France
Theo.ziegelmeier@univ-grenoble-alpes.fr

Targeted therapies have transformed the treatment of EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC), with osimertinib now established as the standard of care due to its significant improvement in progression-free survival. However, resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) inevitably emerges after several months of treatment. A small subpopulation of tumor cells, known as drug-tolerant persisters (DTPs), survives the initial therapy and constitutes a reservoir from which resistant clones eventually arise. DTPs are increasingly recognized as a non-genetic adaptive state that enables transient survival under drug pressure. Although they represent a key intermediate step in the acquisition of resistance, the molecular mechanisms that sustain their survival and promote their escape remain incompletely understood. One hypothesis suggests that poorly repaired DNA lesions within DTPs may contribute to additional mutations and therefore resistance to treatment.

Here, we modeled the DTP state in two EGFR-mutated NSCLC cell lines (HCC4006 and PC9). Osimertinib promoted genomic instability in DTPs, as evidenced by increased number and size of γ H2AX nuclear foci, 53BP1 nuclear bodies and micronuclei. Western blots and RT-qPCR analyses revealed altered expression of genes and proteins involved in DNA double-strand break repair pathways, leading to an inhibition of homologous recombination. Conversely, the error-prone classical non-homologous end joining (c-NHEJ) pathway appeared preferentially engaged, suggesting that NHEJ becomes essential for DTP survival. Consistently, clonogenic assays performed in DTPs treated with osimertinib in combination with inhibitors targeting distinct DNA repair pathways showed that inhibition of DNA-PKcs delayed the emergence of resistant cells by increasing apoptosis in DTP population. Overall, these findings indicate that DNA double-strand break signaling and repair pathways are differentially regulated in DTPs upon osimertinib treatment, likely contributing to increased genomic instability.

Altogether, our results identify DNA-PK-mediated repair as a key vulnerability of osimertinib-tolerant cells. Combining EGFR inhibition with DNA-PK inhibitors may therefore represent a promising therapeutic strategy to eliminate persister cells and prevent the emergence of acquired resistance in NSCLC patients.

Characterisation of *Francisella tularensis* Viable But Not Culturable (VBNC) forms

Bellini Valeria,¹ Olivier Miot,¹ Baganizi Radé,² Livache Thierry², Caspar Yvan,^{1,3} Maurin Max.^{1,4}

¹ Centre National de Référence *Francisella tularensis*, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France.

² Univ. Grenoble Alpes, CNRS, CEA, Grenoble INP, IRIG, SyMMES, 38000 Grenoble France

³ Univ. Grenoble Alpes, CNRS, CHU Grenoble Alpes, CEA, IBS, Grenoble, France

⁴ Univ. Grenoble Alpes, CNRS, CHU Grenoble Alpes, TIMC, Grenoble, France

Introduction:

Tularemia is a re-emerging zoonosis caused by *Francisella tularensis*, a Gram-negative bacterium whose environmental life cycle, particularly its aquatic reservoir, remains poorly understood (1,2). This bacterium can enter a Viable But Non-Culturable (VBNC) state at low temperatures, enabling long-term persistence in nutrient-poor water and extending contamination risks (3–5).

Objectives:

This study (6) aimed to better characterize VBNC forms of *F. tularensis* and to develop a simple and reliable field tool for their detection, quantification, selective isolation and culture from environmental samples.

Results:

Using filtered environmental water, we demonstrated that *F. tularensis* subsp. *holarctica* (FT6 strain) and subsp. *tularensis* (Schu S4 strain) enter the VBNC state exclusively at 4°C and 18°C but not at 37°C however, their resuscitation into virulent or culturable forms remains to be confirmed. VBNC bacteria exhibited resistance to standard antibiotic treatments (gentamicin, doxycyclin, ciprofloxacin) but were susceptible to disinfectants, such as chlorine. Inactivated cultivable and VBNC forms were also used to optimize their capture, detection, and enumeration by a new detection system which combines a sealed microfluidic system with high contrast plasmon imaging (HCPI). Using specific anti-*F. tularensis* antibodies, cultivable form was captured and detected after static (30 min) or dynamic (10 min) incubation showing between 10 to 25 and 5 to 10 antibodies spots respectively. However, capture of VBNC needs to be optimized as only 8-10 or lower particles were detected by both incubations suggesting that cell morphology modifications could appear influencing their recognition and capture by antibodies.

Conclusion:

Monitoring and controlling VBNC persistence is crucial for preventing human and animal infections in both civilian and military contexts. Our results confirm that the two virulent *F. tularensis* subspecies are able to transition into a VBNC state and that bacterial particle can be detected using *F. tularensis*-specific antibodies and an innovative non molecular quantitative technology.

[1]. Sjöstedt A., *Ann N Y Acad Sci.* 2007, 1105:1–29.

[2]. Telford SR, Goethert HK. *Annu Rev Entomol.* 2020, 65:351–72.

[3]. Golovliov I, et al. *Appl Environ Microbiol.* 2021, 87(6): e02713-20.

[4]. Brunet CD, et al., *Microorganisms.* 2021, 9(7):1398.

[5]. Brunet CD, et al., *bioRxiv*; 2022, p.2022.02.18.480867.

ANR-ASMA 0005-TULADETECT

Neutralizing human monoclonal antibodies targeting the PcrV protein of the type III secretion system of *Pseudomonas aeruginosa*

Yvan Caspar^{1,2}, Jean-Mathieu Desveaux¹, Eric Faudry¹, Carlos Contreras-Martel¹, François Cretin¹, Leonardo Sebastian Dergan-Dylon¹, Axelle Amen^{1,3}, Isabelle Bally¹, Victor Tardivy-Casemajor¹, Fabien Chenavier¹, Andréa Dessen¹, Pascal Poinard¹, Ina Attrée¹

¹ Univ. Grenoble Alpes, CEA, CNRS, Institut de Biologie Structurale (IBS), F-38044 Grenoble, France

² Laboratoire de Bactériologie-Hygiène Hospitalière, CHU Grenoble Alpes, France

³ Laboratoire d'Immunologie, CHU Grenoble Alpes, France

Introduction: Gram-negative bacteria are considered the highest priority pathogens for which WHO urgently calls for the development of innovative therapeutic solutions. Among them, *P. aeruginosa* is a major opportunistic human pathogen that frequently exhibits multidrug resistance and ranks as the 6th most lethal pathogen related to antimicrobial resistance. The type III secretion system (T3SS), one of the main virulence factors of *P. aeruginosa*, acts as a molecular syringe that injects multiple toxic effectors directly into human cells. Blocking this system with human monoclonal antibodies (hmAbs) represents a promising anti-virulence therapeutic strategy. Indeed, mAbs are promising therapeutic candidates as they are highly specific, which minimizes disruption of the normal flora and off targets effects. They can be engineered for enhanced efficacy, have excellent safety profiles and may be used in immunocompromised patients or elderly for which vaccines are poorly effective.

Objectives: the aims of this study were : 1/to isolate human mAbs targeting proteins from the *P. aeruginosa* Type 3 Secretion System by single B cell sorting from cystic fibrosis patients ; 2/to characterize a panel of mAbs directed at PscF and PcrV and 3/ to compare the T3SS-blocking activity of three PcrV-targeting mAbs, including two from previous independent studies.

Methods: Sera from patients with cystic fibrosis were screened for antibodies neutralizing T3SS-mediated virulence, before performing single B-cell sorting to isolate T3SS-targeting human mAbs directed against PcrV or PscF proteins. A panel of hmAbs directed against the PscF or PcrV proteins was then characterized. The T3SS-blocking activity of three anti-PcrV hmAbs—two of which were derived from previous independent studies—was compared using two distinct assays assessing pore formation and toxin injection. The mechanistic and structural basis of antibody action was analyzed by modeling, based on the known structure of a functional PcrV homolog, the *Salmonella typhimurium* protein SipD.

Results: Sera screening from 34 patients allowed to identify two patients with high neutralizing activities. After collection of peripheral blood mononuclear cells from these two patients, single B-cell sorting using recombinant PcrV or PscF proteins allowed to isolate 66 isolated hmAbs directed against one of these two proteins. Two antibodies (P5B3 and P3D6) demonstrated significant T3SS-blocking activity against *P. aeruginosa* through binding to the tip protein PcrV of the injectisome. The crystal structure of the P3D6 Fab–PcrV complex revealed that the antibody binds to the C-terminal region of PcrV. Analysis of their mechanism of action suggests that anti-PcrV hmAbs may function through different mechanisms, ranging from preventing PcrV oligomerization to disrupting its scaffolding role, thereby inhibiting assembly of the injectisome and the translocation pore required for delivery of toxic effectors.

Conclusions: Our results provide further evidence that antibodies targeting the type III secretion system of *P. aeruginosa* are naturally produced in infected patients and that some of them can inhibit virulence with several distinctive mechanisms of action. These findings help identify hmAbs with the greatest therapeutic potential based on their mode of action and inhibitory efficiency.

Switch thérapeutique de tacrolimus à belatacept en transplantation rénale : exploration des sous-populations lymphocytaires

Elie Lefranc¹, Edouard Bonneville¹, Chantal Dumestre-Pérard², Thomas Jouve³, Giovanna Clavarino²

¹Department of Immunology, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

²Univ. Grenoble Alpes, CNRS, CEA, UMR5075, IBS, Department of Immunology, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

³Univ. Grenoble Alpes, INSERM, UGA, CNRS, IAB, UMR 5309, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

Introduction

Le belatacept, une protéine de fusion combinant un domaine Fc d'une IgG1 humaine avec le domaine extracellulaire du CTLA4, inhibe la costimulation des lymphocytes T en se liant au CD80 et CD86 sur les cellules présentatrices d'antigène. L'utilisation du belatacept a été approuvée en association avec les glucocorticoïdes et l'acide mycophénolique dans la prévention du rejet de greffe en transplantation rénale. En comparaison aux inhibiteurs de la calcineurine, tacrolimus et ciclosporine, la thérapie par belatacept prolonge la durée de survie du greffon avec une réponse humorale allo-spécifique limitée (baisse des anticorps anti-HLA spécifiques du donneur) et est associée à une meilleure fonction rénale ainsi qu'à une réduction des effets indésirables cardiovasculaires et métaboliques. Cependant, elle est aussi associée à une plus grande incidence des rejets cellulaires aigus traduisant une inhibition incomplète du processus allo-immun. De plus, une incidence des infections opportunistes, tel que à CMV, plus importante après conversion au belatacept et parfois une mauvaise réponse vaccinale, ont été observées, invitant à bien évaluer la balance bénéfico-risque du tacrolimus et du belatacept. A l'heure actuelle, le choix du switch thérapeutique du tacrolimus au belatacept repose sur la clinique. Les objectifs de cette étude sont de mettre en évidence des biomarqueurs immunologiques prédictifs d'une bonne ou mauvaise réponse au belatacept.

Méthodes

Une exploration détaillée des populations cellulaires par cytométrie en flux a été réalisée sur les PBMC de 21 patients transplantés de rein au CHU Grenoble Alpes. Pour chaque patient un premier prélèvement sous tacrolimus a été effectué, ainsi qu'un deuxième prélèvement 12 mois après switch thérapeutique de tacrolimus à belatacept.

Résultats

L'acquisition des échantillons par cytométrie de flux a été réalisée et l'analyse des résultats est actuellement en cours. Les populations cellulaires suivantes ont été analysées : lymphocytes T CD4/CD8, B et NK, sous-populations T et B naïves et mémoire, lymphocytes T régulateurs, plasmablastes, monocytes classiques et non classiques. Des analyses statistiques avec des approches de classification hiérarchique non supervisées sont prévues afin d'identifier des populations cellulaires d'intérêt par immunophénotypage multiparamétrique.

Conclusion

Une analyse détaillée des sous-populations lymphocytaires, en particulier B, permettra de mieux comprendre la réponse humorale, qui représente un déterminant majeur pour la survie des greffons. Cela a pour objectif d'affiner la pratique clinique et de cibler le meilleur immunosuppresseur pour un patient donné.

Développement d'une thérapie protéique pour la Granulomatose Septique Chronique

P. Rochas^a, S. Beaumel^b, I. Petit-Härtlein^a, M. Val Pevida^a, M. Thépaut^a, F. Fieschi^{a,c}, M.J. Stasia^{a,b}

^aInstitut de Biologie Structurale (IBS), UMR5075 UGA-CNRS-CEA, Grenoble, France.

^bCentre de Diagnostic et Recherche sur la CGD (CDiReC), CHUGA, Grenoble, France.

^cInstitut Universitaire de France (IUF), Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, Paris, France.

Introduction

La granulomatose septique chronique (CGD) est une immunodéficiences génétique rare liée à un défaut de production de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) par les cellules phagocytaires. Cette maladie se caractérise par des infections sévères et récidivantes dès le plus jeune âge. La CGD est principalement causée par des mutations du gène *CYBB* codant la sous-unité membranaire NOX2 du complexe NADPH oxydase phagocytaire, responsable de la production de ROS microbicides lors d'infections bactériennes ou fongiques.

A l'heure actuelle, le seul traitement curatif de la CGD est la greffe de moelle osseuse en cas de donneurs compatibles. Cependant la première cause de décès des patients CGD est l'infection pulmonaire aiguë. Le seul remède efficace est souvent la transfusion de phagocytes, mais cette approche est difficile à organiser en urgence et est délétère en cas de future greffe. Ainsi une restauration locale pulmonaire de l'activité NADPH oxydase déficiente serait d'une grande utilité. L'objectif de la thérapie protéique à base de protéoliposomes (PLs) par inhalation est de restaurer temporairement la production de ROS par les macrophages alvéolaires du patient en réintégrant une sous-unité NOX2 fonctionnelle afin de lutter contre les agents pathogènes au niveau du poumon.

Méthodes

La production de PLs contenant les sous-unités membranaires NOX2 et p22^{phox} du complexe NADPH oxydase a été optimisée grâce à une production recombinante en cellules de mammifères, suivie d'une purification puis d'une incorporation de NOX2/p22^{phox} dans des liposomes. Ces PLs sont ensuite mis en contact avec des cellules déficientes en NOX2 pour tester l'incorporation des protéines dans la membrane plasmique par microscopie confocale et la restauration de l'activité NADPH oxydase. Deux lignées cellulaires sont utilisées : une lignée de pseudo-macrophages alvéolaires murins (cellules MPI) et des macrophages déficients en NOX2/p22^{phox} obtenus par différenciation *in vitro* de cellules souches pluripotentes induites (iPSc) issues de cellules somatiques de patients CGD.

Résultats

La production de protéines NOX2/p22^{phox} en système recombinant a été optimisée afin d'obtenir des protéines purifiées en grande quantité et actives. L'environnement lipidique des protéines recombinantes a été ensuite reconstitué pour former des PLs avec des compositions lipidiques variées, optimisées afin de faciliter leur fusion avec la membrane des cellules macrophagiques et délivrer le complexe NOX2/p22^{phox} actif. Plusieurs compositions lipidiques ont ainsi donné des résultats de fusion encourageants avec les pseudo-macrophages alvéolaires de souris.

Conclusion/Discussion

La prochaine partie du projet consistera à tester les PLs en présence de macrophages dérivés de cellules iPSc-CGD, naturellement déficients en NOX2, afin de tester la restauration de la production de ROS. L'optimisation des PLs sera aussi poursuivie, notamment grâce à l'ajout de motifs à leur surface par chimie-click afin de favoriser la stabilité et la vectorisation des PLs vers le type cellulaire voulu. La dernière étape consistera à tester ces PLs dans un modèle murin d'infection pulmonaire pour déterminer l'efficacité de la thérapie protéique *in vivo*.

MMAF et dyskinésie ciliaire primitive : Variabilité phénotypique des variants de GAS8 et DRC1

Célia Tebbakh, Anne-Laure Barbotin, Guillaume Martinez, Angèle Boursier, Zeina Wehbe, Caroline Cazin, Asma Hammouda, Natalie Rives, Aurélie Feraille, Charles Coutton, Christophe Arnoult, Nicolas Thierry-Mieg, Selima Fourati Ben Mustapha, Raoudha Zouari, Pierre F. Ray, Zine-Eddine Kherraf.

Equipe génétique, épigénétique et thérapies de l'infertilité, Institut pour l'Avancée des Biosciences, Inserm U1209, CNRS UMR 5309, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France ; CHU Grenoble Alpes, UM GI-DPI, Grenoble, France.

Les anomalies multiples des flagelles spermatiques (MMAF) représentent une cause majeure d'asthénozoospermie sévère et d'infertilité masculine. L'essor du séquençage à haut débit a permis d'identifier un nombre croissant de gènes responsables, dont plusieurs codent pour des protéines également impliquées dans la fonction des cils respiratoires, établissant ainsi un lien fort entre infertilité masculine et dyskinésie ciliaire primitive (DCP). Parmi les complexes moléculaires centraux de l'axonème, le Nexin-Dynein Regulatory Complex (N-DRC) joue un rôle clé en assurant la cohésion structurale et la régulation des mouvements microtubulaires.

Dans la littérature, des variants bialléliques dans les gènes *GAS8* et *DRC1*, codant pour deux composants essentiels du N-DRC, ont été associés à des formes sévères de DCP. Cependant, la sévérité et la nature des phénotypes observés semblent variables selon les patients. L'objectif de notre étude est d'investiguer le rôle pathogénique de variants identifiés dans *GAS8* et *DRC1* chez des patients atteints de MMAF isolée, afin de mieux comprendre les déterminants génétiques et cliniques de cette variabilité d'expression.

Une cohorte homogène de patients nord-africains présentant un phénotype MMAF a été analysée par séquençage exomique. Des variants bialléliques délétères dans *GAS8* et *DRC1* ont été identifiés chez 5 individus (1 patients pour *GAS8* ; 4 patients *DRC1*). Contrairement aux observations rapportées, majoritairement chez des patients d'origine asiatique, ceux de notre cohorte présentaient exclusivement une infertilité masculine non-syndromique, sans atteinte respiratoire sévère associée. Les analyses ultrastructurales par microscopie électronique ont confirmé une désorganisation axonémale caractérisée par un détachement des doublets de microtubules, expliquant la perte de motilité des flagelles. Cette hétérogénéité phénotypique suggère l'existence d'une influence du contexte génétique, modulant l'expression clinique des mutations, ainsi qu'une vulnérabilité plus marquée du flagelle spermatique par rapport au cil respiratoire.

Ces observations ouvrent la voie à des travaux futurs visant à identifier les modificateurs génétiques impliqués dans la variabilité d'expression de *GAS8* et *DRC1*, et à explorer plus largement les mécanismes de compensation différentiels entre flagelles et cils. Enfin, sur le plan clinique, il est recommandé que les patients consultant pour infertilité et porteurs de mutations dans ces gènes bénéficient d'une évaluation pneumologique complémentaire, afin de dépister précocement une éventuelle DCP infra-clinique et de mieux anticiper son évolution.

Le séquençage exomique d'une cohorte de 349 patients avec anomalies morphologiques multiples du flagelle du spermatozoïde permet le diagnostic de plus de la moitié des patients

Célia Tebbakh, A-L.Barbotin, N.Rives, A.Feraille, A.Clergeau, M.Gérard, M.Pytel, F.Chevallier Helas, M.Poulain, C.Fossard, A.Benammar, E.Dulouist, C.Patrat, V.Satre, S.Hennebicq, J.Puechberty, S.Brouillet, A.Touré, CGuillemain, A.Amiri-Yekta, N.Thierry-Mieg, S.Fourati Ben Mustapha, R.Zouari, Zine-Eddine Kherraf, Pierre F. Ray

Equipe génétique, épigénétique et thérapies de l'infertilité, Institut pour l'Avancée des Biosciences, Inserm U1209, CNRS UMR 5309, Université Grenoble Alpes; CHU Grenoble Alpes, UM GI-DPI, Grenoble, France.

Les anomalies morphologiques multiples des flagelles spermatiques (AMMF) représentent une forme rare et sévère d'asthénozoospermie. Elles se caractérisent par une forte proportion de spermatozoïdes présentant des défauts du flagelle (absents, courts, irréguliers, angulés ou enroulés), entraînant une mobilité fortement réduite et une infertilité. L'analyse ultrastructurale révèle le plus souvent une désorganisation profonde de l'axonème et des structures péri-axonémales, suggérant l'implication de gènes liés à l'assemblage et la stabilité du flagelle. Grâce au séquençage haut débit et à des approches fonctionnelles, une carte génétique des AMMF a été établie, identifiant un nombre croissant de gènes. Certains sont également impliqués dans la dyskinésie ciliaire primitive (DCP), maladie rare des cils mobiles caractérisée par des infections respiratoires chroniques, un situs inversus et une infertilité.

A ce jour, 349 prélèvements de patients AMMF non syndromiques provenant de 9 centres français (n=74), d'un centre tunisien (n=223) et d'un centre iranien (n=52) ont été analysés au CHU Grenoble Alpes par séquençage exomique. Les patients avec des variants homozygotes ou hémizygotés tronquants ou jugés délétères par une majorité des outils de prédiction *in silico* (faux-sens : SIFT, Polyphen, CADD, MutationTaster, REVEL, MetaRNN, AlphaMissense ; épissage : SpliceAI, CADD-Splice, dbSNV-ada et rf) sur des gènes AMMF décrits, ont été considérés comme diagnostiqués. Au total, un diagnostic a été obtenu pour 188 patients (53,9%) concernant les 31 gènes suivants : *DNAH1* (n=26), *CFAP251* (n=21), *CFAP44* (n=18), *CFAP43* (n=17), *FSIP2* (n=12), *CFAP91* (n=11), *TTC21A* (n=10), *QRICH2* (n=8), *TTC29* (n=6), *CFAP65* (n=6), *ARMC2* (n=6), *SPEF2* (n=5), *DNHD1* (n=5), *DRC1* (n=4), *DNAH17* (n=4), *SUN5* (n=3), *CCDC39* (n=3), *AK7* (n=3), *GAS8* (n=2), *DNAH8* (n=2), *DNAH2* (n=2), *DNAH10* (n=2), *CFAP70* (n=2), *CFAP69* (n=2), *CCDC146* (n=2), *SPAG17* (n=1), *DNAH7* (n=1), *CFAP61* (n=1), *CEP78* (n=1), *CCDC34* (n=1), *AKAP3* (n=1). Plusieurs des gènes décrits ont aussi été identifiés dans des DCP tels que *AK7*, *DRC1* montrant une variabilité phénotypique importante. Deux patients portent une mutation du gène *SUN5* rapporté comme essentiel au maintien de la jonction tête/flagelle et associé à des spermatozoïdes acéphaliques. La classification AMMF de ces patients pourrait être due à une variabilité phénotypique, une mauvaise catégorisation ou un spermogramme non représentatif. De plus, des anomalies de la jonction tête-flagelle sont fréquemment associées au phénotype AMMF.

Enfin, l'identification de nouveaux gènes permettrait d'élargir le spectre moléculaire des AMMF. Parallèlement, l'impact du génotype sur la sévérité phénotypique et sur les résultats d'ICSI constitue une question encore ouverte et fait actuellement l'objet d'évaluations systématiques. À terme, ces avancées sont appelées à affiner le conseil génétique, ouvrant ainsi la voie à une prise en charge plus personnalisée des patients infertiles.

Toutes les alloanticorps ne se valent pas : glycosylation des IgG et sévérité du rejet médié par les anticorps en transplantation rénale

Johan Noble^{1,2,3*}, Leandre M. Glendenning^{4*}, Celine Dard⁵, Anne Bourdin⁵,
Marta Crespo⁶, Umberto Maggiore⁷, Ari R. Inwood⁴, Grace C. Carlson⁴, Brian A. Cobb^{4#}, Paolo
Cravedi^{1#}

¹Precision Immunology Institute, Translational Transplant Research Center (TTRC), Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA;

²Nephrology, Hemodialysis, Apheresis and Kidney Transplantation department, University hospital Grenoble, Grenoble, France;

³Univ. Grenoble Alpes, Inserm U 1209, CNRS UMR 5309, Team Cell Dynamics, Immunity, Metabolism & Cancer, Institute for Advanced Biosciences, Grenoble, France;

⁴Department of Pathology, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH, USA;

⁵Etablissement Français du sang, Grenoble-Alpes, 38000, France;

⁶Department of Nephrology, Hospital del Mar, Nephropathies Research Group, Hospital del Mar Research Institute, Barcelona, Spain.

⁷Nephrology Unit, Department of Medicine and Surgery, University Hospital of Parma, Parma, Italy.

Introduction Le rejet médié par les anticorps (antibody-mediated rejection, AMR) constitue l'une des principales causes d'échec de la transplantation rénale. Il est principalement induit par la présence d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur (DSA), bien que la seule présence de DSA n'explique pas l'hétérogénéité de la sévérité du rejet. La glycosylation des immunoglobulines G (IgG) influence leurs propriétés effectrices et pourrait contribuer à cette variabilité. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'association entre les profils de glycosylation des IgG et la sévérité histologique de l'AMR.

Méthodes Nous avons mené une étude prospective incluant 79 receveurs de greffe rénale : 29 présentant un AMR aigu (aAMR), 29 un AMR chronique actif (caAMR) et 21 témoins sans rejet. La glycosylation des IgG a été quantifiée par ELISA basé sur des lectines, permettant d'évaluer les niveaux relatifs de mannose, de fucose cœur (core fucose), d'acide sialique α 2,6-lié et de N-acétylglucosamine bisectante (GlcNAc). Les associations entre les profils de glycosylation et les lésions histologiques du rejet ont été analysées à l'aide de modèles statistiques ordinaux.

Résultats Les niveaux de GlcNAc bisectante étaient plus élevés dans le groupe caAMR comparativement aux témoins et aux patients avec aAMR ($p < 0,001$ pour les deux comparaisons). Les niveaux de fucosylation cœur et de mannose étaient augmentés dans les groupes aAMR et caAMR par rapport aux témoins. Des niveaux plus élevés de fucose cœur, de mannose et de sialylation α 2,6 étaient associés à une sévérité croissante de la glomérulite. La GlcNAc bisectante (PHA-E/Fc) était significativement associée à des scores g et cg plus élevés (modèles ordinaux : OR = 2,38 [IC95 % : 1,17–5,07 ; $p = 0,019$] et OR = 2,30 [1,20–5,02 ; $p = 0,019$], respectivement). L'analyse d'interaction a montré que ces effets médiés par la glycosylation étaient indépendants de la présence de DSA. Le niveau de mannose (ConA/Fc) était significativement associé à un score g plus élevé (OR = 1,97 [1,10–3,63 ; $p = 0,025$]), tandis que la fucosylation cœur était associée à un score ptc plus élevé (OR = 2,00 [1,03–4,07 ; $p = 0,043$]).

Conclusion / Discussion Ces résultats montrent que des signatures spécifiques de glycosylation des IgG sont associées de manière indépendante à certains patterns histologiques et à la sévérité du rejet médié par les anticorps. La glycosylation des IgG pourrait ainsi représenter un déterminant fonctionnel important de la pathogénicité des anticorps et constituer un biomarqueur potentiel de la sévérité de l'AMR après transplantation rénale.

The inflammatory signal induced by the interaction of alarmin HMGB1 and TLR2 is modulated by C1s cleavage and oxidation.

Jeanne Vigne¹, Marie Lorvellec¹, Nolwenn Haut¹, Nicole Thielens¹, Christine Gaboriaud¹, Chantal Dumestre-Pérard^{1,2}, Véronique Rossi¹

¹Univ. Grenoble Alpes, CNRS, CEA, IBS, 38000 Grenoble, France

²Laboratoire d'Immunologie, Pôle Biologie, CHU Grenoble Alpes, CS 10217, 38043 Grenoble Cedex 9, France

Objective

The alarmin HMGB1 alerts the immune system to cell injury and induces an inflammatory response. This pro-inflammatory mediator interacts with innate immune receptors such as TLRs and the complement system. We recently observed that HMGB1 is cleaved in vitro by the complement protease C1s into 3 N-terminal fragments. This cleavage is modulated by the oxidation state of HMGB1. We aimed to investigate the inflammatory properties of HMGB1 fragments generated by C1s cleavage and the impact of their oxidation state in the interaction of HMGB1 with one of its receptors, TLR2.

Methods

HMGB1 disulphide form and C1s cleavage fragments (f1, f2 and f3) were produced and purified. Mutants of the full-length protein and each fragment were also produced to mimic the oxidised and reduced states. The ability of each protein to activate the NF- κ B pathway via TLR2 interaction was assessed using HEK Blue hTLR2 cells.

Results

The HMGB1/TLR2 interaction, although described in numerous pathological contexts, is poorly characterised. Our study highlights the differential inflammatory potential of HMGB1 fragments generated by C1s cleavage. We confirm that the disulphide form of full-length HMGB1 binds to TLR2 and subsequently induces pro-inflammatory signalling. The same response is observed with the longest C1s proteolytic fragment (f1) composed of the A and B boxes, without the C-tail. Interestingly, fragment f2, a shorter proteolytic product of f1, lacking the C-terminal part of the B box, exhibits greater pro-inflammatory activity via its interaction with TLR2. In contrast the shortest fragment f3, a truncated A box fragment, does not induce any pro-inflammatory signal. This last result fits well with the fact that the isolated A box is known to be an antagonist of HMGB1 inflammatory function. In addition, we observe that the oxidation state of HMGB1 modulates the inflammation signal.

Conclusion

HMGB1 can play a pro-inflammatory role via its binding to TLR2. Our findings further suggest that the N-terminal part of the B box, which harbours the site responsible for the pro-inflammatory activity of HMGB1, is crucial for its interaction with TLR2. Cleavage of HMGB1 by C1s could therefore modulate its pro-inflammatory activity via TLR2, providing a regulatory mechanism that may be relevant in diseases such as lupus nephritis, where the HMGB1/TLR2 axis is implicated.

Molecular strategies to assess anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis: from platform design to patient serum profiling

Lina Guesria, Jean-Baptiste Reiser, Nolwenn Hauta, Jeanne Vigne, Giovanna Clavarinob, Nicole M. Thielensa, Noémie Jourde-Chichec,d, Christine Gaboriauda, Véronique Rossia,†, Chantal Dumestre-Pérardb,†

^aUniv. Grenoble Alpes, CNRS, CEA, IBS, F-38000 Grenoble, France.

^bUniv. Grenoble Alpes, CNRS, CEA, UMR5075, IBS, Laboratoire d'Immunologie CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

^cAix-Marseille Univ

^dAP-HM Centre de Néphrologie et transplantation rénale, CHU de la Conception, Marseille, France.

[†]These authors have contributed equally to this work.

Objective: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease characterized by the presence of autoantibodies, leading to inflammation and tissue damage across multiple organs. Autoantibodies against several complement proteins, such as anti-C1q autoantibodies, have been reported to contribute to SLE development. Anti-C1q autoantibodies are strongly associated with lupus nephritis (LN), but their detection remains technically challenging due to the conformational sensitivity of C1q and the lack of standardized assays. The objective of our study is to develop a panel of ELISA platforms to evaluate how antigen presentation and epitope accessibility influence anti-C1q detection.

Methods: We designed differential ELISA configurations using a key innovation in the use of C1qNb75, a nanobody that binds the globular heads of C1q (gC1q) with high affinity, enabling selective masking of Immunoglobulin-Fc-binding sites and targeted analysis of responses directed against the collagen-like region (CLR). Sera from 20 patients with active LN were tested against full-length C1q, collagen-like fragments (CLF), C1q preincubated with Nb75 (C1q-Nb75), and IgM-Fc-anchored C1q.

Results: We mainly reported signal intensities variation across to ELISA platforms. Full-length C1q yielded the highest reactivity, suggesting co-detection of antibodies targeting both gC1q and CLR. CLF and C1q-Nb75 showed comparable signals, validating the nanobody-based approach for isolating CLR-specific responses. In contrast, IgM-Fc-C1q formats consistently yielded to reduced signals, even after normalizing protein input, highlighting the impact of epitope orientation and conformational constraints on antibody binding.

Conclusion: These findings highlight the heterogeneity of anti-C1q populations in LN and demonstrate the value of differential antigen presentations to functionally dissect epitope-specific responses. The nanobody-based configuration provides a promising proof-of-concept for improving serological tools in SLE.

References: Calatroni, Marta et al. "Anti-C1q antibodies: a biomarker for diagnosis and management of lupus nephritis. A narrative review." *Frontiers in immunology* vol. 15 1410032. 13 Jun. 2024, doi:10.3389/fimmu.2024.1410032

Dijkstra, Douwe J et al. "Human anti-C1q autoantibodies bind specifically to solid-phase C1q and enhance phagocytosis but not complement activation." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 120,50 (2023): e2310666120. doi:10.1073/pnas.2310666120

Establishing and validating an *in vitro* model for the study of vascular response to flow and intermittent hypoxia

Marc-Adrien Reveyaz¹, Antoine Boutin¹, Yann Sibaud¹, Guillaume Vial¹, Cécile Delacour², Anne Briançon-Marjollet¹

1.Univ. Grenoble Alpes, CHU Grenoble, INSERM U1300, HP2 Laboratory, 38042 Grenoble, France

2.Institut Néel, CNRS, 38000 Grenoble, France

Introduction

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is a widespread condition affecting up to 1 billion people worldwide. It causes intermittent hypoxia (IH) due to repeated airway collapse during sleep, leading to cardiovascular issues such as atherosclerosis and myocardial infarction. Our research aims to investigate the molecular mechanisms underlying these cardiovascular consequences, particularly endothelial permeability and dysfunction as an early step in atherosclerosis. We aim to develop an alternative method to animal experimentation, by combining intermittent hypoxia exposure with a microfluidic system in order to implement shear stress control to monitor cellular dynamics under flow. Microfluidic devices have emerged as promising platforms that better reproduce *in vivo* physiological conditions compared with conventional static cell culture systems, notably by enabling the simulation of protective laminar shear stress (10–20 dyn/cm²) and disturbed shear stress (1–5 dyn/cm²).

Methods

The experimental setup consists of a microfluidic circuit integrating gas-mixing modules and a perfusion system. Culture media are preconditioned by bubbling with specific gas mixtures to generate normoxic or hypoxic conditions. The conditioned media are stored in heated glass reservoirs before being alternatively perfused through the microfluidic chips using a controlled flow system. A programmable gas blender dynamically modulates oxygen concentration, enabling intermittent hypoxia cycles with rapid transitions between 4% to 13% dissolved O₂ while maintaining stable flow rates.

The PDMS microfluidic chips are designed to generate well-defined shear stress conditions compatible with endothelial cell culture. Oxygen fluctuations within the circuit are monitored using integrated sensors and real-time acquisition software to verify the temporal dynamics of oxygen variation. Preliminary validation experiments were performed to characterize oxygen oscillations and assess system stability during repeated IH cycles.

Results

Initial characterization demonstrates the ability of the platform to generate reproducible oxygen oscillations within the microfluidic circuit. The combination of gas bubbling and controlled switching between conditioned media enables rapid transitions between hypoxic and normoxic conditions. Oxygen measurements indicate stable cyclic variations consistent with IH patterns. The microfluidic configuration maintains continuous perfusion and stable flow conditions, allowing the simultaneous application of shear stress and oxygen modulation. Preliminary observations suggest that the system provides reliable control of oxygen dynamics over extended experimental periods.

Conclusion/Discussion

The platform therefore appears suitable for investigating endothelial responses to combined mechanical and hypoxic stimuli and represents a valuable alternative to traditional animal or static cell culture models. We will now investigate the impact of intermittent hypoxia on endothelial cell function, including endothelial cell polarization and activation, monocyte adhesion and LDL internalization, under physiologically relevant flow conditions.

Impact of intermittent hypoxia on clopidogrel and cytochromes in rats

Maël Brossette^{1,γ}, Célian Peyronnel^{1,γ}, Raphael Marlu^{2,5}, Raphael Cornu³, Hélène Martin³, Mélanie Minoves⁴, Justine Sensini⁵, Anne Briançon-Marjollet^{1,*}, Elodie Gautier-Veyret^{4,*}

1, Univ. Grenoble Alpes, Inserm, HP2 Laboratory, 38000 Grenoble, France

2, Université Grenoble Alpes, CEA, Inserm, IRIG, UA13 BGE, Biomics, Grenoble, France

3, Université Marie et Louis Pasteur, EFS, INSERM UMR1098 RIGHT, Besançon, F-25000 France,

4, Univ. Grenoble Alpes, Inserm, HP2, CHU Grenoble Alpes, 38000 Grenoble, France

5, Hemostasis Unit, Hematology Laboratory, Grenoble University Hospital, Grenoble, France.

γ, co-first authors

**, co-last authors*

Introduction

Obstructive sleep apnea syndrome (OSA) characterized by intermittent hypoxia (IH) and inflammation is frequently associated with comorbidities requiring drugs. However, drug response is often altered in OSA patients, with especially a reduced antiplatelet effect of clopidogrel¹. As inflammation down-regulates cytochromes P450 (CYPs)², IH-induced inflammation could inhibit CYP2C and 3A involved in the metabolism of the prodrug clopidogrel and so reduce its antiplatelet effect. This study aimed to investigate the impact of IH on the antiplatelet effect of clopidogrel, hepatic CYPs and inflammation.

Méthodes

Sprague-Dawley rats exposed to 4-weeks IH or normoxia (N) were orally treated by clopidogrel (6mg/kg/d) during the last week of exposure (n=8 in each group with 4 animals of each sex). Platelet reactivity index (PRI) was determined with VASP assay by flow cytometry. CYP2C and CYP3A gene expression (RT-qPCR), their activities (luminescent assay P450-Glo, Promega), as well as IL-6, IL-1β and TNF-α levels (ELISA) were measured in the liver.

Résultats

Clopidogrel reduces PRI compared to non-treated rats, but IH exposure did not further modify PRI (median PRI [min-max]: 22 [14-35]% for IH+clopidogrel vs 26 [10-41]% for N+clopidogrel; ns). Hepatic expression of CYP2C and 3A were not modified by IH, neither were CYP2C and CYP3A activities. IL1β and IL6 levels were increased after IH in male rats (p<0.05), which was not the case in female, while TNFα levels did not change.

Conclusion/Discussion

IH did not affect the antiplatelet effect of clopidogrel in our model. Even if an hepatic inflammation was shown in male IH rats, expression and activities of CYP were unaffected by IH. Such findings do not explain the reduced antiplatelet effect of clopidogrel observed in OSA patients. Additional researches are needed to investigate the impact of IH on both pharmacodynamic and pharmacokinetic of clopidogrel, considering each sex separately.

Références

- 1, Gong et al, J Am Heart Assoc 2016.
- 2, Stanke-Labesque et al, Pharmacol Ther 2020.

Immunité innée, microbiote et inflammation dans l'endométriose : comprendre l'immunopathologie pour proposer des traitements innovants

Buisson Alexandre, Hannani Dalil, Retière Christelle, Gagne Katia, Perruche Sylvain, Saas Philippe, Chaperot Laurence, Michy Thierry

Laboratoire : EFS / IAB

1- Université Grenoble Alpes, Inserm U 1209, CNRS UMR 5309, Institute for Advanced Biosciences (IAB), team Translational Immunology and Immunotherapy in Chronic Disease,

2- Recherche et Développement, Etablissement Français du Sang Auvergne-Rhône-Alpes, 3-CHUGA

Introduction

L'endométriose, est une maladie inflammatoire chronique, qui touche 10 % des femmes en âge de procréer avec un âge moyen au diagnostic de 25 ans, soit 190 millions de femmes dans le monde. L'endométriose est définie par la présence de glandes et/ou de stroma endométrial en dehors de l'utérus. L'endométriose lorsqu'elle est symptomatique, altère de façon majeure la qualité de vie, avec des répercussions socio-économiques lourdes. Elle reste à ce jour une pathologie largement sous-étudiée.

Les théories de physiopathologie (reflux, métaplasie coelomique et métastases), n'expliquent pas à elles seules l'apparition et le développement de l'endométriose. Il est observé que les cellules endométriales qui sont présentes dans la cavité péritonéale des patientes ne sont pas éliminées correctement par le système immunitaire, soit que ces cellules présentent un déficit d'apoptose, ou des altérations de leur phénotype qui empêchent leur reconnaissance par les phagocytes, soit que les phagocytes des patientes présentent des fonctions altérées. Ces données méritent d'être consolidées. De plus, il est établi que l'immunité de l'hôte est en constante interaction avec le microbiote, il est donc proposé que ce dernier pourrait être un facteur immunomodulateur intervenant dans le développement de l'endométriose. Cependant, cette interaction n'est pas encore décrite.

Méthodes

L'objectif principal concerne la caractérisation phénotypique et fonctionnelle des cellules immunes circulantes et présentes dans les tissus (endomètre, péritoine, endométriose) des patientes atteintes d'endométriose symptomatique en comparaison avec un groupe contrôle de femmes non-endométriosiques, dans le but de définir une "signature" immunitaire prédictive de l'évolution de la pathologie, et de comprendre les mécanismes immunitaires en jeu. Les objectifs secondaires concerneront l'étude du microbiote intestinal, de l'efférocytose, et du système immunogénétique KIR/HLA.

C'est une étude expérimentale, ouverte, prospective, en monocentrique, sur le Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes (CHUGA) en partenariat avec l'Etablissement Français du Sang (EFS). Les patientes doivent être âgées entre 18 et 42 ans.

A noter qu'il y aura un suivi de 1 an pour les patientes endométriosiques. Et pour finir in vitro, nous testerons une drogue pro-résolutive pour essayer d'enrailler la machine inflammatoire de l'endométriose.

Résultats

Nous sommes au début de l'étude, mais le projet est lancé puisque nous avons les autorisations des autorités compétentes (CPP), les contrats de collaboration sont finalisés. Et pour finir nous avons obtenu les financements pour l'étude.

Conclusion/Discussion

C'est la 1^{ère} étude en partenariat entre le service de gynécologie du CHUGA et l'EFS sur l'étude de l'endométriose. Cette étude recherche une signature immunitaire spécifiques des patientes endométriosiques. À terme, notre étude permettra d'approfondir les connaissances sur l'endométriose avec la description d'une probable réponse immunitaire inappropriée, qui pourrait être en lien avec des altérations du microbiote. Une meilleure connaissance des acteurs biologiques impliqués dans ce processus ouvrirait de nouvelles perspectives de thérapies immunomodulatrices.

MEG State Dynamics of Sentence Generation: Evidence for a Compensatory Chunking Mechanism in Healthy Aging

Guichet, C., Harquel, S., Zoughech, R., Lemaire, C., Cousin, E., Auboiroux, V., Campagne, A., Baciú, M.

LPNC CNRS UMR 5105

Healthy aging is accompanied by subtle difficulties in language production. While behavioral and neuroimaging studies suggest that older adults rely on acute semantic access to maintain language abilities, the underlying neurophysiological mechanisms remain poorly understood. In particular, it is still unclear how large-scale brain dynamics reorganize to support naturalistic sentence generation with age.

In this study, we investigated the spatiotemporal brain-state dynamics during covert sentence generation (GE2REC protocol) in younger and older adults using magnetoencephalography (MEG). Source-reconstructed MEG signals were analyzed using a Hidden Markov Model which identified five recurrent brain states, encompassing language-semantic, language-control, sensorimotor, and visual domains. Latent modeling was then used to relate the spectral and temporal properties of these brain states to age and language performance.

Spectrally, older adults appear to redistribute oscillatory activity from sensorimotor-related states toward semantic-related states across alpha, beta, and low-gamma frequency bands. Temporally, older adults exhibit a more segmented processing sequence between semantic and sensorimotor processing which interfaces with visuo-posterior processing. These changes robustly covaried with age and better verbal fluency (semantic & lexical).

Taken together, these results suggest that the older adult brain undergoes a coordinated time-frequency reorganization to support sentence production. Individuals likely establish an embodied semantic strategy in aging that involves “chunking” the processing stages of sentence production via visuo-posterior information processing. This reorganization may reflect a resource-efficient and predictive route supporting complex cognition in older adults.

This work emerges from a collaborative research effort between the Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition (LPNC) and the MEG platform at Cinatec (CEA), and is currently under review for publication in Frontiers in Computational Neuroscience (Special Issue: Data Mining in Neuroimaging).

Bone marrow niche derived MicroRNA–YTHDC1–MCM axis as a potential tipping point for genomic instability in early myelodysplastic syndromes

ARAUJO, Maria ; MEUNIER, Mathieu ; ORLANDO, Célia ; PERAZZA, Daniel ; VOUREC'H, Claire ; BERNY, Daphné ; TODESCHINI, Leila ; VERDEL, André ; PARK, Sophie

*Institut pour l'Avancée des Biosciences, Inserm U 1209 / CNRS UMR 5309
Site Santé- Allée des alpes
38700 La Tronche, France*

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des hémopathies caractérisées par une hématopoïèse inefficace, des cytopénies persistantes et l'accumulation de mutations somatiques augmentant le risque de progression vers une leucémie aiguë myéloïde. Avant le diagnostic clinique, des cellules souches hématopoïétiques (CSH) mutées peuvent évoluer vers une cytopénie clonale de signification indéterminée (CCUS), un état précurseur potentiel des SMD, bien que les mécanismes de cette transition restent mal compris. Le rôle de la niche médullaire dans la physiopathologie des SMD est désormais reconnu. Nous avons confirmé l'existence d'un crosstalk médié par des microARN du microenvironnement médullaire, favorisant une signalisation pro-inflammatoire et un stress génotoxique dans les CSH, contribuant à l'instabilité génomique. Dans ce contexte, le lecteur m6A YTHDC1 apparaît comme une cible pertinente. YTHDC1 régule l'épissage, la stabilité des ARN et la résolution des R-loops, contribuant à l'intégrité génomique, et stabilise les transcrits du complexe minichromosome maintenance (MCM), essentiels à la réplication et réparation de l'ADN. Nous visons à étudier la contribution de YTHDC1 et du complexe MCM dans les SMD précoces en analysant leur impact sur le stress génotoxique et l'accumulation de R-loops.

Trois datasets RNA-seq indépendants ont été analysés afin d'évaluer l'expression de YTHDC1 et des gènes MCM dans les CSH de patients atteints de SMD bas/haut risque, comparativement à des témoins sains. Ces analyses ont montré une diminution concordante de YTHDC1 et de plusieurs gènes MCM dans les CSH de patients SMD. Ces observations ont été confirmées dans des modèles cellulaires : l'expression de YTHDC1 est diminuée dans la lignée pré-leucémique MDS-L par rapport aux lignées leucémiques SKM1 et K562, aux niveaux ARN et protéique, mesurés respectivement par RT-qPCR et immunofluorescence.

Nous avons ensuite étudié la régulation de YTHDC1 par des microARN surexprimés dans le microenvironnement médullaire des SMD. Des essais luciférase ont montré que miR-34a-5p et miR-30b-5p ciblent la région 3'UTR de YTHDC1 et en diminuent l'expression. Le knockdown de YTHDC1 par siARN dans les cellules K562 a permis d'évaluer son rôle fonctionnel. Sa diminution réduit l'accumulation de γ H2AX après stress génotoxique chimique, suggérant une altération de la réponse aux dommages de l'ADN. Une analyse GSEA à partir de cellules HeLa YTHDC1-KD a révélé l'activation de voies inflammatoires et pro-apoptotiques, des voies de réplication et réparation de l'ADN altérées, ainsi que des signatures de différenciation anormales reflétant les empreintes transcriptionnelles des SMD. L'analyse transcriptomique des K562 YTHDC1-KD est en cours, ainsi que des essais COMET pour quantifier directement les dommages à l'ADN.

Nos résultats identifient YTHDC1 comme un régulateur potentiel de la stabilité génomique dans les SMD. Sa diminution dans les CSH, partiellement médiée par des microARN du microenvironnement médullaire, pourrait favoriser une réponse altérée aux dommages de l'ADN, un stress réplicatif et une signalisation inflammatoire. L'axe microARN–YTHDC1 pourrait constituer un point de bascule entre CCUS et SMD en intégrant inflammation et instabilité génomique. Nous évaluons désormais le rôle de YTHDC1 dans des lignées de type SMD (MDS-L, SKM1) et dans des CSH saines exposées à un microenvironnement inflammatoire pour modéliser les stades précoces des SMD.

Hepacivirus de rat (RHV) et régime alimentaire occidental : une synergie délétère sur le métabolisme lipidique hépatique révélée grâce aux plateformes techniques de l'UGA

Charlotte Petit (1), Yoshiki Yamaro-Botté, Angeliki Anna Beka, Maryline Cossin, Damien Batalie, Ju Eun Yoo, Thibault Tubina, Marion Ressejac, Stéphane Bressanelli, Philippe Roingard, Cyrille Botté, Annette Martin, Hervé Lerat (1)

(1) Unité d'Appui et de Recherche hTAG, Université Grenoble Alpes, Inserm US046, CNRS UAR2019, Facultés de médecine et de pharmacie, Bâtiment Jean Roget, 38700 La Tronche, France.

L'absence d'un modèle animal immunocompétent reproduisant la réplication chronique et la pathobiologie du virus de l'hépatite C humain (VHC) a limité l'étude des interactions virus-hôte, notamment des désordres métaboliques liés à la persistance virale. Dans ce contexte, le recours à un modèle animal de substitution est pertinent. La description récente d'un hépacivirus du rat (RHV) naturel, génétiquement proche du VHC et capable d'induire une infection chronique, permet d'étudier *in-vivo* les dérèglements métaboliques induits par l'infection et leur exacerbation par un régime occidental riche en graisses et en sucres (western-diet, WD). Ce modèle permet de mimer des cohortes de patients infectés présentant un déséquilibre métabolique lié à des habitudes alimentaires de type occidental, fréquentes dans les pays industrialisés.

Les procédures *in-vivo* ont été réalisées par la Plateforme de Haute Technologie Animale (PHTA) géré par l'UAR hTAG (Unité d'Appui et de Recherche haute Technologie Animale de Grenoble). Quatre groupes de rats Sprague Dawley ont été infectés par RHV ou un véhicule contrôle, puis nourris soit avec un régime standard, soit un régime WD. La chronicité de l'infection a été confirmée par un suivi longitudinal de la virémie. À l'issue de l'étude, les échantillons ont été pris en charge par les plateformes grenobloises : analyses histologiques des foies par la plateforme d'histologie du site santé (PH2S), dosages sériques sur la plateforme OPTIMAL de l'Institute for Advanced Biosciences (IAB), et analyses lipidomiques et métabolomiques, suivi de l'interprétation des données, sur la plateforme GEMELI (unité Apicolipid de l'IAB).

Le suivi de la virémie a confirmé l'établissement d'une infection chronique chez tous les rats infectés. Le poids corporel et l'indice de masse corporelle ont augmenté dans l'ensemble des groupes. Les analyses histologiques ont révélé une stéatose hépatique majorée par le WD et exacerbée par le RHV, ainsi qu'une inflammation portale systématique dans les foies infectés, renforcée par le WD. Les analyses sériques ont montré une diminution du cholestérol et une augmentation de l'activité lipasique associées au RHV et WD, l'infection seule corrélant avec des marqueurs de lésions hépatiques dépendants de la virémie. Enfin, la lipidomique hépatique a mis en évidence une dérégulation majeure du métabolisme lipidique, caractérisée par une accumulation synergique de triglycérides, une diminution des acides gras libres et du cholestérol, ainsi qu'un remodelage membranaire.

Le WD et l'infection par RHV aggravent synergiquement les altérations métaboliques hépatiques et systémiques : le WD induit une accumulation de triglycérides et un remodelage des membranes des hépatocytes, tandis que le RHV amplifie ces perturbations par l'accumulation de lipides nécessaires à sa réplication. Ce modèle naturel d'infection chronique constitue une avancée majeure par rapport aux modèles génétiquement modifiés, en permettant l'étude des interactions virus-hôte dans un contexte physiologique immuno-compétant pertinent.

Au-delà de ces résultats, le projet s'est inscrit dans une démarche de recherche responsable et ancrée localement : le recours aux plateformes technologiques grenobloises a réduit l'empreinte carbone ainsi que les coûts, risques et délais liés au transport des échantillons biologiques, tout en renforçant leur visibilité et leur valorisation via des prestations de service et une collaboration scientifique solide.

Recherche anthropologique sur les traumatismes osseux induits par les avalanches

FORT Amandine^{1,3}, **ADALIAN Pascal**³, **DELTEIL Clémence**^{3,4}, **LAMBOLEY Loïc**⁵, **SCOLAN Virginie**^{1,2}

1 Service de médecine légale, CHU de Grenoble Alpes ; 2 Département de médecine légale, Université Grenoble Alpes ; 3 ADES, UMR 7268, Aix-Marseille Université ; 4 Service de médecine légale, Hôpital de La Timone, Marseille ; 5 Services des urgences, Centre Hospitalier d'Annecy

Introduction. La pratique croissante des sports de montagne expose un public de plus en plus important aux risques d'avalanches. Ces phénomènes naturels sont responsables de nombreux décès en milieu montagnard, dont les causes sont souvent multifactorielles, associant asphyxie, hypothermie, et traumatismes sévères. Les traumatismes osseux, bien que parfois sous-estimés, jouent un rôle déterminant tant dans la morbidité des victimes survivantes que dans la mortalité des victimes décédées. L'objectif principal de ce projet de recherche est de développer une compréhension intégrée des traumatismes osseux liés aux avalanches en France, en combinant des approches morphologiques, contextuelles et biomécaniques.

Méthodes. Il s'agit d'une étude transversale, rétro-prospective et multicentrique, couvrant la période du 1er janvier 2023 au 31 décembre 2027, correspondant à cinq saisons hivernales consécutives. Le projet repose sur l'analyse d'imageries radiologiques de victimes d'avalanches, survivantes et décédées, prises en charge au CHU de Grenoble et dans des centres hospitaliers périphériques. Ces données seront croisées avec des sources complémentaires incluant des informations contextuelles sur les avalanches, ainsi que des données préhospitalières et hospitalières.

Résultats. La conception de ce projet s'est appuyée sur les résultats d'un travail préliminaire ayant porté sur treize victimes décédées présentant au moins une fracture osseuse (61,5 % d'hommes, âge moyen : 37 ans). Le décès était de cause traumatique dans 61,5% des cas, et un traumatisme osseux n'était pas identifiable à l'examen externe chez huit victimes. La région anatomique la plus fréquemment atteinte était le thorax (92 % des cas). L'analyse de 265 os fracturés (79 os distincts), montrait une distribution prédominante au thorax (52 %), au rachis (21 %) et au crâne (14 %). Plusieurs mécanismes lésionnels (impact, compression, rotation et angulation) étaient parfois intriqués chez un même individu. Une corrélation négative et statistiquement significative était observée entre la profondeur d'ensevelissement et le nombre moyen de régions anatomiques atteintes.

Discussion / Conclusion. Les données issues du travail préliminaire ont mis en évidence l'existence de traumatismes osseux potentiellement vitaux, parfois non suspectés lors de la prise en charge initiale, soulignant l'intérêt d'une approche systématique et intégrée. La principale limite de ce travail résidait dans la taille réduite de l'échantillon et l'inclusion exclusive de victimes décédées, introduisant un biais en faveur des lésions les plus sévères. Le projet présenté vise à dépasser ces limites en élargissant l'analyse à une population incluant des victimes survivantes, dans une perspective translationnelle. A l'interface de l'anthropologie médico-légale, de la biomécanique et de la santé publique, ce projet de recherche a pour ambition de mieux caractériser les mécanismes lésionnels en contexte d'avalanche et de contribuer à l'optimisation des stratégies de prévention, de prise en charge et d'analyse médico-légale. A terme, l'élargissement de l'étude à d'autres régions alpines, via des partenariats nationaux et internationaux, permettra de renforcer la validité externe des résultats. Cette étude ouvre ainsi la voie à de futurs projets de recherches en anthropologie médico-légale au sein du département de médecine légale de l'Université Grenoble Alpes.

Etude de faisabilité d'une application d'ultrasons focalisés pour permettre la pénétration cérébrale de "nanobodies" radiomarqués

N. De Leiris, S. Rigollet, P. Perret, S. Bacot, M. Debiossat, C. André, V. Stupar, C. Ghezzi, D. Fagret

CHUGA, clinique universitaire de médecine nucléaire – CUMN, Grenoble, France

Introduction :

Dans la maladie d'Alzheimer, les oligomères de la protéine Tau (oTau) apparaissent comme la forme toxique. Le nanobody (Nb) 2C5 reconnaît les oTau humains avec une bonne affinité et une bonne spécificité *in vitro*, mais ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique (BHE). Cette étude vise à apprécier la faisabilité d'appliquer des ultrasons focalisés (FUS) pour permettre la pénétration cérébrale du Nb radiomarqué.

Méthodes :

Des souris contrôles C56BL/6 âgées de 2 mois ont bénéficié d'une ouverture de la BHE induite par FUS. Le contrôle de l'ouverture a été réalisé par IRM après injection de gadolinium. Les souris ont ensuite été injectées via une veine de la queue avec un Nb marqué à l'indium 111 : soit le Nb 2C5 dont la cible n'est pas présente chez les souris contrôles, soit le nanobody 66A12 ciblant le tissu facteur murin présent dans le cerveau des souris. Des images SPECT/CT cérébrales (nano SPECT-CT ; Mediso) étaient obtenues à 1h, 4h, 24h, 48h et 72h post-injection (pi). Le pourcentage de dose injectée par gramme (% DI/g) a été mesuré dans le temps dans la zone ouverte.

Résultats :

Les souris ont bénéficié d'une ouverture large de la BHE avec injection d'¹¹¹In-2C5 (groupe 1, n = 4, volume moyen IRM = 172,35 ± 37,86 mm³), d'une ouverture focale avec injection d'¹¹¹In-2C5 (groupe 2, n = 4, volume moyen IRM = 74,44 ± 23,87 mm³), ou d'une ouverture focale avec injection d'¹¹¹In-66A12 (groupe 3, n = 4, volume moyen IRM = 81,79 ± 17,70 mm³). L'activité moyenne injectée était de 15,1 +/- 1,6 MBq. A 24h pi, on mesure en moyenne 0,09% DI/g dans le groupe 1, 0,08% DI/g dans le groupe 2 et 0,52% DI/g dans le groupe 3. A 72h pi, il est encore mesuré 0,37% DI/g en moyenne dans la zone ouverte pour le groupe 3. Le temps de rétention de 50% de la radioactivité initiale était calculé à 3,1h dans le groupe 1, 2,4h dans le groupe 2 et 20,7h dans le groupe 3. Sur les coupes histologiques, aucune lésion cérébrale significative n'a été détectée dans les régions d'application des FUS.

Conclusion :

L'application d'ultrasons focalisés apparaît comme une stratégie performante pour favoriser la pénétration cérébrale de Nb. La présence d'une cible intracérébrale est associée à une rétention prolongée dans la zone ouverte. Des études avec application de FUS doivent maintenant être menées sur des souris porteuses d'oTau humains pour valider la biodistribution cérébrale de 2C5.

Recherche sur données (RD01-RD09)

Etude ENDOCCA : Etude de la prise en charge diagnostique du cholangiocarcinome extra hépatique en France à partir de la cohorte nationale PRONOBIL ACABI GERCOR

Valentin Pil, Thomas Decaens.

*Service d'Hépatogastroentérologie
CHU Grenoble-Alpes
Boulevard de la Chantourne - 38700 La Tronche*

Introduction

Le cholangiocarcinome extra-hépatique (eCCA) est une tumeur rare mais très agressive, dont le diagnostic est souvent retardé en raison d'une symptomatologie tardive et du rendement limité des prélèvements endoscopiques. Les procédures endoscopiques occupent une place centrale dans les stratégies diagnostiques et thérapeutiques, mais leur performance reste modérée. Nous avons cherché à évaluer le rendement diagnostique des procédures endoscopiques, à décrire les délais diagnostiques en conditions réelles et à analyser leur impact pronostique dans une large cohorte française.

Matériels et Méthodes

EndoCCA est une étude ancillaire rétrospective de la cohorte observationnelle française ACABI GERCOR PRONOBIL (NCT04935853), incluant des patients diagnostiqués avec un CCA péri-hilaire (pCCA) ou distal (dCCA) entre 2011 et 2025. Les procédures diagnostiques, les délais entre l'apparition des symptômes, la confirmation cytologique/histologique et l'initiation du traitement, ainsi que leurs implications pronostiques, ont été analysés.

Résultats

Au total, 501 patients ont été inclus entre 2011 et 2025, avec un âge médian de 68 ans ; 301 (60 %) étaient des hommes et 200 (40 %) des femmes. La localisation tumorale était péri-hilaire dans 255 (50 %) cas et distale dans 246 (50 %) cas. La première procédure était une cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) chez 194 (38,7 %) patients, une écho-endoscopie (EEBP) chez 98 (19,5 %), et les deux combinées chez 37 (7,4 %). La sensibilité était de 65,8 % pour la CPRE et de 78,1 % pour l'EEBP lorsqu'elles étaient réalisées seules, et de 91,9 % lorsqu'elles étaient combinées. Les délais médians entre l'apparition des symptômes et la confirmation histologique, le diagnostic pathologique et l'initiation du traitement étaient respectivement de 19, 45 et 94 jours. Le délai avant la première procédure endoscopique était de 8 [2 - 21] jours et 32,5 [14 - 62] jours avant une seconde procédure si le diagnostic n'était pas obtenu. Bien qu'aucune association statistiquement significative n'ait été retrouvée entre la survie et les délais, le taux de chirurgie à visée curative diminuait significativement en cas de délais prolongés avant la première imagerie ($p = 0,0214$), la première procédure ($p = 0,0425$) et l'initiation du traitement ($p = 0,0373$).

Conclusion

Cette cohorte nationale montre que l'association CPRE - EEBP améliore la sensibilité de la première procédure diagnostique, limitant ainsi la nécessité de nouveaux examens et les délais supplémentaires qu'ils entraînent. Par ailleurs, des délais prolongés étaient associés à une diminution du taux de chirurgie à visée curative, soulignant la nécessité de filières diagnostiques rapides et efficaces afin d'améliorer le pronostic des patients.

Conditionnement ischémique gastrique par embolisation avant œsophagectomie : étude monocentrique rétrospective

M. Lacoux, J. Ghelfi, E. Girard, Y. Teyssier, E. Gremen, P-Y. Brichon, M. Chirica, C. Sengel

*Service de Radiologie et Imagerie Médicale
Hôpital Michallon - CHU Grenoble-Alpes
Boulevard de la Chantourne - 38700 La Tronche*

Introduction

La fistule anastomotique est une complication redoutée après œsophagectomie pour tumeur œsophagienne, survenant dans 10% à 20% des cas dans la littérature et associée à une mortalité de 5 à 10%. L'ischémie du transplant est l'un des facteurs de risque principaux de cette complication. Afin d'améliorer la vascularisation précoce du transplant gastrique, des techniques de conditionnement ischémique gastrique pré-opératoires par chirurgie ou par embolisation ont été décrites par quelques équipes, sur de faibles effectifs. L'embolisation de l'artère splénique, de l'artère gastrique gauche et de l'artère gastrique droite réalisée quelques semaines avant la chirurgie permettrait de développer l'arcade gastro-épiploïque avant la chirurgie. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du conditionnement ischémique gastrique par embolisation avant œsophagectomie sur la survenue des complications anastomotiques post-opératoires.

Méthodes

Cette étude monocentrique rétrospective incluait l'ensemble des patients pris en charge pour embolisation pré-opératoire avant œsophagectomie au CHU Grenoble-Alpes, entre janvier 2009 et décembre 2025. L'embolisation était réalisée sous anesthésie locale, 4 semaines avant la chirurgie. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'embolisation sur la survenue de complication anastomotique (taux de fistule post-opératoire), les objectifs secondaires évaluaient le succès technique de l'embolisation (embolisation des 3 artères), les complications de l'embolisation et l'impact sur la mortalité post-opératoire.

Résultats

Cent-quarante-cinq patients ont été inclus durant la période d'étude, dont 124 patients (85,5%) ont eu une embolisation des 3 artères cibles. Les principales complications de l'embolisation étaient la survenue d'un infarctus splénique partiel chez 52 patients (38%), supérieur à 50% du volume splénique chez 11 patients (8%), la survenue d'un syndrome post embolisation chez 23 patients (16%). En per-procédure, on notait 11 cas de migrations de matériel (7.5%), 6 cas de dissection d'artère gastrique droite (4%), 2 embolisations accidentelles d'artère non-cible (1.3%). Deux patients (1.4%) ont présenté un hématome au point de ponction. Vingt patients (14%) ont été récusés à la chirurgie pour progression de la maladie. Vingt-trois œsophagectomies (19%) se sont compliquées de fistule anastomotique, 5 d'entre elles (4%) ont nécessité une seconde intervention chirurgicale. Une nécrose focale de transplant (0,8%) a été mise en évidence en cours de chirurgie, avec résection simple du tissu nécrosé. Sept sténoses précoces (6%) ont été diagnostiquées. A 90 jours de la chirurgie, 8 patients étaient décédés (6%) dont deux décès (1.6%) liés directement à des complications de la fistule anastomotique.

Discussion

Le conditionnement ischémique gastrique par embolisation est une technique faisable et semble diminuer la survenue de fistules post-opératoires sévères. Des études comparatives multicentriques sont nécessaires pour valider cette approche.

Cancers primitifs du foie en France : le diagnostic tardif de la maladie hépatique sous-jacente constitue le principal obstacle à un traitement curatif de première intention

Vaele ZANNOU¹, Laure Tron¹, Frédéric Balusson², Aurore Baron¹, Victoria Mignot¹, Thomas Decaens¹, Emmanuel Oger², Charlotte Costentin¹

1-Univ.Grenoble Alpes, Institute for Advanced Biosciences, CNRS UMR 5309-INSERM U1029; CHU Grenoble Alpes, 2-CHU Rennes ; INSERM, EHESP, IRSET, UMR_S 1085

Introduction

Le cancer primitif du foie (CPF) est un cancer de mauvais pronostic, identifié comme une priorité dans la stratégie décennale de lutte contre le cancer 2020–2030 en France. Cette étude visait à décrire les caractéristiques et la prise en charge des CPF dans une cohorte française représentative.

Méthodes

Ce travail a été réalisé dans une cohorte de 26 388 patients atteints de maladie chronique du foie (MCF), identifiés dans l'échantillon représentatif à 2 % du Système National des Données de Santé (SNDS) entre 2015 et 2021. Les données incluent les facteurs de risque, comorbidités, caractéristiques de la MCF, ainsi que le suivi médical et la prise en charge. Cette analyse porte sur les patients ayant un CPF, défini par la présence d'un code CIM-10 C22 en entrée ou au cours du suivi d'une MCF déjà identifiée, en excluant les C22.9 (tumeurs malignes du foie non précisées) et les C22 sans précision supplémentaire du type de cancer hépatique (C22.0 : carcinome hépatocellulaire [CHC], C22.1 : cholangiocarcinome intra-hépatique [CCI], ainsi que les tumeurs rares : C22.2 à C22.8). En cas de présence des codes C22.0 et C22.1, le cancer était classé comme « CHC et/ou CCI ».

Résultats

Nous avons identifié 2 321 patients avec un code C22, dont 1 920 répondaient aux critères de CPF : 541 femmes (28,1 %) et 1 379 hommes (71,8 %), avec un âge moyen au diagnostic de 71,2 ± 11,9 ans. Le type de CPF était : CHC pour 1 207 patients (63 %), CHC/CCI pour 225 (11,5 %), CCI pour 458 (24 %) et tumeurs rares pour 30 (1,5 %). Une MCF était identifiée avant le diagnostic du cancer chez seulement 30,5 % des patients : 42 % pour les CHC, 12 % pour les CHC/CCI, 10 % pour les CCI et les tumeurs rares ($p < 0,001$). Toutefois, une cirrhose était retrouvée au cours du suivi chez 73 % des patients (81 % CHC, 72 % CHC/CCI, 56 % CCI, 40 % tumeurs rares), suggérant un diagnostic tardif de la maladie hépatique sous-jacente. L'étiologie la plus fréquente était une stéatose liée à l'alcool et/ou au métabolisme (65 % des cas). La répartition des étiologies variait selon le type de CPF : CHC : 59 % alcool, 17 % métabolique, 16 % indéterminée ; CHC/CCI : 27 %, 25 %, 43 %, CCI : 17 %, 29 %, 51 % ; tumeurs rares : 13 %, 13 %, 70 % respectivement. Seuls 18,6 % des patients ont reçu un traitement curatif de première intention (CHC 23,6 %, CHC/CCI 22,2 %, CCI 6,5 %, tumeurs rares 6,6 %). En analyse multivariée, l'identification préalable d'une MCF était significativement associée à la probabilité de recevoir un traitement curatif (OR 0,67 ; IC95 % : 0,50–0,91 ; $p = 0,01$).

Conclusion/Discussion

Dans cette cohorte représentative, la majorité des CPF, y compris les CCI et formes mixtes, survenaient sur une MCF préexistante, souvent non diagnostiquée avant le cancer. Le diagnostic simultané du cancer et de la MCF entraîne une perte de chances de traitement curatif. Il est donc urgent d'améliorer le dépistage précoce des maladies chroniques du foie, en particulier les stéatoses d'origine alcoolique ou métabolique, largement impliquées dans ces cancers.

Usage et perception de l'intelligence artificielle générative en stage clinique : facteurs associés chez les étudiants en santé

Ce travail a bénéficié d'une aide de l'État gérée par l'Agence Nationale de la Recherche au titre de France 2030 « ANR 23-CMAS-0035 »

Kim Gauthier¹; Calvin Massonnet Turner²; Mélanie Minoves^{3,4}; Nicolas Vuillerme^{1,5}; Sylvain Kotzki²

¹ Univ. Grenoble Alpes, Faculté of Medicine, 38000 Grenoble

² Univ. Grenoble Alpes, CNRS, Grenoble INP, LIG Sangria, 38000 Grenoble

³ Univ. Grenoble Alpes, INSERM U1300, Laboratoire HP2, 38000 Grenoble

⁴ CHU Grenoble Alpes, 38000 Grenoble

⁵ Institut Universitaire de France, Paris

Introduction. L'intelligence artificielle générative (IAG) connaît une diffusion rapide dans de nombreux domaines, notamment l'enseignement supérieur et la santé. Chez les étudiants en santé, cette expansion soulève des enjeux particuliers pendant les stages cliniques, contexte de tension entre apprentissage, exigences de performance, responsabilité clinique progressive et respect des normes professionnelles. Or, dans ce cadre, l'usage réel de l'IAG ainsi que les bénéfices, risques et besoins de gouvernance qui lui sont associés restent peu documentés. Il apparaît donc nécessaire d'évaluer, chez les étudiants en santé en stage clinique, à la fois l'usage de l'IAG et les perceptions de ses bénéfices, de ses risques et de sa gouvernance.

Méthodes. Nous avons conduit une enquête en ligne auprès d'étudiants en médecine, pharmacie, soins infirmiers, maïeutique et kinésithérapie, en stage clinique ou l'ayant été dans les 18 mois précédents. Le questionnaire comporte 61 items portant sur l'usage de l'IAG, les tâches réalisées, les bénéfices et risques perçus, ainsi que les besoins de formation et de gouvernance. La maturité auto-perçue est classée en 4 niveaux : minimale, limitée, modérée et élevée. Des analyses descriptives et des comparaisons stratifiées non paramétriques ont été réalisées.

Résultats. Parmi les 388 répondants, (79,4% de femmes et 55,9% inscrits en soins infirmiers), 52,6% déclarent utiliser l'IAG en stage clinique. L'usage augmente significativement avec la maturité auto-perçue, de 9% dans le groupe minimal à 75,9% dans le groupe élevé. Les bénéfices les plus fréquemment rapportés sont l'aide à la rédaction de documents (81,2%) et l'amélioration de l'accès à l'information (68,5%). Les analyses stratifiées indiquent que la maturité différencie surtout les bénéfices pratiques et informationnels ($p=0,02$), tandis que les bénéfices cliniques varient davantage selon la filière, avec des scores plus élevés en médecine et en pharmacie qu'en soins infirmiers ($p<0,001$). Les risques les plus fortement endossés sont la dépendance (90,9%), la perte de compétences à long terme (84,8%) et le risque de brèche de confidentialité (87,4%). Ces préoccupations centrales sont globalement partagées, mais les risques organisationnels sont plus élevés chez les femmes que chez les hommes ($p=0,043$) et chez les non-utilisateurs que chez les utilisateurs ($p=0,025$). La gouvernance perçue est faible : 10,0% jugent l'usage suffisamment régulé, 4,8% jugent les équipes suffisamment formées, alors que 74,9% estiment que les patients doivent être informés lorsqu'une IA est utilisée dans leur prise en charge.

Discussion. L'IAG est utilisée en stage clinique par plus d'un étudiant sur deux, ce qui confirme qu'elle est désormais entrée dans les pratiques étudiantes en situation de soin. Les usages et les perceptions qui lui sont associés ne sont toutefois pas homogènes. La maturité auto-perçue structure surtout l'appropriation pratique et l'usage, tandis que la filière influence davantage certaines perceptions de bénéfices cliniques et de gouvernance concrète. Les préoccupations majeures de dépendance, d'érosion des compétences et de confidentialité apparaissent transversales, mais les conditions organisationnelles et réglementaires de déploiement varient selon les groupes. Ces résultats plaident pour une intégration pédagogique et institutionnelle de l'IAG à la fois sensible au niveau de maturité des étudiants et adaptée aux contextes professionnels de formation.

Dépistage du diabète de type 1 : recherche d'auto-anticorps au laboratoire d'Immunologie du CHU Grenoble Alpes

Sophie Garniron¹, Léonie Badot¹, Elie Lefranc¹, Sandrine Lablanche², Pierre-Yves Benhamou³, Anne Spiteri⁴, Cyril Ruello⁴, Chantal Dumestre-Perard⁵, Giovanna Clavarino⁵

¹Univ. Grenoble Alpes, Department of Immunology, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

²Univ. Grenoble Alpes, Department of Diabetology, Endocrinology and Nutrition, Grenoble Alpes University Hospital, CEA, Inserm, IRIG, UA13 BGE, Biomics, 38000 Grenoble, France

³Univ. Grenoble Alpes, Inserm U1055, Department of Diabetology, Endocrinology and Nutrition, Grenoble Alpes University Hospital, LBFA, Grenoble, France

⁴Department of Pediatric Diabetology, Pediatric hospital, Grenoble Alpes University Hospital, 38000 Grenoble, France

⁵Univ. Grenoble Alpes, CNRS, CEA, UMR5075, IBS, Department of Immunology, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

Introduction

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune ciblant les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas, responsables de la production d'insuline, hormone indispensable à la régulation de la glycémie. En 2021, la prévalence mondiale était estimée à 8,4 millions de personnes et pourrait doubler d'ici 2040 (1). Les causes du DT1 sont multifactorielles, associant facteurs environnementaux et prédisposition génétique : le risque de survenue est 10 à 20 fois supérieur chez les personnes apparentées (2). Au cours du DT1, les îlots de Langerhans sont infiltrés par des lymphocytes T spécifiques d'auto-antigènes qui détruisent progressivement les cellules bêta. Cette destruction entraîne une insulino-pénie pouvant conduire à l'acidocétose diabétique. Des auto-anticorps (aAc) spécifiques sont produits par les plasmocytes. Le DT1 évolue naturellement de la phase « prédiabétique » (asymptomatique, euglycémique, présence d'au moins un aAc spécifique positif) à la phase clinique (symptomatique et hyperglycémique). Les dernières recommandations nationales de dépistage émises en 2024 comprennent, en première intention, la quantification des aAc anti-GAD (anti-glutamate décarboxylase) et anti-IA-2 (anti-tyrosine phosphatase), puis en cas de négativité, celles des IAA (anti-insuline) et anti-ZnT8 (anti-transporteur 8 de zinc) (3).

Méthodes

Suite à la fermeture de la plateforme de Radio-Immunoanalyse (RIA) au CHU Grenoble Alpes en novembre 2025, les quantifications des anticorps anti-GAD, anti-IA-2 et anti-ZNT8 ont été mises en place au sein du service d'Immunologie par technique ELISA (kits commerciaux RSR®, validés par le *Islet Autoantibody Standardization Program, IASP*). Les aAc anti-îlots de Langerhans sont recherchés au laboratoire par immunofluorescence indirecte. La recherche des IAA est effectuée aux CHU de Lyon en technique RIA. L'analyse des données a été réalisée chez tous les patients ayant eu des dosages prescrits pour suspicion de diabète (patients apparentés ou découverte symptomatique) à partir du 1er décembre 2025.

Résultats

Au total, les résultats de 178 patients (adultes : 79%; enfants : 21%) ont été analysés. Le diagnostic de DT1 a été posé pour 21,5% d'entre eux (adultes : 56%; enfants : 44%). Les aAc anti-GAD étaient prescrits dans 98% des cas et étaient positifs chez 83.5% des patients DT1. Les aAc anti-IA-2 ont été prescrits pour 96% des patients avec une prévalence de 55% chez les patients DT1. Les IAA sont les aAc les moins recherchés (41.5% des bilans). En accord avec les données de la littérature, ils ont été retrouvés chez 6 enfants sur 15 diagnostiqués (pré-)DT1 mais chez aucun adulte. Concernant les anticorps anti-îlots, ils ont été recherchés chez 88 patients, retrouvés positifs chez 27 parmi eux, et positifs sans autres anticorps associés pour 14 patients, qui n'ont pas été diagnostiqués diabétiques de type 1.

Conclusion

Le dépistage précoce des apparentés permet d'instaurer un suivi rapproché au stade infra-

clinique et la mise en place potentielle d'une immunothérapie préventive par Teplizumab (anticorps monoclonal anti-CD3) dont l'objectif est de retarder l'insulinorequérance. Des discussions entre cliniciens et biologistes sont en cours au niveau national afin d'optimiser la démarche diagnostique et de positionner les différents laboratoires hospitalo-universitaires comme centres de screening ou de confirmation pour le DT1.

1. Gregory G, et al. *Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study*, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2022
2. Mathieu C, et al. *Immunological biomarkers for the development and progression of type 1 diabetes*, *Diabetologia*, 2018
3. Mallone R, et al. *Dépistage et prise en charge du diabète de type 1 préclinique, stade 1-2. Prise de position d'experts français*. *Med Mal Metab*, 2024

Environmental impact of the design phase of the Internet of Medical Things

Ernesto Quisbert-Trujillo¹ & Nicolas Vuillerme^{1, 2}

¹ AGEIS, Université Grenoble Alpes, 38000 Grenoble, France

² Institut Universitaire de France, 75231 Paris, France

Introduction:

Previous research has identified significant gaps in knowledge regarding the environmental impact associated with the conception of medical devices, particularly during resource-intensive activities in early-stage technology development. This lack of understanding is especially critical in the context of emerging technologies, where iterative prototyping and validation processes may incur substantial ecological costs.

Methods:

Given the pivotal role of early-stage validation in the development of Internet of Medical Things (IoMT) devices, this study examines the environmental impact incurred during the validation process of laboratory-scaled prototypes. Specifically, we focus on the resources mobilized for precision benchmarking tasks, analyzing research-grade instruments used as reference devices to validate the accuracy of new connected pedometer prototypes.

Since the magnitude of the environmental impact of these devices is context-dependent (i.e., it varies according to their usage patterns), our methodology is structured in two parts, both supported by a case study detailing the validation of a pedometer prototype under controlled laboratory conditions (treadmill-based protocol). The first part involves calculating the ecological footprint of producing the reference device (Actigraph GT9X) using the standard Life Cycle Assessment (LCA) methodology. The second part attributes the calculated impact exclusively to the resources it required for collecting and storing raw motion signals, which are essential for estimating the prototype's error (SensorID).

Results:

Preliminary findings indicate that nearly half of the ecological impact associated with the production of the reference device originates from its main memory component, while the microcontroller and Bluetooth Low-Energy (BLE) transceiver contribute significantly to the remaining footprint. Conversely, the relative impact of the reference device's production and use is inversely proportional to its operational lifetime, the number of validation cycles conducted, and the volume of data generated during prototype benchmarking.

Notably, higher accelerometer sampling frequencies not only reduce the relative environmental impact of the reference device but also enhance the quality and reliability of the validation process.

Conclusions:

These results shed light on the environmental implications of medical device design activities, particularly during early-stage development. By establishing a data-driven framework, this study provides a pathway for developing sustainable IoMT devices through iterative, resource-efficient prototyping. Furthermore, our findings offer actionable insights to inform comprehensive and pragmatic Health Technology Assessments (HTA) of innovations based on this technology, ultimately supporting the transition toward environmentally responsible healthcare solutions.

Keywords: Health Technology Assessment; Life Cycle Assessment; Eco design; Technology Readiness Level, Internet of Medical Things, Wearables; Digital Health.

Agir sur l'exposition aux substances chimiques nocives : l'exemple des produits de soin personnel et des cosmétiques chez les étudiantes

Nicolas Jovanovic, Franziska Bright, Cathrine Thomsen, Ronan Garlantezec, Audrey Rocobois, Rosemary R C McEachan, Tiffany C Yang, Amrit K Sakhi, Cécile Chevrier, Sandrine Mathy, Rémy Slama, Sarah Lyon-Caen, Martine Vrijheid, Claire Philippat

IAB
Site Santé, La Tronche, France

Introduction :

De nombreux produits chimiques présents dans les produits de soin personnel (PSP) ont des effets sur la santé avérés ou suspectés. L'utilisation de PSP représente donc une source d'exposition chimique potentiellement importante, sur laquelle il est possible d'agir. Nous avons mené une intervention de cinq jours auprès d'étudiantes (N = 103, âgées de 18 à 30 ans) à Grenoble, en France.

Méthodes :

Durant l'intervention, les participantes ont été invitées à ne plus utiliser leurs PSP habituels et ont reçu des produits alternatifs sans les substances chimiques d'intérêt. Ces substances comprenaient des produits aux effets sur la santé avérés ou suspectés : onze phénols, seize phtalates et deux éthers de glycol. Les participantes ont noté leur utilisation de PSP et ont collecté un échantillon de chaque miction sur des périodes de 24 heures, avant l'intervention et lors de son dernier jour. Les métabolites urinaires ont ensuite été mesurés et des modèles mixtes ont comparé les concentrations avant et pendant l'intervention. Une évaluation d'impact sur la santé (EIS) a également estimé les effets potentiels de cette intervention sur la santé de l'enfant, si elle était appliquée à des femmes enceintes en France.

Résultats :

En phase pré-intervention, les participantes utilisaient en médiane 12 PSP par jour, contre 7 durant l'intervention. Par rapport à la période pré-intervention, les concentrations médianes de plusieurs substances ont significativement baissé : l'acide phénoxyacétique (-64 % [-72 ; -54]), le bisphénol A (-38 % [-53 ; -20]), le méthylparabène (-30 % [-44 ; -13]) et le monoéthyl phtalate (-22 % [-33 ; -7,8]). Le propylparabène a aussi été moins détecté pendant l'intervention. L'EIS a suggéré que la réduction du bisphénol A pourrait prévenir 4,0 % des cas d'asthme (IC 95 % : 0,4 % ; 10,2 %) et de sibilances (4,4 % ; IC 95 % : 0,4 % ; 10,8 %), ainsi que 0,44 point de QI perdu (IC 95 % : 1,31 ; -0,42) chez les enfants exposés in utero.

Discussion :

En seulement cinq jours, réduire ou remplacer ses PSP suffit à faire baisser les concentrations urinaires de substances chimiques nocives. L'EIS menée pour le bisphénol A suggère que ces réductions pourraient avoir des effets bénéfiques non négligeables sur la santé. Ces résultats intéressent à la fois les individus et les décideurs, car ils montrent qu'il est possible d'agir concrètement sur ses expositions chimiques. Cela dit, plusieurs substances restaient détectables après l'intervention, ce qui souligne la nécessité d'approches complémentaires pour réduire les expositions provenant d'autres sources, au-delà des seuls PSP.

Sélection de variables et identification de mélanges : une étude de simulation avec des modèles de mélange

Nicolas Jovanovic, Charline Warembourg, Léo Challier, Cécilia Satrin, Béatriz Araujo, Pierre Girard, Xavier Basagaña, Claire Philippat

IAB

Site Santé, La Tronche, France

Introduction :

Les modèles de mélange sont largement utilisés, mais il existe peu de recommandations pour la sélection des modèles. Nous avons comparé les performances des modèles de mélange couramment utilisés dans leur capacité à détecter l'effet du mélange et ses composantes actives.

Méthodes :

Nous avons simulé 46 expositions à l'aide de matrices de corrélation réalistes correspondant à des structures de corrélation standard, modérée et élevée. Un événement continu de santé a été simulé avec une proportion variable de composantes actives du mélange (0 % ou 10 %) et une directionnalité des effets variable (effets tous positifs, ou positifs et négatifs). Pour chaque scénario, 100 jeux de données ont été générés avec 500 ou 2 000 individus. Les performances des modèles Bayesian Kernel Machine Regression (BKMR), Bayesian Weighted Quantile Sum regression (BWQS), Quantile G-Computation (QGCOMP) et de l'ExWAS (pour l'identification des composantes actives uniquement) ont été évaluées à l'aide du taux de fausses découvertes (FDR) et de la sensibilité.

Résultats :

BWQS était le modèle le plus performant pour détecter les effets du mélange, quelle que soit la structure de corrélation. Avec un grand échantillon ($n = 2\,000$), QGCOMP se rapprochait des performances du BWQS. Pour l'identification des composantes actives du mélange, tous les modèles présentaient un FDR élevé dans les scénarios de corrélation modérée et élevée. Dans les scénarios de corrélation standard, BKMR avec un seuil de probabilité post-inclusion de 70 % (BKMR_{70%}), l'ExWAS avec correction pour comparaisons multiples (ExWAS_{FDR}) et la validation croisée (c'est-à-dire en retenant les substances chimiques capturées par au moins trois des quatre modèles testés) figuraient systématiquement parmi les modèles les plus performants, à l'exception du scénario nul (0 % de composantes actives), où le BKMR_{70%} présentait un FDR élevé. Avec de petits échantillons, le FDR de l'ExWAS_{FDR} était inférieur à celui du BKMR_{70%}, tandis que l'inverse était observé avec des échantillons de plus grande taille.

Conclusion :

En s'appuyant sur des scénarios épidémiologiques plausibles et des approches statistiques largement utilisées, cette étude formule des recommandations pour la modélisation de données de cohorte comportant de multiples biomarqueurs. Une limite est que seuls les effets additifs du mélange ont été pris en compte.

HypoxIA : Etude prospective bicentrique sur la prédiction de l'hypoxie fœtale par un modèle d'apprentissage automatique basé sur le rythme cardiaque fœtal et le contexte obstétrical

Olgianti P ^{a,b}, **Bardon R** ^c, **Bueno-Barthe G** ^c, **Vendittelli F** ^d, **Riethmuller D** ^{a,e} et **Desseauve D** ^{a,b}

^a Department of Gynaecology and Obstetrics, University Hospital Grenoble-Alpes, Grenoble, France

^b TIMC-IMAG (UMRs 5525), Grenoble-Alpes University, CNRS Grenoble, France

^c Inno'Labs by Atos, Atos Montpellier, France

^d Pôle Femme Et Enfant, Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

^e HP2 Laboratory, Grenoble-Alpes University, INSERM U1300 Grenoble, France

Introduction.

La cardiocardiographie (CTG) est l'examen de référence pour surveiller le bien-être fœtal pendant le travail, mais son interprétation clinique reste limitée pour identifier de manière précoce et spécifique l'hypoxie fœtale. Les approches d'intelligence artificielle offrent aujourd'hui de nouvelles perspectives pour la détection de l'hypoxie fœtale à partir du tracé CTG. L'objectif de cette étude était d'évaluer les performances d'un modèle d'apprentissage automatique basé sur l'analyse du signal CTG pendant le travail, combinée à des données cliniques obstétricales, afin de prédire l'acidose néonatale (définie par un pH artériel au cordon < 7,15).

Méthodes.

174 accouchements ont été inclus dans cette étude prospective bicentrique. Pour chaque accouchement, le signal CTG a été nettoyé et segmenté, puis les variables pertinentes ont été extraites. Les variables issues du CTG, combinées aux variables cliniques, ont été utilisées pour entraîner le modèle de machine learning. Les performances du modèle ont été évaluées selon deux seuils d'acidose : pH artériel < 7,15 (acidose) et pH artériel < 7,05 (acidose sévère). Les performances ont été mesurées à l'aide de l'aire sous la courbe ROC (AUC).

Résultats.

La meilleure performance a été atteinte pour la prédiction de l'acidose sévère en analysant la dernière heure de CTG avant la naissance (AUC = 0,78). Cette performance est comparable à celles rapportées dans la littérature, malgré un jeu de données plus restreint. Comparé à la pratique clinique, le modèle a atteint une sensibilité plus élevée (64 % contre 54 %) pour un même taux de faux positifs (16 %). Les analyses secondaires ont montré une amélioration des performances lorsque les fenêtres temporelles analysées étaient plus proches de la naissance. Les analyses d'explicabilité ont révélé que les variables dérivées du CTG contribuaient fortement à la prédiction, tandis que les données cliniques avaient un impact finalement limité.

Conclusion.

Cette étude prospective bicentrique démontre la faisabilité et le potentiel d'un modèle d'apprentissage automatique basé sur les signaux CTG, combinés au contexte clinique, pour la prédiction de l'acidose néonatale sévère.

Hors catégorie (HC01)

« Mission De Pistage » : un dispositif ludo-pédagogique innovant pour accompagner la transition de la simulation à la patiente réelle

Lionel DI MARCO, Nicolas VUILLERME

*Laboratoire d'Informatique de Grenoble (LIG)
équipe Santé Numérique Grenoble Intelligence Artificielle (SANGRIA)
Centre de Recherche en Santé Intégrée (CReSI), 38000, Grenoble*

Introduction

L'entrée précoce en stage clinique expose les étudiants en santé à des situations complexes et émotionnellement chargées, générant surcharge cognitive et anxiété (Radcliffe & Lester, 2003 ; Weurlander et al, 2018). La préparation à ces premières confrontations constitue donc un enjeu majeur de la formation initiale, appelant des dispositifs pédagogiques sécurisants, efficaces, et compatibles avec les contraintes institutionnelles (McCloughen et al., 2020 ; Mestres Soler et al., 2021). Dans ce contexte, les jeux sérieux favorisent l'engagement et la régulation de l'anxiété (Gomez-Leon, 2025) et montrent un intérêt croissant en formation en santé (Haoran et al, 2019). Toutefois, ils demeurent majoritairement numériques et à ce jour peu intégrés aux travaux pratiques cliniques en maïeutique.

Objectif

Notre objectif est double : (1) Développer et formaliser un modèle de jeu sérieux hybride, intégrable aux travaux pratiques cliniques, destiné à préparer les étudiant·es en santé à des situations sensibles de dépistage des cancers féminins avant l'entrée en stage ; (2) Envisager le déploiement de solutions identiques dans d'autres situations cliniques.

Méthodes

Un dispositif ludo-pédagogique intitulé « Mission De Pistage » a été conçu selon une approche hybride associant supports physiques (mannequins, cartes) et outils numériques (pilotage des rotations, interactions ludiques et feedback pédagogique). La conception s'est appuyée sur les principes de l'apprentissage situé (Lave & Wenger, 1991), de la charge cognitive maîtrisée (Sweller et al., 2011) et de l'évaluation formative (Black & William, 1998), avec un système de badges favorisant la métacognition et le travail collaboratif. Ce jeu sérieux hybride repose sur trois stations de travail scénarisées reprenant la base du dépistage des cancers féminins (palpation mammaire, visualisation du col utérin, interprétation de comptes rendus cytologiques). Chaque station est réalisée en groupes de 3 à 4 étudiants, sur une durée totale d'une heure de travail par étudiant (briefing, réalisation des trois stations, débriefing).

Résultats

Le dispositif « Mission De Pistage » propose une intégration cohérente des technologies digitales au sein de travaux pratiques cliniques, sans se substituer à l'enseignement présentiel, ni à la supervision humaine. Il est entièrement paramétrable, reproductible dans différents contextes de formation, et centré sur la préparation aux situations réellement rencontrées en stage, sans viser une expertise diagnostique prématurée.

Conclusion

Ce travail illustre l'intérêt des jeux sérieux hybrides comme outils de transition pédagogique entre enseignement académique et pratique clinique. Le dispositif « Mission De Pistage », désormais conçu et opérationnel, fera l'objet d'une mise en œuvre prochaine en formation initiale, permettant d'explorer son impact sur l'auto-efficacité perçue, l'anxiété pré-stage et la qualité des apprentissages en santé.