

Stage proposé par

Nom et adresse du Laboratoire ou de l'Unité :

Inserm U1239 - Différenciation et Communication Neuroendocrine Endocrine et Germinale (NorDiC)
Équipe 1 - Physiopathologie Surrénalienne et Gonadique (AGoPath)
Bâtiment CURIB N°25 - 25, rue Tesnière - 76821 Mont Saint Aignan cedex
22 Boulevard Gambetta | UFR Santé, 76183 Rouen Cedex 1

Téléphone : 02 35 14 82 95

Mail : ludovic.dumont1@univ-rouen.fr

Directeur du Laboratoire ou de l'Unité :

Unité : Pr Hervé LEFEBVRE

Équipe : Pr **Nathalie RIVES**

Intitulé de l'équipe d'accueil :

Inserm U1239 - Différenciation et Communication Neuroendocrine Endocrine et Germinale (NorDiC)
Équipe 1 - Physiopathologie Surrénalienne et Gonadique (AGoPath)

Prénom et NOM du Responsable de l'équipe :

Pr Nathalie RIVES

Résumé du thème de recherche de l'équipe :

L'équipe de recherche Physiopathologie Surrénalienne et Gonadique (AGoPath) regroupe des médecins et pharmaciens ainsi que des enseignants-chercheurs et ingénieurs de recherche, impliqués dans la thématique de la Reproduction et des Glandes Surrénales. Les recherches en Reproduction se portent en partie sur la spermatogenèse et la qualité des gamètes mâles, les thématiques principales étant la **préservation** (par congélation) et la **restauration** (par maturation *in vitro*) **du tissu testiculaire prépubère**, plaçant l'équipe en position de *leader* national sur ce thème de recherche et en très bonne place au niveau international. La préservation s'effectue principalement dans le but de proposer dans un avenir proche une procédure innovante de restauration de la fertilité de garçons prépubères exposés à un traitement anti-cancer gonadotoxique. Au niveau national, l'équipe est la seule à posséder une telle expertise dans les domaines de la congélation de tissu testiculaire prépubère mais également de spermatogenèse *in vitro* complète chez l'animal avec la formation de spermatozoïdes.

Titre du projet de stage :

Evaluation de la toxicité de traitements de chimiothérapie administrés chez la souris avant la puberté

Prénom, NOM, téléphone et adresse e-mail du Responsable du stage :

Dr Ludovic DUMONT (Ingénieur de Recherche, IGR)

Tél : 02 35 14 66 14 / 06 60 76 21 61

E-mail : ludovic.dumont1@univ-rouen.fr

Projet de stage :

Très peu d'études ont évalué l'impact d'agents de chimiothérapie administrés avant la puberté sur la qualité des spermatozoïdes produits à distance des traitements. Nous avons récemment observé une augmentation de la production de spermatozoïdes présentant un ADN fragmenté à l'âge adulte chez des souris exposées pendant la période prépubère à des agents utilisés dans le traitement des leucémies aiguës. Chez les enfants leucémiques, la conservation de tissu testiculaire (*via* un protocole de congélation mis au point par l'équipe) est proposée uniquement avant une chimiothérapie à haute dose. La majorité des tissus ont préalablement reçu des cures de chimiothérapie qualifiées de « peu gonadotoxiques ». Dans le contexte de l'utilisation ultérieure des tissus prépubères exposés, le projet est d'évaluer chez la souris l'impact de l'administration d'agents de chimiothérapie sur (i) la capacité du tissu testiculaire prépubère à générer des spermatozoïdes *in vivo* et *in vitro* mais également sur (ii) la qualité de ces spermatozoïdes. Pour répondre à ces objectifs, des analyses histologiques (sur coupes de tissus testiculaires) et cytologiques (sur spermatozoïdes) seront effectuées conjointement avec un étudiant en thèse ainsi qu'un ingénieur de recherche. Ce projet s'intègre dans la problématique de l'utilisation par maturation *in vitro* de tissus testiculaires prépubères préalablement exposés à la chimiothérapie. Il permettra d'analyser l'impact de la chimiothérapie reçue avant prélèvement testiculaire sur les spermatozoïdes produits *in vivo* et *in vitro*.

Techniques mises en œuvre par le stagiaire :

• Gestion d'animaux & Manipulations

Une formation à l'expérimentation animale est conseillée mais non-indispensable (les techniques se faisant avec l'encadrant).

• Congélation de tissus & maturation de tissu testiculaire *in vitro* en interface gaz-liquide

Les procédures sont disponibles au sein de l'unité U1239.

• Coupes de tissus et Analyses microscopiques (formation au microscope photonique et à épifluorescence)

• Colorations et techniques dites « classiques » de laboratoire (IHC, IF)

Les outils techniques sont disponibles sur des plateformes locales.

PUBLICATIONS INTERNATIONALES DU RESPONSABLE DE STAGE (5 dernières années) :

1. L. Moutard, C. Goudin, C. Jaeger, C. Duparc, E. Louiset, T. Pereira, F. Fraissinet, M. Delessard, J. Saulnier, A. Rives-Feraille, C. Delalande, H. Lefebvre, N. Rives, **L. Dumont**, C. Rondanino. Steroidogenesis and androgen/estrogen signaling pathways are altered in *in vitro* matured testicular tissues of prepubertal mice. *Elife*. 2023 Dec 14;12:RP85562.
2. A. Feraille, A. Liard, N. Rives, M. Bubenheim, A.L. Barbotin, S. Giscard d'Estaing, S. Mirallié, A. Ancelle, C. Roux, F. Brugnon, M. Daudin, P. Schneider, **L. Dumont**, C. Rondanino. Impact of low- or moderate-risk gonadotoxic chemotherapy prior to testicular tissue freezing on spermatogonia quantity in human (pre)pubertal testicular tissue. *Hum Reprod*. 2023 Nov 2;38(11):2105-2118.
3. **L. Dumont**, H. Lopez Maestre, F. Chalmel, L. Huber, A. Rives-Feraille, L. Moutard, F. Bateux, C. Rondanino, N. Rives. Throughout *in vitro* first spermatogenic wave: Next-generation sequencing gene expression patterns of fresh and cryopreserved prepubertal mice testicular tissue explants. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 17;14:1112834. eCollection 2023.
4. J. Saulnier, M. Soirey, N. Kébir, M. Delessard, A. Rives-Feraille, L. Moutard, **L. Dumont**, N. Rives, C. Rondanino. Complete meiosis in rat prepubertal testicular tissue under *in vitro* sequential culture conditions. *Andrology*. 2023 Jan;11(1):167-176. Epub 2022 Nov 22.
5. M. Leflon, A. Feraille-Rives, M. Letailleur, C.-H. Petrovic, B. Martin, L. Marpeau, F. Martin, M. Aziz, A. Stamatoulas, **L. Dumont**, C. Rondanino, N. Rives. Experience, mid and long-term follow-up of young adult women who have undergone ovarian tissue cryopreservation.
6. **L. Dumont**, H. Lopez Maestre, F. Chalmel, L. Moutard, A. Rives-Feraille, C. Rondanino, N. Rives. Throughout *in vitro* first spermatogenic wave: next-generation sequencing gene expression patterns of fresh and cryopreserved prepubertal mice testicular tissue explants.
7. J. Saulnier, F. Chalmel, M. Delessard, L. Moutard, T. Pereira, F. Fraissinet, **L. Dumont**, A. Rives-Feraille, C. Rondanino, N. Rives. Understanding the underlying molecular mechanisms of meiotic arrest during *in vitro* spermatogenesis in rat prepubertal testicular tissue.
8. M. Delessard, J. Saulnier, L. Moutard, **L. Dumont**, A. Rives-Feraille, C. Rondanino, N. Rives. Achievement of complete *in vitro* spermatogenesis in testicular tissues from prepubertal mice exposed to mono- or polychemotherapy. **Sci Rep**. 2022
9. **L. Dumont**, N. Levacher, D. Schapman, A. Rives-Feraille, L. Moutard, M. Delessard, J. Saulnier, C. Rondanino, N. Rives. IHC_Tool: An open-source Fiji procedure for quantitative evaluation of cross sections of testicular explants. **Reprod Biol**. 2021 Apr 24;21(2):100507. doi: 10.1016/j.repbio.2021.100507.
10. B. Berby, C. Bichara, A. Rives-Feraille, F. Jumeau, P. Di Pizio, V. Sétif, L. Sibert, **L. Dumont**, C. Rondanino, N. Rives. Oxidative Stress Is Associated with Telomere Interaction Impairment and Chromatin Condensation Defects in Spermatozoa of Infertile Males. **Antioxidants (Basel)**. 2021 Apr 12;10(4):593. doi: 10.3390/antiox10040593.
11. **L. Dumont**, A. Rives-Feraille, M. Delessard, J. Saulnier, C. Rondanino, N. Rives. Activation of the cannabinoid receptor type 2 by the agonist JWH133 promotes the first wave of *in vitro* spermatogenesis. **Andrology**. 2021 Mar;9(2):673-688. doi: 10.1111/andr.12928. Epub 2020 Nov 16.
12. M. Delessard, J. Saulnier, **L. Dumont**, A. Rives-Feraille, N. Rives, C. Rondanino. Paradoxical risk of reduced fertility after exposure of prepubertal mice to vincristine or cyclophosphamide at low gonadotoxic doses in humans. **Sci Rep**. 2020 Oct 20;10(1):17859. doi: 10.1038/s41598-020-74862-8.
13. A. Oblette, A. Rives-Feraille, **L. Dumont**, M. Delessard, J. Saulnier, N. Rives, C. Rondanino. Dynamics of epigenetic modifications in ICSI embryos from *in vitro*-produced spermatozoa. **Andrology**. 2021 Mar;9(2):640-656. doi: 10.1111/andr.12926. Epub 2020 Nov 14.
14. J. Saulnier, A. Oblette, M. Delessard, **L. Dumont**, A. Rives, N. Rives, C. Rondanino. Improving Freezing Protocols and Organotypic Culture: A Histological Study on Rat Prepubertal Testicular Tissue. **Ann Biomed Eng**. 2020 May;10.1007/s10439-020-02535-8
15. B. Arkoun, L. Galas, **L. Dumont**, A. Rives, J. Saulnier, M. Delessard, C. Rondanino, N. Rives. Vitamin E but not GSH decreases reactive oxygen species accumulation and enhances sperm production during *in vitro* maturation of frozen-thawed prepubertal mouse testicular tissue. **Int J Mol Sci**. 2019 Oct 29;20(21):5380
16. A. Oblette, J. Rondeaux, **L. Dumont**, M. Delessard, J. Saulnier, A. Rives, N. Rives, C. Rondanino. DNA methylation and histone post-translational modifications in the mouse germline following *in vitro* maturation of fresh or frozen/thawed prepubertal testicular tissue. **RBMO**. 2019 Sep;39(3):383-401
17. **L. Dumont**, F. Chalmel, A. Oblette, B. Berby, V. Duchesne, C. Rondanino, N. Rives. Evaluation of apoptotic- and autophagic-related protein expressions before and after IVM of fresh, slow-frozen and vitrified pre-pubertal mouse testicular tissue. **Mol Hum Reprod**. 2017 Nov 1;23(11):738-754
18. A. Oblette, N. Rives, **L. Dumont**, A. Rives, F. Verhaeghe, F. Jumeau, C. Rondanino. Assessment of sperm nuclear quality after *in vitro* fresh or frozen/thawed mouse pre-pubertal testes. **Mol Hum Reprod**. 2017 Oct 1;23(10):674-684
19. C. Rondanino, A. Maoche, **L. Dumont**, A. Oblette, N. Rives. Establishment, maintenance and functional integrity of the blood-testis barrier in organotypic cultures of fresh and frozen/thawed prepubertal mouse testes. **Mol Hum Reprod**. 2017 May 1;23(5):304-320

PUBLICATIONS NATIONALES DU RESPONSABLE DE STAGE (5 dernières années) :

N. Rives, **L. Dumont**, A. Oblette, A. Rives, M. Delessard, J. Saulnier, L. Sibert, A. Liard-Zmuda, C. Rondanino. La greffe du tissu testiculaire. **Méd Repro Gynéco Endo**. 2017 Oct;19(4):270-278

REVUES & EDITOS DU RESPONSABLE DE STAGE (5 dernières années) :

1. G. Haidl, **L. Dumont**. Editorial: Spermatogenesis: from stem cells to spermatozoa. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 May 25;14:1224313
2. **L. Dumont**, A. Rives-Feraille, L. Huber, L. Moutard, F. Bateux, M. Basille-Dugay, C. Rondanino, N. Rives. Spermatogenèse in vitro. *Journal de Biologie Médicale*. 2023 Apr;12(45):12-17
3. L. Moutard, J. Saulnier, M. Delessard, A. Rives-Feraille, C. Jaeger, C. Rondanino, **L. Dumont**, N. Rives. Les progrès des approches de spermatogenèse in vitro. *Médecine de la Reproduction* 2022; 24(2): 419-426
4. M. Delessard, J. Saulnier, A. Rives, **L. Dumont**, C. Rondanino, N. Rives. Exposure to Chemotherapy During Childhood or Adulthood and Consequences on Spermatogenesis and Male Fertility. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 20;21(4):1454

CHAPITRES DE LIVRES DU RESPONSABLE DE STAGE (5 dernières années) :

1. **L. Dumont**, N. Rives, A. Rives-Feraille. Gamétogenèse in vitro. Elsevier Masson. 2023 Sep. ISBN : 9782294781704
2. **L. Dumont**, B. Percheron. Rouen et la reproduction humaine : de l'ovisme à la spermatogenèse in vitro. L'innovation médicale et hospitalière. LEH Editions. 2023 Jun;289-305. ISBN : 978-2-84874-976-1

Autres informations :

Etudiants actuellement en thèse ou M2 dans l'équipe d'accueil.

THESES

- Benoit BERBY (Directeur de Thèse : Pr Louis SIBERT)
Thèse de Sciences (parcours clinique) – Débutée en septembre 2018 (actuellement en reprise d'années de césure)
ED 497 NBISE - Normandie de Biologie Intégrative, Santé, Environnement.
- Frédérique BATEUX (Encadrante : Pr Nathalie RIVES, co-Encadrante : Dr Christine RONDANINO)
Thèse de Sciences (parcours clinique) – Débutée en septembre 2022
ED 497 NBISE - Normandie de Biologie Intégrative, Santé, Environnement.

MASTER 2

- Valentin ROUSSEAU (Encadrant : Dr Ludovic DUMONT)
2 Biologie-Santé, Université de Rouen Normandie – Année universitaire 2023-2024
- Eva CHEMIN (Encadrante : Dr Christine RONDANINO)
2 Biologie-Santé, Université de Rouen Normandie – Année universitaire 2023-2024

Etudiants ayant soutenu leur thèse ou M2 dans l'équipe d'accueil (6 dernières années).

THESES

- Laura MOUTARD (Directeur : Dr Christine RONDANINO ; co-Encadrant : Dr Ludovic DUMONT)
Thèse de Sciences (parcours scientifique) – Débutée en septembre 2020 | Soutenue le **03 juin 2024**
ED 497 NBISE - Normandie de Biologie Intégrative, Santé, Environnement.
- Aurélie RIVES-FERAILLE (Directeur : Dr Christine RONDANINO ; co-Encadrant : Dr Ludovic DUMONT)
Thèse de Sciences (parcours clinique) – Débutée en septembre 2020 | Soutenue le **04 juin 2024**
ED 497 NBISE - Normandie de Biologie Intégrative, Santé, Environnement.
- Justine SAULNIER (Directeur : Pr Nathalie RIVES ; co-Encadrant : Dr Christine RONDANINO)
Thèse de Sciences (parcours scientifique) – Débutée en septembre 2017 | Soutenue en 2021
ED 497 NBISE - Normandie de Biologie Intégrative, Santé, Environnement.
Actuellement en fin de poste d'attaché temporaire d'enseignement et de recherche (ATER)
- Marion DELESSARD (Directeur : Pr Nathalie RIVES ; co-Encadrant : Dr Christine RONDANINO)
Thèse de Sciences (parcours scientifique) – Débutée en septembre 2017 | Soutenue en 2021
ED 497 NBISE - Normandie de Biologie Intégrative, Santé, Environnement.
Actuellement en poste d'ingénieur hospitalier au CHU de Rouen en Biologie de la Reproduction / Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme humains (CECOS)
- Antoine OBLETTE (Directeur : Pr Nathalie RIVES ; co-Encadrant : Dr Christine RONDANINO)
Thèse de Sciences (parcours scientifique) – Débutée en septembre 2015 | Soutenue en 2019
ED 497 NBISE - Normandie de Biologie Intégrative, Santé, Environnement.
Actuellement en poste (statut de cadre) dans un laboratoire d'analyse biomédicales à Lyon

MASTER 2

- Valentin ROUSSEAU (2024)
Master 2 Biologie-Santé, Université de Rouen Normandie
- Eva CHEMIN (2024)
Master 2 Biologie-Santé, Université de Rouen Normandie
- Louise LEGRAND (2023)
Master 2 Imagerie cellulaire, Université de Rouen Normandie – Année universitaire 2021-2022
- Manon CHARLES (2022)
Master 2 Imagerie cellulaire, Université de Rouen Normandie – Année universitaire 2021-2022

- Frédérique BATEUX (2022)
Master 2 Biologie-Santé, Université de Rouen Normandie – Année universitaire 2021-2022
- Coline CHARNAY (2021)
Master 2 Master 2 Sciences, Technologies, Santé – Biologie-Santé parcours Biologie de la reproduction, Université de Tours
- Laura MOUTARD (2020)
Master 2 Biologie-Santé, Université de Caen Normandie
- Candice LEFEBVRE (2020)
Master 2 Biologie-Santé, Université de Caen Normandie
- Laura STALIN (2019)
Master 2 Biologie-Santé, Université de Rouen Normandie

Cette proposition de stage s'adresse-t-elle spécifiquement à un étudiant scientifique, médecin ou vétérinaire ou bien est-il ouvert à tous les profils ?

Étudiant scientifique

Étudiant médecin (avec *background* scientifique & technique)

Ce sujet peut-il donner lieu à une thèse ?

Sous couvert d'un financement doctoral disponible en 2025 (de type Réseaux d'Intérêts Normands, RIN) et/ou de la retenu du projet de Thèse par l'école doctorale (ED).

Depuis 2015, *a minima* un sujet de Thèse est retenu (RIN, association ou concours ED) pour l'équipe AGoPath.