

Stage proposé par

Nom et adresse du Laboratoire ou de l'Unité :
EA 4308 « Gamétogenèse et Qualité du Gamète »
UFR Santé
22, bd Gambetta
76183 Rouen Cedex 1

Téléphone : 02-35-14-82-94
Mail : christine.rondanino@univ-rouen.fr

Site internet :
<http://medecine-pharmacie.univ-rouen.fr/gametogenese-et-qualite-du-gamete-ggg--279502.kjsp>
<http://irib.univ-rouen.fr/index.php?info=entites&id=32>

Directeur du Laboratoire ou de l'Unité : Professeur Nathalie Rives

Intitulé de l'équipe d'accueil : EA 4308 « Gamétogenèse et Qualité du Gamète »

Prénom et NOM du Responsable de l'équipe : Professeur Nathalie Rives

Résumé du thème de recherche de l'équipe (une dizaine de lignes maximum)

L'équipe d'accueil EA 4308 développe ses recherches sur le thème « Gamétogenèse et Qualité du Gamète », au travers de l'évaluation de la qualité et la fonctionnalité du gamète mâle ou femelle sous l'effet de facteurs toxiques endogènes ou exogènes. Cette recherche s'intègre parfaitement dans l'évolution de la prise en charge de l'infertilité masculine ou féminine et s'articule autour de deux axes thématiques : (i) spermatogenèse *in vivo* et *in vitro* et (ii) qualité des gamètes incluant la qualité des spermatozoïdes humains et le dysfonctionnement du dialogue folliculo-ovocytaire dans le cadre de l'endométriose. L'équipe EA 4308 développe une activité de recherche translationnelle innovante, à la fois au niveau du diagnostic de l'infertilité masculine ou féminine mais aussi de la thérapeutique au travers de procédures nouvelles de préservation de la fertilité masculine ou féminine.

Titre du projet de stage : Maturation *in vitro* du tissu testiculaire pré-pubère frais ou décongelé après exposition à un traitement par chimiothérapie

Prénom, NOM, téléphone et adresse e-mail du Responsable du stage: Docteur Christine Rondanino (christine.rondanino@univ-rouen.fr)

Projet de stage : (une vingtaine de lignes maximum)

Chaque année, environ 2550 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués chez les enfants et les adolescents. Les leucémies, principalement les leucémies aiguës lymphoblastiques, font partie des cancers pédiatriques les plus fréquents. Les spermatogonies souches sont particulièrement sensibles aux effets toxiques des traitements du cancer. Chez le garçon pré-pubère voire l'adolescent, la préservation de la fertilité peut être envisagée par congélation du tissu testiculaire. L'EA 4308 a mis au point des protocoles de congélation lente et de vitrification de tissu testiculaire chez la souris pré-pubère (Milazzo *et al.*, 2010 ; Dumont *et al.*, 2015 ; Arkoun *et al.*, 2016). Plusieurs approches sont envisageables pour produire des spermatozoïdes à partir de tissu testiculaire pré-pubère décongelé, parmi lesquelles la spermatogenèse *in vitro*. L'EA4308 est la deuxième équipe au niveau international à rapporter une spermatogenèse complète *in vitro* dans le modèle murin (Sato *et al.*, 2011 ; Yokonishi *et al.*, 2014 ; Arkoun *et al.*, 2015 ; Dumont *et al.*, 2015 ; Rondanino *et al.*, 2017 ; Oblette *et al.*, 2017). A l'heure actuelle, chez les patients leucémiques, la conservation du tissu testiculaire est proposée uniquement avant le conditionnement pour allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, traitement considéré à risque majeur sur la fertilité future. Cependant, la majorité de ces patients a reçu préalablement au conditionnement d'autres cures de chimiothérapie considérées comme peu gonadotoxiques. Aucune étude n'a à ce jour évalué sur un modèle animal l'impact du traitement préalablement reçu sur la capacité des spermatogonies souches à se différencier *in vitro* jusqu'au stade de spermatozoïdes. Ainsi, l'**objectif de ce stage de M2** sera d'étudier l'impact du traitement reçu sur la capacité des spermatogonies souches à se différencier *in vitro*.

Techniques mises en œuvre par le stagiaire :

Dissection de souris pré-pubères, congélation lente contrôlée, culture organotypique, histologie, immunohistochimie, microscopie optique, microscopie à fluorescence, western-blot

Publications du Responsable de stage au cours des 5 dernières années :

1. Oblette A, Rondeaux J, Dumont L, Delessard M, Saulnier J, Rives A, Rives N, **Rondanino C**. DNA methylation and histone post-translational modifications in the mouse germline following in vitro maturation of fresh or frozen/thawed prepubertal testicular tissue. *Reprod Biomed Online*. 2019 (sous presse).
2. Dumont L, Chalmel F, Oblette A, Berby B, Rives A, Duchesne V, **Rondanino C**, Rives N. 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;23:738-754.
3. Oblette A, Rives N, Dumont L, Rives A, Verhaeghe F, Jumeau F, **Rondanino C**. Assessment of sperm nuclear quality after in vitro maturation of fresh or frozen/thawed mouse pre-pubertal testes. *Mol Hum Reprod*. 2017;23:674-684.
4. **Rondanino C**, Maouche A, Dumont L, Oblette A, Rives N. 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;23:304-320.
5. Dumont L, Oblette A, **Rondanino C**, Jumeau F, Bironneau A, Liot D, Duchesne V, Wils J, Rives N. Vitamin A prevents round spermatid nuclear damage and promotes the production of motile sperm during in vitro maturation of vitrified pre-pubertal mouse testicular tissue. *Mol Hum Reprod*. 2016;22:819-832.
6. Arkoun B, Dumont L, Milazzo JP, **Rondanino C**, Bironneau A, Wils J, Rives N. Does soaking temperature during controlled slow freezing of pre-pubertal mouse testes influence course of in vitro spermatogenesis? *Cell Tissue Res*. 2016;364:661-74.
7. Dumont L, Arkoun B, Jumeau F, Milazzo JP, Bironneau A, Liot D, Wils J, **Rondanino C**, Rives N. Assessment of the optimal vitrification protocol for pre-pubertal mice testes leading to successful in vitro production of flagellated spermatozoa. *Andrology*. 2015;3:611-25.
8. **Rondanino C**, Duchesne V, Escalier D, Jumeau F, Verhaeghe F, Peers MC, Mitchell V, Rives N. Evaluation of sperm nuclear integrity in patients with different percentages of decapitated sperm in ejaculates. *Reprod Biomed Online*. 2015;31:89-99.

Autres informations:

Etudiants actuellement en thèse ou en M2 dans l'équipe d'accueil. Pour chaque étudiant indiquez le nom du responsable de thèse, l'année du début de la thèse et l'Ecole Doctorale de rattachement

Etudiante en M2	Responsable
Laura Stalin	Christine Rondanino

Etudiants en thèse	Responsable	Co-encadrant	Année début thèse	Ecole Doctorale de rattachement
Justine Saulnier	Nathalie Rives	Christine Rondanino	2017	Ed NBISE
Marion Delessard	Nathalie Rives	Christine Rondanino	2017	Ed NBISE
Benoît Berby	Louis Sibert	Nathalie Rives	2017	Ed NBISE

Etudiants ayant préparé ou soutenu leur thèse ou leur M2 dans l'équipe d'accueil au cours des six dernières années. Pour chaque étudiant indiquez le nom du responsable de l'étudiant, l'année du début de la thèse et de fin de la thèse, l'Ecole Doctorale de rattachement et le devenir de l'étudiant.

Etudiants en M2	Responsable	Année	Devenir de l'étudiant
Caroline Goudin	Christine Rondanino	2018	Préparation au concours d'entrée des Ecoles Nationales Vétérinaires
Aurélié Rives	Christine Rondanino	2018	Interne en Biologie médicale (CHU Rouen)
Cynthia Bichara	Nathalie Rives	2017	Interne en Biologie médicale (Hôpital Antoine-Béclère, Paris)

Nicolas Levacher	Christine Rondanino	2017	Biocurateur spécialisé en Bioimagerie (Start-up omicX, Rouen)
Benoît Berby	Nathalie Rives	2016	Doctorant (EA 4308) et Assistant Hospitalo-Universitaire
Julie Rondeaux	Christine Rondanino	2016	Doctorant (INSERM U1096, Rouen)
Laurie Pinel	Nathalie Rives	2015	Doctorant (INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Canada)
Antoine Oblette	Christine Rondanino	2015	Doctorant (EA 4308)
Ahmed Maouche	Christine Rondanino	2014	Doctorant (INRA, Rennes)

Etudiants en thèse	Responsable	Année début thèse	Année fin thèse	Ecole Doctorale de rattachement	Devenir de l'étudiant
Antoine Oblette	Nathalie Rives	2015	2019	Ed NBISE	
Ludovic Dumont	Nathalie Rives	2012	2016	Ed NBISE	Ingénieur de Recherche (Laboratoire de Biologie de la Reproduction - CECOS / EA 4308)
Brahim Arkoun	Nathalie Rives	2011	2015	Ed NBISE	Post-doctorant (Institut Gustave Roussy)
Albanne Travers	Nathalie Rives	2009	2013	Ed NBISE	Enseignante en biotechnologie

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 ?

Cette proposition de stage s'adresse à un étudiant scientifique ou vétérinaire.

Ce sujet peut-il donner lieu à une thèse ?

Ce sujet pourrait donner lieu à une thèse.