

**Mention de Master Biologie Santé
Université Paris Saclay & Université Paris Est Créteil**

Master 2 Finalité Immunologie

Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2020- 2021

(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche à maxime.deschanet@universite-paris-saclay.fr)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° :

Centre d'Immunologie de Marseille Luminy, CNRS UMR7280, INSERM U1104, AMU UM2,
Equipe 'Immunosurveillance of the Central Nervous System'

Adresse complète :

Parc Scientifique et technologique de Luminy
163 Avenue de Luminy
Case 906- 13288 Marseille cedex 9- FRANCE

Thématique de recherche :

Immunology-Virology-Neuroinflammation

The Central Nervous System (CNS) is protected by the meninges, a three-layer covering that provides a structure onto which a myriad of resident innate immune sentinel cells block threatening pathogens or activate the adaptive immune system in response to inflammatory challenges. The recent discovery of this complex and dynamic meningeal innate immunity is likely to help the development of new targeted therapeutic agents for the treatment of neurological disorders.

Ecole doctorale

de rattachement :

ED62

Responsable de l'équipe :

N° de téléphone : +33 (0)4 91 26 94 46

Adresse électronique : rua@ciml.univ-mrs.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2

Nom de l'encadrant : Rejane RUA

N° de téléphone : +33 (0)4 91 26 94 46

Adresse électronique : rua@ciml.univ-mrs.fr

Responsables Paris-Sud : Pr Olivier Lambotte

Dr Géraldine Schlecht-louf

Responsables UPEC: Pr Véronique Godot

Pr Jean-Daniel Lelièvre

Titre du sujet :

Exploring the functions of the immune sentinels at the brain borders to control neuroinflammation

Mots clefs :

Macrophage-Immune sentinels-Neuroinflammation-Virus-Central Nervous System

Résumé du sujet (en quelques lignes) :

The surface of the Central Nervous System (CNS) is connected to the periphery by layers of highly vascularized membranes, the meninges. Although the brain has been considered immune-privileged for decades, it has been recently shown by our team (Nat. Imm. 2017&2019) and others that the meninges are populated by a myriad of resident immune sentinels. Unexpectedly, immune cells specifically located in the meninges play a role in neuronal function, tissue homeostasis as well as infectious, inflammatory and age-related neurodegenerative diseases. Due to their strategic location at the interface between the periphery and the brain, the **meninges thus function as a nurturing tissue enveloping the CNS and also represent its first line of protection**. A breach in this protective system can allow the spread of neuroinvasive pathogens (e.g. HIV, Zika, LCMV) and subsequent CNS damage.

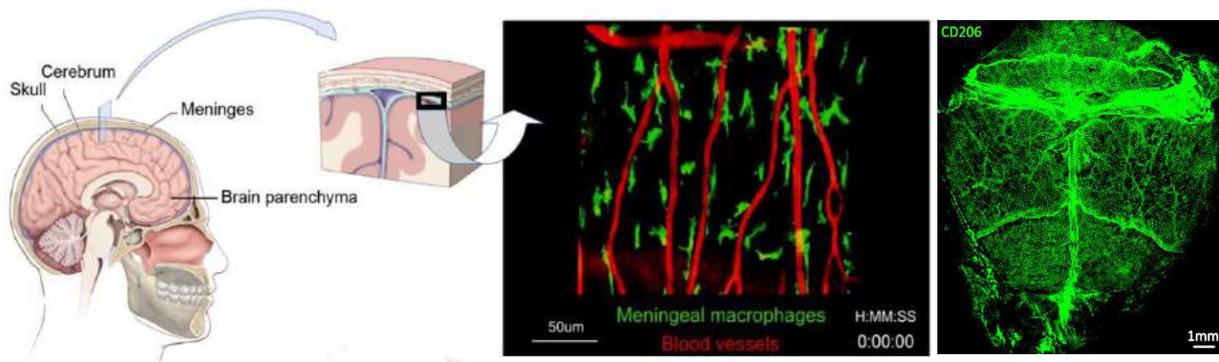


Figure 1. Location of the meninges at brain surface (left). Image extracted from an intravital movie of CX3CR1-GFP mouse showing a top-down view of meningeal macrophages (green) along the vasculature (red) (middle). Bone-in meningeal whole mounts showing the vast network of meningeal macrophages (identified by the mannose receptor CD206) covering the brain surface (right).

Meningeal macrophages are organized in a vast network that constantly monitor and scan the entire brain surface (Figure 1). Using genetic and pharmacological tools, we have recently discovered that they are required to prevent fatal neuroinfection. The objective of this project is thus to understand **how macrophages at the brain surface prevent microbial spread into the CNS** and subsequent CNS damage.

We hypothesize that meningeal macrophages are heterogeneous and that distinct macrophage subsets differ in the magnitude and quality of their pro-neuronal versus antimicrobial response. To address these questions, we will combine multiparametric flow cytometry, state-of-the-art single-cell transcriptomics, CRISPR-Cas9 technology and intravital imaging approaches to analyze the heterogeneity and functions of meningeal macrophages in wild-type and transgenic mouse models lacking macrophage subsets.

**Mention de Master Biologie Santé
Université Paris Saclay & Université Paris Est Créteil**

Master 2 Finalité Immunologie

Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2020- 2021

(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche à maxime.deschanet@universite-paris-saclay.fr)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° : U1016 UMR8104 Université de Paris

Adresse complète : 22 rue Méchain 75014 Paris

Thématique de recherche : Immunologie/Biologie Cellulaire

**Ecole doctorale
de rattachement :**

BioSPC

Responsable de l'équipe : **C. Randriamampita**

N° de téléphone : 01-40-51-65-60

Adresse électronique : clotile.randriamampita@inserm.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2

Nom de l'encadrant : **C. Randriamampita**

N° de téléphone : 01-40-51-65-60

Adresse électronique : clotile.randriamampita@inserm.fr

Titre du sujet : Polarisation et mobilité des lymphocytes, implication de l'AMPC

Mots clefs : **Lymphocyte T, chimiokine, signalisation, imagerie dynamique**

Résumé du sujet (en quelques lignes) :

Sous l'effet de différents facteurs tels que des **chimiokines**, les **lymphocytes** sont capables de se déformer (polarisation) et de se déplacer. Ces processus sont fondamentaux pour leur entrée dans les ganglions lymphatiques et leur déplacement au sein de ces structures. Nous avons montré que l'**AMPC** était impliqué dans ces phénomènes. Le but de ce projet est de clarifier le mécanisme d'action de ce messager et les cascades de signalisation mises en jeu dans la polarisation et la mobilité des cellules T. Nous regarderons en particulier les interconnexions entre le voie de signalisation de ce messager et le cytosquelette. Outre des techniques classiques de biochimie ou d'immunofluorescence, nous utiliserons des approches d'**imagerie cellulaire dynamique**.

**Mention de Master Biologie Santé
Université Paris Saclay & Université Paris Est Créteil**

Master 2 Finalité Immunologie

Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2020- 2021

(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche à maxime.deschanet@universite-paris-saclay.fr)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° : Infectiologie Expérimentale Rongeurs et Poissons UE0907
Adresse complète : Domaine de Vilvert Bat 234 78350 Jouy en Josas

Thématique de recherche : Développement de modèles poisson zèbre pour l'étude de maladies infectieuses et inflammatoires

**Ecole doctorale
de rattachement :**

ED SDSV

Responsable de l'équipe : Bernard Cayron
N° de téléphone : 0134652476
Adresse électronique : bernard.cayron@inrae.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2

Nom de l'encadrant : Christelle Langevin
N° de téléphone : 0134652596
Adresse électronique : christelle.langevin@inrae.fr

Titre du sujet : Développement d'un nouveau modèle poisson zèbre pour l'étude du virus de l'herpès HSV1 in vivo.

Mots clefs : poisson zèbre, herpès, réponse interféron, imagerie

Résumé du sujet (en quelques lignes) :

Au cours des dernières années, le poisson zèbre s'est imposé comme un modèle de choix pour l'étude des pathologies virales humaines et animales. Transparent au stade larvaire, il permet le suivi par imagerie des relations hôte-pathogènes. **Lors ce stage, le candidat recruté participera à la mise au point d'un nouveau modèle d'infection pour l'étude du**

virus herpès Simplex de type 1. Le projet aura pour but de 1) cribler les souches virales HSV1-GFP disponibles au laboratoire pour leur capacité de réplication en modèle poisson zèbre, 2) identifier les réponses interféron associées par infection des lignées transgéniques Tg (IFN :mcherry). Le candidat participera aux expériences d'infectiologie sur poisson zèbre et sera formé aux approches de microscopie confocale et d'analyse d'images pour identifier les cellules infectées et les cellules productrices d'interféron à l'échelle de l'animal entier.

**Mention de Master Biologie Santé
Université Paris Saclay & Université Paris Est Créteil**

Master 2 Finalité Immunologie

Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2020- 2021

(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche à maxime.deschanet@universite-paris-saclay.fr)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° : MICALIS, INRA UMR 1319
Adresse complète : Domaine de Vilvert, 78150 Jouy-en-Josas

Thématique de recherche : Immunologie mucosale, Inflammation et Microbiologie

Ecole doctorale de rattachement :

Responsable de l'équipe : Philippe Langella
N° de téléphone : 01.34.65.20.70
Adresse électronique : philippe.langella@inrae.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2

Nom de l'encadrant : Marie-Laure Michel
N° de téléphone : 01.34.65.24.88
Adresse électronique : marie-laure.michel@inrae.fr

Titre du sujet : Interaction des cellules lymphoïdes avec le microbiote intestinal

Mots clefs : ILC, microbiote, inflammation, intestins

Résumé du sujet: Les maladies inflammatoires intestinales affectent 4 millions de gens dans le monde ; mais ni les bases génétiques ni les réponses immunes impliquées sont comprises. Dans ce but, le microbiote intestinal est activement examiné, notamment son interaction avec les cellules immunes de l'hôte. Nos données ont révélé que le microbiote intestinal est capable de moduler in vitro et in vivo les propriétés fonctionnelles des cellules lymphoïdes mucosales. Ainsi, le but de ce projet est d'identifier les mécanismes et les métabolites impliqués dans cette régulation, d'évaluer leur impact dans l'inflammation intestinale et d'examiner l'effet du microbiote sur les cellules immunitaires humaines de patients. Ceci contribuera à comprendre la physiologie intestinale et les mécanismes environnementaux impliqués dans les maladies intestinales et ouvrira des voies thérapeutiques potentielles.

Mention de Master Biologie Santé
Université Paris Sud – Paris Saclay & Université Paris Est Créteil

Master 2 Finalité Immunologie

Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2020- 2021

(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche maxime.deschanet@universite-paris-saclay.fr)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° : « Immunopathologie Rénale »
Adresse complète : Equipe n°9 ; Inserm U955. Faculté de Médecine. 8, rue du Général Sarrail. 94010. Créteil Cedex

Thématique de recherche : Immunopathologie des syndromes néphrotiques idiopathiques et d'autres syndromes néphrotiques induits par l'immunothérapie ou des xénobiotiques de l'environnement.

Ecole doctorale

de rattachement : ED Science de la Vie et de la Santé, Université Paris- Est

Responsable de l'équipe : Pr. Dil Sahali
N° de téléphone : 01 49 81 25 37
Adresse électronique : dil.sahali@inserm.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2

Nom de l'encadrant : Dr. Sabine Le Gouvello
N° de téléphone : 01 49 81 26 64
Adresse électronique : sabine.le-gouvello@inserm.fr

Titre du sujet : « Rôle de l'adaptateur c-Maf-inducing protein (CMIP) dans la régulation fonctionnelle des lymphocytes T non-conventionnels et conventionnels sécrétant de l'IL-17 ».

Mots clefs : CMIP ; c-Maf ; iNKT ; Tfh ; Th17 ; IL-17.

Résumé du sujet:

Beyond its role in development and organogenesis, the transcription factor c-Maf has now a well-admitted place in the realm of immune-related transcription factors. The influence of c-Maf is particularly prominent among T cells, where it regulates the differentiation as well as the function of multiple subsets of CD4+ and CD8+ T cells, lending it a crucial position in adaptive immunity responsiveness to infection and other environmental stresses. The highest levels of c-Maf transcripts can be detected in Tfh and IL-17-secreting T cells of both unconventional/innate and conventional subtypes. In conventional Th17, c-Maf regulates the functional plasticity and balance between the differentiation toward inflammatory or anti-inflammatory Th17 cells (*Imbratta, Front Imm, 2020*). However the mechanisms as well as the environmental cues guiding the c-Maf-dependent transition between inflammatory and anti-inflammatory Th17 cells, and the c-Maf-dependent regulation of unconventional IL-17-secreting T cells are still not clearly established.

The c-Maf-inducing protein (CMIP) was initially identified by our team (*Sahali D, JASN, 2002; Grimbert P, J Exp Med 2003*) in T cells from patients with minimal change nephrotic syndrome

(MCNS), a renal disease of unknown immune origin (*Sahali D, Seminar Immunopathol, 2014*). Airway infections have been reported as major triggers of disease onset and relapses, and higher incidence of MCNS has been reported in polluted areas. The increase in CMIP transcript levels in lymphocytes from patients with MCNS constitutes one of the hallmarks of MCNS relapse (*Boumediene A, J. Autoimmun, 2018*), strongly suggesting the potential involvement of CMIP in disease pathogenesis and regulation, but its precise role both pathogenic and physiological is currently unknown. In particular, whether CMIP expression level correlates with c-Maf and/or IL-17 expression in lymphocyte subtypes has not been addressed due to the lack of availability of anti-CMIP antibody suitable for cytometry.

Recently, we have shown that MCNS patients exhibit an expansion of Natural Killer T cells, a population characterized by an invariant V α 24J α 18 of T cell receptor α chain (iNKT) (*Boumediene A, J. Autoimmun, 2018*). Li T et al showed a Tfh increase in relapsing MCNS patients (*Li T, Mol Immunol 2017*). Liu LL et al. showed a conventional Th17 / regulatory T cells (Treg cells) imbalance, and increased IL-17 expression in patients with MCNS, returning to normal after effective corticosteroid therapy (*Liu LL, Clin Immunol, 2011*).

Our project is to perform phenotypic and functional analysis of CMIP expressing human lymphocytes; it will benefit from blood samples from MCNS patients (PHRC RIFIREINS; P.I Pr. V. Audard). We will (1) perform conventional cytometric and functional analysis to identify c-Maf⁺ and IL-17⁺-cells among iNKT/ $\gamma\delta$ T/Th/Tfh cell subsets in blood from MCNS patients in relapse/remission; (2) develop innovative Prime Flow cytometric analysis to identify of CMIP-RNA⁺ cells in blood from MCNS patients in relapse/remission, among C-Maf and/or IL-17 expressing cells. The results will be interpreted in relationship with parameters of nephrologic function and respiratory infection of patients. Understanding the link between CMIP and c-Maf-dependent signaling axis, as well as between lung infection and MCNS, may provide a key insight both for the comprehension of T cell signaling and this pathology, while confirming the potential of CMIP as a new therapeutic target.

**Mention de Master Biologie Santé
Université Paris Saclay & Université Paris Est Créteil**

Master 2 Finalité Immunologie

Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2020- 2021

(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche à maxime.deschanet@universite-paris-saclay.fr)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° : INSERM U1197
Adresse complète : Hôpital Paul Brousse, Bâtiment Lavoisier
14 avenue Paul Vaillant Couturier
94807 Villejuif

Thématique de recherche : immunité innée, inflammation

**Ecole doctorale
de rattachement :** CBMS – ED418

Responsable de l'équipe : Damien Arnoult
N° de téléphone : 01 45 59 60 38
Adresse électronique : damien.arnoult@inserm.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2

Nom de l'encadrant : Damien Arnoult
N° de téléphone : 01 45 59 60 38
Adresse électronique : damien.arnoult@inserm.fr

Titre du sujet : Regulation of epithelial inflammasome by the cytosolic Unfolded Protein Response

Mots clefs : inflammasome, IL-18, intestinal epithelium, pyroptosis

Résumé du sujet (en quelques lignes) :

Inflammasomes are critical signaling platforms that sense Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs) and Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs), allowing

the maturation of the pro-inflammatory cytokines IL-1 β and IL-18. Inflammasomes are organized in a simple manner: a sensor molecule, which is commonly a member of the Nod-Like Receptor (NLR) family, recruits procaspase-1 via the adaptor ASC. ASC interaction with the NLR triggers the assembly of ASC into large multimers of ASC dimers allowing the recruitment and activation of pro-caspase-1. Active caspase-1 proteolytically matures certain proteins, including pro-IL-1 β and pro-IL-18, and induces their release by a non-classical secretion pathway. Active caspase-1 also triggers a pro-inflammatory cell death called pyroptosis through the cleavage of Gasdermin D, as the N-terminal fragment of Gasdermin D can form pores that lead to a rapid cell lysis.

Importantly, inflammasomes have been shown to play critical roles in epithelial cells at mucosal surfaces, such as in the intestine. This is best illustrated by the fact that IL-18, whose secretion is controlled by inflammasomes, is produced in large amounts in intestinal epithelial cells (IECs), while IL-1 β is not, and that IL-18 orchestrates multiple key processes at mucosal surfaces. Moreover, dysregulation of the epithelial inflammasomes in the intestine has been proposed as a contributing factor in the development of inflammatory bowel diseases like ulcerative colitis and Crohn's disease. There is thus a pressing need to explore the physiological role of epithelial inflammasomes and to characterize their specific modes of regulation and activation, which will provide novel insights into the mechanisms that control inflammation and host defense at mucosal surfaces.

How inflammasomes are assembled and dynamically regulated is of primary importance but remains incompletely understood. Recently, we have demonstrated that the ubiquitously expressed eIF2 α kinase heme-regulated inhibitor (HRI) controls a novel cytosolic Unfolded Protein Response (cUPR) that is essential for the folding and activation of some innate immune receptors/signalosomes, and we have revealed that HRI regulates NLRP3 inflammasome at the step of ASC recruitment and fibrillar formation (1). Taken together, these observations laid the ground for the central hypothesis of this project, which is that the HRI-dependent cUPR is essential for the regulation of inflammasomes in epithelial cells. We will explore this novel paradigm using IECs and the intestinal mucosa as a physiologically relevant model system by combining cell lines, enteroids and in vivo mouse models to explore the role of the cUPR in the control of epithelial inflammasomes.

Our research will provide new knowledge in different fields of immunology such as innate immunity and inflammation, and in host/pathogen interactions. It will also lead to new understanding of the mechanisms regulating the understudied intestinal epithelium inflammasomes. Because of the contributing role of inflammasomes in several pathologies, this work may lead to novel therapeutic strategies not only against inflammatory bowel diseases but also colorectal cancer and enteric infections.

1. M. Abdel-Nour *et al.*, The heme-regulated inhibitor is a cytosolic sensor of protein misfolding that controls innate immune signaling. *Science* **365**, (2019).

**Mention de Master Biologie Santé
Université Paris Saclay & Université Paris Est Créteil**

Master 2 Finalité Immunologie

Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2020- 2021

(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche à maxime.deschanet@universite-paris-saclay.fr)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° : Institut Cochin, INSERM U1016, CNRS UMR 8104
Adresse complète : 22 rue Méchain, 75014 Paris

Thématique de recherche : Immunologie, Inflammation

**Ecole doctorale
de rattachement :**

BioSPC

Responsable de l'équipe : **Clotilde Randriamampita**

N° de téléphone : 01 40 51 65 60

Adresse électronique : clotilde.randriamampita@inserm.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2

Nom de l'encadrant : Jérôme Delon
N° de téléphone : 01 40 51 66 40
Adresse électronique : jerome.delon@inserm.fr

Titre du sujet : **Impact de mutations génétiques des RHO GTPases sur la physiologie des lymphocytes T humains**

Mots clefs : **RHO GTPases, mutations génétiques, déficits immunitaires, imagerie, signalisation**

Résumé du sujet (en quelques lignes) :

Small GTPases of the Rho family, their regulators and their effectors assemble molecular platforms at the surface of membranes that control multiple signaling pathways. These signaling platforms are involved in various physiological functions and processes in the cell, such as the regulation of the cytoskeleton, adhesion, migration or the cell cycle. Mirroring these major

functions, their deregulations can be at the origin of human pathologies such as immune deficiencies and inflammatory syndromes. However, how molecular defects in Rho pathways result in clinical symptoms is extremely complex and has remained poorly understood.

In this project, we identified patients with missense mutations affecting the small GTPase CDC42, as well as $G\alpha_{13}$, a subunit of a heterotrimeric G protein that recruits a Rho exchange factor, all of which result in a spectrum of disabling skin diseases, often with inflammatory and immune symptoms. **These rare diseases provide a unique opportunity to unravel the inner workings of Rho GTPases molecular circuits from the molecule to the patient.** With this aim, we will use complementary expertise, including biochemistry and structural biology, cell biology, genetics and medicine. We will investigate the mutational landscape of the Rho pathways in a large and unique cohort of patients, identify the biochemical and cellular defects associated with the mutations, and determine the impact of the mutations on Rho GTPase functions and in chemokine signaling pathways regulated by Rho GTPases in immune cells such as T lymphocytes.

The project should thus impact fundamental and translational research in several ways. First, through its multiscale approach, it should offer **an unprecedented understanding of Rho GTPase functions and their crosstalk with major signaling pathways** such as the NF- κ B pathway responsible for production of many pro-inflammatory cytokines. Thus, it is anticipated to have an important impact on the broad community of researchers working in the field of small GTPase biology. Second, it should deliver **integrated experimental protocols for deciphering molecular defects in patients with conditions caused by small GTPase mutations.** Such diseases are increasingly being recognised and represent unique medical models of rare diseases. Finally, it should allow the **design of novel targeted drug therapy for these patients**, and possibly for more common immune and inflammatory diseases. Our preliminary results suggest that such approach may include repurposing of market-approved drugs.

Publications récentes de l'équipe :

- Bekhouche B, Tourville A, Ravichandran Y, Tacine R, Abrami L, Dussiot M, Khau-Dancasius A, Boccara O, Khirat M, Mangeney M, Dingli F, Loew D, Boëda B, Jordan P, Molina TJ, Bellon N, Fraitag S, Hadj-Rabia S, Blanche S, Puel A, Etienne-Manneville S, van der Goot FG, Cherfils J, Hermine O, Casanova JL, Bodemer C, Smahi A, Delon J. A toxic palmitoylation of Cdc42 enhances NF- κ B signaling and drives a severe autoinflammatory syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020 Apr 10:S0091-6749(20)30426-7. doi: 10.1016/j.jaci.2020.03.020.
- Megrelis, L., El Ghoul, E., Moalli, F., Versapuech, M., Cassim, S., Ruef, N., Stein, J.V., Mangeney, M. and Delon J. (2018) Fam65b phosphorylation relieves tonic RhoA inhibition during T cell migration. *Front. Immunol.* 9:2001
- Bracq, L., Xie, M., Lambelé, M., Vu, L.-T., Matz, J., Schmitt, A., Delon, J., Zhou, P., Randriamampita, C., Bouchet, J., and Benichou, S. (2017). T cell-macrophage fusion triggers multinucleated giant cell formation for HIV-1 spreading. *J. Virol.*, 91, e01237-17.
- Froehlich, J., Versapuech, M., Megrelis, L., Largeteau, Q., Meunier, S., Tanchot, C., Bismuth, G., Delon, J., Mangeney, M. (2016). FAM65B controls the proliferation of transformed and primary T cells. *Oncotarget.* 7: 63215-63225.

**Mention de Master Biologie Santé
Université Paris Saclay & Université Paris Est Créteil**

Master 2 Finalité Immunologie

Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2020- 2021

(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche à maxime.deschanet@universite-paris-saclay.fr)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° : Institut de Chimie Physique, UMR8000
Adresse complète : Université Paris-Saclay, bât 349/350 Av Jean Perrin, 91400 Orsay

Thématique de recherche : Chimie Physique des Systèmes Biologiques

**Ecole doctorale
de rattachement :** ED 568, Biosigne

Responsable de l'équipe : Laura Baciou
N° de téléphone : en télétravail
Adresse électronique : laura.baciou@universite-paris-saclay.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2

Nom de l'encadrant : Oliver Nüsse
N° de téléphone : 0169157644 (mais en télétravail 95% du temps)
Adresse électronique : oliver.nusse@universite-paris-saclay.fr

Titre du sujet : Propriétés mécaniques des neutrophiles dans l'inflammation aigue

Mots clefs : Neutrophiles, rigidité, viscosité, Covid-19, cytokines, biophysique

Résumé du sujet (en quelques lignes) :

Les patients du Covid-19 souffrent souvent d'un afflux massif de polynucléaires neutrophiles dans les poumons. Les propriétés mécaniques des cellules pourraient contribuer à les piéger dans les capillaires pulmonaires. Ce projet vise à quantifier la rigidité et la viscosité des neutrophiles et la rapidité de leurs changements par un dispositif de microindentation, et afin de déterminer si ces propriétés peuvent servir d'indicateur diagnostique pour la détresse pulmonaire. (Collaboration avec J Husson, Institut Polytechnique de Paris)

Proposition de stage 2020-2021

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° : CEA Fontenay-Aux-Roses, Institut de Biologie François Jacob, UMR 1184 IMVA-HB (Centre d'Immunologie des Maladies Virales, Auto-immunes, Hématologiques et Bactériennes) – Service des Thérapies Innovantes

Adresse complète : 18 route du Panorama, bâtiment 60, pièce 201B, BP6, 92265 Fontenay-Aux-Roses Cedex

Thématique de recherche : Le Service des Thérapies Innovantes (STI) s'intéresse aux mécanismes fondamentaux du contrôle de l'expansion et de la différenciation des cellules normales et pathologiques, et développe des approches moléculaires et cellulaires applicables au traitement des maladies génétiques innées ou acquises.

Ecole doctorale de rattachement : Université Paris-Saclay, Ecole Doctorale Cancérologie, Biologie, Médecine, Santé (CBMS)

Responsable de l'équipe : Emmanuel Payen
N° de téléphone : 01.46.54.70.55
Adresse mail : emmanuel.payen@cea.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2

Nom de l'encadrant : Zahra Kadri
N° de téléphone : 01.46.54.71.76
Adresse mail : zahra.kadri@cea.fr

Titre du sujet : Molecular interplay and cell cycle length control proliferation/differentiation balance

Mots clefs : cell cycle, erythropoiesis, transcription factor, post-translational modifications, epigenetic

Résumé du sujet (en quelques lignes) :

Synchronization of self-renewal and cell differentiation is fundamentally connected to the regulation of cell cycle progression. The length of cell cycle during the G1 phase is crucial for cellular commitment. The relationship and integration between multiple molecular events involved in lineage choice (signaling pathways, transcriptional regulation, post-translational modifications, epigenetic) and the length of cell cycle remains widely unknown. Our laboratory described new complex between master transcription factors controlling cell differentiation (GATA/FOG) and the ubiquitous cell cycle regulators Rb/E2F, establishing a direct link between the length of the G1/S transition and differentiation progression. We developed transgenic mouse models, primary and immortalized cells lines, and chemical induction of differentiation that could help to dissect and understand this regulation. During the internship, the candidate will use the Fluorescence Ubiquitination Cell Cycle Indicator (FUCCI) technology to follow cell cycle phases *in vivo* and in real time. These strategies will allow the precise selection and purification of cell cycle phases, with or without hormonal or chemical treatment that modulate the length of G1/S phase and instruct cells towards specific differentiation, proliferation or quiescence. On those specific populations, molecular interplays and phosphorylation/acetylation modifications of GATA, FOG, STAT-5 and Rb will be analyzed and epigenetic and metabolic modifications will be characterized. To perform the experiments, animal facilities, BSL2 and 3, cytometry, cell-sorting and real-time microscopy platforms are available as well as expertise in GATA/FOG factors, cell signaling, biochemistry and transcription. The ultimate goal of this research project will contribute to discover new strategies to control cell cycle for regenerative therapy or cancers treatment.

**Mention de Master Biologie Santé
Université Paris Sud – Paris Saclay & Université Paris Est Créteil**

Master 2 Immunologie

Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2020-2021
(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche geraldine.schlecht-louf@u-psud.fr)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° : Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI) –
INSERM U1111 - CNRS UMR5308

Adresse complète : CIRI – INSERM U1111
21 Avenue Tony Garnier
69007 Lyon

Thématique de recherche : Immunologie des allergies cutanées et vaccination

**Ecole doctorale
de rattachement :** ED 340 – Biologie Moléculaire Intégrative et Cellulaire

Responsables de l'équipe : Marc VOCANSON & Jean-François NICOLAS

N° de téléphone : +33 4 37 28 23 48

Adresse électronique : marc.vocanson@inserm.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2

Nom de l'encadrant : Marc VOCANSON

N° de téléphone : 04 37 28 23 48

Adresse électronique : marc.vocanson@inserm.fr

Titre du sujet : Contribution de *Staphylococcus aureus* dans l'immunopathologie de
la dermatite atopique.

Mots clés : immunologie, Dermatite atopique, Inflammation cutanée,
Staphylococcus aureus

Résumé du sujet (en quelques lignes) :

La dermatite atopique (DA), ou eczéma atopique, est une dermatose inflammatoire commune qui affecte 10% des enfants et 4% des adultes. Cette maladie se caractérise par un défaut de barrière cutanée, une inflammation récurrente accompagnée d'apoptose kératinocytaire et un prurit intense. Une autre caractéristique de cette maladie est la colonisation cutanée de 90% des patients par le *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), colonisant rarement la peau dans la population générale. Cette bactérie jouerait un rôle majeur dans l'immunopathologie de la maladie via la production de toxines capables de créer des lésions sur les kératinocytes et d'induire une inflammation cutanée (Yoshikawa et al., Toxins 2019). Toutefois, la preuve de la capacité de *S. aureus* à induire des poussées cutanées de DA (notamment production de cytokines TSLP, IL-33, 4, 5 et 13, infiltration de lymphocytes T et d'ILC2s [Innate Lymphoid Cells 2]) n'a pas été faite chez l'Homme. Par ailleurs, l'identification des toxines ainsi que leurs mécanismes impliqués dans l'induction des poussées inflammatoires restent à élucider.

A partir d'un modèle expérimental capitalisant sur l'utilisation de souches cliniques prélevées sur la peau lésionnelle des patients, nous avons mis en évidence l'implication potentielle d'une nouvelle toxine dans cette maladie.

Ce stage aura donc deux objectifs principaux, associant des approches complémentaires :

Faire la preuve de concept que *S. aureus* est capable d'induire des poussées de DA chez l'homme, à partir d'une étude translationnelle réalisée chez le patient (2eme semestre 2020).

Démontrer le rôle de la toxine identifiée dans l'immunopathologie de la DA.

Ainsi, les différentes étapes seront de :

- Caractériser la nature de l'inflammation cutanée (production cutanée de médiateurs inflammatoires) induite par *S. aureus* chez les patients atteints de DA, dans le cadre d'une étude translationnelle dans laquelle des patchs de *S. aureus*, *S. epidermidis* et de véhicules seront appliqués et des biopsies cutanées réalisées chez des patients atteints de DA et des contrôles non atteints ;
- Participer à la caractérisation de la réponse immunitaire humorale (production d'IgG/IgE) et cellulaire (prolifération des lymphocytes T et production de cytokines) anti-toxine chez des patients atteints de DA ;
- Caractériser la réponse innée (réponse clinique, production de médiateurs inflammatoires, infiltration cellulaire) induite par l'exposition cutanée à la toxine (modèle expérimental murin, cultures de kératinocytes humains, peaux reconstruites).

Technologies utilisées :

Pour ce stage, l'étudiant, mettra en œuvre des techniques d'analyse moléculaire (RT-qPCR, ELISA), d'immunologie cellulaire (analyse de réponses T ex vivo, phénotypage cellulaire par cytométrie en flux) et utilisera des modèles utilisés en immunologie cutanée (modèle murin d'inflammation cutanée, culture de kératinocytes humains primaires, épiderme et peau reconstruits).

Publications d'intérêt:

- Gamradt P*, Laoubi L*, Nosbaum A, Mutez V, Lenief V, Grande S, Redoulès D, Schmidt AM, Nicolas JF, Vocanson M. **Inhibitory checkpoint receptors control CD8+ resident memory T cells to prevent skin allergy**. J Allergy Clin Immunol: in press. *Equal contributors.
- Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB, Harrison OJ, Ng W-I, Conlan S, NISC Comparative Sequencing Program, Belkaid Y, Segre JA, Kong HH. **Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis**. Sci Transl Med. 2017 05;9(397).
- Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. **Staphylococcus aureus and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship**. Trends Microbiol. 2018, 26(6):484–97.

- Nakatsuji T, Chen TH, Two AM, Chun KA, Narala S, Geha RS, Hata TR, Gallo RL. **Staphylococcus aureus Exploits Epidermal Barrier Defects in Atopic Dermatitis to Trigger Cytokine Expression.** J Invest Dermatol. 2016,136(11):2192–200.
- Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, Chan SM, Muñoz-Planillo R, Hasegawa M, Villaruz AE, Cheung GYC, McGavin MJ, Travers JB, Otto M, Inohara N, Núñez G. **Staphylococcus δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells.** Nature. 2013 Nov;503(7476):397–401.
- Vanbervliet B, Akdis M, Vocanson M, Rozières A, Benetière J, Rouzairé P, Akdis C, Nicolas JF, Hennino A. **Histamine receptor H1 signaling on dendritic cells is a key regulator of the IFN- γ /IL-17 balance in atopic dermatitis.** J Allergy Clin Immunol. 2011, 127:943-53
- Hennino A, Vocanson M, Toussaint Y, Rodet K, Benetière J, Schmitt AM, Aries MF, Rozières A and Nicolas JF. **CD8+ T cells initiate atopic dermatitis lesions.** J Immunol, 2007, 178:5571-5577.

Mention de Master Biologie Santé
Université Paris Sud – Paris Saclay & Université Paris Est Créteil

Master 2 Finalité Immunologie

Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2019- 2020

(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche geraldine.schlecht-louf@u-psud.fr)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° : BioMaps (Laboratoire d'imagerie biomédicale
multimodale Paris Saclay)
Adresse complète : Service Hospitalier Frédéric Joliot, 4 Avenue du Général
Leclerc, 91400 Orsay

Thématique de recherche : Imagerie du système immunitaire

**Ecole doctorale
de rattachement :**

EOBE

Responsable de l'équipe : Vincent Lebon
N° de téléphone : 01.69.86.77.01
Adresse électronique : Vincent.LEBON@cea.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2

Nom de l'encadrant : TRUILLET Charles
N° de téléphone : 01 69 86 77 27
Adresse électronique : charles.truillet@cea.fr

Titre du sujet : Evaluation du traitement indirect du proto-oncogène cMYC
sur l'infiltration des lymphocytes T par imagerie TEP dans un modèle préclinique.

Mots clefs : Imagerie, Système Immunitaire, Voie de signalisation

Résumé du sujet (en quelques lignes) :

Contexte :

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) est la principale cause de mortalité liée au cancer en France mais aussi dans le monde entier. Jusqu'à présent, aucun marqueur ne peut identifier avec précision les patients qui répondront à l'immunothérapie anti-PD-1 / PD-L1. Or de récentes études ont démontré que plus l'environnement tumorale est riche en infiltrat lymphocytaire, plus l'immunothérapie aura de chances d'être efficace.

La réponse immunitaire est complexe et notre compréhension semble globalement limitée. En effet le microenvironnement tumoral implique un mélange de cellules et de molécules cellulaires interagissant

dans le temps et dans l'espace. Comprendre comment ces facteurs interagissent dans l'espace représente un défi particulier pour le domaine de l'immuno-oncologie.

Les proto-oncogènes sont capables de réguler la prolifération, la croissance, la différenciation et l'apoptose des cellules. Cependant, la combinaison d'une diminution de l'expression des gènes suppresseurs de tumeurs avec l'activation et la mutation des oncogènes conduit à l'initiation de la tumorigenèse. Ils jouent également un rôle dans la fuite immunitaire, notamment les lymphocyte CD8+. En outre, les données ont montré que les altérations moléculaires dans les voies moléculaires intrinsèques des cellules tumorales peuvent affecter l'infiltration des cellules T et que l'activation de certaines voies oncogéniques est associée à une résistance à l'immunothérapie. L'expression de PD-L1 est régulée à plusieurs niveaux. Au niveau transcriptionnel, des facteurs transcriptionnels tels que cMYC sont impliqués, impliquant une surexpression de PD-L1, régulant ainsi négativement l'efficacité des lymphocytes CD8.

Le dénombrement des CD8+ infiltrant les tumeurs est un marqueur pronostique fiable pour mesurer l'efficacité de l'inhibition de cMYC et un marqueur prédictif permettant d'identifier les patients sensibles aux immunothérapies anticancéreuses. Cependant ces infiltrations ne sont visibles que par des techniques de biopsies ne représentant qu'un volume partiel de la tumeur à un temps donné. De plus aucune étude n'a permis à l'heure actuelle de démontrer l'interaction dynamique entre tumeur/voie de signalisation associée et lymphocytes CD8+.

Objectif :

L'objectif du projet de stage est de caractériser cet environnement par l'imagerie des lymphocytes CD8 par tomographie par émission de positons (TEP) afin de corrélérer la réponse aux inhibiteurs indirects de cMYC et l'infiltrat immunitaire.

Méthodes envisagées :

Dans ce projet de stage, nous proposons de suivre l'évolution du lymphocyte T (CD8+) dans un modèle de souris porteuse de tumeur syngénique par une stratégie couplant haute spécificité des anticorps monoclonaux ciblant CD8+ et imagerie TEP, stratégie appelée immunoTEP. Il s'agira de suivre également l'impact des traitements sur la voie de signalisation MYC et sur PDL1 sur l'infiltrat tumorale notamment les lymphocytes T.

**Mention de Master Biologie Santé
Université Paris Saclay & Université Paris Est Créteil**

Master 2 Finalité Immunologie

Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2020- 2021

(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche à maxime.deschanet@universite-paris-saclay.fr)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° :

INSERM U976

Adresse complète :

Human Immunology, Pathophysiology and Immunotherapy
Institut de Recherche Saint-Louis,
14 rue de la Grange-aux-Belles,
75010 Paris



Thématique de recherche : immuno-oncology, immuno-hematology...

Ecole doctorale

de rattachement :

BioSPC

Responsables de l'équipe : **Pr. Sophie Caillat-Zucman**

Pr. Gérard Socié

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2

Nom de l'encadrant : **Mathieu Chevalier**

N° de téléphone : +33(0)1 57 27 67 62

Adresse électronique : mathieu.chevalier@inserm.fr

Titre du sujet :

**Immunoregulatory networks after hematopoietic stem-cell transplantation:
reconstitution and impact on tumor relapse**

Mots clefs : immune regulation ; blood stem-cell transplantation ; graft-versus-leukemia

Résumé du sujet (en quelques lignes) :

Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) is the most effective treatment for patients with acute myeloid leukemia (AML). Therapeutic benefit of HSCT relies on a “graft-versus-leukemia” effect (GVL) where donor T lymphocytes mediate control of tumor growth. However, HSCT shows a substantial rate of treatment failure (40%). In various cancers, several immunoregulatory mechanisms have been shown to restrain effector immune responses, including induction of immunosuppressive cells such as regulatory T cells (Tregs) or myeloid-derived suppressor cells (MDSCs). While relapse after HSCT is a major therapeutic challenge, immunoregulatory mechanisms restraining the GVL effect remain to be further investigated in humans.

The aim of the project is to decipher immunoregulatory networks potentially involved in tumor relapse in AML patients receiving HSCT. We are using mass cytometry to comprehensively quantify and characterize immunosuppressive subsets in patients’ blood samples. Data obtained from this deep phenotyping approach should allow us to comprehensively describe immune reconstitution of various immunoregulatory cell subsets after HSCT and determine putative profiles predictive of tumor relapse.

Quelques publications de l'encadrant :

The multifaceted immune regulation of bladder cancer.

Schneider A *, Chevalier MF * and Derré L. **Nat. Rev. Urol** (2019), Oct;16(10):613-630

Double positive CD4⁺CD8⁺ T cells are enriched in urological cancers and favor T helper-2 polarization

Bohner P *, Chevalier MF *, Cesson V, Rodrigues-Dias S, Dartiguenave F, Burruni R, Tawadros T, Valerio M, Lucca I, Nardelli-Haefliger D, Jichlinski P, Derré L. **Front. Immunol.** (2019), Mar 29;10:622.

Conventional and PD-L1-expressing regulatory T Cells are enriched during BCG therapy and may limit its efficacy.

Chevalier MF, Schneider AK, Cesson V, Dartiguenave F, Lucca I, Jichlinski P, Nardelli-Haefliger D, Derré L. **Eur Urol** (2018), Nov;74(5):540-544

ILC2-modulated T-cell-to-MDSC balance is associated with bladder cancer recurrence.

Chevalier MF *, Trabanelli S *, Racle J, Salomé B, Cesson V, Gharbi D, Bohner P, Domingos-Pereira S, Dartiguenave F, Fritschi A-S, Speiser DE, Rentsch CA, Gfeller D, Jichlinski P, Nardelli-Haefliger D, Jandus C, Derré L. **J. Clin. Invest.** (2017) Aug 1;127(8):2916.

Tumour-derived PGD2 and NKp30-B7H6 engagement drives an immunosuppressive ILC2-MDSC axis.

Trabanelli S *, Chevalier MF *, Martinez-Usatorre A, Gomez-Cadena A, Salomé B, Lecciso M, Salvestrini V, Verdeil G, Racle J, [...], Gfeller D, Akdis CA, Mazzarella L, Minucci S, Pelicci PG, Marcenaro E, McKenzie ANJ, Vanhecke D, Coukos G, Mavilio D, Curti A, Derré L, Jandus C. **Nat. Commun.** (2017) Sep 19;8(1):593.

**Mention de Master Biologie Santé
Université Paris Saclay & Université Paris Est Créteil**

Master 2 Finalité Immunologie

Fiche de proposition de sujet de stage pour l'année 2020- 2021

(Remplir les champs grisés puis retourner la fiche geraldine.schlecht-louf@universite-paris-saclay.fr)

I. Renseignements concernant le laboratoire d'accueil

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° : Guerbet
Adresse complète : 16, rue Jean Chaptal, 93600 Aulnay Sous Bois

Intitulé et n° : EA4340 BECCOH
Adresse complète : Hôpital Ambroise Paré
9 avenue Charles de Gaulle
92100 Boulogne

Thématique de recherche : Combinaison d'une technique de radiologie interventionnelle et d'immunothérapie dans le traitement de l'hépatocarcinome cellulaire

Ecole doctorale

de rattachement : UVSQ, EA4340 BECCOH

Responsable de l'équipe : Jean-François EMILE
N° de téléphone : 0149095725
Adresse électronique : jean-francois.emile@uvsq.fr

II. Renseignements concernant le sujet proposé pour un stage de M2

Nom de l'encadrant : Nathalie Fretellier / Claude Capron

N° de téléphone : 0673278025/ 0149095847

Adresse électronique : nathalie.fretellier@guerbet.com / claudc.apron@aphp.fr

Titre du sujet : Mise au point d'un modèle murin et caractérisation du microenvironnement tumoral

Mots clés : Immunothérapie, modèle murin, cytométrie en flux, culture cellulaire

Résumé du sujet (en quelques lignes) :

L'hépatocarcinome cellulaire (CHC), 5^{ème} cancer en incidence, est un cancer primitif du foie potentiellement métastatique. Aux stades intermédiaire ou avancé, plusieurs traitements par radiologie interventionnelle (TACE, TARE, Micro-onde, RFA ...) ou par immunothérapies (Inhibiteurs de Checkpoint immunitaires) sont possibles. La combinaison de ces traitements, d'intérêt clinique majeur, pourrait potentiellement augmenter le nombre de patients répondeurs. Le laboratoire souhaite mettre en place un modèle murin de CHC, pour caractériser le microenvironnement immunitaire au sein de la tumeur par cytométrie en flux après traitement par une combinaison d'immunothérapie et de radiologie interventionnelle. Le stage se ferait en interaction entre l'EA4340 et l'entreprise pharmaceutique Guerbet. Le stagiaire sera en charge de la mise au point du modèle tumoral in vivo et des marquages des tumeurs par cytométrie en flux.

Caractérisation de la réponse dynamique inflammatoire et immunitaire au cours d'une dysbiose radio-induite

Le stage de Master 2 proposé au laboratoire de recherche en radiobiologie des expositions médicales s'inscrit dans le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques innovantes pour réduire les complications gastro-intestinales associées aux traitements par radiothérapie des cancers de la zone abdomino-pelvienne.

En France, 30% des cancers diagnostiqués se trouvent dans la zone pelvienne (cancers colorectaux, urologiques et gynécologiques...) et le traitement par radiothérapie externe est utilisé chez 60 % d'entre eux. Le nombre croissant de patients développant des complications gastro-intestinales tardives ont amené à la définition d'une nouvelle maladie la « *Pelvic radiation disease* ». Sa complexité physiopathologique est aujourd'hui mal décrite et le contexte septique intestinal limite l'efficacité des thérapies disponibles.

Des résultats d'une thèse précédente au laboratoire montrent chez les rongeurs qu'un traitement prophylactique par *Faecalibacterium prausnitzii*, « un probiotique de nouvelle génération » préserve à court terme les cryptes coliques de l'irradiation (Lapiere et al, Gut Microbes 2020), mais néanmoins n'a que peu d'efficacité à long terme.

Le stage proposé s'inscrit dans un projet de thèse en cours au LRMed qui a pour objectif d'étudier si la transplantation du microbiote fécal (TMF), en rétablissant après irradiation un microbiote sain, pourrait, de façon plus efficace, limiter l'ulcération de la muqueuse colique à long terme chez le rat. Le travail de M2 renforcera et complétera les premiers résultats obtenus sur la dysbiose induite par une irradiation colorectale fractionnée et permettra d'orienter les analyses mécanistiques futures. Il s'agira de valider le modèle préclinique développé au laboratoire en caractérisant la réponse dynamique inflammatoire à l'irradiation. La régulation phénotypique des cellules immunitaires (réponses innée et adaptative) sera analysée par imagerie, immunohistologie, cytométrie de flux et la réponse inflammatoire par cytokine Array. Une attention particulière sera portée sur l'implication des cellules lymphoïdes innées (innate lymphoid cells, ILC) et leur interaction « *in vitro* » avec les cellules épithéliales en brosse ou tuft cells (utilisation d'organoïdes coliques). Actuellement, une analyse métagénomique du microbiote est réalisée en collaboration avec Métagénopolis (INRAe). Les premières données sur la dysbiose radio-induite, prévues début 2021, pourront être corrélées aux modifications inflammatoires observées dans le cadre de ce travail de M2. Cela permettra d'établir après irradiation colorectale fractionnée, l'état de la symbiose entre bactéries et hôte au cours du temps.

Missions : Caractérisation et validation d'un modèle d'ulcération après irradiation colorectale fractionnée, étude de la réponse dynamique inflammatoire et immunitaire dans ce modèle

Intérêt du stage : Travail en équipe, Histologie, Immunohistologie, cytométrie en flux, Elisa Bioplex, Organoïdes coliques

Personne à contacter : Alexandra Sémont, alexandra.semont@irsn.fr, 0608147644