

Stage proposé par

Nom et adresse du Laboratoire ou de l'Unité : Institut COCHIN Paris, département 3I
22 rue Mechian 75014
Téléphone : 0140516457
Mail : u1016@inserm.fr
Site internet : www.institutcochin.fr
Directeur du Laboratoire ou de l'Unité : Pr BATTEUX Frédéric

Intitulé de l'équipe d'accueil : Pathogénie et traitements innovants de la sclérodémie systémique et des maladies fibro-inflammatoires chroniques

Prénom et NOM du Responsable de l'équipe : **BATTEUX Frédéric / ALLANORE Yannick**

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

L'équipe étudie le rôle des anomalies de production des espèces réactives de l'oxygène (ROS), de l'inflammation et des modifications immunitaires des maladies caractérisées par une prolifération et / ou une inflammation excessive comme les cancers, les hépatites, l'endométriose, l'adénomyose et les connectivites. L'équipe travaille en collaboration étroite avec le service de gynécologie de l'hôpital Cochin pour la recherche sur l'endométriose et l'adénomyose. Les projets de recherche fondamentale ont pour objectif de comprendre les mécanismes pathogéniques afin de développer des nouvelles stratégies de thérapie ciblée.

Titre du projet de stage : **Etude de la pathogenèse de l'infertilité via le système immunitaire dans l'adénomyose : étude expérimentale menée sur un modèle murin**

Prénom, NOM, téléphone et adresse e-mail du Responsable du stage :
BOURDON Mathilde
0158413920
mathilde.bourdon@aphp.fr

Projet de stage : (une vingtaine de lignes maximum)

L'adénomyose est une pathologie gynécologique bénigne et fréquente affectant 20-30% des femmes, responsable de douleurs pelviennes, de saignements anormaux et d'infertilité. Les traitements disponibles à l'heure actuelle sont symptomatiques – hormonaux ou chirurgicaux – empêchant une fertilité spontanée.

L'adénomyose se caractérise histologiquement par la présence de cellules endométriales dans l'endomètre. De multiples modifications immunitaires ont été mises en évidence chez les patientes présentant de l'adénomyose, néanmoins sa physiopathologie demeure incertaine et l'implication de modifications immunitaires dans la survenue des symptômes n'est pas connue.

Dans notre travail, nous avons pour objectif d'étudier les modifications immunitaires de l'utérus lors de la période implantatoire sur un modèle murin d'adénomyose, afin de préciser leurs impacts potentiels sur la fertilité et notamment sur la survenue de fausses couches précoces.

Ce travail sera réparti en 2 étapes. Premièrement nous étudierons la prévalence des résorptions dans le modèle murin d'adénomyose. Des échographies seront réalisées au cours de la gestation (J7,5 et J11,5) afin d'étudier le nombre d'implantations et de résorptions chez les souris adénomyosiques et dans le groupe contrôle (sans adénomyose). Après J18,5 de gestation les souris seront sacrifiées afin de quantifier le nombre de fœtus et leur poids et de réaliser une analyse histologique des placentas.

La deuxième partie étudiera la phase implantatoire. Chaque souris des groupes adénomyose et contrôle seront sacrifiées à J4,5 de gestation afin de réaliser différents prélèvements (utérus, rate, sang). Une étude histologique sera réalisée sur l'utérus afin de confirmer la présence d'adénomyose. Une étude quantitative des cellules immunitaires sur les différents prélèvements sera réalisée par méthode de FACS. Une analyse du profil cytokinique sera étudié sur les différents prélèvements par

méthode ELISA. Une analyse moléculaire sera réalisée afin de détecter des variations du taux de l'expression des gènes, mais également l'identification de variants d'épissages (connus ou nouveaux ; ainsi que leur taux d'expression) et les polymorphismes nucléotidiques des régions codantes. Nous espérons que cette étude sur modèle animal nous permettra de mieux comprendre la pathogénèse sur l'infertilité de l'adénomyose via le système immunitaire afin de trouver une thérapie ciblée.

Techniques mises en œuvre par le stagiaire :

- Réalisation d'échographie
- Analyse histologique sur lame
- Analyse immunologique par méthode ELISA
- Analyse quantitative cellulaire par méthode de FACS
- Analyse moléculaire pour étude de l'expression des gènes

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

1. Bourdon M, Pocate-Cheriet K, Finet de Bantel A, Grzegorzczk-Martin V, Amar Hoffet A, Arbo E, et al. Day 5 versus Day 6 blastocyst transfers: a systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. Hum Reprod 2019;34(10):1948–64.
2. Bourdon M, Santulli P, Chouzenoux S, Maignien C, Bailly K, Andrieu M, et al. The Disease Phenotype of Adenomyosis-Affected Women Correlates With Specific Serum Cytokine Profiles. Reprod Sci Thousand Oaks Calif 2019;26(2):198–206.
3. Bourdon M, Santulli P, Maignien C, Gayet V, Pocate-Cheriet K, Marcellin L, et al. The deferred embryo transfer strategy improves cumulative pregnancy rates in endometriosis-related infertility: A retrospective matched cohort study. PloS One 2018;13(4):e0194800.
4. Chapron C, Tosti C, Marcellin L, Bourdon M, Lafay-Pillet M-C, Millischer A-E, et al. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. Hum Reprod Oxf Engl 2017;32(7):1393–401.
5. Santulli P, Bourdon M, Presse M, Gayet V, Marcellin L, Prunet C, et al. Endometriosis-related infertility: assisted reproductive technology has no adverse impact on pain or quality-of-life scores. Fertil Steril 2015

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

- Emilie Haab : Louis Marcellin

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.

- Chloé Maignien : Frédéric Batteux
- Olivier Cerles : Carole Nicco
- Mohamed Jeljeli : Frédéric Batteux
- Mathilde Bahuaud : Frédéric Batteux
- Mathilde Bourdon : Charles Chapron

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 est ouverte à d'autres profils

Ce sujet peut-il donner lieu à une thèse ? oui