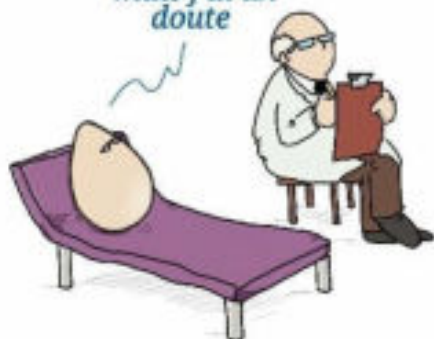


Fausse couches en AMP: Qui de l'œuf ou de la poule?

*Je me suis toujours
cru le premier*

*mais j'ai un
doute*



GdB

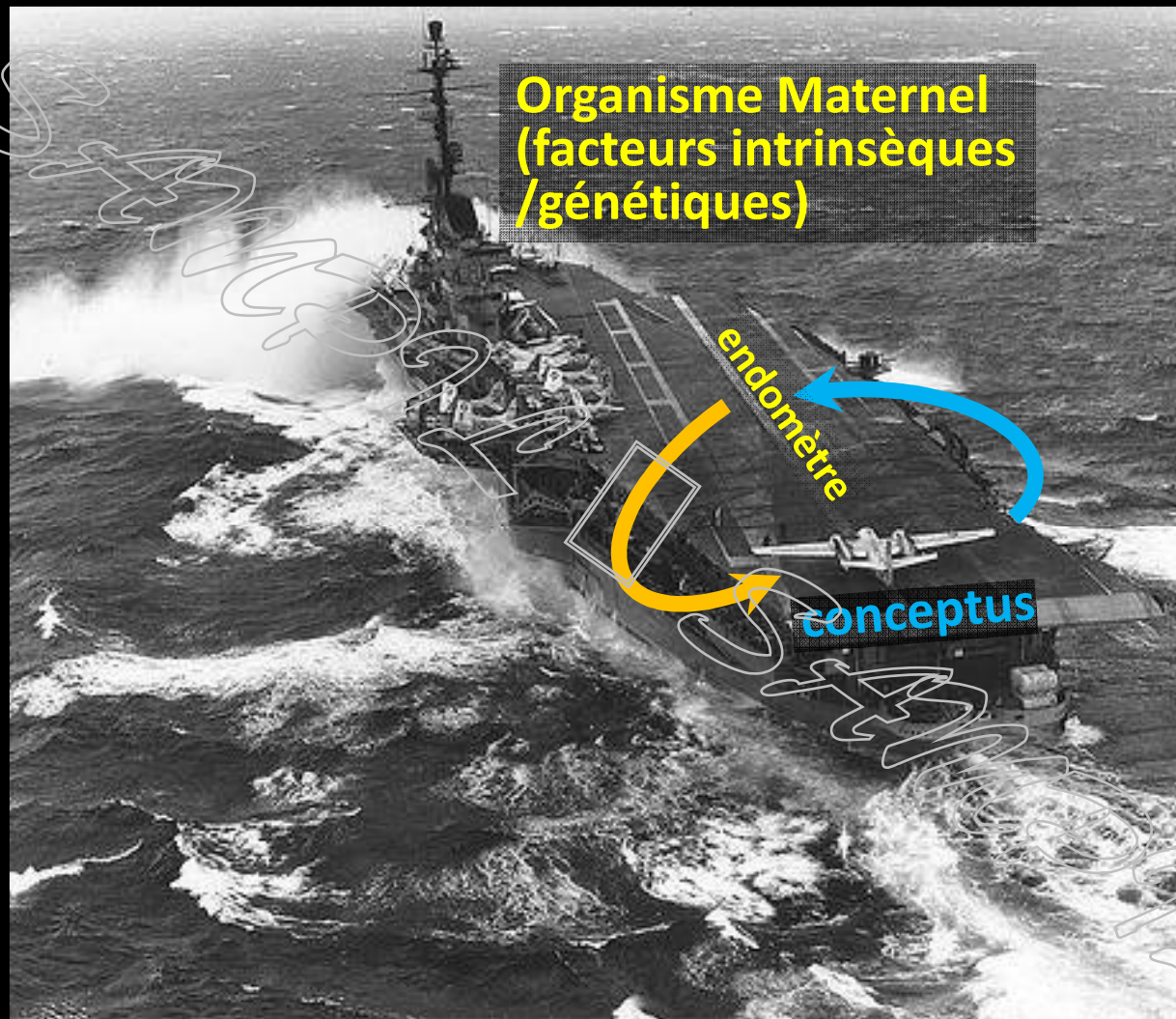
Olivier SANDRA

UMR 1198 INRA-ENVA
Biologie du Développement
et Reproduction
78350, Jouy-en-Josas

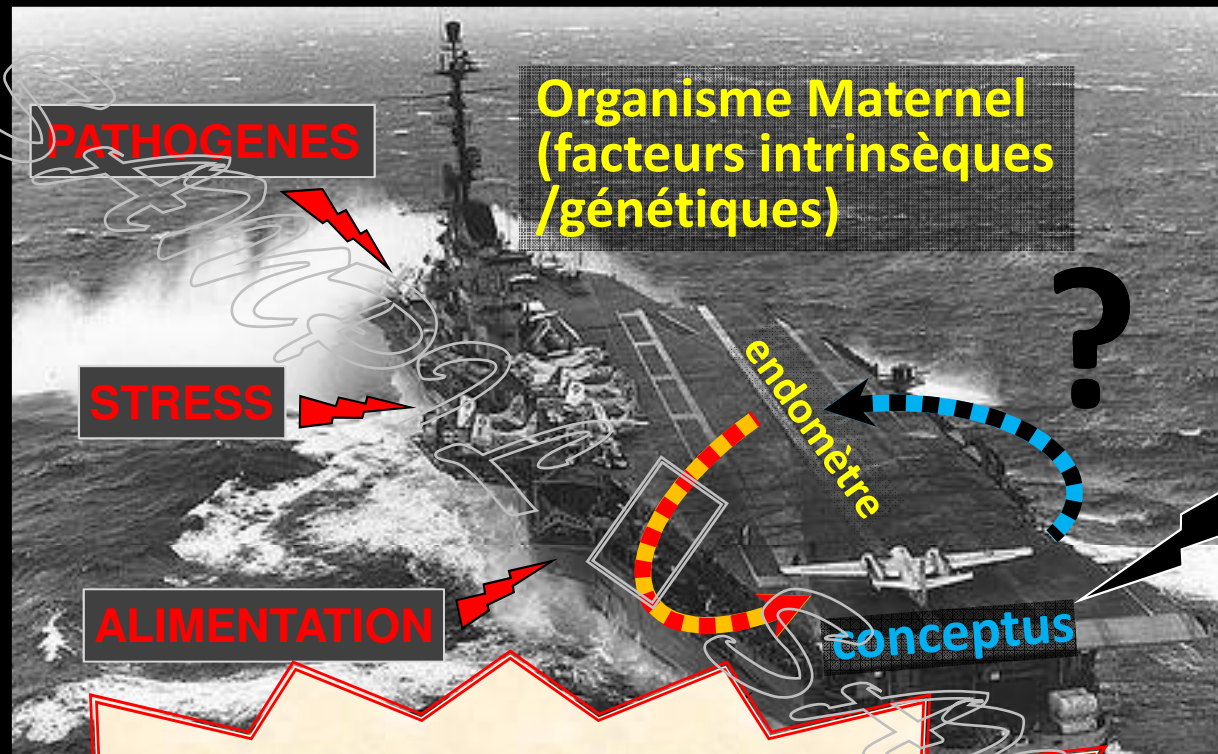
Les acteurs en présence



Les acteurs en présence



Les acteurs en présence

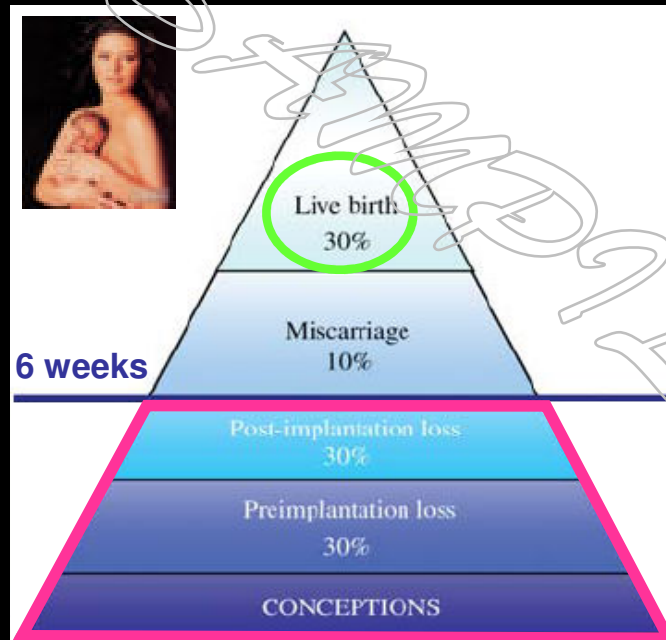


Biotechnologies
de l'embryon
(FIV, transfert
d'embryons,
transfert de
noyau somatique)

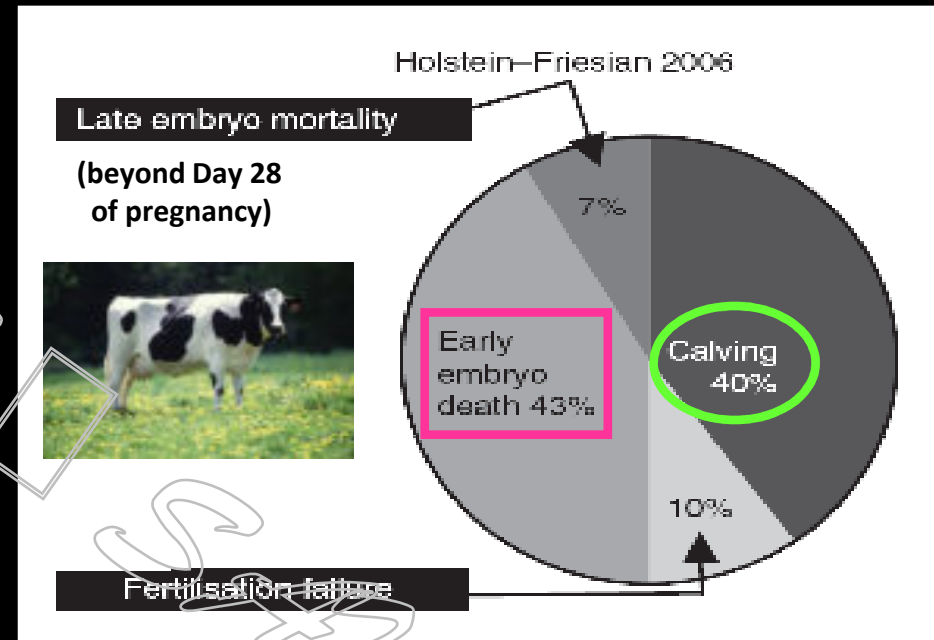
L'environnement influence la physiologie
maternelle dont l'endomètre, pouvant
générer des perturbations:

- Associées à des échecs de gestation
- Impactant le développement du conceptus, de l'unité foeto-placentaire jusqu'à terme et le phénotype post-natal (DOHAD)

L'implantation: une étape clef de la gestation



Teklenburg et al., 2010, *Mol. Human. Reprod.*

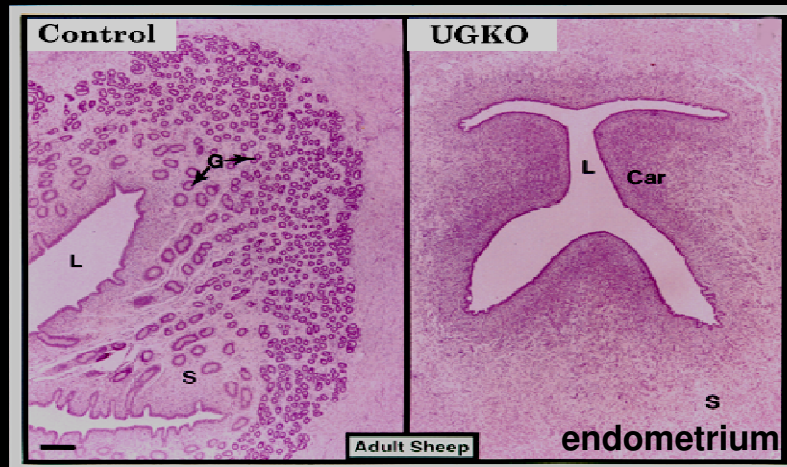
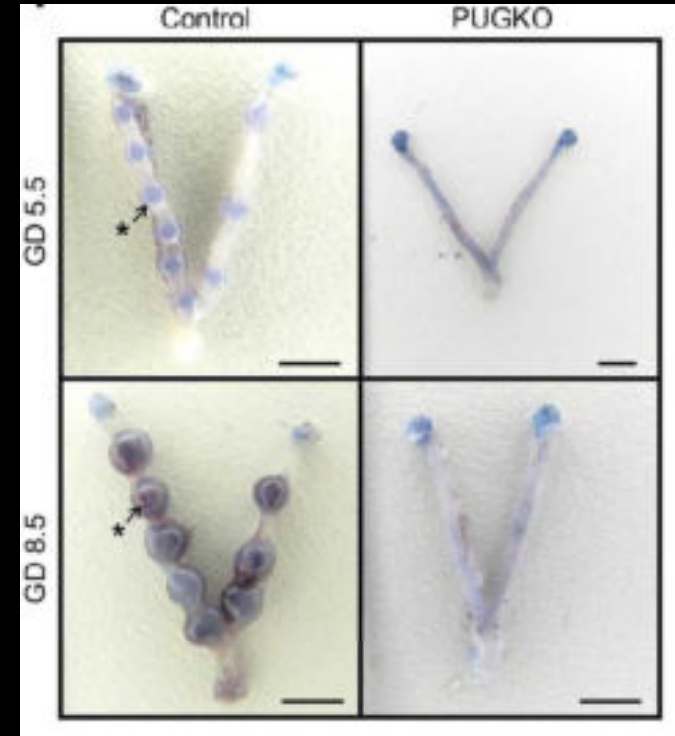
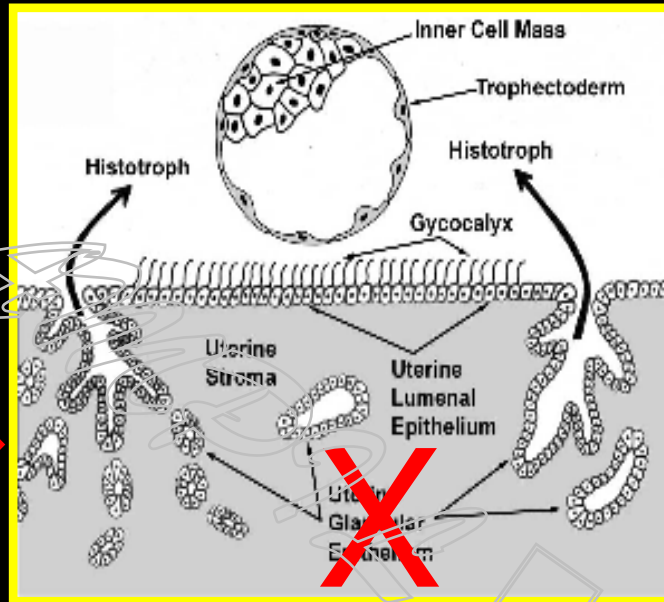


Diskin & Morris, 2011, *Reprod. Fert. Dev*

Espèces humaine et bovine: taux élevé d'échecs de gestation, majoritairement en période péri-implantatoire

Excès de progestérone en post-natal et développement de l'embryon

Traitement
progestine
des femelles
à la naissance
(ovin; murin)



Absence de glandes endométriales:
⇒ Arrêt précoce du développement embryonnaire
(indépendamment du type d'implantation)
⇒ Rôle critique des glandes endométriales
pour le développement embryonnaire et l'implantation

Gray et al., Biol. Reprod., 2009

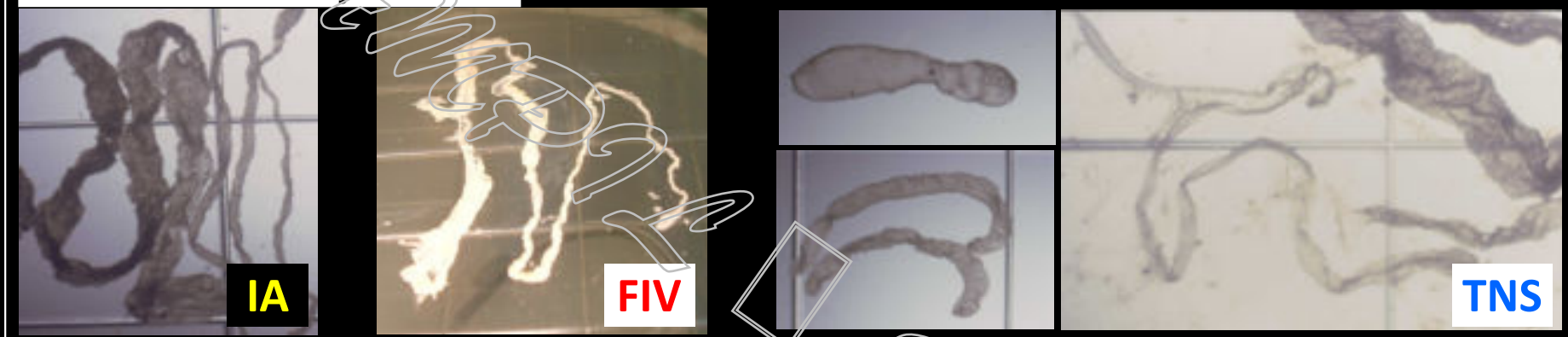
Filant & Spencer., Biol. Reprod. , 2013

Impact des manipulations de l'embryon

Dans l'espèce bovine, les manipulations de l'embryon:

- altèrent le transcriptome du blastocyste (Smith *et al.*, PNAS, 2005; MRD, 2009 and others)
- altèrent le transcriptome du conceptus en élongation (e. g. Degrelle *et al.* PLoS ONE 2012)

Tissus extra-embryonnaires



- sont associées à des pathologies foetales et post-natales (Young *et al.*, Nat Med, 2001)



Syndrome du gros veau
(P. Chavatte-Palmer *et al.*, INRA)

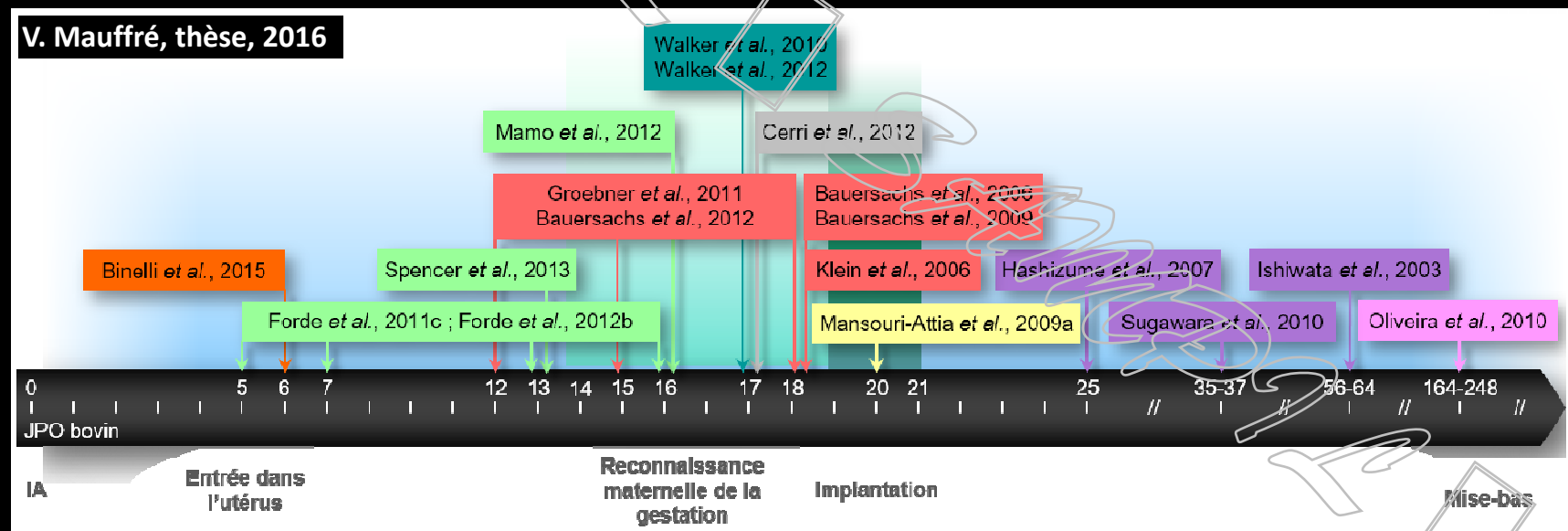
Impact des manipulations de l'embryon

Dans l'espèce bovine, les manipulations de l'embryon:

- altèrent le transcriptome du blastocyste (Smith *et al.*, PNAS, 2005; MRD, 2009 and others)
- altèrent le transcriptome du conceptus en élongation (e. g. Degrelle *et al.* PLoS ONE 2012)
- sont associées à des pathologies foetales et post-natales (Young *et al.*, Nat Med, 2001)

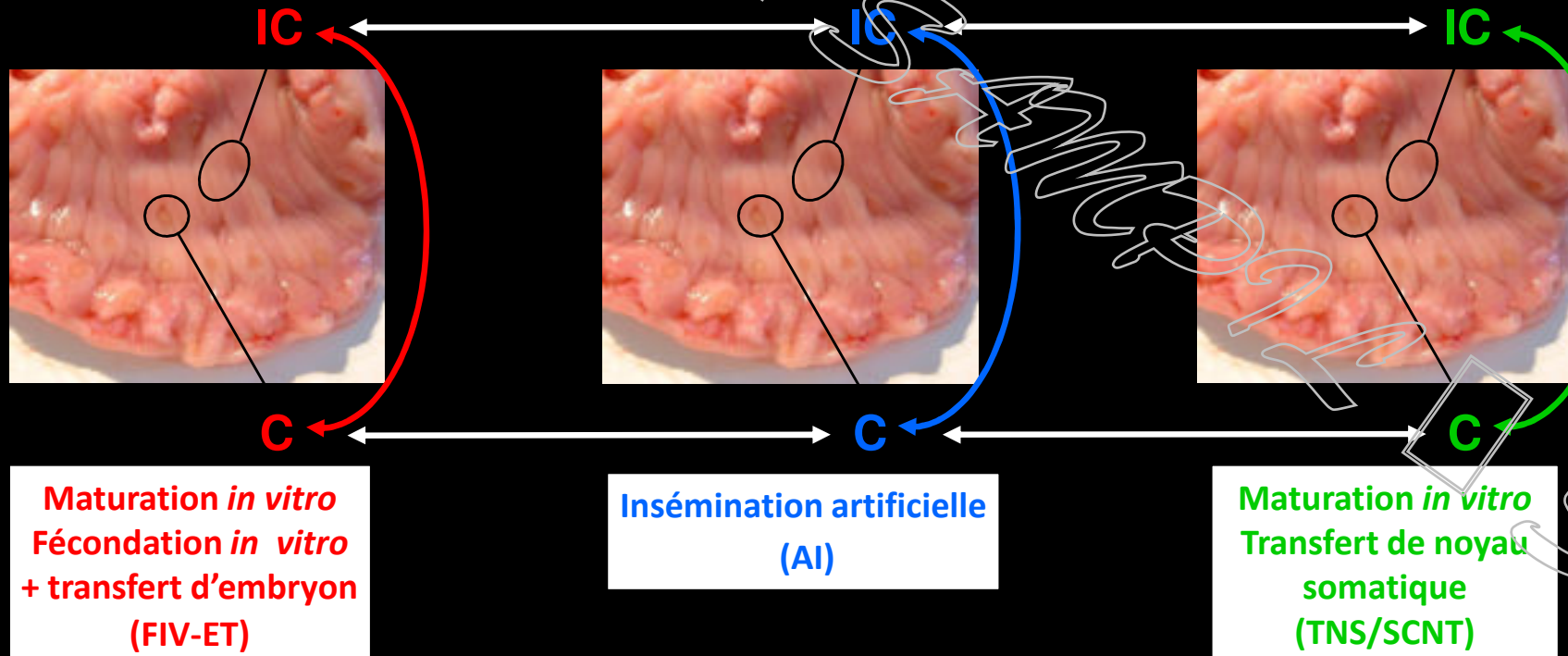
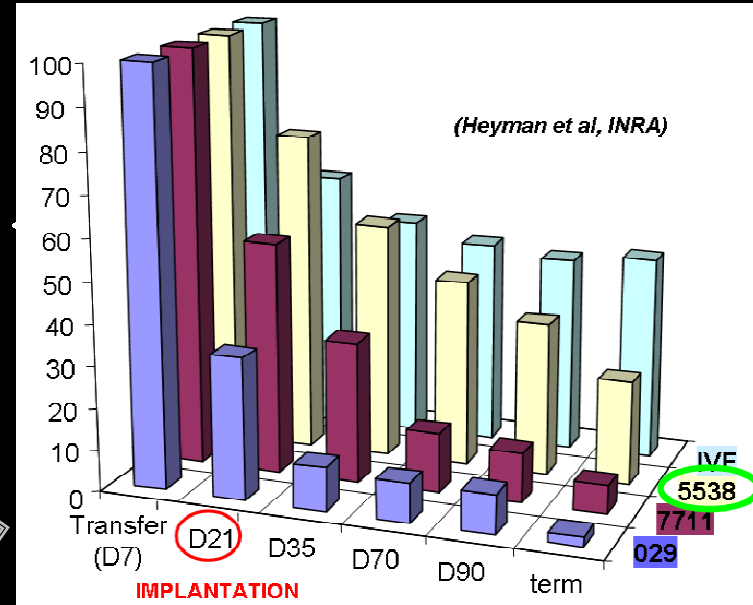
▫ L'endomètre réagit-il au conceptus/embryon normal?

OUI, réaction quantitative et qualitative importante

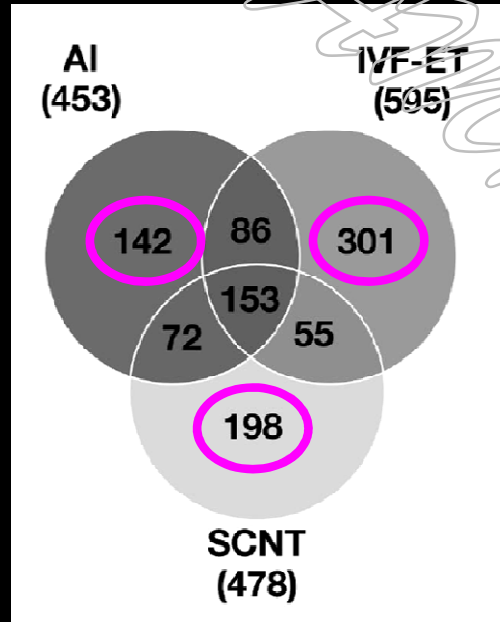
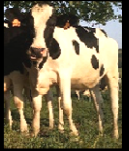


▫ L'endomètre réagit-il à l'embryon manipulé (ex: biotechnologies)?

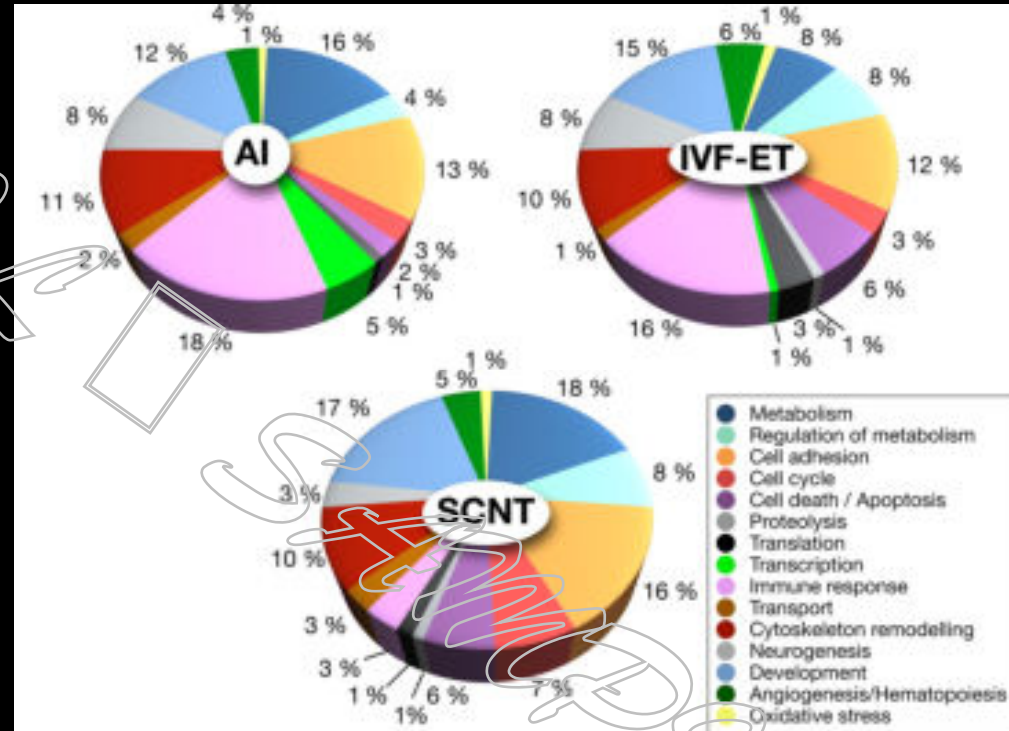
Des fonctions biologiques majeures de l'endomètre sont impactés par les embryons produits par FIV ou TNS



Le transfert de noyau somatique (TNS) ou la FIV perturbent la réponse endométriale à l'implantation



Mansouri-Attia/Sandra *et al.*, *PNAS*, 2009
Biase *et al.*, *PNAS*, 2016



➔ Lien avec altérations ultérieures du développement foeto-placentaire?

La propriété *sensor* de l'endomètre: au-delà de l'espèce bovine

Endometrium as an early sensor of in vitro embryo manipulation technologies

Nadera Mansouri-Attia^{1,3}, Olivier Sandra^{1,2}, Julie Aubert³, Séverine Degrelle⁴, Robin E. Everts^{1,2}, Corinne Giraud-Deville⁵, Yvan Heymann⁶, Laurent Gallo⁴, Isabelle Hue⁴, Xiangzhong Yang⁷, X. Cindy Tian⁸, Harris A. Lewin⁹, and Jean-Paul Renard^{1*}

¹Institut National de la Recherche Agronomique, Unité Mixte de Recherche 1198 Biologie du Développement et Reproduction, F-78352 Jouy-en-Josas, France; ²Centre National de la Recherche Scientifique, F-91052 Jouy-en-Josas, France; ³École Nationale Vétérinaire d'Alfort, F-94704 Maisons Alfort, France; ⁴UMR Mathématiques Informatique Appliquées, Agroparc, Institut National de la Recherche Agronomique, 75231 Paris, France; ⁵Department of Animal Sciences, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, IL 61801; ⁶Institut National de la Recherche Agronomique, Unité Génétique et Physiologie de la Lactation, Jouy-en-Josas, France; and ⁷Center for Reproductive Biology/Department of Animal Sciences, Storrs, CT 06269

Chapter 7 Molecular Networks as Sensors and Drivers of Uterine Receptivity in Livestock

Stefan Damschaks and Eckhard Wolf

*System Biology and Control of Systems, First Edition, Edited by Markus F. Wolf, Prof. Andre Marinko and Ulfert Weidens,
© 2011 John Wiley & Sons, Ltd. Published 2011 by John Wiley & Sons, Ltd.*

OPEN ACCESS freely available online

PLoS one

Natural Selection of Human Embryos: Decidualizing Endometrial Stromal Cells Serve as Sensors of Embryo Quality upon Implantation

Gijs Teldenburg^{1,2}, Madhuri Saliker³, Mariam Molokhia³, Stuart Lavery³, Geoffrey Trew³, Topchongchai Anjanapong³, Helen J. Marden³, Ameli U. Lokugamage³, Raj Rai³, Christian Lindler³, Bernard A. Roelen⁴, Siobhan Quenby⁵, Ewart W. Kuljk¹, Annemieke Kavelaars⁶, Cobi J. Heljnen³, Lesley Roelen³, Jan J. Brosens^{2,3}, Nick S. Macklon^{1,2}

BIOLOGY OF REPRODUCTION (2014) 90(114), 1–12
Published online before print 15 November 2013.
DOI: 10.1093/biolreprod/bdt108175

Decidualized Human Endometrial Stromal Cells Are Sensors of Hormone Withdrawal in the Menstrual Inflammatory Cascade¹

Jemma Evans^{2,3,4} and Lois A. Salamonsen^{2,4}

Minireview

BIOLOGY OF REPRODUCTION (2014) 91(4)98, 1–8
Published online before print 3 September 2014.
DOI: 10.1093/biolreprod/bdt2846

The Human Endometrium as a Sensor of Embryo Quality¹

Nick S. Macklon^{2,3,4} and Jan J. Brosens³

Editorial

Something new about early pregnancy:
decidual transcription and natural embryo
selection

J. J. BROSENS and N. S. MACKLON

¹Department of Reproductive Medicine, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; ²Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; ³Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; ⁴Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Groningen, Groningen, The Netherlands



Jan J. Brosens



Nick S. Macklon

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Uterine Selection of Human Embryos at Implantation

SUBJECT AREAS:
REPRODUCTIVE BIOLOGY
EMBRYOLOGY

Received
2 October 2013

Jan J. Brosens¹, Madhuri S. Saliker^{2,3}, Gijs Teldenburg¹, Topchongchai Anjanapong³, Helen J. Marden³, Ameli U. Lokugamage³, Raj Rai³, Christian Lindler³, Bernard A. Roelen⁴, Siobhan Quenby⁵, Ewart W. Kuljk¹, Annemieke Kavelaars⁶, Cobi J. Heljnen³, Lesley Roelen³, Jan J. Brosens^{2,3}, Nick S. Macklon^{1,2}

Altération de la qualité endométriale en diminue la propriété *sensor*

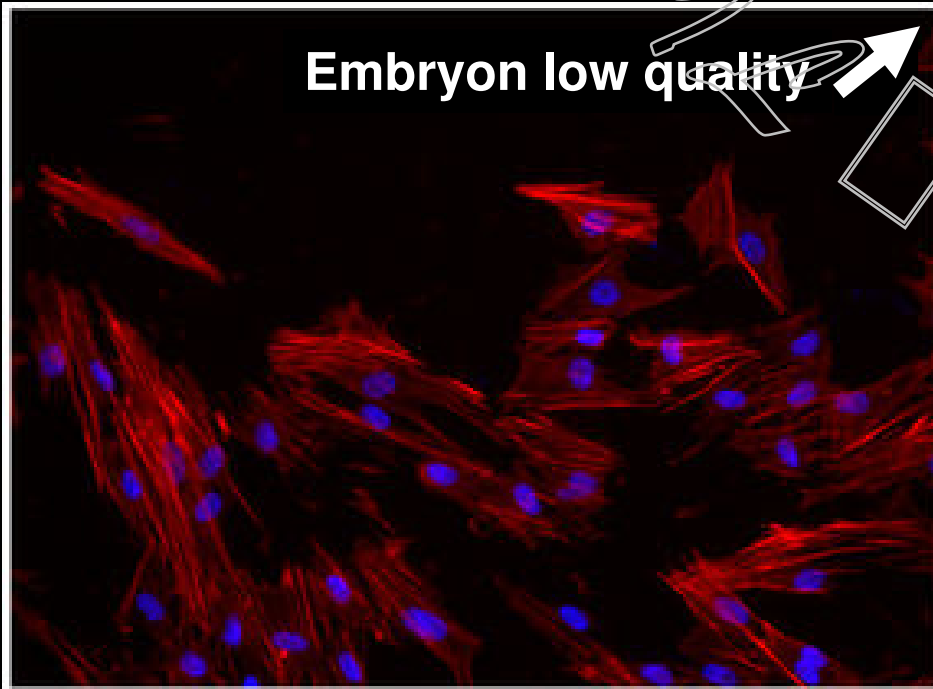
OPEN ACCESS Freely available online

PLOS one

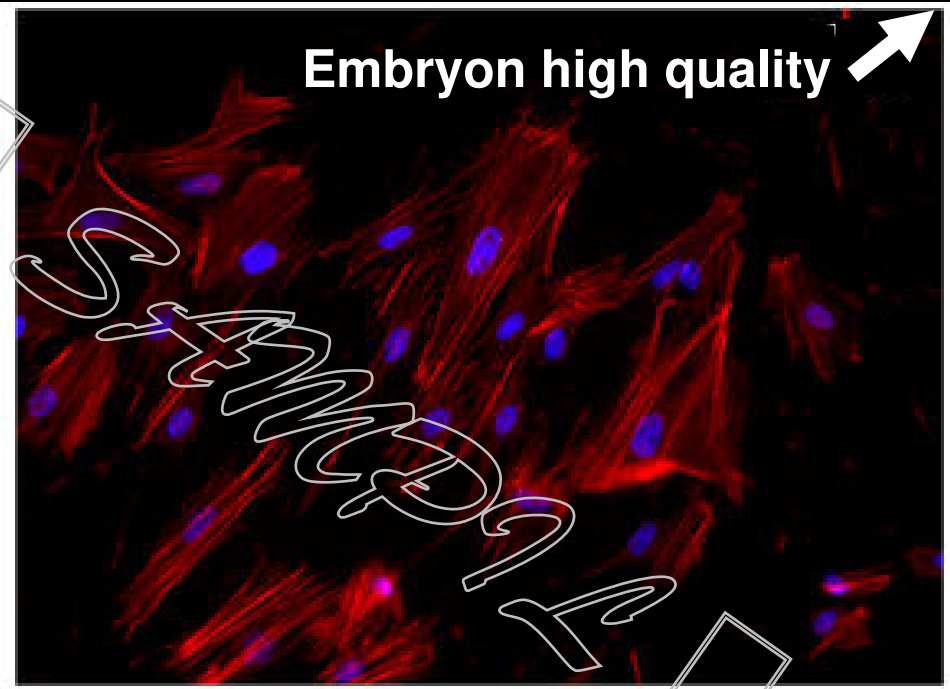
Endometrial Stromal Cells of Women with Recurrent Miscarriage Fail to Discriminate between High- and Low-Quality Human Embryos

Charlotte M. E. Weimar¹, Annemieke Kavelaars¹, Jan J. Brosens², Birgit Gellersen⁴, Johanna M. T. de Vreeden-Eibertse⁴, Cobi J. Heijnen^{1*}, Nick S. Macklon^{4,5}

Embryon low quality



Embryon high quality



L'altération de la qualité endométriale affecte la propriété *sensor*



RM: fausses couches à répétition

Une décidualisation imparfaite conduit à l'implantation d'embryons de mauvaise qualité, éliminés ultérieurement (→ fausses couches à répétition)

AMP: d'une vision "Black & White" à la réalité "50 shades of grey"

- Raffiner la notion de biosensor/sélection aux sous-populations cellulaires composant ce tissu complexe (ex: cellules déciduales; autres cellules)?
 - ➔ Existe-t-il une réponse sur mesure, embryon-spécifique, de l'endomètre?
- La notion de sélection embryonnaire par l'endomètre est-elle spécifique de l'humain?
 - ➔ Quid des gènes critiques pour l'implantation *versus* gènes critiques pour le développement post-implantatoire?
- Des biomarqueurs pour définir un endomètre in/compatible avec la gestation à terme? (cf. S. Hamamah, N. Lédée, C. Simon)

Fertility & Sterility, 2017



**Window of implantation
transcriptomic stratification reveals
different endometrial subsignatures
associated with live birth and
biochemical pregnancy**

Patricia Díaz-Gimeno, Ph.D.,^{a,b} Maria Ruiz-Alonso, M.Sc.,^c Patricia Sebastian-Leon, Ph.D.,^{a,b}
Antonio Pellicer, M.D., Ph.D.,^{a,d} Diana Valbuena, M.D., Ph.D.,^c and Carlos Simón, M.D., Ph.D.^{a,b,c,e,f}

AMP: d'une vision "Black & White" à la réalité "50 shades of grey"

- Raffiner la notion de biosensor/sélection aux sous-populations cellulaires composant ce tissu complexe (ex: cellules déciduales; autres cellules)?
 - ➔ Existe-t-il une réponse sur mesure, embryon-spécifique, de l'endomètre?
- La notion de sélection embryonnaire par l'endomètre est-elle spécifique de l'humain?
 - ➔ Quid des gènes critiques pour l'implantation *versus* gènes critiques pour le développement post-implantatoire?
- Des biomarqueurs pour définir un endomètre in/compatible avec la gestation à terme? (cf. S. Hamamah, N. Lédée, C. Simon)
- La qualité d'un embryon (son potentiel de développement à terme & santé de l'adulte) est-elle définissable indépendamment de la mère qui le porte?
- Peut-on préparer/restaurer un endomètre pour qu'il accepte un embryon, sans risque pour l'issue de la gestation et la santé post-natale?
 - ➔ Le scratching endométrial: facilite l'implantation
 - ➔ Quid du développement de la gestation post-implantation?

REMERCIEMENTS



INRA, Jouy-en-Josas, France

S. Degrelle

C. Eozéno

A. Lesage Padilla

N. Mansouri-Attia

A. Vitorino-Carvalho

G. Charpigny

L. Galio

C. Giraud-Delville

I. Hue

M. Raliou

P. Reinaud

JP Renard

Expérimentation Animale

Y. Heyman

D. Lebourhis (UNCEIA/ALLice)

C. Richard

AgroParisTech, Paris, France

J Aubert & JJ Daudin

Hopital Béclère || MATRICELAB, France

N. Lédée, G. Chaouat

UVSQ, Saint-Quentin-en-Yvelines, France

F. Vialard

UIUC, Illinois and UC Davis, California, USA

F. Biase, C. Rabel, RE Everts, HA Lewin



SCIENCE & IMPACT