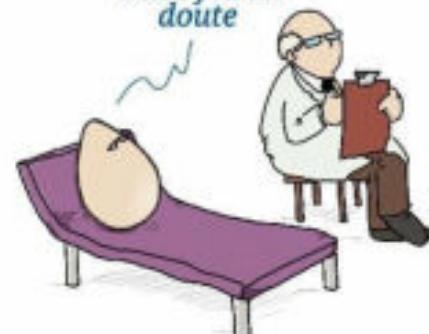


Fausses couches en AMP: Qui de l'œuf ou de la poule?

Je me suis toujours
cru le premier

mais j'ai un
doute



GdB

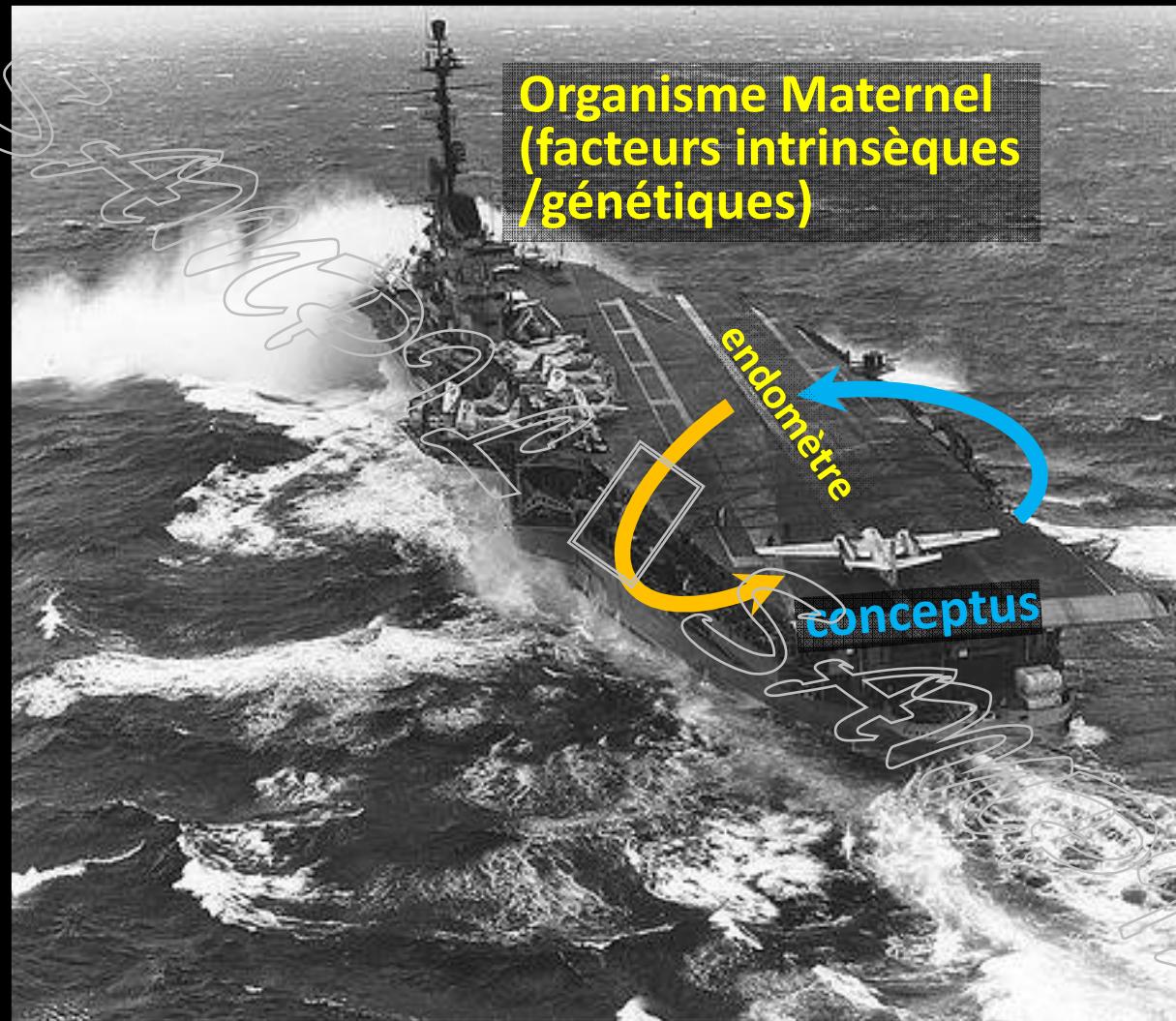
Olivier SANDRA

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

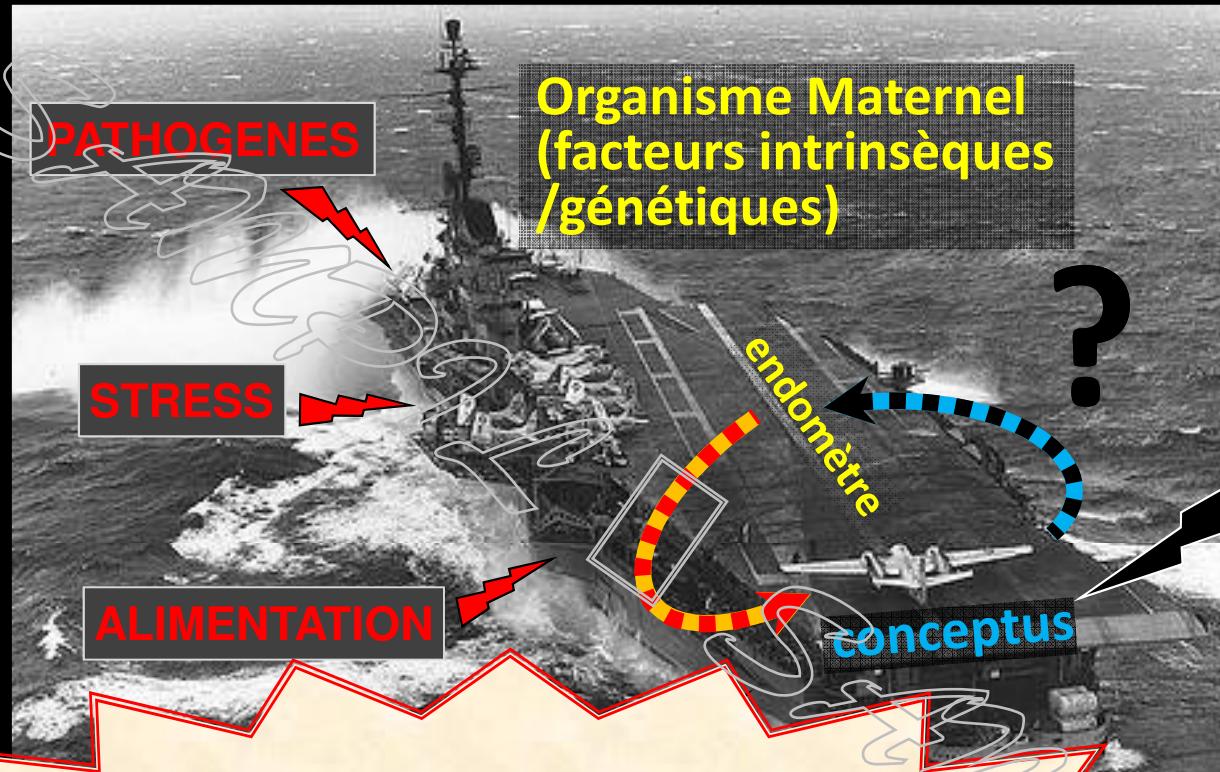
Les acteurs en présence



Les acteurs en présence



Les acteurs en présence

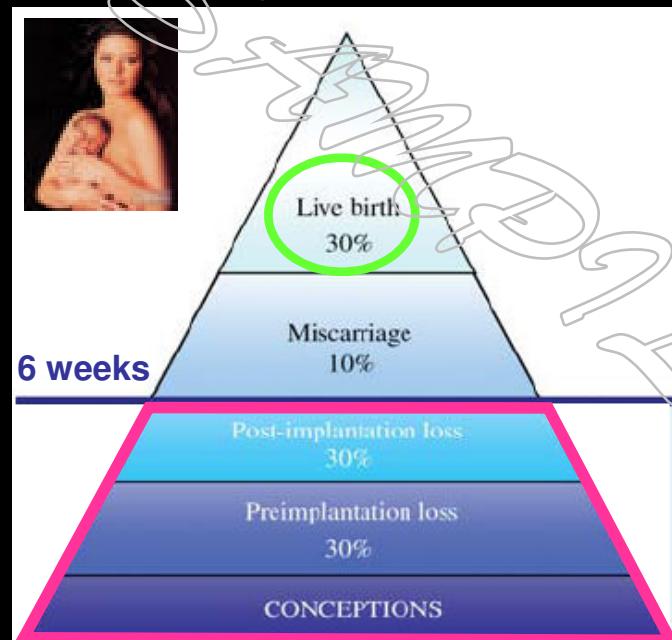


Biotechnologies de l'embryon (FIV, transfert d'embryons, transfert de noyau somatique)

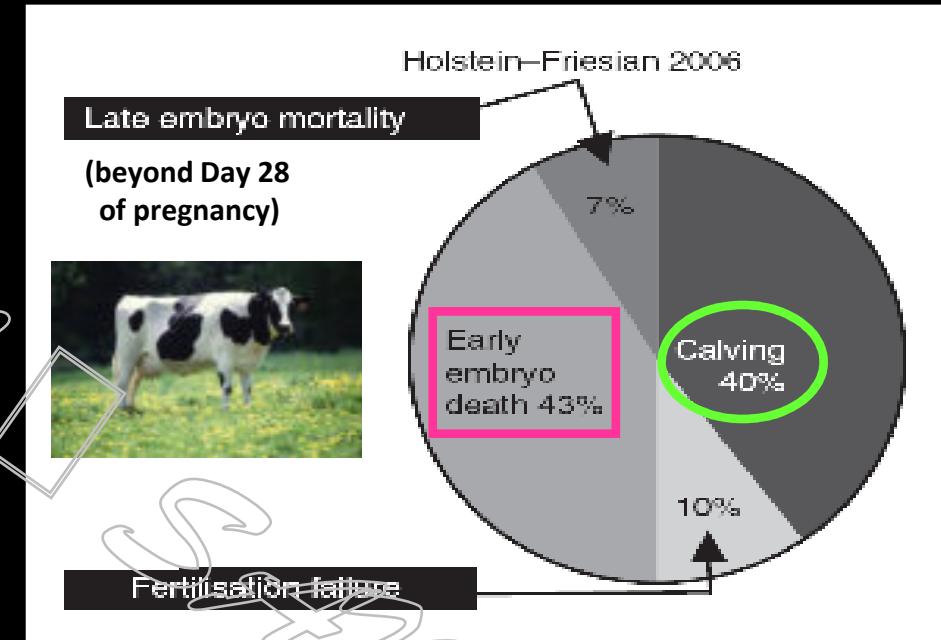
L'environnement influence la physiologie maternelle dont l'endomètre, pouvant générer des perturbations:

- 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.*

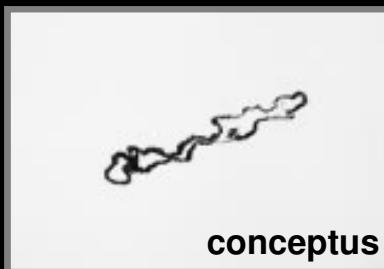
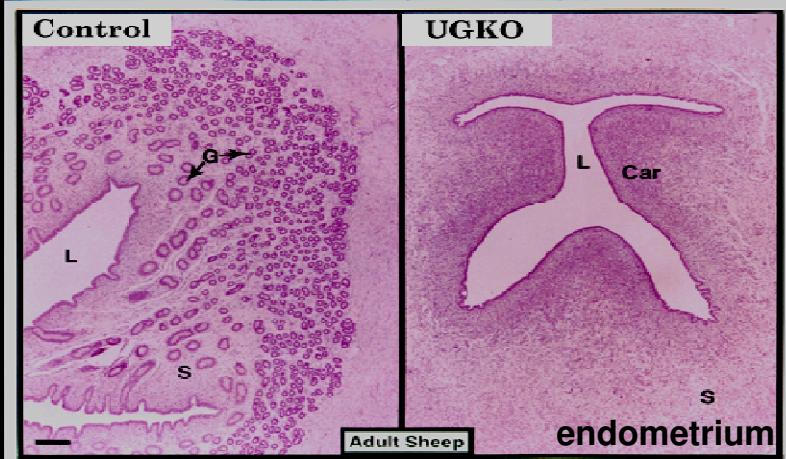
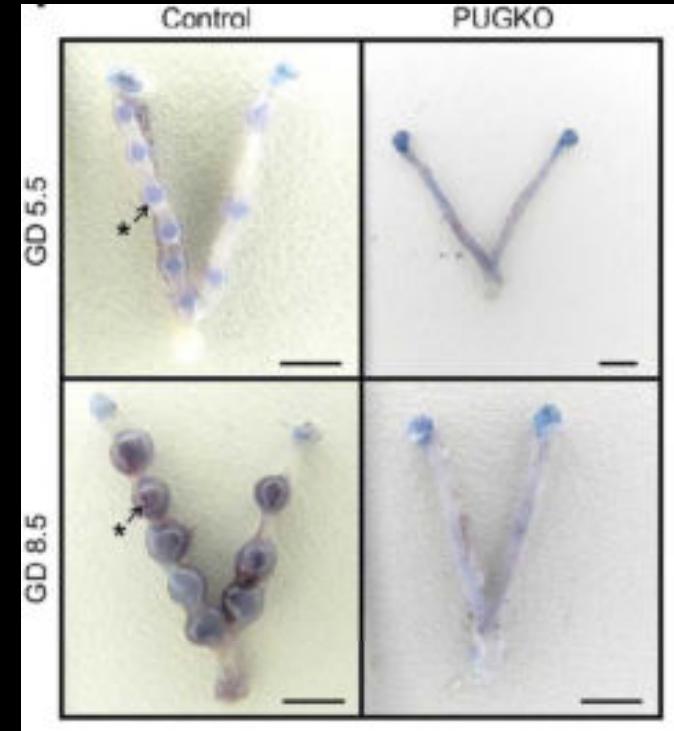
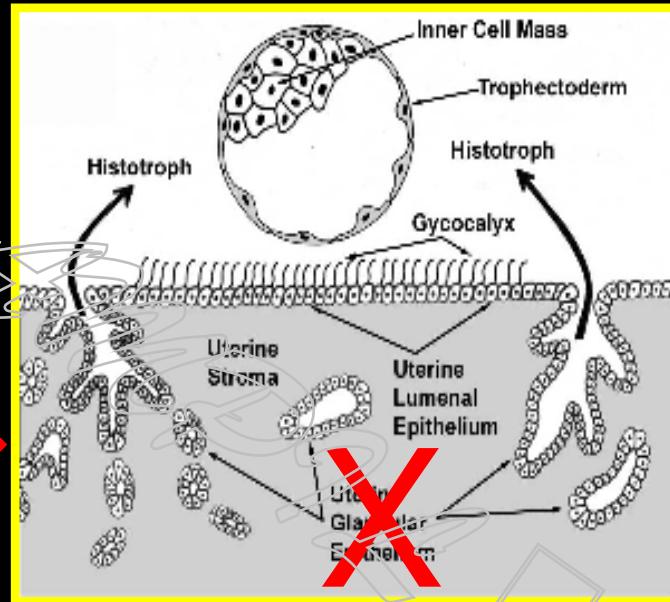


Diskin & Morris, 2011, *Reprod. Fert. Dev*

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

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

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



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

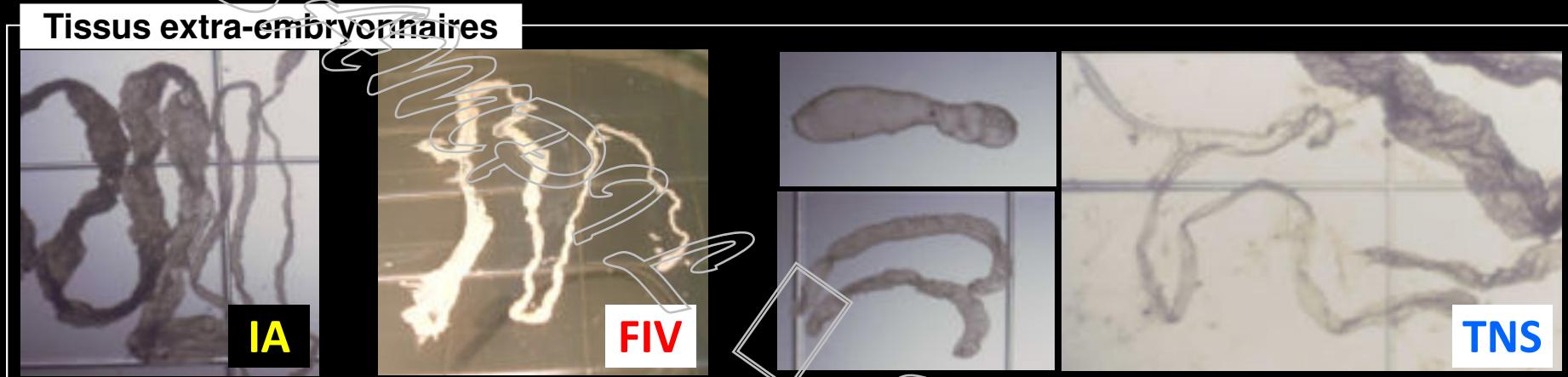
Gray et al., Biol. Reprod., 2000

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)



- 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)

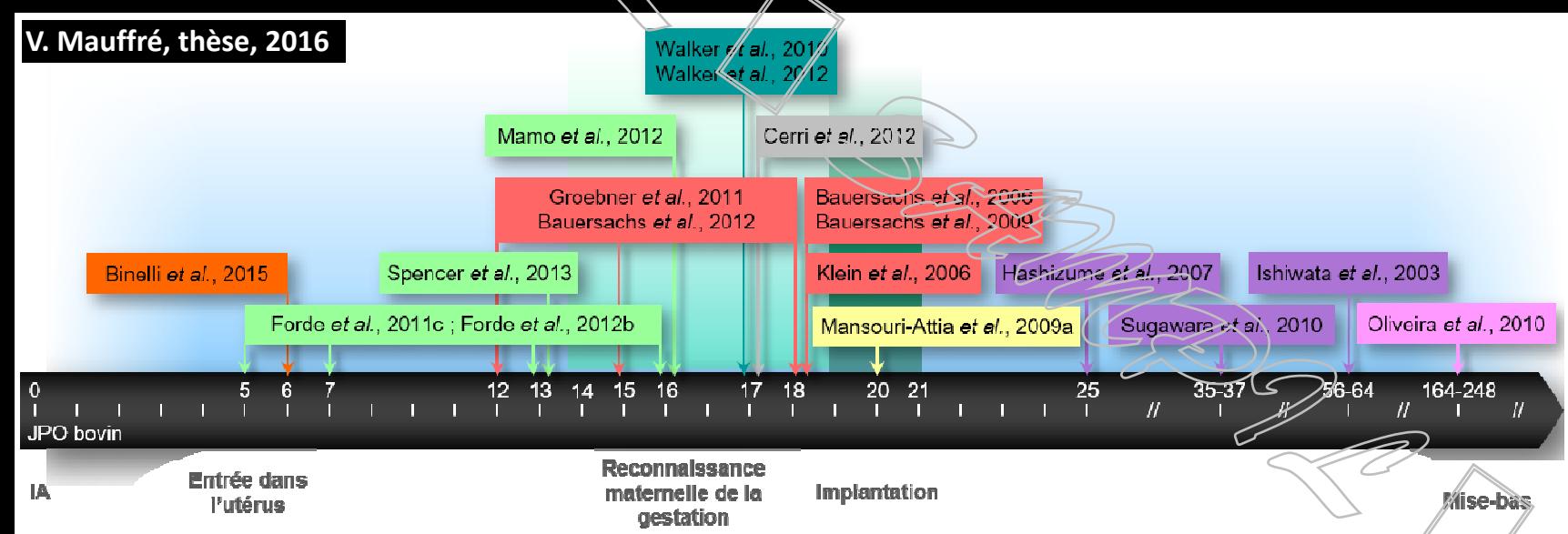
Impact des manipulations de l'embryon

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)

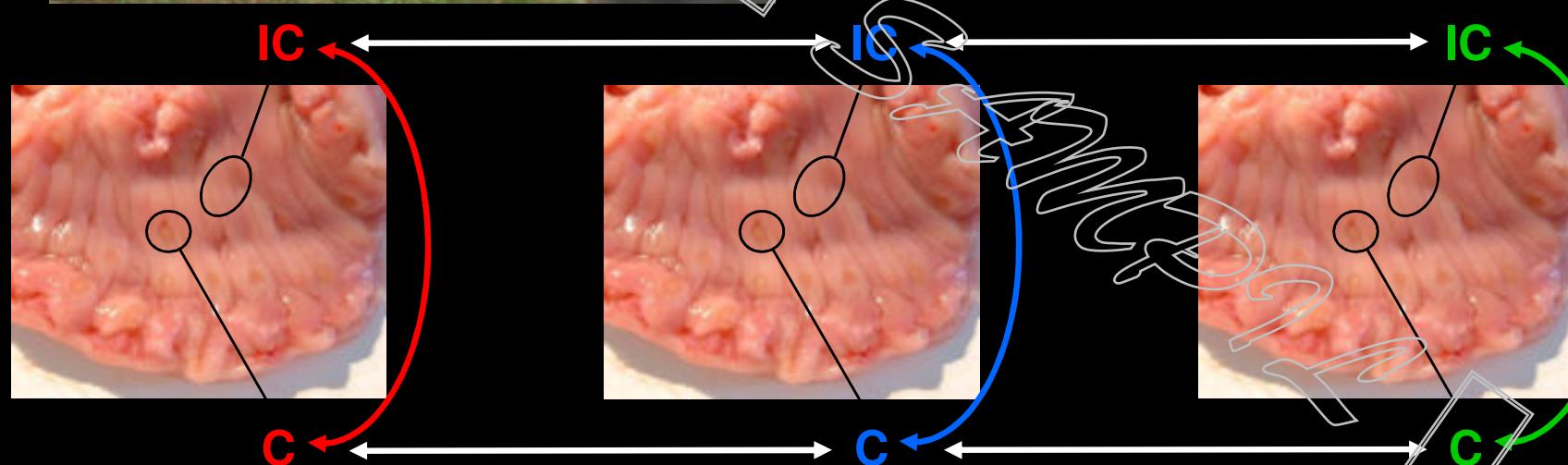
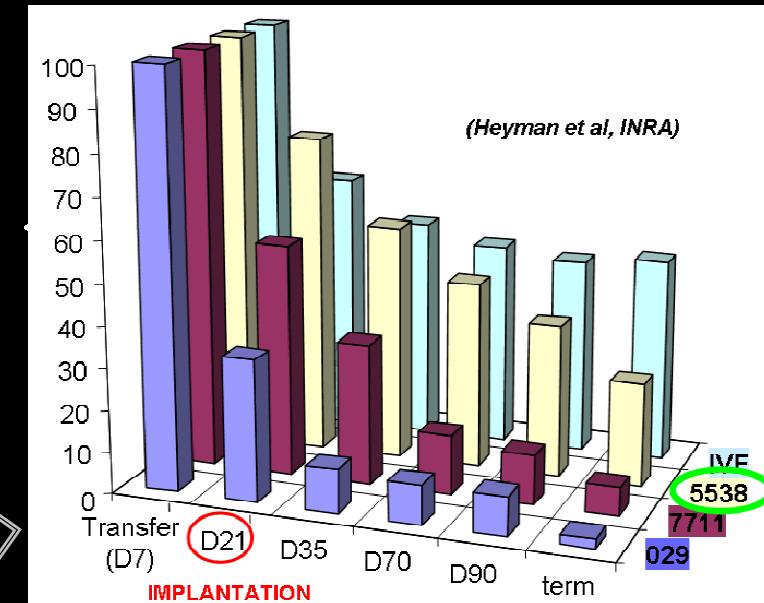
¤ L'endomètre réagit-il au conceptus/embryon normal?

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

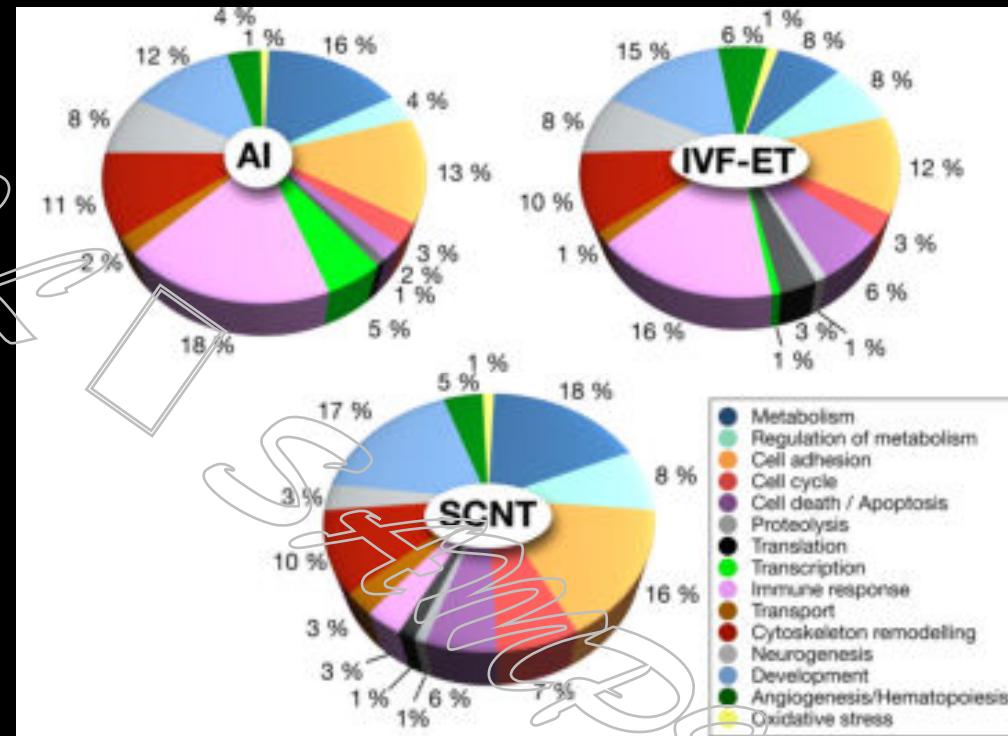
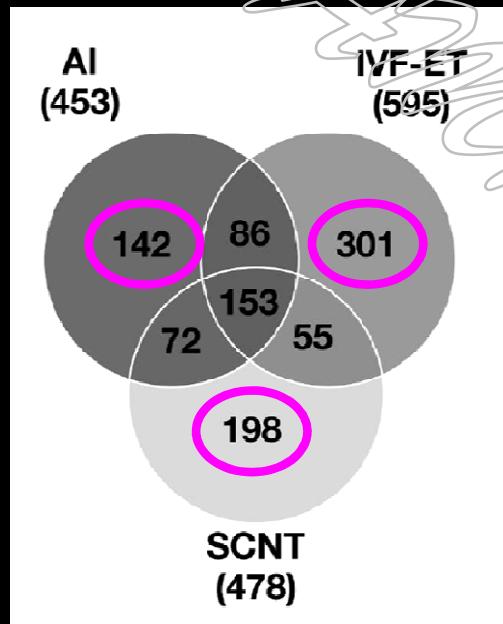


**Maturation *in vitro*
Fécondation *in vitro*
+ transfert d'embryon
(FIV-ET)**

**Insémination artificielle
(AI)**

**Maturation *in vitro*
Transfert de noyau
somatique
(TNS/SCNT)**

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?

L'altération de la qualité endométriale en diminue la propriété *sensor*

OPEN  ACCESS Freely available online

 PLOS one

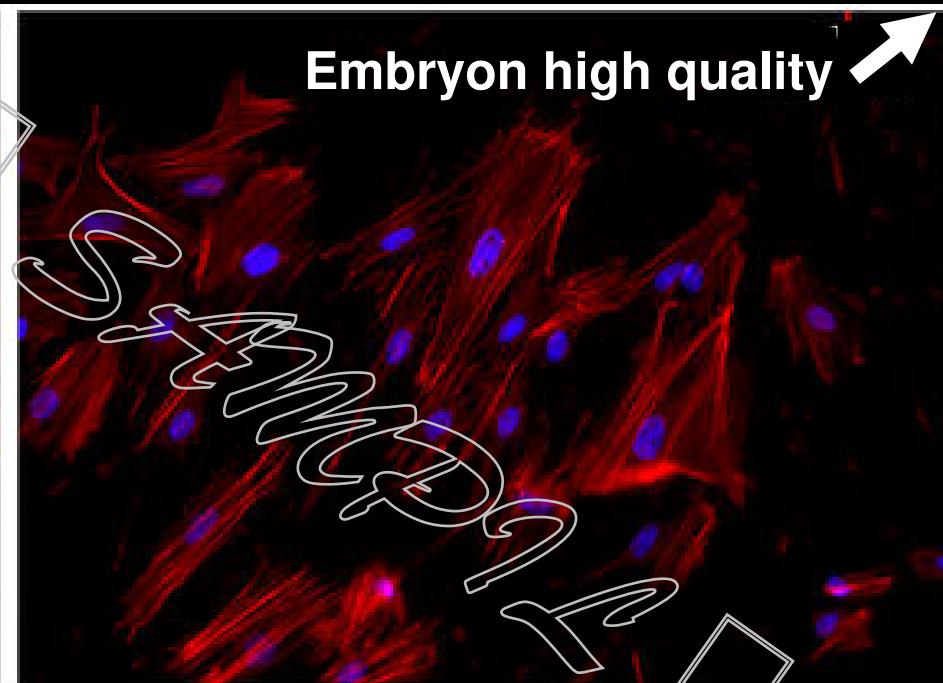
Endometrial Stromal Cells of Women with Recurrent Miscarriage Fail to Discriminate between High- and Low-Quality Human Embryos

Charlotte H. E. Weimar¹, Annemieke Kavelaars¹, Jan J. Brosens², Birgit Gellersen⁴, Johanna M. T. de Vreeden-Eijertsse⁴, Cobi J. Heijnen^{1*}, Nick S. Macklon^{4,5}

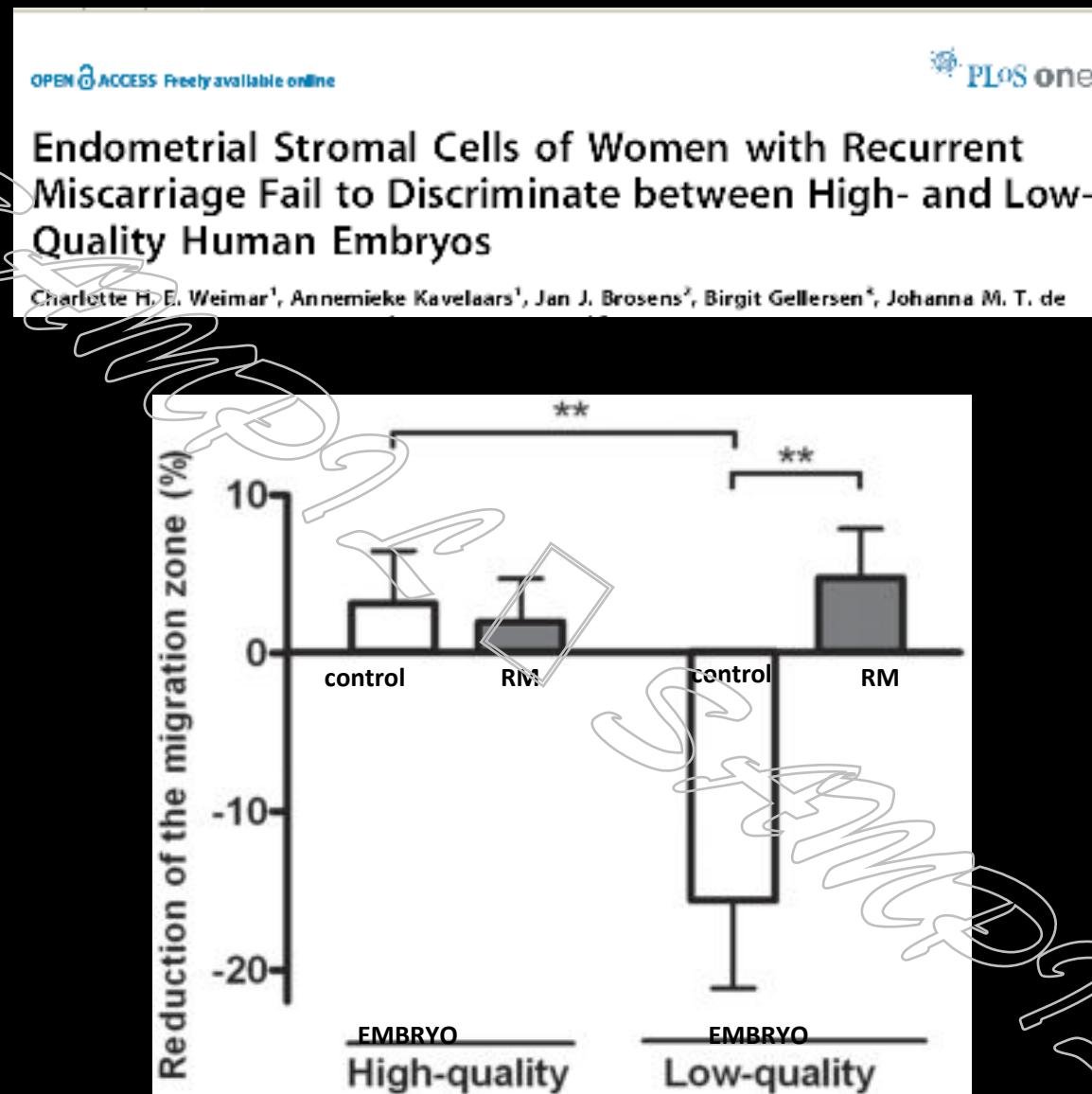
Embryon low quality



Embryon high quality



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



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 déciduaires; 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. Lédee, C. Simon)

Fertility & Sterility, 2017

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

Patricia Diaz-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 déciduaires; 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. Lédeé, 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. Eozénou

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



