HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **16 novembre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame PLOTTON Ingrid**

Titre de la thèse : *« Evolution des fonctions testiculaires de la vie fœtale à l'âge adulte »*

Résumé

Au sein de l'équipe « StemGamE » SBRI, Unité 1208 (Dr C DEHAY), nous avons développé notre activité de recherche sur les aspects physiologiques et physiopathologiques de la gonade mâle, selon les 3 axes suivants :

1/ Physiologie et physiopathologie de la gonade mâle : du fœtus à l'âge adulte

- Développement de biomarqueurs : marqueurs sertoliens accessibles au dosage plasmatique. Nous avons évalué l'intérêt du dosage de l'Hormone Anti-Mullérienne, profil superposable à celui des ARNm de la Clusterine.

–Régulation des fonctions testiculaires : nouvelle étiologie d'infertilité masculine, implication de l'Osteocalcine et mise en évidence d'une par mutation du récepteur à l'oestéoclacine.

L'équipe du Pr Gérard Karsenty (Columbia University, New York) a montré chez la souris par une approche avec invalidation de gène (souris $Ocn^{-/-}$), que l'osteocalcine (OCN), protéine secrétée par les osteoblastes, est impliquée dans régulation des fonctions testiculaires (25, 31). Une collaboration avec cette équipe nous a permis de confirmer l'implication de cette voie de signalisation de l'ostéocalcine dans les fonctions testiculaires chez l'homme par la mise en évidence d'une mutation hétérozygote du récepteur à l'ostéocalcine chez 2 patients consultant pour infertilité et qui avaient un phénotype proche des souris $Ocn^{-/-}$. Les études fonctionnelles ont confirmé l'effet dominant négatif de celle-ci. Ces résultats ont fait de communications orales (Société Française d'Endocrinologie 2013, 2015, Société d'Andrologie et de Langue Française 2016) et conduit à une collaboration avec le laboratoire Pr Karsenty (Séjour en 2019 à Columbia University, New York).

- Caractérisation moléculaire et morphologique de la gonade de la période anténatale à l'âge adulte. L'étude du développement de la gonade au cours des âges est réalisée par une double approche : 1/ une étude morphologique et immmunohistochimique, 2/ une analyse transcriptomique par RNASeq sur les gonades fœtales de 12 à 35 semaines de gestation (Collaboration avec E Lalli UMR 7275, Sofia Antipolis Nice, master2 A. Pourquet 2020-2021). Ce projet est réalisé dans la continuité de « l'étude immunohistochimique des marqueurs de la différentiation testiculaire de la naissance à la puberté » (travail de Master2 M Lapoirie, publié en 2022) .

2/ Développement de stratégie d'épargne de la fertilité chez l'homme

– Y a-t-il un intérêt à la préservation de la fertilité à l'adolescence dans les troubles de la spermatogenèse ? PHRC Etude « FERTIPRESERVE » Etude prospective chez les patients présentant un syndrome de Klinefelter dans sa forme à caryotype homogène 47,XXY (Investigateur principal). Les résultats préliminaires ont été présentés dans des revues et ont fait de l'objet de conférences sur invitation. Nous venons de traiter actuellement l'ensemble du jeu de données issues de ce projet (thèse L. Renault, 2019, article soumis en 2022).

- Un PHRC national « CLOMINOA » Intérêt d'un traitement hormonal par anti-oestrogènes préalable à une TESE dans les azoospermies non obstructives (Investigateur principal) devrait démarrer en 2022 après finalisation des documents administratifs.

- Spermatogenèse in vitro : les travaux princeps sur la réalisation de la méiose *in vitro* chez le rat par l'équipe de Ph Durand (INSERM-INRA) avait permis d'espérer la transposition du modèle chez l'homme. Une collaboration entre les équipes de Ph Durand, L. David travaillant sur les matériaux polymères (UCBL1), et HCL a permis la conception d'un **système original de culture** permettant la réalisation de l'ensemble de la spermatogenèse *in vitro* depuis les spermatogonies jusqu'aux spermatozoïdes (**brevet 23 Juin 2015**). La publication de ces résultats, ouvre des perspectives thérapeutiques innovantes : **Préservation de la fertilité chez les garçons pré-pubères devant subir un traitement oncologique stérilisant par Spermatogenèse in vitro** (projet ARTIS coordonné par H. Lejeune, financement du CLARA et partenaire Kallistem (Financement propres RD et OSEO), collaboration de UCBL1, HCL).

3/Identification de facteurs (génétique, âge, environnement) pouvant être impliqués dans la physiopathologie de l'axe gonadotrope : évaluation de leur implication et application dans la démarche diagnostique et thérapeutique :

- Rôle des facteurs génétiques dans le développement de la gonade : évaluation par une étude du génome et du méthylome d'une série de sujets 46, XX ovotesticular DSD.

- Effet de l'âge et impact du chromosome Y : master2 de J. Téoli (2019-2020), constitue des données préliminaires pour le projet d'ANR (accordée en 2020) : **Longevity** « Exploring the contribution of sex chromosomes to male/female differences in aging and longevity ». Work Package humain sera développé dans le projet de thèse de J.Téoli.

- Impact des virus émergents : Etude de l'impact du Covid sur les fonctions testiculaires (article en cours de soumission).

- Effet de l'environnement : Plan d'action National ECOPHYTO II, financement de l'office Français de la Biodiversité pour le projet **PESTIFERTI** (financement accordé en 2020) projet coordonnée par INRAE de Tours (CHU Lyon, équipe partenaire)