

Master 2 Reproduction et Développement **Stage de recherche 2024-2025**

Stage proposé par

Nom et adresse du Laboratoire ou de l'Unité :

Téléphone :

Mail :

Site internet :

Directeur du Laboratoire ou de l'Unité :

Intitulé de l'équipe d'accueil :

Prénom et NOM du Responsable de l'équipe : Ingrid Plotton

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

Il est observé une tendance préoccupante à la diminution du nombre de spermatozoïdes depuis les années 1970 chez les hommes fertiles ou non. Parallèlement, l'incidence des variations du développement génital (VDG) a augmenté au cours des dernières décennies dans le monde entier, englobant divers phénotypes allant d'organes génitaux externes typiquement féminins ou masculins à l'impossibilité de déterminer le sexe à la naissance en raison de l'atypie des organes génitaux externes. Seule une minorité des VDG masculines (environ 20 %) s'explique par une anomalie génétique identifiable. Des études récentes ont montré que des facteurs environnementaux pouvaient également avoir un impact sur la mise en place des fonctions testiculaires au cours du développement puis de la vie. Ce concept de syndrome de dysgénésie testiculaire (SDT), qui englobe cryptorchidie, hypospadias, faible concentration du sperme en spermatozoïdes, stérilité masculine et cancer des testicules, est reconnu depuis plus de vingt ans. Nous nous intéressons aux facteurs pouvant impacter les fonctions testiculaires à la naissance ou à l'âge adulte

Titre du projet de stage :

Prénom, NOM, téléphone et adresse e-mail du Responsable du stage: Valeska Bidault et Ingrid Plotton

ingrid.plotton@chu-lyon.fr

valeska.bidault@chu-lyon.fr

Projet de stage : (une vingtaine de lignes maximum)

Plusieurs études ont émis l'hypothèse d'une action œstrogénique ou anti-androgénique à l'origine du mécanisme d'action des produits perturbateurs endocriniens (PPE) de l'environnement, qui influenceraient ainsi le développement testiculaire après passage trans-placentaire et provoqueraient l'apparition du SDT. Nous envisageons d'analyser l'impact d'une exposition fœtale à des PPE à effet œstrogen-like (XE) durant la période de développement testiculaire.

Si les œstrogènes endogènes favorisent le bon déroulement de la spermatogénèse chez l'homme pubère, les œstrogènes environnementaux (xéno-œstrogènes, XE) perturbent eux le développement testiculaire et la mise en place des cellules germinales lors du premier trimestre de la grossesse dans des modèles animaux, mais également la migration testiculaire lors de sa phase initiale abdominale. Devant l'ampleur du phénomène de SDT et de baisse de la fertilité, une meilleure connaissance de l'effet des PPE de l'environnement comme les XE sur le développement fœtal en général et gonadique en particulier est nécessaire.

Nous envisageons d'analyser l'impact d'une exposition fœtale à des PPE à effet œstrogen-like (XE) durant la période de développement testiculaire. Notre hypothèse est que l'exposition aux XE perturbe le développement testiculaire, se traduisant notamment par une baisse de la sécrétion stéroïdienne, des anomalies architecturales et des modifications épigénétiques.

Master 2 Reproduction et Développement **Stage de recherche 2024-2025**

Techniques mises en œuvre par le stagiaire :

- Culture cellulaire organotypique
- Dosage de stéroïdes en spectrométrie de masse
- Histologie et immunohistochimie
- Séquençage

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

- 1: Janot C, Perrin P, Raverot V, Bretones P, Ecochard R, Malburet-Testori S, Nicolino M, Robert Z, Roucher-Boulez F, Villanueva C, Perge K, Ploton I. Urinary gonadotropin assay on 24-h collections as a tool to detect early central puberty onset in girls: determination of predictive thresholds. *Hum Reprod.* 2024 May 2;39(5):1003-1012. doi: 10.1093/humrep/deae055. PMID: 38514451; PMCID: PMC11063551.
- 2: Sonigo C, Robin G, Boitrelle F, Fraison E, Sermondade N, Mathieu d'Argent E, Bouet PE, Dupont C, Creux H, Peigné M, Pirrello O, Trombert S, Lecorche E, Dion L, Rocher L, Arama E, Bernard V, Monnet M, Miquel L, Birsal E, Haïm-Boukobza S, Ploton I, Ravel C, Grzegorzczak-Martin V, Huyghe É, Dupuis HGA, Lefebvre T, Leperlier F, Bardet L, Lalami I, Robin C, Simon V, Dijols L, Riss J, Koch A, Bailly C, Rio C, Leuret M, Jegaden M, Fernandez H, Pouly JL, Torre A, Belaisch-Allart J, Antoine JM, Courbiere B. Prise en charge de première intention du couple infertile : mise à jour des RPC 2010 du CNGOF [First-line management of infertile couple. Guidelines for clinical practice of the French College of Obstetricians and Gynecologists 2022]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2024 May;52(5):305-335. French. doi: 10.1016/j.gofs.2024.01.014. Epub 2024 Feb 3. PMID: 38311310.
- 3: Mahé D, Bourgeau S, da Silva J, Schleder J, Satie A-P, Kuassivi N, Mathieu R, Guillou Y-M, Le Tortorec A, Guivel-Benhassine F, Schwartz O, Ploton I, Dejucq-Rainsford N. SARS-CoV-2 replicates in the human testis with slow kinetics and has no major deleterious effects *ex vivo*. *J Virol.* 2023 Oct 31;97(10):e0110423. doi: 10.1128/jvi.01104-23. Epub 2023 Oct 13. PMID: 37830818; PMCID: PMC10653996.
- 4: Schneider G, Ruggiero C, Renault L, Doghman-Bouguerra M, Durand N, Hingrai G, Dijoud F, Ploton I, Lalli E. ACTH and prolactin synergistically and selectively regulate CYP17 expression and adrenal androgen production in human foetal adrenal organ cultures. *Eur J Endocrinol.* 2023 Sep 1;189(3):327-335. doi: 10.1093/ejendo/lvad118. PMID: 37638769.
- 5: Teoli J, Mallet D, Renault L, Gay CL, Labrune E, Bretones P, Giscard D'Estaing S, Cuzin B, Dijoud F, Roucher-Boulez F, Ploton I. Case Report: Longitudinal follow-up and testicular sperm extraction in a patient with a pathogenic *NR5A1* (SF-1) frameshift variant: p.(Phe70Ser^{fs}*5). *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jun 20;14:1171822. doi: 10.3389/fendo.2023.1171822. PMID: 37409232; PMCID: PMC10319352.
- 6: Bonnet E, Winter M, Mallet D, Ploton I, Bouvattier C, Cartigny M, Martinerie L, Polak M, Bachelot A, Huet F, Baron S, Houang M, Soskin S, Lienhardt A, Bertherat J, Amouroux C, Bouty A, Duranteau L, Besson R, El Ghoneimi A, Samara-Boustani D, Becmeur F, Kalfa N, Paris F, Medjkane F, Brac de la Perrière A, Bretones P, Lejeune H, Nicolino M, Mouriquand P, Gorduza DB, Gay CL. Changes in the clinical management of 5 α -reductase type 2 and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiencies in France. *Endocr Connect.* 2023 Feb 14;12(3):e220227. doi: 10.1530/EC-22-0227. PMID: 36606580; PMCID: PMC9986397.

Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2024-2025

- 7: Lucas C, Sauter KS, Steigert M, Mallet D, Wilmoth J, Olabe J, Plotton I, Morel Y, Aeberli D, Wagner F, Clevers H, Pandey AV, Val P, Roucher-Boulez F, Flück CE. Loss of LGR4/GPR48 causes severe neonatal salt wasting due to disrupted WNT signaling altering adrenal zonation. *J Clin Invest*. 2023 Feb 15;133(4):e164915. doi: 10.1172/JCI164915. PMID: 36538378; PMCID: PMC9927937.
- 8: Pourquet A, Teoli J, Bouty A, Renault L, Roucher F, Mallet D, Rigaud C, Dijoud F, Mouriquand P, Mure PY, Sanlaville D, Ecochard R, Plotton I. Steroid Profiling in the Amniotic Fluid: Reference Range for 12 Steroids and Interest in 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Apr 13;108(5):e129-e138. doi: 10.1210/clinem/dgac656. PMID: 36402139.
- 9: Renault L, Labrune E, Giscard d'Estaing S, Cuzin B, Lapoirie M, Benchaib M, Lornage J, Soignon G, de Souza A, Dijoud F, Fraison E, Pral-Chatillon L, Bordes A, Sanlaville D, Schluth-Bolard C, Salle B, Ecochard R, Lejeune H, Plotton I. Delaying testicular sperm extraction in 47,XXY Klinefelter patients does not impair the sperm retrieval rate, and AMH levels are higher when TESE is positive. *Hum Reprod*. 2022 Oct 31;37(11):2518-2531. doi: 10.1093/humrep/deac203. PMID: 36112034; PMCID: PMC9627253.
- 10: Ladjouze A, Donaldson M, Plotton I, Djenane N, Mohammedi K, Tardy-Guidollet V, Mallet D, Boulesnane K, Bouzerar Z, Morel Y, Roucher-Boulez F. Genotype, Mortality, Morbidity, and Outcomes of β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Deficiency in Algeria. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 10;13:867073. doi: 10.3389/fendo.2022.867073. PMID: 35757411; PMCID: PMC9229600.
- 11: Bongrani A, Plotton I, Mellouk N, Ramé C, Guerif F, Froment P, Dupont J. High androgen concentrations in follicular fluid of polycystic ovary syndrome women. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022 Jun 14;20(1):88. doi: 10.1186/s12958-022-00959-6. PMID: 35701786; PMCID: PMC9195430.
- 12: Froment P, Plotton I, Giulivi C, Fabre S, Khoueiry R, Mourad NI, Horman S, Ramé C, Rouillon C, Grandhaye J, Bigot Y, Chevalyere C, Le Guevel R, Mallegol P, Andriantsitohaina R, Guerif F, Tamburini J, Viollet B, Foretz M, Dupont J. At the crossroads of fertility and metabolism: the importance of AMPK-dependent signaling in female infertility associated with hyperandrogenism. *Hum Reprod*. 2022 May 30;37(6):1207-1228. doi: 10.1093/humrep/deac067. PMID: 35459945.
- 13: Teoli J, Mezzarobba V, Renault L, Mallet D, Lejeune H, Chatelain P, Tixier F, Nicolino M, Peretti N, Giscard D'estaing S, Cuzin B, Dijoud F, Roucher-Boulez F, Plotton I. Effect of Recombinant Gonadotropin on Testicular Function and Testicular Sperm Extraction in Five Cases of *NR0B1* (*DAX1*) Pathogenic Variants. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Mar 30;13:855082. doi: 10.3389/fendo.2022.855082. PMID: 35432221; PMCID: PMC9006945.
- 14: Piot A, Plotton I, Boutroy S, Bacchetta J, Ailloud S, Lejeune H, Chapurlat RD, Szulc P, Confavreux CB. Klinefelter Bone Microarchitecture Evolution with Testosterone Replacement Therapy. *Calcif Tissue Int*. 2022 Jul;111(1):35-46. doi: 10.1007/s00223-022-00956-2. Epub 2022 Feb 13. PMID: 35152305.
- 15: Écochard R, Leiva R, Bouchard T, Boehringer H, Iwaz J, Plotton I. Descriptive analysis of the relationship between progesterone and basal body temperature across the menstrual cycle. *Steroids*. 2022 Feb;178:108964. doi: 10.1016/j.steroids.2022.108964. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35065994.
- 16: Lapoirie M, Dijoud F, Lejeune H, Plotton I. Effect of androgens on Sertoli cell maturation in human testis from birth to puberty. *Basic Clin Androl*. 2021

Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2024-2025

Dec 14;31(1):31. doi: 10.1186/s12610-021-00150-8. PMID: 34906089; PMCID: PMC8670046.

17: Djari C, Sahut-Barnola I, Septier A, Plotton I, Montanier N, Dufour D, Levasseur A, Wilmouth J Jr, Pointud JC, Fauz FR, Kamilaris C, Lopez AG, Guillou F, Swain A, Vainio SJ, Tauveron I, Val P, Lefebvre H, Stratakis CA, Martinez A, Lefrançois-Martinez AM. Protein kinase A drives paracrine crisis and WNT4-dependent testis tumor in Carney complex. *J Clin Invest.* 2021 Dec 1;131(23):e146910. doi: 10.1172/JCI146910. PMID: 34850745; PMCID: PMC8631603.

18: Denis-Laroque L, Drouet Y, Plotton I, Chopin N, Bonadona V, Lornage J, Salle B, Lasset C, Rousset-Jablonski C. Anti-müllerian hormone levels and antral follicle count in women with a BRCA1 or BRCA2 germline pathogenic variant: A retrospective cohort study. *Breast.* 2021 Oct;59:239-247. doi: 10.1016/j.breast.2021.07.010. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34304065; PMCID: PMC8326804.

19: Castets S, Nguyen KA, Plaisant F, Prudon MB, Plotton I, Kassai B, Roche S, Ecochard R, Claris O, Nicolino M, Villanueva C, Gay CL. Reference values for the external genitalia of full-term and pre-term female neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021 Jan;106(1):39-44. doi: 10.1136/archdischild-2019-318090. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32561564.

20: Gorduza D, Plotton I, Remontet L, Gay CL, El Jani M, Cheikhelard A, Blanc T, El Ghoneimi A, Leclair MD, Roy P, Pirot F, Mimouni Y, Gaillard S, Chatelain P, Morel Y, Kassai B, Mouriquand P. Preoperative Topical Estrogen Treatment vs Placebo in 244 Children With Midshaft and Posterior Hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jul 1;105(7):dgaa231. doi: 10.1210/clinem/dgaa231. PMID: 32386308.

21: Ranchin B, Bidault V, Zekre F, DeMul A, Sanlaville D, Bacchetta J. Kidney and urological involvement in Down syndrome: frequent, underestimated, but associated with impaired quality of life and risk of kidney failure. *Pediatr Nephrol.* 2024 Feb;39(2):347-355. doi: 10.1007/s00467-023-05986-y. Epub 2023 Jun 29. PMID: 37386331.

22: Injeyan M, Bidault V, Bacchetta J, Bertholet-Thomas A. Hydration and Nephrolithiasis in Pediatric Populations: Specificities and Current Recommendations. *Nutrients.* 2023 Feb 1;15(3):728. doi: 10.3390/nu15030728. PMID: 36771434; PMCID: PMC9920266.

23: Bidault V, Botto N, Paye-Jaouen A, Leger J, Josset-Raffet É, Martinerie L, Peycelon M, El-Ghoneimi A. New method for early evaluation of clitoris innervation using clitoro-perineal reflex after feminizing genitoplasty in early childhood: a pilot-study. *Sci Rep.* 2021 Mar 29;11(1):7087. doi: 10.1038/s41598-021-86434-5. PMID: 33782453; PMCID: PMC8007626.

24: Rossignol G, Muller X, Brunet TA, Bidault V, Hervieu V, Clement Y, Ayciriex S, Mabrut JY, Salvador A, Mohkam K. Comprehensive bile acid pool analysis during ex-vivo liver perfusion in a porcine model of ischemia-reperfusion injury. *Sci Rep.* 2024 Jan 29;14(1):2384. doi: 10.1038/s41598-024-52504-7. PMID: 38286808; PMCID: PMC10824768.

Master 2 Reproduction et Développement
Stage de recherche 2024-2025

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

Dung Thi Pham M2: V Bidault; I Plotton
Dania Bouzigh M2 : V Bidault ;J Teoli; I Plotton
J Teoli these : G Marais; I Plotton
C Janot these : F Roucher ; I Plotton

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.

Anne Pourquet M2 I Plotton master science chirurgicale, U 1208
G Schneider M2 I Plotton master science chirurgicale, U1208
Dung Thi Pham M2: V Bidault; I Plotton Reprodev, U 1208
Dania Bouzigh M2 : V Bidault ;J Teoli; I Plotton Master genetic Epigenetic U 1208

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 ?

Ouvert

Ce sujet peut-il donner lieu à une thèse ?

oui