

Stage proposé par

Nom et adresse du Laboratoire ou de l'Unité :

UMR 1198 - BREED - Equipe RHuMA,
UFR des Sciences de la Santé Simone Veil Université de Versailles St Quentin en Yvelines, 2 Avenue
de la source de la Bièvre 78180 Montigny le Bretonneux

Mail : pascale.chavatte-palmer@inrae.fr

Directeur du Laboratoire ou de l'Unité : Dr Pascale Chavatte-Palmer

Intitulé de l'équipe d'accueil : Equipe RHuMA

Prénom, NOM, téléphone et adresse e-mail du Responsable d'équipe : François Vialard,
francois.vialard@uvsq.fr

Résumé du thème de recherche de l'équipe d'accueil :

RHuMA est une équipe de recherche translationnelle qui s'est fixé les objectifs suivants :

- Préciser les mécanismes moléculaires des échecs de fécondation ou d'implantation, ainsi que des pathologies maternelles ou fœtales au cours de la grossesse,
- Identifier de nouveaux bio-marqueurs par des approches ciblées ou pangénomique pour permettre une prise en charge individualisée des couples infertiles,
- Développer de nouvelles technologies de dépistage et de diagnostic durant la période prénatale.

Titre du projet de stage : Effet des thérapies ciblées du mélanome sur les capacités de prolifération et de syncytialisation des cellules placentaires humaines

Prénom, NOM, téléphone et adresse e-mail du Responsable du stage :

Dr Estelle Heggarty
Estelle.heggarty@ght-yvelinesnord.fr
Tel : 01 39 27 46 92

Projet de stage : (une vingtaine de lignes maximum)

La survenue d'un cancer au cours de la grossesse touche près d'1 grossesse sur 1000. On constate une augmentation croissante de l'incidence des cancers au cours de la grossesse du fait, en partie, du recul sociétal de l'âge de la première grossesse. La prise en charge oncologique dans ce contexte représente un véritable challenge thérapeutique. Aujourd'hui, il existe différents protocoles de chimiothérapies, immunothérapies, thérapies ciblées, définis au cas par cas en fonction du sous type moléculaire du cancer. Cependant, très peu de données sont disponibles sur leur utilisation pendant la grossesse, ce qui est notamment le cas pour les dernières molécules sorties sur le marché. Les thérapies ciblées et immunothérapies ayant largement amélioré le pronostic des patients, leurs indications s'élargissent à chaque publication de recommandations internationales. La problématique pour les femmes enceintes est qu'elles sont très souvent exclues des essais cliniques, et ainsi, très peu de données sont disponibles sur l'impact des traitements du cancer sur le déroulement de la grossesse. Notre équipe a choisi d'étudier les thérapies ciblées du mélanome, le trametinib et le dabrafenib car 8% des mélanomes surviennent pendant une grossesse et que ce cancer a des propriétés métastatiques au fœtus et au placenta.

A l'interface fœto-maternelle, le placenta joue un rôle de barrière face à l'exposition du fœtus aux médicaments. Etudier les effets de traitements sur le placenta permet d'obtenir des données concrètes sans mettre en péril les grossesses, et plus adaptées à la pratique clinique que les études

animales. ce jour, il n'existe pas d'étude sur l'impact du dabrafenib et du trametinib sur le développement placentaire. C'est donc l'objectif de ce travail ;

Pour cela, nous réaliserons des cultures primaires de cellules trophoblastiques issues de placentas humains à terme obtenus après césarienne et des cultures de lignées trophoblastiques immortalisées (BeWo et JEG-3). Plus précisément, nous étudierons les effets *in vitro* du dabrafenib et trametinib sur :

- 1) la viabilité, la prolifération et l'apoptose des cellules placentaires
- 2) les capacités de différenciation des cellules placentaires
- 3) l'expression des transporteurs de xenobiotiques

L'ensemble de ce travail devrait nous permettre de déterminer, pour la première fois, les mécanismes moléculaires impliqués dans les effets des thérapies ciblées du mélanome sur le développement placentaire et de définir, à plus long terme, la toxicité éventuelle de cette thérapie dans le contexte d'une grossesse.

Techniques mises en œuvre par le stagiaire :

- Culture primaire de cellules placentaires humaines,
- Dosages de β -hCG,
- ICC,
- Test de toxicité,
- RT-qPCR,
- Immunoblot.

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

(1–4)

1. Heggarty E. Pharmacologie oncologique et grossesse. Lettre du Cancérologue. 2023;10.
2. Heggarty E, Sibiude J, Mandelbrot L, Vauloup-Fellous C, Picone O. Genital herpes and pregnancy: evaluating practices and knowledge of French health care providers. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;249:84-91.
3. E. Heggarty OM P Berveiller. Cancers et grossesse. Encyclopédie Médico-chirurgicale d'Obstétrique. 2021; Disponible sur: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0246-0335\(21\)45582-1](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0246-0335(21)45582-1)
4. Pirtea P, Heggarty E, Hagege E, Tran C, de Ziegler D, Farabet C, et al. Successful ART outcome in a woman with McCune-Albright syndrome: a case report and literature review. J Assist Reprod Genet. 2023;40(7):1669-75.

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

2 Doctorants 2^{ème} année encadrés par E Motte Signoret et F Vialard (ED : SDSV Université Paris-Saclay)

1 Doctorante 1^{ère} année co-encadrée par L Galio et M Raliou (Financement INRAE)

1 Doctorante 1^{ère} année encadrée par P Berveiller et H Moindjie (ED : SDSV Université Paris-Saclay)

1 Etudiante en Master 2 co-encadrée par E Dos Santos et L Galio (Master ReproDev)

1 Etudiante en Master 2 encadrée par F Vialard (Master ReproDev)

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.

1 thèse soutenue (2019-2023), encadrée par F Vialard,, Université Paris Saclay
1 thèse soutenue (2020-2023), encadrée par MN Dieudonné, ED SDSV, Université Paris Saclay
1 thèse soutenue (2018-2021), encadrée par F Vialard, ED SDSV, Université Paris Saclay
1 thèse soutenue (2016-2019), encadrée par MN Dieudonné, ED SDSV, Université Paris Saclay
1 thèse soutenue (2014-2017), encadrée par MN Dieudonné, ED SDSV, Université Paris Saclay

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 ?

Tous les profils

Ce sujet peut-il donner lieu à une thèse ?

Oui