

Projet stage de Master 2 :

L'endométriose est une pathologie inflammatoire et hormonale chronique affectant 10% des femmes en âge de procréer. L'endométriose est définie par la présence de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine, principalement dans le pelvis, induisant des lésions fibreuses, kystiques et/ou superficielles. De nombreux symptômes sont associés à l'endométriose comprenant des douleurs pelviennes chroniques, des troubles du comportement (dépression, anxiété....) ou une hyperactivité vésicale. De plus, 60% de ces patientes présentent des troubles digestifs et elles ont 3 fois plus de risques que la population générale de présenter les critères du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII - DOI:10.3389/fmed.2022.914356) associant des douleurs abdominales chroniques et des troubles du transit (constipation, diarrhée, alternance). Ces symptômes affectant l'axe intestin-cerveau ont un impact socio-économique majeur affectant à la fois la qualité de vie et la productivité (absentéisme) des patientes. Les traitements de ces symptômes chez les patientes endométriosiques avec troubles digestifs restent à ce jour limités. Ce manque de traitement symptomatologique est en grande partie associée aux peu de connaissances sur les mécanismes physiopathologiques associés aux troubles de l'axe intestin-cerveau chez ces patientes.

Parmi les acteurs potentiellement impliqués dans les troubles de l'axe intestin-cerveau, le microbiote intestinal est une cible intéressante. En effet, plusieurs équipes ont retrouvé chez les femmes atteintes d'endométriose et dans des modèles murins d'endométriose des perturbations du microbiote intestinal. Cependant, ces équipes se sont focalisées sur le lien entre ces perturbations et le développement des lésions d'endométriose ou le caractère inflammatoire de la maladie mais il n'a pas été recherché s'il existait un lien entre ces perturbations et les dysfonctions de l'axe intestin-cerveau dans cette pathologie.

Une première analyse des selles de patientes endométriosiques issues d'une biocollection disponible au laboratoire TENS a permis de mettre en évidence des bactéries ainsi que des métabolites bactériens présents différenciellement en comparaison avec des femmes présentant des douleurs pelviennes sans endométriose. Cependant, le rôle de ces perturbations du microbiote intestinal reste à déterminer.

C'est pourquoi nous développons actuellement au sein du laboratoire INSERM U1235 un modèle murin de souris atteintes d'endométriose. Pour cela des cellules endométriales de souris « donneuses » sont injectées par voie intra-péritonéale à des souris « receveuses » pour induire la pathologie. Les cellules injectées diffusent dans toute la cavité péritonéale et se fixent sur différents organes (vessie, intestin...). La présence ectopique de ces cellules induit des lésions qui s'accompagnent de phénomènes inflammatoires et immunitaires (DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.03.011>).

Par conséquent, le projet de master 2 proposé vise à :

- 1) Déterminer si l'induction de lésions d'endométriose chez la souris entraîne l'apparition de symptômes identiques à ceux des femmes atteintes d'endométriose dans le modèle in vivo (troubles du transit, douleurs chroniques, anxiété/dépression).
- 2) Identifier la contribution du microbiote intestinal, en particulier les métabolites différenciellement retrouvés chez les patientes atteintes d'endométriose, dans ces dysfonctionnements.
- 3) Tester un/des métabolites bactériens pour leurs effets thérapeutiques potentiels.

Techniques utilisées :

- Expérimentation animale avec explorations fonctionnelles in vivo (test anxiété, dépression, évaluation du transit, évaluation douleur) et ex vivo (motricité et perméabilité digestive).
- Modèles de culture cellulaire (cellules mucosécétrantes, SNE)
- Transcriptomique, protéomique

Contact:

Claire Cardaillac

cardaillac.c@gmail.com

Michel Neunlist

Michel.neunlist@univ-nantes.fr