

**Bourse de recherche  
Prééclampsie - GSCPE**

**Candidature du Docteur Vincent DUPONT**  
né le 06 Septembre 1990

*Projet présenté :*

**ETUDE DU RÔLE DE LA KYNURENINE DANS LA  
PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PREECLAMPSIE**

## **INFORMATIONS DIVERSES**

### **Intitulé et Université de l'école doctorale d'inscription :**

École doctorale 619  
Sciences Fondamentales et Santé  
Université de Reims Champagne-Ardenne

### **Titre du projet :**

Étude du rôle de la kynurenine dans la physiopathologie de la prééclampsie

### **Laboratoire d'accueil :**

HERVI EA 3801  
UFR Médecine  
51, rue Cognacq-Jay  
CS 30018  
51095 REIMS CEDEX

### **Encadrant :**

Pr Philippe NGUYEN

### **Date de réalisation du projet :**

Septembre 2023 – Mai 2024

## RESUME STRUCTURE

### Introduction

L'analyse du tissu placentaire de patientes atteintes de prééclampsie a permis la mise en évidence d'une réduction des concentrations tissulaires de kynurenine comparées aux patientes présentant une grossesse non compliquée. La kynurenine est le produit du catabolisme du tryptophane (un acide aminé essentiel) par l'indoleamine dioxygénase 1, une enzyme fortement exprimée à l'interface maternofoetale. Elle est notamment impliquée dans la régulation du tonus vasomoteur et l'immunotolérance : deux éléments d'importance majeure dans la placentation (*i.e.* la formation et l'implantation du placenta).

Nous avons récemment rapporté que la supplémentation orale en kynurenine améliore la vascularisation placentaire et prévient le syndrome prééclampsique dans un nouveau modèle animal d'insuffisance rénale (un facteur de risque majeur de prééclampsie). Ces résultats représentent un espoir pour les patientes. En effet, dans un contexte d'arsenal thérapeutique limité et d'enjeux pronostiques majeurs, la simple supplémentation orale en kynurenine pourrait représenter une intervention thérapeutique prometteuse dans le but d'améliorer le devenir materno-foetal. Les mécanismes d'action de la kynurenine dans la physiopathologie de la prééclampsie restent incomplètement élucidés à ce jour. De plus, le rôle de la carence relative en kynurenine dans la pathogenèse de la maladie reste à confirmer en pathologie humaine.

### Objectifs

L'objectif de ce projet est double : 1/ comprendre les mécanismes d'action de la kynurenine dans la réponse trophoblastique (placentaire) à l'hypoxie *in vitro* et 2/ rechercher une association entre concentrations circulantes de kynurenine et prééclampsie dans une cohorte rétrospective de patientes.

### Méthodes

Pour répondre au premier objectif, nous utiliserons des cultures *in vitro* de cellules trophoblastiques en condition normoxique ou hypoxique et testerons l'effet de l'ajout de kynurenine sur plusieurs paramètres : la production de sFlt1 (un récepteur soluble au VEGF impliqué dans la pathogénèse de la prééclampsie), la réponse transcriptomique, la migration trophoblastique, et le métabolisme énergétique.

Pour répondre au second objectif, nous mesurerons les concentrations en kynurenine (et ses métabolites) dans le plasma de patientes ayant bénéficié de prélèvements biologiques au cours de leurs parcours de procréation médicalement assistée (un autre facteur de risque connu de prééclampsie). Ces concentrations seront comparées entre des patientes ayant eu une grossesse non compliquée et des patientes ayant développé une prééclampsie. Nous rechercherons également une association entre la concentration en kynurenine et d'autres paramètres : perfusion utérine (doppler), concentration de sFlt1 et devenir foetal.

### Résultats attendus

Nous faisons l'hypothèse que 1/ la kynurenine améliore la réponse trophoblastique à l'hypoxie *in vitro* et que 2/ la prééclampsie se caractérise chez la Femme par une diminution des concentrations circulantes en kynurenine.