

## HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **20 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur PHILIP Charles-André**

Titre des travaux : « *L'ENDOMÈTRE DANS TOUS SES ÉTATS : Réflexions sur la prise en charge des cancers de l'endomètre et de l'endométriose profonde, ainsi que sur la mise en place de la transplantation utérine en France* »



### Résumé

Ce mémoire résume les principales étapes de ma carrière médico-scientifique et présente également une synthèse des recherches que j'ai menées au fil des années sur trois axes principaux : le cancer de l'endomètre, l'endométriose profonde, et la transplantation utérine. Ces travaux ont permis de développer de nouvelles perspectives diagnostiques et thérapeutiques et ont contribué à améliorer la prise en charge des patientes.

#### Travaux sur le cancer de l'endomètre :

Mes premiers travaux portaient sur l'étude de l'impact de nouvelles thérapies ciblées (inhibiteurs de PARP et inhibiteurs des tyrosines kinases) sur plusieurs lignées cellulaires de cancers de l'endomètre, en se concentrant sur la perte de fonction du gène PTEN et l'activation de la voie PI3K-AKT-mTOR. L'objectif était de mieux comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents et de tester de nouvelles approches thérapeutiques, notamment avec des inhibiteurs de PARP. Ces études fondamentales ont été récemment relancées par un ambitieux travail translationnel : le « projet ECTOCHIP » porté par un consortium HCL-INSERM-CLB et financé par une bourse ShapeMed@Lyon, dont l'objectif principal est de créer des organoïdes 3D pour tester l'efficacité des thérapeutiques anti-cancéreuses.

#### Travaux sur l'endométriose :

Mes publications sur l'endométriose ont débuté avec le développement d'une nouvelle technique diagnostique baptisée « rectosonographie en 3D », améliorant le diagnostic des lésions d'endométriose profonde rectale et sigmoïdienne tout en accélérant la courbe d'apprentissage de l'échographie dans cette indication.

Dans un second temps, nous avons proposer une alternative mini-invasive au traitement chirurgical de l'endométriose rectosigmoïdienne grâce à l'utilisation des ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU). Après avoir décrit la première série de cas, les essais cliniques réalisés à ce jour ont montré des résultats prometteurs, tant sur le plan de la sécurité que de l'efficacité, ouvrant de nouvelles possibilités thérapeutiques pour les patientes atteintes d'endométriose sévère.

#### Travaux sur la transplantation utérine :

Je me suis récemment orienté vers une nouvelle thématique de recherche visant à établir la transplantation utérine au sein des Hospices Civils de Lyon. Ce projet répond pleinement à la volonté du CHU de Lyon de se maintenir à la pointe du progrès en matière de transplantation et est réalisé en collaboration avec le CHU de Rennes. En effet, l'équipe du Pr Lavoué a obtenu un financement PHRC pour la réalisation de 16 transplantations utérines en France dans un projet baptisé TULIPE. Après validation par l'ANSM et l'Agence de biomédecine, le centre de Rennes est désormais ouvert aux inclusions en vue de réaliser la première greffe en 2026. De notre côté, nous avons mis en place un modèle porcin d'allo-transplantation de type « prélèvement donneur décédé » visant à mieux comprendre les effets de l'ischémie sur les greffons utérins et à optimiser la technique chirurgicale. La réussite de ces premières transplantations chez l'animal et l'ouverture prochaine d'un projet de

prélèvement à visée scientifique d'utérus chez la femme, dans le cadre du prélèvement multi-organes, ouvrent la voie à l'ouverture prochaine d'un centre de transplantation utérine aux Hospices Civils de Lyon en lien avec le projet TULIPE.

**Conclusion :**

Ce mémoire met en lumière des avancées significatives dans la compréhension et le traitement des pathologies endométriales, à travers des approches innovantes en cancérologie, en endométriose et en transplantation utérine. Ces travaux ouvrent des perspectives cliniques majeures et offrent de nouvelles opportunités de recherche. Le développement de ces thématiques se poursuivra avec l'intégration de ces avancées dans des essais cliniques à plus grande échelle, afin de renforcer l'efficacité des prises en charge et d'améliorer la qualité de vie des patientes.