

**Année 2020-2021 - Demande d'allocation doctorale
ED Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (SSBCV) n°549**

1. Informations administratives :

Nom du directeur de thèse : **Joëlle DUPONT**

Co-directeur de thèse (éventuellement) : xxx

Unité, Equipe (*si unité multi-équipes*): **UMR PRC 7247 - INRAE Centre Val de Loire**

Filière de rattachement : Filière D

Email du directeur de thèse : joelle.dupont@inrae.fr

Co-encadrant (non HDR) éventuel (NB : limité à un seul co-encadrant(e) et à deux en cas de co-direction de thèse) : xxx

2. Titre de la thèse : Exposition aux herbicides à base de glyphosate et fertilité femelle chez les oiseaux : effets et mécanismes, réversibilité et stratégies pour limiter les effets néfastes ?

3. Mots-clés : glyphosate, poule, développement embryonnaire, fertilité

4. Résumé :

En 30 ans, à peu près un tiers des oiseaux des milieux agricoles ont aujourd'hui disparu. Les pesticides pourraient contribuer en partie à ces effets. Chez les mammifères, plusieurs études suggèrent que l'exposition de pesticides à base de glyphosate (PBG) pourrait : -interférer avec les activités hormonales due à ses activités oestrogéniques, -affecter le développement du cerveau, le comportement, le microbiote et la physiologie des vertébrés. **Cependant, peu d'études ont été réalisées sur l'impact des PBG ou du glyphosate seul sur les performances de production et la fertilité chez les oiseaux.** Chez la poule reproductrice, **nos résultats préliminaires montrent qu'une exposition alimentaire au pic de ponte pendant 6 semaines à une dose de 20 mg d'équivalent glyphosate/kg poids/j n'affecte pas le nombre d'œufs mais diminue la fertilité et augmente très fortement la mortalité embryonnaire précoce associée à un stress oxydatif important dans le jaune d'œuf.** D'autre part, l'arrêt de cette exposition restaure le développement embryonnaire mais les descendants présentent un très fort taux d'engraissement. Les objectifs la thèse sont d'étudier chez les oiseaux les effets et les mécanismes moléculaires associés *in vivo* (exposition alimentaire maternelle et suivi du métabolisme, de la fertilité et de la qualité des descendants), *in vitro* (cellules ovariennes et suivi de la prolifération et de la stéroïdogenèse) et *in ovo* (injection et suivi du développement embryonnaire) d'une exposition à des herbicides à base de glyphosate et au glyphosate seul. Enfin nous analyserons si une supplémentation en antioxydants pourrait réduire ou abolir les effets néfastes de ces pesticides en utilisant ces trois approches *in vivo*, *in vitro* et *in ovo*.

5. Thématique, Domaine, Objectifs, Contexte, Méthodes, Résultats attendus et Références bibliographiques

Thématique et domaine:

La thèse se déroulera dans le champ thématique de **la physiologie animale, en lien avec les effets des polluants environnementaux.**

Objectifs:

Les objectifs de la thèse sont d'étudier chez les oiseaux **les effets et les mécanismes moléculaires associés *in vivo* (exposition alimentaire maternelle et suivi du métabolisme, de la fertilité et de la qualité des descendants), *in vitro* (cellules ovariennes et suivi de la prolifération et de la stéroïdogénèse) et *in ovo* (injection et suivi du développement embryonnaire) d'une exposition à des herbicides à base de glyphosate et au glyphosate seul.** Enfin nous analyserons si une supplémentation en antioxydants pourrait réduire ou abolir les effets néfastes de ces pesticides.

Contexte:

En 30 ans, **à peu près un tiers des oiseaux des milieux agricoles ont aujourd'hui disparu.** Plusieurs raisons peuvent expliquer cette disparition (effets du changement climatique, conséquences des activités humaines sur l'environnement avec en particulier **les effets des pesticides**). En effet, par exemple plusieurs résidus de pesticides ont été retrouvés dans les œufs de perdrix grises (Etude PEGASE, Bro *et al.*, 2015, 2017). Selon l'agence française pour la biodiversité répertoriant les achats de pesticides, durant l'année 2017, la région Centre-Val de Loire se situe en 5^{ème} position en quantité d'achats et le glyphosate demeure le pesticide le plus utilisé avec plus de 800 tonnes achetées. Chez les mammifères, plusieurs études suggèrent que l'exposition de pesticides à base de glyphosate (PBG) pourrait : -interférer avec les activités hormonales due à ses activités oestrogéniques (Gasnier *et al.*, 2009), -affecter le développement du cerveau (Dechartres *et al.*, 2019), le microbiote (Krause *et al.*, 2020), le comportement et la physiologie des vertébrés (Zhang *et al.*, 2018). D'autre part, une exposition au glyphosate-Roundup *in utero* ou pendant l'allaitement chez la rate conduit à une diminution de la capacité à se reproduire pour les mères et la génération future (Milesi *et al.*, 2018). **Cependant, peu d'études ont été réalisées sur l'impact des PBG ou du glyphosate seul sur les performances de production et la fertilité chez les oiseaux.** Seule une récente étude chez la caille montre qu'une exposition alimentaire chronique (160 mg équivalent glyphosate/kg d'aliment correspondant à 12-20 mg glyphosate/kg de poids corporel/jour) de 10j à 52 semaines d'âge affecte le microbiote et diminue les concentrations de testostérone chez les mâles (Ruuskanen *et al.*, 2020). Cette dose qui est 5 fois plus faible que les données de l'EFSA reportant une dose sans effet délétère (NOEL) chez la volaille jusqu'à 100 mg glyphosate/kg poids corporel/jour. Chez la poule reproductrice, **nos résultats préliminaires montrent qu'une exposition alimentaire au pic de ponte pendant 6 semaines à une dose de 20 mg d'équivalent glyphosate/kg poids/j n'affecte pas le nombre d'œufs mais diminue la fertilité et augmente très fortement la mortalité embryonnaire précoce associée à un stress oxydatif important dans le jaune d'œuf. D'autre part, l'arrêt de cette exposition restaure le développement embryonnaire mais les descendants présentent un très fort taux d'engraissement. Ainsi, les enjeux de la thèse seront de mieux appréhender les effets des pesticides à base de glyphosate sur la fertilité chez les oiseaux qui ont des conséquences importantes sur la faune sauvage mais aussi sur les animaux de rente (en terme d'effet sur la descendance mais aussi qualité des produits de consommation).**

Méthodes et programme de travail:

Dans un premier temps (M (mois)1-6), nous analyserons les données du protocole *in vivo* actuellement en cours portant sur l'effet d'une exposition au Round up **chez la poule reproductrice au pic de ponte pendant 6 semaines à une dose de 20 mg d'équivalent glyphosate/kg poids/j (une dose 5 fois plus faibles que celle pouvant entraîner des effets délétères selon l'Efsa) puis après arrêt de l'exposition pendant 6 autres semaines.** Les données sur le nombre et la qualité des œufs, la fertilité, les mortalités embryonnaires précoces et tardives, le développement embryonnaire par imagerie (CT-Scan et IRM), les concentrations de glyphosate et de son métabolite l'AMPA dans le plasma, les œufs, et différents tissus sera analysée. Ces analyses seront complétées par une étude moléculaire par RTqPCR et Western-blot de plusieurs marqueurs tissulaires (stress oxydatif, prolifération cellulaire, apoptose, métabolisme lipidique...) afin de rédiger un 1^{er} article. A partir de ces données, une modélisation mathématique de la cinétique de l'accumulation du glyphosate/AMPA dans l'œuf et les tissus sera menée en collaboration avec l'ANSES et permettra de prédire les niveaux d'accumulation ou de disparition du glyphosate à partir de la dose ingérée. Dans un 2^{ème} temps (M6-M12) afin de comprendre les effets sur la fertilité, **des cultures *in vitro*** de cellules ovariennes (cellules de la granulosa de poule)

seront réalisées afin d'analyser les effets du Round up et du glyphosate seuls combinés ou non à des antioxydants sur la prolifération et la stéroïdogénèse. En effet, chez les mammifères, il a été largement démontré que le stress oxydatif était important dans les tissus, qui ont été exposés au glyphosate (Turkmen et al.2019). Nous avons confirmé ces effets dans le jaune d'œuf, le plasma sanguin et les tissus des poules exposées au Round up par voie alimentaire lors de nos études préliminaires. D'autre part, au cours de la thèse d'A. Barbe, nous avons montré qu'une supplémentation alimentaire en extraits de pépin de raisin (riche en antioxydants) réduisait très fortement le stress oxydatif dans les tissus chez l'adulte et chez les descendants (Barbe et al., 2020). Dans un 3^{ème} temps (M12-M18), afin de comprendre les effets sur le développement embryonnaire, **des injections *in ovo*** avec des doses croissantes de Round up ou de glyphosate combinées ou non à des antioxydants seront effectuées et les mortalités embryonnaires seront étudiées. Enfin, dans un 4^{ème} temps (M19-M32), **les effets d'une supplémentation alimentaire en antioxydants *in vivo* chez des poules exposées au Round up** seront analysés sur les paramètres de fertilité et de métabolisme.

Résultats attendus:

Quatre publications peuvent être au minimum envisagées.

1-sur les effets *in vivo* d'une exposition au Round up **chez la poule (la plupart des données sont déjà collectées)**

2-sur les effets du Round up et du glyphosate seuls combinés ou non à des antioxydants ***in vitro* sur les cellules ovariennes** de poule

3- sur les effets **des injections *in ovo*** avec des doses croissantes de Round up ou de glyphosate combinées ou non à des antioxydants

4-sur **les effets d'une supplémentation alimentaire en antioxydants *in vivo* chez des poules exposées au Round up.**

Parallèlement à ces travaux, l'étudiant(e) sera associé(e) à une ou deux revues bibliographiques.

D'autre part ces études permettront de valider le modèle de l'œuf (injections *in ovo*) pour étudier l'impact des pesticides (voir des perturbateurs endocriniens) sur le développement embryonnaire et de prédire des effets délétères à plus long terme.

Références Bibliographiques:

-Barbe A, Mellouk N, Ramé C, Grandhaye J, Staub C, Venturi E, Cirot M, Petit A, Anger K, Chahnamian M, Ganier P, Callut O, Cailleau-Audouin E, Metayer-Coustard S, Riva A, Froment P, Dupont J. A grape seed extract maternal dietary supplementation in reproductive hens reduces oxidative stress associated to modulation of plasma and tissue adipokines expression and improves viability of offsprings. PLoS One. 2020 Apr 13;15(4):e0231131.

-Bro, E., Millot, F., Delorme, R., Polvé, C., Mangin, E., Godard, A., Tardif, F., Gouache, C., Sion, I., Brault, X., Durlin, D., Gest, D., Moret, T. & Tabourel, R. 2013. PeGASE, bilan synthétique d'une étude perdrix grise « popula-tion-environnement ». Faune sauvage n° 298 : 17-48.

-Bro, E., Millot, F., Decors, A. & Devillers, J. 2015. Quantification of potential exposure of grey partridge (*Perdix perdix*) to pesticide active substances in farmlands. Science of Total Environment 521-522: 315-325.

- Dechartres J, Pawluski JL, Gueguen MM, Jablaoui A, Maguin E, Rhimi M, Charlier TD. Glyphosate and glyphosate-based herbicide exposure during the peripartum period affects maternal brain plasticity, maternal behaviour and microbiome. J Neuroendocrinol. 2019 Sep;31(9):e12731.

-Gasnier, C., Dumont, C., Benachour, N., Clair, E., Chagnon, MC., Seralini, GE. 2009. Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines. Toxicology, 21;262(3):184-91.

- Krause JL, Haange SB, Schäpe SS, Engelmann B, Rolle-Kampczyk U, Fritz-Wallace K, Wang Z, Jehmlich N, Türkowsky D, Schubert K, Pöppe J, Bote K, Rösler U, Herberth G, von Bergen M. The glyphosate formulation Roundup® LB plus influences the global metabolome of pig gut microbiota in vitro. *Sci Total Environ.* 2020 Nov 25;745:140932.

- Milesi MM, Lorenz V, Pacini G, Repetti MR, Demonte LD, Varayoud J, Luque EH. Perinatal exposure to a glyphosate-based herbicide impairs female reproductive outcomes and induces second-generation adverse effects in Wistar rats. *Arch Toxicol.* 2018 Aug;92(8):2629-2643.

-Ruuskanen S, Rainio MJ, Gómez-Gallego C, Selenius O, Salminen S, Collado MC, Saikkonen K, Saloniemi I, Helander M. Glyphosate-based herbicides influence antioxidants, reproductive hormones and gut microbiome but not reproduction: A long-term experiment in an avian model. *Environ Pollut.* 2020 Nov;266(Pt 1):115108.

-Turkmen R, Birdane YO, Demirel HH, Kabu M, Ince S. Protective effects of resveratrol on biomarkers of oxidative stress, biochemical and histopathological changes induced by sub-chronic oral glyphosate-based herbicide in rats. 2019 *Toxicol Res (Camb)* Jan 7;8(2):238-245.

-Zhang S, Xu J, Kuang X, Li S, Li X, Chen D, Zhao X, Feng X. Biological impacts of glyphosate on morphology, embryo biomechanics and larval behavior in zebrafish (*Danio rerio*). 2017. *Chemosphere* Aug;181:270-280.

6. Title, key words and abstract in english:

Title : Exposure to glyphosate-based herbicides (GBH) and female fertility in birds: effects and mechanisms, reversibility and strategies to limit adverse effects?

Abstract : In 30 years, about a third of birds in agricultural areas have now disappeared. Pesticides may contribute in part to these effects. In mammals, several studies suggest that exposure to glyphosate-based pesticides (GBH) could: - interfere with hormonal activities due to its estrogenic activities, - affect brain development, behavior, microbiota and physiology of vertebrates. However, few studies have been done on the impact of GBHs or glyphosate alone on production performance and fertility in birds. In the breeding hen, our preliminary results include that dietary exposure at peak lay for 6 weeks at a dose of 20 mg glyphosate equivalent / kg body weight / d does not affect the number of eggs but decreases fertility. and greatly increases early embryonic mortality associated with significant oxidative stress in egg yolk. On the other hand, stopping this exposure restores embryonic development but the offspring show a very high fattening rate. The objectives of the thesis are to study the effects and associated molecular mechanisms in birds *in vivo* (maternal dietary exposure and monitoring of metabolism, fertility and quality of offspring), *in vitro* (ovarian cells and monitoring of proliferation and steroidogenesis) and *in ovo* (injection and monitoring of embryonic development) from exposure to glyphosate-based herbicides and glyphosate alone. Finally, we analyze whether an antioxidant supplementation could reduce or abolish the harmful effects of these pesticides using these three approaches *in vivo*, *in vitro* and *in ovo*.

Key words : glyphosate, hen, embryonic development, fertility

7. Thèses encadrées au cours des 4 dernières années (par le directeur de thèse et l'éventuel co-directeur/co-encadrant) :

Nom du doctorant : **Namya Mellouk**

Encadrant responsable de la thèse : **Joëlle DUPONT**
Date de début - date de soutenance : **01/10/2015-12/10/2018**
Financement de la thèse : **Ministère de la Recherche**

Publications du doctorant : **18 articles : 7 articles 1^{er} auteur, 4 en 2^{ème} auteur et 7 en position collaboratrice. (3^{ème} prix finale régionale : Ma thèse en 180 secondes)**

- 1. **Mellouk N**, Rame C, Naquin D, Jaszczyszyn Y, Touzé JL, Briant E, Guillaume D, Ntallaris T, Humblot P, **Dupont J**. Impact of the severity of negative energy balance on gene expression in the subcutaneous adipose tissue of periparturient primiparous Holstein dairy cows: Identification of potential novel metabolic signals for the reproductive system. *PLoS One*. 2019 Sep 26;14(9):e0222954.
- 2. **Mellouk N**, Ramé C, Diot M, Briant E, Touzé JL, Guillaume D, Froment P, **Dupont J**. Possible involvement of the RARRES2/CMKLR1-system in metabolic and reproductive parameters in Holstein dairy cows. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019 Feb 18;17(1):25.
- 3. **Mellouk N**, Ramé C, Delaveau J, Rat C, Maurer E, Froment P, **Dupont J**. Adipokines expression profile in liver, adipose tissue and muscle during chicken embryo development. *Gen Comp Endocrinol*. 2018 Oct 1;267:146-156.
- 4. **Mellouk N**, Ramé C, Barbe A, Grandhaye J, Froment P, **Dupont J**. Chicken Is a Useful Model to Investigate the Role of Adipokines in Metabolic and Reproductive Diseases. *Int J Endocrinol*. 2018 Jun 19;2018:4579734.
- 5. **Mellouk N**, Ramé C, Delaveau J, Rat C, Marchand M, Mercierand F, Travel A, Brionne A, Chartrin P, Ma L, Froment P, **Dupont J**. Food restriction but not fish oil increases fertility in hens: role of RARRES2? *Reproduction*. 2018 Apr;155(4):321-331.
- 6. **Mellouk N**, Ramé C, Marchand M, Staub C, Touzé JL, Venturi É, Mercierand F, Travel A, Chartrin P, Lecompte F, Ma L, Froment P, **Dupont J**. Effect of different levels of feed restriction and fish oil fatty acid supplementation on fat deposition by using different techniques, plasma levels and mRNA expression of several adipokines in broiler breeder hens. *PLoS One*. 2018 Jan 24;13(1):e0191121.
- 7. **Mellouk N**, Rame C, Touzé JL, Briant E, Ma L, Guillaume D, Lomet D, Caraty A, Ntallaris T, Humblot P, **Dupont J**. Involvement of plasma adipokines in metabolic and reproductive parameters in Holstein dairy cows fed with diets with differing energy levels. *J Dairy Sci*. 2017 Oct;100(10):8518-8533.
- 8. Barbe A, **Mellouk N**, Ramé C, Grandhaye J, Anger K, Chahnamian M, Ganier P, Brionne A, Riva A, Froment P, **Dupont J**. A grape seed extract maternal dietary supplementation improves egg quality and reduces ovarian steroidogenesis without affecting fertility parameters in reproductive hens. *PLoS One*. 2020 May 14;15(5):e0233169.
- 9. Barbe A, **Mellouk N**, Ramé C, Grandhaye J, Staub C, Venturi E, Cirot M, Petit A, Anger K, Chahnamian M, Ganier P, Callut O, Cailleau-Audouin E, Metayer-Coustard S, Riva A, Froment P, **Dupont J**. A grape seed extract maternal dietary supplementation in reproductive hens reduces oxidative stress associated to modulation of plasma and tissue adipokines expression and improves viability of offsprings. *PLoS One*. 2020 Apr 13;15(4):e0231131. doi: 10.1371/journal.pone.0231131.
- 10. Bongrani A, **Mellouk N**, Rame C, Cornuau M, Guérif F, Froment P, **Dupont J**. Ovarian Expression of Adipokines in Polycystic Ovary Syndrome: A Role for Chemerin, Omentin, and Apelin in Follicular Growth Arrest and Ovulatory Dysfunction? *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 2;20(15):3778.
- 11. Rak A, **Mellouk N**, Froment P, **Dupont J**. Adiponectin and resistin: potential metabolic signals affecting hypothalamo-pituitary gonadal axis in females and males of different species. *Reproduction*. 2017 Jun;153(6):R215-R226. doi: 10.1530/REP-17-0002.
- 12. Barbe A, Ramé C, **Mellouk N**, Estienne A, Bongrani A, Brossaud A, Riva A, Guérif F, Froment P, **Dupont J**. Effects of Grape Seed Extract and Proanthocyanidin B2 on In Vitro Proliferation, Viability, Steroidogenesis, Oxidative Stress, and Cell Signaling in Human Granulosa Cells. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 28;20(17):4215.
- 13. Barbe A, Bongrani A, **Mellouk N**, Estienne A, Kurowska P, Grandhaye J, Elfassy Y, Levy R, Rak A, Froment P, **Dupont J**. Mechanisms of Adiponectin Action in Fertility: An Overview from Gametogenesis to Gestation in Humans and Animal Models in Normal and Pathological Conditions. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 27;20(7):1526. doi: 10.3390/ijms20071526. PMID: 30934676 Free PMC article. Review.

- 14. Roche J, Ramé C, Reverchon M, **Mellouk N**, Rak A, Froment P, **Dupont J**. Apelin (APLN) regulates progesterone secretion and oocyte maturation in bovine ovarian cells. *Reproduction*. 2017 May;153(5):589-603. doi: 10.1530/REP-16-0677.
- 15. Roche J, Ramé C, Reverchon M, **Mellouk N**, Cornuau M, Guerif F, Froment P, **Dupont J**. Apelin (APLN) and Apelin Receptor (APLNR) in Human Ovary: Expression, Signaling, and Regulation of Steroidogenesis in Primary Human Luteinized Granulosa Cells. *Biol Reprod*. 2016 Nov;95(5):104.
- 16. **Dupont J**, Pollet-Villard X, Reverchon M, **Mellouk N**, Levy R. Adipokines in human reproduction. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015 Oct;24(1):11-24. doi: 10.1515/hmbci-2015-0034.
- 17. Bongrani A, Elfassy Y, Brun JS, Ramé C, **Mellouk N**, Fellahi S, Bastard JP, Levy R, Vasseur C, Froment P, **Dupont J**. Expression of adipokines in seminal fluid of men of normal weight. *Asian J Androl*. 2019 Sep-Oct;21(5):528-530.
- 18. Piras C, Morittu VM, Spina AA, Soggiu A, Greco V, Ramé C, Briant E, **Mellouk N**, Tilocca B, Bonizzi L, Roncada P, **Dupont J**. Unraveling the Adipose Tissue Proteome of Transition Cows through Severe Negative Energy Balance. *Animals (Basel)*. 2019 Nov 21;9(12):1013.

Brevets : 0

Devenir du doctorant après la thèse : [Recruté CRCN à l'INRAE](#)

Nom du doctorant : [Alix BARBE](#)

Encadrant responsable de la thèse : [Joëlle DUPONT](#)

Date de début - date de soutenance : [01/10/2017-13/10/2020](#)

Financement de la thèse : [Région Centre Val de Loire](#)

Publications du doctorant : : [12 articles : 5 articles 1^{er} auteur, 1 en 2^{ème} auteur et 6 en position collaboratrice dont 2 soumis. \(Thèse label européen, Prix Poster Biotechnocentre\)](#)

- 1. **Barbe A**, Kurowska P, Mlyczyńska E, Ramé C, Staub C, Venturi E, Billon Y, Rak A, **Dupont J**. Adipokines expression profiles in both plasma and peri renal adipose tissue in Large White and Meishan sows: A possible involvement in the fattening and the onset of puberty. *Gen Comp Endocrinol*. 2020 Aug 19;299:113584.
- 2. **Barbe A**, Mellouk N, Ramé C, Grandhaye J, Anger K, Chahnamian M, Ganier P, Brionne A, Riva A, Froment P, **Dupont J**. A grape seed extract maternal dietary supplementation improves egg quality and reduces ovarian steroidogenesis without affecting fertility parameters in reproductive hens. *PLoS One*. 2020 May 14;15(5):e0233169.
- 3. **Barbe A**, Mellouk N, Ramé C, Grandhaye J, Staub C, Venturi E, Cirot M, Petit A, Anger K, Chahnamian M, Ganier P, Callut O, Cailleau-Audouin E, Metayer-Coustard S, Riva A, Froment P, **Dupont J**. A grape seed extract maternal dietary supplementation in reproductive hens reduces oxidative stress associated to modulation of plasma and tissue adipokines expression and improves viability of offsprings. *PLoS One*. 2020 Apr 13;15(4):e0231131.
- 4. **Barbe A**, Ramé C, Mellouk N, Estienne A, Bongrani A, Brossaud A, Riva A, Guérif F, Froment P, **Dupont J**. Effects of Grape Seed Extract and Proanthocyanidin B2 on In Vitro Proliferation, Viability, Steroidogenesis, Oxidative Stress, and Cell Signaling in Human Granulosa Cells. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 28;20(17):4215.
- 5. **Barbe A**, Bongrani A, Mellouk N, Estienne A, Kurowska P, Grandhaye J, Elfassy Y, Levy R, Rak A, Froment P, **Dupont J**. Mechanisms of Adiponectin Action in Fertility: An Overview from Gametogenesis to Gestation in Humans and Animal Models in Normal and Pathological Conditions. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 27;20(7):1526.
- 6. Kurowska P, **Barbe A**, Różycka M, Chmielińska J, **Dupont J**, Rak A. Apelin in Reproductive Physiology and Pathology of Different Species: A Critical Review. *Int J Endocrinol*. 2018 Jun 6;2018:9170480. doi: 10.1155/2018/9170480. eCollection 2018. PMID: 29977292 Free PMC article. Review

- 7. Kurowska P, Mlyczyńska E, **Barbe A**, Staub C, Gregoraszczuk E, **Dupont J**, Rak A. Vaspin in the pig ovarian follicles: expression and regulation by different hormones. *Reproduction*. 2019 Aug;158(2):135-146.
- 8. Mellouk N, Ramé C, **Barbe A**, Grandhaye J, Froment P, **Dupont J**. Chicken Is a Useful Model to Investigate the Role of Adipokines in Metabolic and Reproductive Diseases. *Int J Endocrinol*. 2018 Jun 19;2018:4579734. doi: 10.1155/2018/4579734. eCollection 2018.
- 9. Grandhaye J, Douard V, Rodriguez-Mateos A, Xu Y, Cheok A, Riva A, Guabiraba R, Zemb O, Philippe C, Monnoye M, Staub C, Venturi E, **Barbe A**, Ramé C, **Dupont J**, Froment P. Microbiota Changes Due to Grape Seed Extract Diet Improved Intestinal Homeostasis and Decreased Fatness in Parental Broiler Hens. *Microorganisms*. 2020 Jul 28;8(8):1141.
- 10. Estienne A, Reverchon M, Partyka A, Bourdon G, Grandhaye J, **Barbe A**, Caldas-Silveira E, Rame C, Nizański W, Froment P, **Dupont J**. Chemerin Impairs In Vitro Testosterone Production, Sperm Motility, and Fertility in Chicken: Possible Involvement of Its Receptor CMKLR1. *Cells*. 2020 Jul 1;9(7):1599.
- 11. Estienne A, Rame C, Ganier P, Chahnamian M, **Barbe A**, Grandhaye J, Dubois JP, Batailler M, Migaud M, Lecompte F, Adriaensen H, Froment P, **Dupont J**. Chicken chemerin impairs food intake and body weight in broiler breeder chicken : focus on hypothalamic neuropeptides gene expression and AMPK signaling pathway. *Soumis*.
- 12. Kurowska P, Mlyczynska E, Estienne A, **Barbe A**, Gajda B, **Dupont J**, Rak A. Expression and impact of Vaspin on in vitro oocyte maturation via MAP3/1 and PRKAA1 kinases pathways. *Soumis*.

Brevets : 0

Devenir du doctorant après la thèse : [Recherche post-doc et/ou emploi](#)

8. Thèses en cours (par le directeur de thèse et l'éventuel co-directeur) :

Nom du doctorant : **Alice Bongrani (médecin)**

Encadrant responsable de la thèse : **Joëlle DUPONT**

Date de début - date de soutenance : **01/02/2017-16/12/2020**

Financement de la thèse : **CDD projet Région**

Publications du doctorant : **11 articles : 5 articles 1^{er} ou co-1^{er} auteur, 1 en 2^{ème} auteur et 6 en position collaboratrice dont 2 soumis. (Prix sélection départementale pour: Ma thèse en 180 secondes, sélection régionale annulée cause COVID)**

- 1. **Bongrani A**, Mellouk N, Rame C, Cornuau M, Guérif F, Froment P, **Dupont J**. Ovarian Expression of Adipokines in Polycystic Ovary Syndrome: A Role for Chemerin, Omentin, and Apelin in Follicular Growth Arrest and Ovulatory Dysfunction? *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 2;20(15):3778.
- 2. **Bongrani A**, Elfassy Y, Brun JS, Ramé C, Mellouk N, Fellahi S, Bastard JP, Levy R, Vasseur C, Froment P, **Dupont J**. Expression of adipokines in seminal fluid of men of normal weight. *Asian J Androl*. 2019 Sep-Oct;21(5):528-530.
- 3.-Bongrani A**, Mellouk N, Ramé C, Cornuau M, Guerif F, Froment P, **Dupont J**. Vaspin, a novel adipokine involved in woman granulosa cells physiology and PCOS ? *Journal of Endocrinology, en révision*.
- 4. Estienne A*, **Bongrani A***, Froment P, **Dupont J**. Apelin and chemerin receptors are G protein-coupled receptors involved in metabolic as well as reproductive functions: Potential therapeutic implications? *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research* Volume 16, February 2021, Pages 86-95. Co-premier.
- 5. Estienne A*, **Bongrani A***, Reverchon M, Ramé C, Ducluzeau PH, Froment P, **Dupont J**. Involvement of Novel Adipokines, Chemerin, Visfatin, Resistin and Apelin in Reproductive Functions in Normal and Pathological Conditions in Humans and Animal Models. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 9;20(18):4431.

- 6. Estienne A, **Bongrani A**, Ramé C, Kurowska P, Blaszczyk K, Rak A, Ducluzeau PH, Froment P, **Dupont J**. Energy sensors and reproductive hypothalamo-pituitary ovarian axis (HPO) in female mammals : role of mTOR (mammalian target of rapamycin, AMPK (AMP-activated protein kinase) and SIRT1 (Sirtuin 1). *Molecular Cellular and Endocrinology. En révision*.
- 7. Barbe A, **Bongrani A**, Mellouk N, Estienne A, Kurowska P, Grandhaye J, Elfassy Y, Levy R, Rak A, Froment P, **Dupont J**. Mechanisms of Adiponectin Action in Fertility: An Overview from Gametogenesis to Gestation in Humans and Animal Models in Normal and Pathological Conditions. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 27;20(7):1526.
- 8. Jouan Y, Blasco H, **Bongrani A**, Couet C, **Dupont J**, Maillot F. Preoperative Chemerin Level Is Predictive of Inflammatory Status 1 Year After Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2020 Oct;30(10):3852-3861.
- 9. Elfassy Y, **Bongrani A**, Levy P, Foissac F, Fellahi S, Faure C, McAvoy C, Capeau J, **Dupont J**, Fève B, Levy R, Bastard JP; Metasperme group. Relationships between metabolic status, seminal adipokines, and reproductive functions in men from infertile couples. *Eur J Endocrinol*. 2020 Jan;182(1):67-77.
- 10. Barbe A, Ramé C, Mellouk N, Estienne A, **Bongrani A**, Brossaud A, Riva A, Guérif F, Froment P, **Dupont J**. Effects of Grape Seed Extract and Proanthocyanidin B2 on In Vitro Proliferation, Viability, Steroidogenesis, Oxidative Stress, and Cell Signaling in Human Granulosa Cells. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 28;20(17):4215.
- 11. Faure M, Bertoldo MJ, Khoueiry R, **Bongrani A**, Brion F, Giulivi C, **Dupont J**, Froment P. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Nov 22;9:675. Metformin in Reproductive Biology. article. Review.

Brevets : xxx

[Dupliquer si nécessaire](#)

9. Cinq publications principales ou brevets du directeur de thèse (et de l'éventuel co-directeur/co-encadrant) au cours des 4 dernières années :

1. Estienne A, Reverchon M, Partyka A, Bourdon G, Grandhaye J, **Barbe A**, Caldas-Silveira E, Rame C, Nizański W, Froment P, **Dupont J**. Chemerin Impairs In Vitro Testosterone Production, Sperm Motility, and Fertility in Chicken: Possible Involvement of Its Receptor CMKLR1. *Cells*. 2020 Jul 1;9(7):1599.
2. **Bongrani A**, Mellouk N, Rame C, Cornuau M, Guérif F, Froment P, **Dupont J**. Ovarian Expression of Adipokines in Polycystic Ovary Syndrome: A Role for Chemerin, Omentin, and Apelin in Follicular Growth Arrest and Ovulatory Dysfunction? *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 2;20(15):3778. doi: 10.3390/ijms20153778. PMID: 31382403 Free PMC article.
3. **Mellouk N**, Ramé C, Delaveau J, Rat C, Marchand M, Mercierand F, Travel A, Brionne A, Chartrin P, Ma L, Froment P, **Dupont J**. Food restriction but not fish oil increases fertility in hens: role of RARRES2? *Reproduction*. 2018 Apr;155(4):321-331.
4. Rak A, **Mellouk N**, Froment P, **Dupont J**. Adiponectin and resistin: potential metabolic signals affecting hypothalamo-pituitary gonadal axis in females and males of different species. *Reproduction*. 2017 Jun;153(6):R215-R226. doi: 10.1530/REP-17-0002.
5. **Dupont J**, Scaramuzzi RJ. Insulin signalling and glucose transport in the ovary and ovarian function during the ovarian cycle. *Biochem J*. 2016 Jun 1;473(11):1483-501.

10. Principaux contrats de recherche obtenus par le directeur de thèse au cours des 4 dernières années :

- Contrat Projet région Centre « VEAUFAST », 50 K€, (partenaire)
- Contrat Projet région Centre « PREVADI », 200 K€, (responsable)
- Contrat Agence de Biomedecine (2016-2020, 40 K€, responsable)
- Contrat Projet région Centre «PERFIDE», 40 K€, partenaire)

- Contrat Projet région Centre «INDICA», 210 K€, partenaire)
- Contrat Privé Ablacare (2017-2018), 41 K€ (responsable)
- Contrat Projets CIFOG (2018-2021, 35 K€, responsable)
- Contrat Projet région Centre « HAPOFERTI » (2019-2022), 205 K€
- Contrat ECOPHYTO II « PESTIFERTI », 390 K€ (2021-2024, responsable)

11. Autres thèses en cours au sein de l'équipe (limité à l'équipe d'appartenance du demandeur si unité pluri-équipes):

Nombre d'HDR dans l'équipe	3			
Détail des étudiants en thèse dans l'équipe (Nom des encadrants et calendrier de ces thèses)	Nom étudiant	Dates : début et fin de thèse	Nom du directeur de thèse (en gras) et éventuel co-encadrant (entre parenthèses)	Financement de la thèse
	Bourdon Guillaume	01/10/2019-30/09/2022	Pierre-Henri Ducluzeau (Pascal froment)	Région
	Bongrani Alice (soutenance fin 2020)	01/02/2018-16/12/2020	Joëlle DUPONT	CDD contrat

12. Remarques éventuelles à signaler :

xxx