

Stage proposé par

Nom et adresse du Laboratoire ou de l'Unité :
Sorbonne Université, UMR CNRS 8246, INSERM 1130
Equipe « Neuroplasticité des Comportements de Reproduction »
Téléphone : 0144279138
Mail : sakina.mhaouty-kodja@upmc.fr
Site internet : <https://www.ibps.upmc.fr/fr/Recherche/umr-8246>
Directeur du Laboratoire ou de l'Unité :
Hervé Chneiweiss

Intitulé de l'équipe d'accueil :

Neuroplasticité des Comportements de Reproduction

Prénom et NOM du Responsable de l'équipe : Sakina Mhaouty-Kodja

Résumé du thème de recherche de l'équipe (une dizaine de lignes maximum)

L'équipe s'intéresse d'une part aux mécanismes d'action des hormones stéroïdes sexuelles dans la régulation des fonctions neuroendocrines et comportements liés à la reproduction. D'autre part, elle étudie les effets de l'exposition à des perturbateurs endocriniens environnementaux sur ces voies de signalisation et les conséquences neuroendocrines et comportementales qui en découlent. Dans ce contexte, l'équipe a récemment montré que l'exposition à de faibles doses de phtalates, plastifiants ubiquitaires, interfère avec l'expression du comportement sexuel chez les souris mâles (Dombret et al., 2017) et femelles (Adam et al., soumis). Chez les deux sexes, l'altération comportementale est associée à une down-régulation de l'expression des récepteurs des hormones stéroïdes sexuelles dans les régions cérébrales jouant un rôle crucial dans ces comportements. De plus, chez les femelles, des effets très significatifs sur le cycle oestral suggèrent une altération de l'axe gonadotrope.

Titre du projet de stage :

Effets neuraux de l'exposition de femelles adultes à de faibles doses de phtalates

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

Sakina Mhaouty-Kodja, 0144279138, sakina.mhaouty-kodja@upmc.fr

Projet de stage : (une vingtaine de lignes maximum)

L'objectif du stage est de continuer le travail initié chez la femelle en évaluant les effets de l'exposition de souris femelles adultes à des doses environnementales de phtalates sur l'axe gonadotrope, le comportement maternel et la fertilité. Des études préliminaires réalisées cette année laissent penser qu'il y aurait un effet sur le comportement maternel, néanmoins ces résultats avec les tests de fertilité restent à compléter et à réaliser sur des femelles primipares et multipares, et les analyses de l'axe gonadotrope à entreprendre. Les expériences seront réalisées chez des souris femelles adultes C57Bl/6J de huit semaines qui seront exposées par voie orale à une alimentation non contaminée (groupe contrôle), ou contaminée par les phtalates afin de mimer la principale source d'exposition. Pour l'axe gonadotrope, les niveaux circulants d'œstradiol, de progestérone, de LH (hormone lutéinisante hypophysaire), les niveaux d'expression hypothalamique de kisspeptine et GnRH seront mesurés. Les tests de fertilité seront combinés aux analyses du comportement maternel qui incluront l'observation de plusieurs composantes de ce comportement du 2ème au 21ème jour de lactation. En cas d'effet comportemental, des analyses des régions hypothalamiques impliquées dans l'expression de ce comportement seront examinées pour l'expression des récepteurs des oestrogènes et de l'ocytocine.

Les résultats obtenus dans le cadre de cette étude nous permettraient de mieux appréhender les effets neuraux et mode d'action de l'exposition à des doses environnementales de phtalates sur un modèle expérimental in vivo important dans l'évaluation du risque.

Techniques mises en œuvre par le stagiaire :

Tests de comportement maternel ; coupes de cerveau et immunohistochimie ; dosages hormonaux ; qRT-PCR.

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

- Dombret C, Naulé L, Trouillet A-C, Parmentier C, Hardin-Pouzet H, Mhaouty-Kodja S. Effects of neural estrogen receptor beta deletion on social and mood-related behaviors and underlying mechanisms in male mice. *Sci Rep*.2020, 10(1):6242.
- Capela D, Poissenot K, Dombret C, Keller M, Franceschini I, Mhaouty-Kodja S. Effects of combined exposure of adult male mice to di-(2-ethylhexyl)phthalate and nonylphenol on behavioral and neuroendocrine responses. *Chemosphere* 2019, 221:573-582.
- Mhaouty-Kodja S, Naulé L, Capela D. Sexual behavior: From hormonal regulation to endocrine disruption. Invited review, *Neuroendocrinology* 2018;107(4):400-416.
- Capela D, Dombret C, Poissenot K, Poignant M, Malbert-Colas A, Franceschini I, Keller M, Mhaouty-Kodja S. Adult male mice exposure to nonylphenol alters courtship vocalizations and mating. *Sci Rep* 2018; 8(1): 2988.
- Mhaouty-Kodja S. Role of the androgen receptor in the central nervous system. *Mol Cell Endocrinol* 2018; 465:103-112.
- Dombret C, Capela D, Poissenot K, Parmentier C, Bergsten E, Pionneau C, Chardonnet S, Grange-Messent V, Keller K, Franceschini I, Mhaouty-Kodja S. Neural mechanisms underlying disruption of courtship behavior by adult exposure to DEHP in male mice. *Environ Health Perspect.* 2017, 125:097001.
- Picot M, Billard JM, Dombret C, Albac C, Karamah N, Dumas S, Hardin-Pouzet H, Mhaouty-Kodja S. Neural androgen receptor deletion impairs the temporal processing of objects and hippocampal CA1-dependent mechanisms. *PLoS One* 2016, 5; 11(2):e0148328.
- Naulé L, Robert V, Parmentier C, Martini M, Keller M, Cohen-Solal M, Hardin-Pouzet H, Grange-Messent V, Franceschini I, Mhaouty-Kodja S. Delayed pubertal onset and prepubertal Kiss1 expression in female mice lacking central oestrogen receptor beta. *Hum Mol Genet.* 2015; 24(25):7326-38.
- Naulé L, Picot M, Martini MA, Marie-Luce C, Parmentier C, Hardin-Pouzet H, Keller M, Franceschini I, Mhaouty-Kodja S. Neuroendocrine and behavioral effects of maternal exposure to oral bisphenol A in female mice. *J. Endocrinol* 2014, 220(3):375-88.
- Picot M, Naulé L, Marie-Luce C, Martini MA, Raskin R, Grange-Messent V, Franceschini I, Keller M, Mhaouty-Kodja S. Vulnerability of the neural circuitry underlying sexual behavior to chronic oral exposure to bisphenol A in male mice. *Endocrinology* 2014, 155:502-512.

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

Etudiants en thèse :

- Nolwenn Adam : responsable Mhaouty-Kodja, début octobre 2018, ED Cerveau Cognition Comportement (ED-3C)
- Suzanne Ducroq : responsable Mhaouty-Kodja, début janvier 2019, ED Cerveau Cognition Comportement
- Delnia Ahmadpour : responsable Grange-Messent, début septembre 2018, ED Cerveau Cognition Comportement

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.

- Master 2 : Akoum S (2019-2020, Mhaouty-Kodja), Achour Y (2019-2020, Hardin-Pouzet), Brusamonti L (2018-2019, Erasmus Italie, Mhaouty-Kodja), Adam N (2017-2018, Mhaouty-Kodja), Charron I (2018-2019, Hardin-Pouzet), Bonnet P (2015-2016, Hardin-Pouzet), Bergtsen E (2014-2015,

Mhaouty-Kodja), Chwedorowicz A (2014-2015, Erasmus Pologne, Mhaouty-Kodja), Jean A (2013-2014, Hardin-Pouzet), , Capela D (2013-2014, Mhaouty-Kodja)

- Thèse soutenues :

- Karameh N (2015-2018, Mhaouty-Kodja, ED3C), Jean A (2014-2017, Hardin-Pouzet, ED3C), Capela D (2014-2017 Mhaouty-Kodja, ED3C), Naulé L (2011-2014 Mhaouty-Kodja, ED3C), Atallah A (2013-2016, Grange-Messent, ED3C)

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 ?

Ouvert à tous les profils

Ce sujet peut-il donner lieu à une thèse ?

Oui