

**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 : [Sébastien Elis](#)

Co-directeur de thèse (éventuellement) : xxx

Unité, Equipe (*si unité multi-équipes*): [UMR PRC 7247 - INRA Centre Val de Loire, ER6 Bingo](#)

Filière de rattachement : [filière D](#)

Email du directeur de thèse : sebastien.elis@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) : [Aurélien Binet](#), aurelien.binet@univ-tours.fr

2. Titre de la thèse : Effets des bisphénols sur la stéroïdogénèse des cellules de granulosa humaines

3. Mots-clés : perturbateurs endocriniens, oestradiol, progesterone, cellules folliculaires

4. Résumé :

Le bisphénol A (BPA), composé chimique largement utilisé dans l'industrie du plastique et des emballages agro-alimentaires, est un perturbateur endocrinien. Ses effets, notamment oestrogéniques, délétères sur la fonction reproductive ont conduit à son interdiction puis son remplacement par des analogues structuraux tel que les bisphénol S (BPS), F (BPF) et AF (BPAF). Ces analogues présentent des propriétés physico-chimiques leur permettant de remplacer le BPA dans les plastiques polycarbonates, les résines époxy ou les papiers thermiques. Il est donc légitime de se demander s'ils ne partagent pas également, vu la grande proximité structurale de ces molécules, les effets de perturbations endocrines. Des résultats récents, notamment de l'équipe, montrent que le BPS partage les mêmes effets que le BPA sur la stéroïdogénèse des cellules de granulosa ovine, même si les mécanismes d'action des 2 molécules ne semblent pas totalement similaires. Les objectifs du stage seront donc d'étudier les effets *in vitro* aigus de faibles doses de différents bisphénols (BPS, BPA, BPF, BPAP, BPAF, BPB et BPE) sur les fonctions des cellules de granulosa collectées chez des patientes incluses dans des protocoles de Fécondation *in vitro*, au CHRU de Tours, ainsi que sur des cellules de granulosa de brebis. En effet, la brebis est un modèle pertinent d'un point de vue reproduction et toxicologie et le matériel biologique n'est pas aussi limité que dans l'espèce humaine, permettant ainsi d'évaluer un nombre plus important de conditions. Les mécanismes d'actions impliqués seront également étudiés. Dans un 2^e temps, l'effet d'un cocktail mélangeant ces bisphénols sera testé, les différences de mécanismes d'action entre molécules pouvant entraîner, par exemple, de l'additivité d'effet et également de la synergie. L'étude des dérégulations de la stéroïdogénèse des cellules de granulosa de mammifères face à ces toxiques environnementaux permettra de mieux comprendre les régulations fines mises en jeu et impactant potentiellement la fertilité, y compris celle des animaux de rente.

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

Thématique : Perturbateurs endocriniens

Domaine : Biologie de la Reproduction

Contexte :

Le BPA présente des effets délétères sur la fonction reproductive (hypothalamus et gonades) des mâles et des femelles [pour revue [1-3]]. En effet, chez les mâles, le BPA diminue la spermatogénèse. Chez les femelles, le BPA affecte l'expression de la GnRH (gonadotropin-releasing hormone), de l'ER (estrogen receptor) hypothalamique et de la LH (luteinizing hormone). En ce qui concerne la folliculogénèse dans l'ovaire, le BPA affecte la formation des follicules primordiaux ainsi que la croissance folliculaire chez la souris. Il inhibe la sécrétion d'estradiol dans les cellules de granulosa en culture et augmente la sécrétion de progestérone. Le BPA a également un effet délétère sur la maturation de l'ovocyte, la mise en place de la gestation et le développement des ovaires fœtaux. Par ailleurs, une dose de référence a été définie pour le BPA, basée sur l'absence d'effets délétères observés, de 50 µg/kg. Cette dose correspond à la dose journalière tolérable (DJT) et est censée ne pas être dangereuse pour la santé. Cependant, des études se basant sur des doses inférieures à ce seuil rapportent des effets délétères [24, 25], et il est donc important de vérifier les effets de cette dose de référence, sur le fonctionnement des cellules ovariennes. Le BPA a également été décrit comme un facteur de risque de désordres métaboliques tels que le diabète [26] et l'obésité [1].

Pour toutes ces raisons, l'usage du BPA a été interdit en France dans les biberons et l'industrie agro-alimentaire. De nouveaux analogues du BPA ont émergé, comme le bisphénol S (BPS), F (BPF), AF (BPAF), présentant des propriétés physico-chimiques leur permettant de remplacer le BPA. Il est donc important d'étudier les effets de ces analogues structuraux chez l'humain, notamment avant que leur exposition environnementale augmente.

Les humains sont exposés au BPS par les mêmes voies que celles décrites pour le BPA, notamment via l'alimentation [5-9], l'inhalation de poussières intérieures [10], et par voie transcutanée [11-13]. Chez l'humain le BPS est métabolisé dans le foie en BPS glucuronide et éliminé dans les urines [14, 15]. Des études suggèrent que notre exposition au BPS est en phase d'augmentation notamment en raison de l'interdiction du BPA dans certains pays [16]. L'estimation de l'exposition du BPS est de 9,55 ng/kg/jour [16], ce qui résulte en la détection de BPS dans 81% de 315 échantillons d'urine provenant de plusieurs pays [11], [17].

Actuellement, les données obtenues chez les rongeurs et les poissons suggèrent que les 2 molécules (BPA et BPS) ont des effets similaires sur l'organisme. En effet, le BPS altère la spermatogénèse chez le rongeur [18] et le poisson, ainsi que la production d'œufs [19]. Il inhibe les sécrétions d'hormones dans des lignées de cellules adrénocorticales [20]. Des études chez le poisson montrent que les effets du BPS passent notamment par des effets sur le récepteur aux estrogènes, sur le récepteur de l'hormone thyroïdienne et également sur l'enzyme aromatisation, donc des actions comparables à celles décrites pour le BPA [21]. Le BPS induit une apoptose des lignées germinales et augmente la mortalité embryonnaire, à la fois par des mécanismes similaires au BPA, mais également avec des mécanismes propres [22]. Une publication récente, répertoriant une trentaine d'études portant sur le BPS, confirme que les effets du BPS sont similaires et d'intensité comparable à ceux du BPA [23]. Nous avons pu confirmer cela sur la stéroïdogénèse des cellules de granulosa ovine [27], les mécanismes d'action impliqués ne semblant cependant pas totalement identiques. Ces données sont majoritairement issues d'études portant sur les rongeurs ou les poissons. Il existe des données dans des mammifères de rente (bovin, ovine, porcine) mais montrant des différences d'effet, potentiellement liées à l'espèce considérée. Il semble donc important de confirmer et de préciser les effets observés sur la population humaine, d'autant plus que les rongeurs présentent des propriétés de résistance aux toxiques et aux bisphénols qui en font un mauvais modèle d'étude pour l'humain (100 fois moins sensible) [4].

Par ailleurs, le métabolisme lipidique joue un rôle important dans le fonctionnement ovarien. Le métabolisme énergétique global de l'individu (acides gras plasmatiques, glycémie), de même que le métabolisme lipidique intracellulaire des cellules ovariennes peuvent altérer ou moduler leur fonctionnement (stéroïdogénèse et prolifération cellulaire). De plus, il y a à l'heure actuelle, un nombre croissant de patientes en surpoids ayant des difficultés à procréer. Les variations du métabolisme métabolique pouvant conduire à une altération de la viabilité des cellules folliculaires ovariennes, nous souhaitons étudier la sensibilité des cellules ovariennes aux effets des bisphénols en fonction du statut métabolique de l'individu. Les bisphénols sont également capables de moduler le métabolisme lipidique

intracellulaire et nous avons précédemment montré que de telles variations sont capables de moduler la fonction des cellules.

Objectifs :

La thèse proposée consistera à étudier les effets et mécanismes d'action des bisphénols (BPS, BPF, BPAF) sur les cellules ovariennes humaines. Cette étude portera sur les effets *in vitro* aigus (effet dose) des bisphénols sur les fonctions des cellules de granulosa de femmes et de brebis. Le statut métabolique pouvant affecter la sensibilité des cellules ovariennes, les résultats obtenus seront analysés en fonction du statut métabolique des patientes.

- 1) Les analogues structuraux du BPA présentent des effets similaires au BPA et donc perturberaient notamment la stéroïdogenèse des cellules de granulosa. *In vitro*, la stéroïdogenèse, ainsi que la fonction de prolifération cellulaire des cellules de granulosa seront étudiées suite à la supplémentation du milieu de culture par des bisphénols chez la femme et la brebis. Les modifications d'expression des gènes impliqués dans la stéroïdogenèse ainsi que les mécanismes d'action mis en jeu seront étudiés.
- 2) De plus, le statut métabolique modifie la sensibilité des cellules ovariennes, et il est possible que les cellules ovariennes provenant d'individus au métabolisme exacerbé soient plus sensibles aux effets des bisphénols que les cellules provenant d'individus « moyens ». C'est la raison pour laquelle, les effets des bisphénols sur les cellules de granulosa seront analysés en prenant en compte les informations concernant le statut métabolique des patientes, notamment leur indice de masse corporelle.
- 3) Les niveaux d'exposition *in vivo* seront mesurés chez la femme et mis en relation avec les taux de réussite des procédures de FIV de PMA ou les critères de qualité des embryons.

Méthodes :

Méthodes :

Culture de cellules : Culture primaire pour les cellules de femmes. Si un problème d'approvisionnement des cellules humaines se pose, l'utilisation de la lignée COV-434 (cellules de granulosa humaine) sera envisagée. Culture primaire de cellules de granulosa de brebis. En effet, la brebis est un modèle pertinent d'un point de vue reproduction et toxicologie et le matériel biologique n'est pas aussi limité que dans l'espèce humaine, permettant ainsi d'évaluer un nombre plus important de conditions.

Mesure de prolifération cellulaire, dosage ELISA dans les milieux de culture, western blot, qPCR ...

Gestion des échantillons humains récupérés : cellules et fluides biologiques

Matériel biologique nécessaire : cellules de granulosa et données cliniques humaines récupérées au CHU de Tours, cellules de granulosa de brebis récupérées en abattoirs ...

Financement des travaux : le projet de thèse fait partie d'un projet de recherche plus large (projet MAMBO, financé par l'ANR (2019-2023) et coordonné par S. Elis). Les travaux de thèse seront donc financés dans le cadre de ce financement.

Une demande de financement est effectuée auprès de la Région Centre Val de Loire à APR IR 2021, ce qui permettra d'approfondir les investigations prévues dans le projet, notamment en permettant la réalisation d'approche haut-débit.

Résultats attendus :

- données valorisables sur les effets des bisphénols sur les cellules de granulosa de brebis et humaines
- données valorisables sur la sensibilité des cellules humaines aux effets du BPS par rapport au statut métabolique de la patiente
- données étudiant la relation entre niveaux d'exposition *in vivo* et qualité des embryons produits en FIV.

Références bibliographiques :

1. Giulivo, M. et al. A review. Environmental Research, 2016. 151: p. 251-264.
2. Uzumcu, M. et al. Reproductive Toxicology, 2007. 23(3): p. 337-352.

3. Machtinger, R. et al. *Reproductive BioMedicine Online*, 2014. 29(4): p. 404-410.
4. Eladak, S. et al. *Fertility and Sterility*, 2015. 103(1): p. 11-21.
5. Gallart-Ayala, H. et al. *Analytica Chimica Acta*, 2011. 683(2): p. 227-233.
6. Liao, C. et al. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2013. 61(19): p. 4655-4662.
7. Liao, C. et al. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 2014. 31(2): p. 319-329.
8. Andra, S.S. et al. *Environment International*, 2015. 85: p. 352-379.
9. Regueiro, J. et al. *Journal of Chromatography A*, 2015. 1414: p. 110-121.
10. Liao, C. et al. *Environmental Science & Technology*, 2012. 46(16): p. 9138-9145.
11. Liao, C. et al. *Environmental Science & Technology*, 2012. 46(12): p. 6860-6866.
12. Liao, C. et al. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 2014. 67(1): p. 50-59.
13. Thayer, K.A. et al. *Environmental Health Perspectives*, 2016. 124(4): p. 437-444.
14. Le Fol, V. et al. *Environmental Science & Technology*, 2015. 49(6): p. 3860-3868.
15. Skledar, D.G. et al. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2016. 47: p. 182-199.
16. Ye, X. et al. *Environmental Science & Technology*, 2015. 49(19): p. 11834-11839.
17. Chen, D. et al. *Environmental Science & Technology*, 2016. 50(11): p. 5438-5453.
18. Ullah, H. et al. *Chemosphere*, 2016. 152: p. 383-91.
19. Naderi, M. et al. *Aquatic Toxicology*, 2014. 148: p. 195-203.
20. Feng, Y. et al. *Chemosphere*, 2016. 147: p. 9-19.
21. Qiu, W. et al. *Endocrinology*, 2016. 157(2): p. 636-47.
22. Chen, Y. et al. *PLoS Genetics*, 2016. 12(7): p. e1006223.
23. Rochester, J.R. et al. *Environmental Health Perspectives*, 2015. 123(7): p. 643-650.
24. Hong, J. et al. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2016. 427: p. 101-111.
25. Wang, Z. et al. *Advanced Science*, 2017. 4(2): p. 1600248.
26. Firmin, S. et al. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 2016. 7(5): p. 505-512.
27. Teteau, O. et al. *Reproduction*, 2020. 159(5): 571-583

6. Title, key words and abstract in english :

Title : Effects of bisphenols on the steroidogenesis of human granulosa cells

Keywords : endocrine disruptors, estradiol, progesterone, follicular cells, metabolism

Abstract :

Bisphenol A (BPA), a chemical compound widely used in the plastics and food packaging industry, is an endocrine disruptor. Its deleterious effects, particularly the estrogenic ones, on reproductive function have led to its prohibition and its replacement by structural analogues such as bisphenol S (BPS), F (BPF) and AF (BPAF). These analogues have physico-chemical properties allowing them to replace BPA in polycarbonate plastics, epoxy resins or thermal papers. It is therefore legitimate to wonder whether they do not also share, given the close structural proximity of these molecules, the effects of endocrine disruption. Recent results, notably from the team, showed that BPS shares the same effects as BPA on the steroidogenesis of ovine granulosa cells, even if the mechanisms of action of the two molecules do not seem to be totally similar. The objectives of the thesis will therefore be to study the acute in vitro effects of low doses of different bisphenols (BPS, BPA, BPF, BPAP, BPAF, BPB and BPE) on the functions of granulosa cells collected from patients included in in vitro fertilization protocols, at the Tours CHRU, as well as on sheep granulosa cells. Indeed, the ewe is a relevant model from a reproductive and toxicological point of view and the biological material is not as limited as in the human species, thus allowing the evaluation of a larger number of conditions. The mechanisms of action involved will also be studied. In a second step, the effect of a cocktail mixing these biphenols will be tested, as differences in the mechanisms of action between molecules may lead, for example, to additivity of effect and also to synergy. The study of the deregulation of mammalian granulosa cell steroidogenesis in the face of these environmental toxins will provide a better understanding of the fine regulations involved.

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

1)

Nom du doctorant : [Mouhamad Oseikria](#)

Encadrant responsable de la thèse : [Sébastien Elis / Svetlana Uzbekova](#)

Date de début - date de soutenance : [11/2014 – 05/2017](#)

Financement de la thèse : [gouvernement Syrien](#)

Publications du doctorant : [3 publications en co-1^{er} auteur](#)

Effects of a n-3 polyunsaturated fatty acid-enriched diet on embryo production in dairy cows.

Freret S, Oseikria M, Bourhis DL, Desmarchais A, Briant E, Desnoes O, Dupont M, Le Berre L, Ghazouani O, Bertevello PS, Teixeira-Gomes AP, Labas V, Uzbekova S, Salvetti P, Maillard V, Elis S. *Reproduction*. 2019 Jul;158(1):71-83. doi: 10.1530/REP-18-0644. PMID: 31013477

Docosahexaenoic acid mechanisms of action on the bovine oocyte-cumulus complex.

Elis S, Oseikria M, Vitorino Carvalho A, Bertevello PS, Corbin E, Teixeira-Gomes AP, Lecardonnell J, Archilla C, Duranthon V, Labas V, Uzbekova S. *J Ovarian Res*. 2017 Nov 9;10(1):74. doi: 10.1186/s13048-017-0370-z. PMID: 29122003 Free PMC article.

N-3 polyunsaturated fatty acid DHA during IVM affected oocyte developmental competence in cattle.

Oseikria M, Elis S, Maillard V, Corbin E, Uzbekova S. *Theriogenology*. 2016 Jun;85(9):1625-1634.e2. doi: 10.1016/j.theriogenology.2016.01.019. Epub 2016 Jan 30. PMID: 26898414

Brevets : [xxx](#)

Devenir du doctorant après la thèse : [en recherche d'emploi](#)

2)

Nom du doctorant : [Alice Desmarchais](#)

Encadrant responsable de la thèse : [Sébastien Elis](#)

Date de début - date de soutenance : [11/2018 – 11/2020](#)

Financement de la thèse : [salaire INRAE, pas de bourse](#)

Publications du doctorant : [1 publication acceptée en 1^{er} auteur, 1 publication en révision, 1 publication en préparation](#)

- acceptée

Bisphenol S Impaired In Vitro Ovine Early Developmental Oocyte Competence.

Desmarchais A, Tétéau O, Papillier P, Jaubert M, Druart X, Binet A, Maillard V, Elis S. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 12;21(4):1238. doi: 10.3390/ijms21041238. PMID: 32059612 Free PMC article.

Bisphenol S Impaired Human Granulosa Cell Steroidogenesis in Vitro.

Amar S, Binet A, Tétéau O, **Desmarchais A**, Papillier P, Lacroix MZ, Maillard V, Guérif F, Elis S. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 6;21(5):1821. doi: 10.3390/ijms21051821. PMID: 32155818 Free PMC article.

Bisphenol A and S impaired ovine granulosa cell steroidogenesis.

Tétéau O, Jaubert M, **Desmarchais A**, Papillier P, Binet A, Maillard V, Elis S. *Reproduction*. 2020 May;159(5):571-583. doi: 10.1530/REP-19-0575. PMID: 32092037

En révision : 1 article en co-1^{er} auteur

Bisphenol S is present in culture media used for ART and cell culture.

A. Togola, A. Desmarchais, O. Tétéau, C. Vignault, V. Maillard, C. Buron, S. Bristeau, F. Guérif, A. Binet, and S. Elis. *Human Reproduction*, en révision

En préparation : 1 article en co-1^{er} auteur

Chronic low BPS exposure through diet affects *in vitro* embryo production parameters according to metabolic status in the ewe

Alice Desmarchais, Ophélie Tétéau, Nathalie Kasal-Hoc, Juliette Cognié, Olivier Lasserre, Pascal Papillier, Marlène Lacroix, Claire Vignault, Peggy Jarrier, Virginie Maillard, Aurélien Binet, Maria-Teresa Pellicer Rubio, Sandrine Fréret and Sebastien Elis

Brevets : [xxx](#)

Devenir du doctorant après la thèse : [retour à son activité professionnelle : technicienne de recherche](#)

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

Nom du doctorant : [Ophélie Tétéau](#)

Encadrant responsable de la thèse : [Sébastien Elis](#)

Date de début - date de soutenance : [10/2019 – 10/2021](#)

Financement de la thèse : [bourse Université](#)

Publications du doctorant : [1 acceptée en co-1^{er} auteur, 1 en préparation en co-1^{er} auteur](#)

- acceptée

Bisphenol A and S impaired ovine granulosa cell steroidogenesis.

Tétéau O, Jaubert M, Desmarchais A, Papillier P, Binet A, Maillard V, Elis S. Reproduction. 2020 May;159(5):571-583. doi: 10.1530/REP-19-0575. PMID: 32092037

Bisphenol S Impaired In Vitro Ovine Early Developmental Oocyte Competence.

Desmarchais A, **Tétéau O**, Papillier P, Jaubert M, Druart X, Binet A, Maillard V, Elis S. Int J Mol Sci. 2020 Feb 12;21(4):1238. doi: 10.3390/ijms21041238. PMID: 32059612 Free PMC article.

Bisphenol S Impaired Human Granulosa Cell Steroidogenesis in Vitro.

Amar S, Binet A, **Tétéau O**, Desmarchais A, Papillier P, Lacroix MZ, Maillard V, Guérif F, Elis S. Int J Mol Sci. 2020 Mar 6;21(5):1821. doi: 10.3390/ijms21051821. PMID: 32155818 Free PMC article.

En préparation : 1 article en co-1^{er} auteur

Chronic low BPS exposure through diet affects *in vitro* embryo production parameters according to metabolic status in the ewe

Alice Desmarchais, Ophélie Tétéau, Nathalie Kasal-Hoc, Juliette Cognié, Olivier Lasserre, Pascal Papillier, Marlène Lacroix, Claire Vignault, Peggy Jarrier, Virginie Maillard, Aurélien Binet, Maria-Teresa Pellicer Rubio, Sandrine Fréret and Sebastien Elis

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 :

Amar S, Binet A, Tétéau O, Desmarchais A, Papillier P, Lacroix MZ, Maillard V, Guérif F, **Elis S**. Bisphenol S Impaired Human Granulosa Cell Steroidogenesis in Vitro. Int J Mol Sci. 2020 Mar 6;21(5):1821. doi: 10.3390/ijms21051821. PMID: 32155818 Free PMC article.

Téteau O, Jaubert M, Desmarchais A, Papillier P, Binet A, Maillard V, **Elis S.** Bisphenol A and S impaired ovine granulosa cell steroidogenesis. Reproduction. 2020 May;159(5):571-583. doi: 10.1530/REP-19-0575. PMID: 32092037

Desmarchais A, Téteau O, Papillier P, Jaubert M, Druart X, Binet A, Maillard V, **Elis S.** Bisphenol S Impaired In Vitro Ovine Early Developmental Oocyte Competence. Int J Mol Sci. 2020 Feb 12;21(4):1238. doi: 10.3390/ijms21041238.

Freret S, Oseikria M, Bourhis DL, Desmarchais A, Briant E, Desnoes O, Dupont M, Le Berre L, Ghazouani O, Bertevello PS, Teixeira-Gomes AP, Labas V, Uzbekova S, Salvetti P, Maillard V, **Elis S.** Effects of a n-3 polyunsaturated fatty acid-enriched diet on embryo production in dairy cows. Reproduction. 2019 Jul;158(1):71-83. doi: 10.1530/REP-18-0644.

Maillard V, Desmarchais A, Durcin M, Uzbekova S, **Elis S.** Docosahexaenoic acid (DHA) effects on proliferation and steroidogenesis of bovine granulosa cells. Reprod Biol Endocrinol. 2018 Apr 26;16(1):40. doi: 10.1186/s12958-018-0357-7.

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

Coordination scientifique :
Projet ANR MAMBO 2019-2023
Projet Région BEMOL 2018-2020
Projet Agence de la Biomédecine 2019-2021

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	8			
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
	Claire Vignault	11/2019 – 11/2022	Fabrice Guérif (Virginie Maillard)	Salaire CHU
	Floriane Pico	11/2020	Philippe Monget	Bourse université

12. Remarques éventuelles à signaler :

Au moment du démarrage de la thèse (10/2021), le directeur de thèse (Sébastien Elis) n'encadrera pas d'autre doctorant

