

BPActions : Effets du BPA et de ses substituts sur le testicule fœtal humain et spécificités liées à l'espèce

Bernard JÉGOU¹; Antoine ROLLAND¹; Frédéric CHALMEL¹; Séverine Mazaud-Guittot¹; Laurianne LESNÉ¹; Christèle DESDOITS-LETHIMONIER¹; Millissia BEN MAAMAR¹; Isabelle COIFFEC¹; Pierre GAUDRIAULT¹

1-IRSET Inserm U1085, RENNES

Contact : bernard.jegou@inserm.fr

Introduction

L'incidence croissante des troubles de la reproduction masculine génère une prise de conscience grandissante dans l'hémisphère Nord. En particulier, un certain nombre d'études ont entraîné un important débat quant à savoir s'il existe ou non des liens étiologiques entre la qualité du sperme, le cancer du testicule, la cryptorchidie et l'hypospadias. Ces quatre éléments ont été proposés pour être les symptômes d'une dysgénésie testiculaire sous-jacente commune au cours du développement testiculaire, nommée syndrome de dysgénésie testiculaire (SDT). L'interprétation de cette fluctuation géographique et temporelle des indicateurs de santé reproductive masculine a été attribuée en partie à la variation des facteurs environnementaux, notamment d'un sous-groupe de produits chimiques appelés perturbateurs endocriniens. Parmi ces derniers, les perturbateurs endocriniens à activité anti-androgénique suscitent des préoccupations croissantes, en particulier en raison de leurs effets sur le testicule fœtal et leurs conséquences sur la santé reproductive. Les inquiétudes générées par le bisphénol A (BPA) et le fait que certains états aient été conduits à mettre en place des restrictions réglementaires à son utilisation ont incité certains industriels à développer des substituts au BPA dont les propriétés éventuelles de perturbateurs endocriniens nécessitent néanmoins d'être explorées.

Objectifs

La question centrale ici est de savoir si le BPA et ses substituts sont susceptibles ou non d'exercer des effets de perturbation endocrinienne sur les testicules fœtaux de mammifères; y compris chez l'humain. Ce projet vise à étudier:

- les effets des substituts du BPA sur et le testicule foetal de rat et humain en culture en référence au BPA lui-même.
- l'origine des différences observées au niveau de la réponse *in vitro* du testicule fœtal au BPA et/ou à ses substituts chez les rongeurs et l'homme, ces différences pouvant expliquer les spécificités liées à l'espèce; toutefois, les conditions de culture doivent aussi être étudiées et comparées de façon à optimiser l'évaluation du risque.

Méthodologie à mettre en œuvre

En utilisant le BPA comme molécule de référence nous étudierons:

- les effets de ses substituts (BPB, BPE, BPF, BPS, BADGE) sur le testicule fœtal de rat et humain en culture organotypique, selon des modalités expérimentales totalement maîtrisées au laboratoire;
- les effets de différentes conditions de culture des testicules fœtaux dans le but d'élucider les différences importantes d'effets observées avec le BPA;
- les différences qui pourraient exister entre le testicule fœtal de rongeurs et d'homme en termes de biologie intrinsèque des cellules de Leydig productrices de testostérone. Ces différences pourraient aussi être à l'origine des discordances importantes observées lorsque les effets des perturbateurs endocriniens (notamment le BPA) sont testés sur la fonction testiculaire de ces différentes espèces. Ce dernier aspect de notre étude nous conduira à utiliser des technologies sophistiquées, notamment le RNAseq (transcriptome).

Retombées attendues

Ce projet totalement original permettra de cribler les activités délétères éventuelles des substituts du BPA dans le testicule fœtal des mammifères dont l'homme, ainsi que de savoir quelle part revient aux conditions de culture organotypiques et/ou à la biologie intrinsèque des cellules de Leydig de rongeurs et d'homme dans les différences observées lorsque les effets des perturbateurs endocriniens (notamment le BPA et ses substituts) sont étudiés sur le testicule fœtal. Ce dernier aspect de notre projet est essentiel pour progresser dans l'évaluation du risque des effets du BPA et de ses substituts chez l'homme, pour la validation des outils de criblage et pour le développement de nouveaux tests réglementaires.