

GONABIS : Effets du Bisphénol A et de ses substituts sur le développement des gonades

Gabriel LIVERA¹ ; Virginie ROUILLER-FABRE¹ ; Julien DAIROU² ; Alexandra BENACHI³ ; René HABERT¹ ; Marie-Justine GUERQUIN¹ ; Delphine MOISON¹ ; Sébastien MESSIAEN¹ ; Emmanuelle MARTINI¹ ; Linh CHI BUI² ; Jean MARIE-DUPRET² ; Fernando RODRIGUES-LIMA² ; Stéphanie POZZI-GAUDIN³.

1-Laboratoire de Développement des Gonades / INSERM UMR967, CEA, Université Paris 7, Fontenay-aux-Roses; 2- Réponses Moléculaires et Cellulaires aux Xénobiotiques / Université Paris 7, Paris 3- Service de gynécologie et d'obstétrique H A. Béclère / APHP, Clamart.

Contact : gabriel/livera@cea.fr

Introduction

Les gonades fœtales sont extrêmement sensibles à de très nombreux polluants et représentent ainsi un tissu 'sentinelle' de choix. De nombreux perturbateurs endocriniens (PE), dont le bisphénol A (BPA), peuvent altérer le développement gonadique. Celui-ci constitue une étape clef pour l'acquisition du potentiel reproducteur de l'individu et il est grandement suspecté que l'arrivée de multiples substances chimiques dans notre environnement moderne soit une cause de l'augmentation des pathologies touchant l'appareil reproducteur. Chez les rongeurs, une exposition pré et post-natale au BPA a été associée à une modification de la morphologie ovarienne (Markey 2003). Des effets irréversibles sur la fertilité des femelles ont été observés dans plusieurs espèces/souches de mammifères comme les souris, les rats Sprague-Dawley (Kato 2003; Moral 2008), Wistar (Durando 2007 ; Ramos 2003), Fisher 344 (Khurana 2000) et le mouton (Evans 2004). D'autre part, pendant la vie fœtale, le BPA perturbe l'appariement des chromosomes homologues et la recombinaison méiotique (Susiarjo 2007), deux événements nécessaires pour la future ségrégation des chromosomes. De tels effets semblent récurrents puisqu'ils ont été rapportés in vivo chez la souris, le macaque et le nématode *C. elegans* et in vitro dans l'ovaire fœtal humain (Hunt 2012 ; Brieño-Enríquez 2011). Ces effets pourraient être la cause d'aneuploïdies ovocytaires, une des causes majeures de fausses couches chez la femme.

Objectifs

L'objectif général du projet GONABIS est de fournir des informations expérimentales à très court terme sur l'innocuité ou la nocivité potentielle des substituts du BPA. Ces informations concerneront les gonades fœtales, des tissus sensibles à de nombreux PE et dont l'altération peut avoir des conséquences critiques à très long terme. Parmi les objectifs

associés à ce projet se trouve l'identification des voies de signalisation du BPA et de ses substituts. Un modèle in vivo de xénogreffe de gonades fœtales humaines offrira un point de comparaison au plus proche des conditions physiologiques. Le consortium proposé permet de garantir une étude complète et non biaisé et ainsi l'obtention de résultats fiables, utiles aux décideurs.

Méthodologie à mettre en œuvre

Le présent projet exploitera la sensibilité des cellules gonadiques murines et humaines, pour tester l'effet de divers substituts du BPA afin de mesurer leur toxicité potentielle. Leur(s) effets seront comparés à celui du BPA. De même, ils seront comparés à ceux d'agonistes et antagonistes de voies de signalisation afin d'élucider leur mécanisme d'action. Leurs effets seront analysés en culture organotypique, modèle reproduisant le développement ovarien. De plus, un modèle in vivo (xénogreffes) pertinent pour la physiologie des gonades humaines sera développé. Le consortium réuni comprend trois équipes qui cumulent l'ensemble des expertises nécessaires au projet: analyse du développement des gonades (G. Livera), mesure des taux de bisphénols (J. Dairou), expertise clinique (A. Benachi).

Retombées attendues

L'utilisation de modèles pertinents, la définition de la nocivité ou de l'innocuité de substituts et de leur mécanisme d'action, devra permettre une meilleure évaluation des risques. Les résultats escomptés devront permettre :

- i) de rapidement identifier les substituts se comportant comme le BPA et ceux dotés d'un effet néfaste sur l'ovaire,
- ii) de clarifier les mécanismes d'action du BPA et de ses substituts,
- iii) de développer un modèle au plus proche de la physiologie humaine et autorisant l'exposition chronique de manière fiable.

Malgré une littérature abondante, le(s) mécanisme(s) d'action du BPA au niveau gonadique reste inconnu(s). Quand aux substances de remplacement du BPA, la littérature concernant leurs effets sur la fonction de reproduction est quasi-inexistante. Notre projet apportera de ce fait de précieuses informations sur les effets et le(s) mécanisme(s) d'action du BPA et des ses substituts potentiels et permettra le développement de modèles originaux et pertinents (xénogreffe de gonades fœtale humaines) pour étudier l'effet des perturbateurs endocriniens.