

Les bisphénols : quels risques pour la fertilité féminine ?

Le laboratoire Physiologie de la Reproduction et des Comportements a utilisé plusieurs modèles d'étude, à la fois dans l'espèce humaine mais aussi dans l'espèce ovine, pour évaluer l'impact des bisphénols.

La santé de l'être humain est dépendante de son environnement et de ses perturbations. Quotidiennement, nous sommes exposés à des contaminants environnementaux dont certains ont des activités de perturbateurs endocriniens, via l'alimentation, l'air respiré, les cosmétiques, les vêtements... Ces substances chimiques, naturelles ou artificielles, seules ou en mélange, altèrent le fonctionnement du système endocrinien et de ses hormones en modifiant la production, le stockage, le transport ou l'élimination des hormones. Ils provoquent des effets néfastes dans l'organisme ou celui des descendants.

Cette exposition chronique aux perturbateurs endocriniens peut être à l'origine de maladies : cancers, pathologies respiratoires, maladies cardiovasculaires, diabète, troubles de la reproduction.

LE BISPHÉNOL A, LE PLUS CONNU DES BISPHÉNOLS

Les bisphénols sont des molécules de synthèse employées pour la fabrication de plastiques. Le bisphénol A (BPA) a été particulièrement utilisé dans les plastiques polycarbonates (dispositifs médicaux, compact-disc, bonbonne d'eau). On le retrouve aussi dans certaines résines époxy (présentes dans les circuits imprimés, certains matériaux dentaires, cannettes, boîtes de conserve). Il sert encore comme révélateur des papiers thermiques (tickets de caisse).

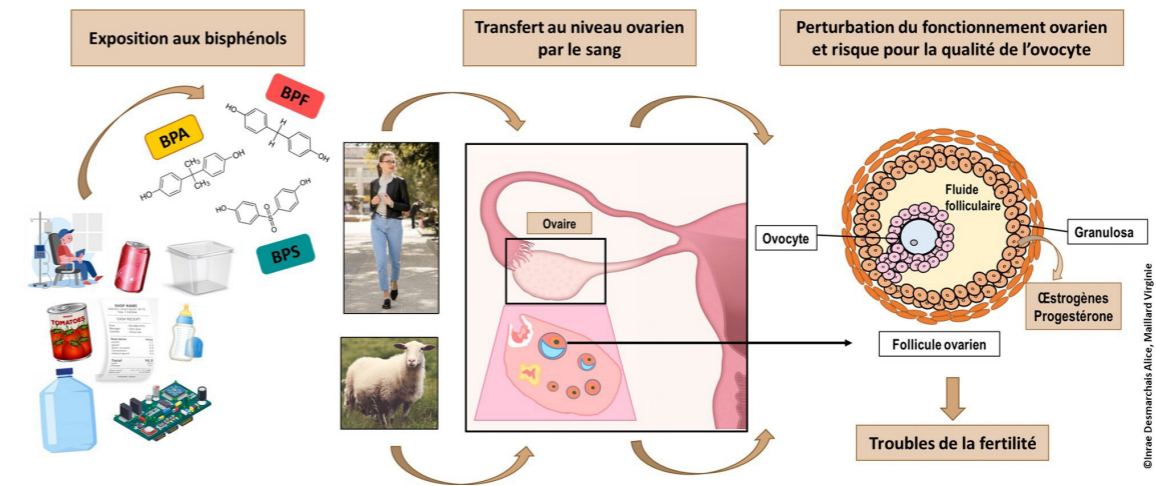
Cette molécule est métabolisée rapidement par l'organisme pour être éliminée dans les urines en moins de 24 h. Cependant, l'exposition chronique par voies orale, respiratoire, ou dermique rend sa présence fréquente dans le sang, les urines mais aussi dans le fluide folliculaire, ce liquide biologique du follicule ovarien dans lequel se trouve le gamète femelle appelé ovocyte. Dès les années 2000, le BPA est suspecté d'être reprotoxique, c'est-à-dire qu'il pourrait altérer la fertilité de l'homme ou de la femme, ou altérer le développement de l'enfant à naître. En France, le BPA est successivement interdit dans les dispositifs en contact avec les enfants de moins de 3 ans (2011), puis dans les emballages alimentaires (2015), et enfin dans les tickets de caisse (2016). Plusieurs études ont montré que le bisphénol A affecte la santé en provoquant

des troubles immunitaires, cardiovasculaires, des cancers, l'obésité et aussi des troubles de la fertilité. L'agence européenne des produits chimiques a alors classé le BPA comme substance reprotoxique avérée en 2014, puis comme perturbateur endocrinien en 2017. A partir de là, les industriels ont peu à peu remplacé le BPA par d'autres bisphénols aux structures chimiques très proches : les bisphénols S (BPS), F (BPF) ou AF (BPAF).

" l'ovocyte en contact avec ces bisphénols "

SOMMES-NOUS EXPOSÉS À D'AUTRES BISPHÉNOLS ?

L'exposition de l'être humain à ces différents bisphénols est avérée dans plusieurs pays. En France, l'étude ESTEBAN (Etude Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition) a montré que le BPA, mais aussi les BPS et BPF étaient présents dans les urines d'individus âgés de 6 à 74 ans entre 2014 et 2016. Le laboratoire Physiologie de la reproduction et des comportements (PRC, UMR 7247 CNRS / Université de Tours / INRAE), en partenariat avec le CHRU de Tours, a mis en évidence que, au sein du follicule ovarien, le fluide folliculaire de 23 % des femmes d'une cohorte de plus de 300 patientes ayant recours à la procréation médicalement assistée (PMA) présentait des traces de contamination par le BPA, BPS et BPF. Ainsi les cellules folliculaires ovariennes telles que les cellules de granulosa et l'ovocyte sont en contact avec ces bisphénols.



Exposition aux bisphénols et risques pour la fertilité femelle. L'exposition aux bisphénols se produit principalement par les voies alimentaire, cutanée et aérienne. Ces molécules atteignent le sang puis le fluide folliculaire chez la femme et peuvent perturber le fonctionnement de l'ovaire et induire un risque pour la qualité de l'ovocyte et la fertilité.

© Inrae Desmarchais Alice, Maillard Virginie

Chez la femme, la fertilité repose sur la capacité à produire un ovocyte apte à être fécondé et à générer un embryon viable. Ce fonctionnement est dépendant de la production d'hormones (stéroïdes), telles que l'œstradiol et la progestérone, par les cellules ovariennes. Le laboratoire PRC s'est interrogé sur les conséquences de l'exposition à un ou plusieurs analogues du BPA, d'une part sur l'ovocyte et d'autre part sur le fonctionnement des cellules de granulosa, sécrétant l'œstradiol et la progestérone, stéroïdes essentiels à la reproduction. Pour cela, le laboratoire a utilisé plusieurs modèles d'étude, à la fois dans l'espèce humaine mais aussi dans l'espèce ovine. En effet, la brebis présente une physiologie de l'ovaire similaire à celle de la femme et une bonne sensibilité aux toxiques (au contraire des rongeurs) permettant d'étudier les effets des bisphénols sur l'ovocyte mais également, sur l'animal entier.

En outre, d'autres bisphénols (BPF, BPAF, BPAP, BPE et BPB) ont des effets similaires sur les cellules de granulosa humaines. Lorsque ces cinq bisphénols sont utilisés en cocktail avec les BPS et BPA, la diminution de la sécrétion de progestérone par les cellules de granulosa est même amplifiée. Il existe donc bien un effet cumulé des bisphénols sur l'activité stéroïdienne des cellules de granulosa.

DES EFFETS DIFFÉRENTS SELON LA CORPULENCE

Afin de vérifier si l'effet du BPS varie en fonction du statut d'engraissement de l'individu, des brebis maigres ou grasses ont ingéré dans leur ration, quotidiennement pendant 3 mois, du BPS, à la dose de 50 µg/kg/jour (correspondant à la dose journalière tolérable définie en 2006 pour le BPA). Dans cette expérience, le BPS induit la baisse de la concentration de progestérone du liquide folliculaire au moment de l'ovulation des brebis, de manière équivalente chez les femelles maigres ou grasses. En revanche, le BPS influence de manière différente les concentrations en œstrogènes selon le statut corporel.

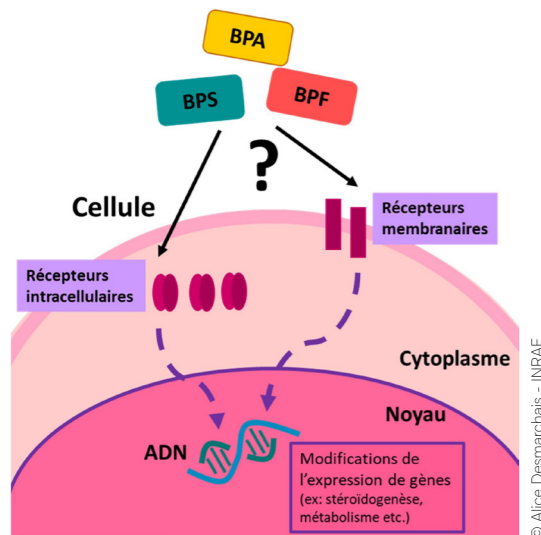
Finalement, les analogues du BPA, dont le BPS, ont un effet délétère sur le fonctionnement de l'ovaire et ne sont pas des alternatives satisfaisantes au BPA. Il est crucial de considérer les expositions multiples et de prendre en compte les effets cumulatifs et / ou synergiques, mais également le statut d'engraissement individuel pour mieux comprendre les effets des perturbateurs endocriniens et leur impact sur la fertilité. Des recherches sont actuellement en cours pour améliorer la compréhension des mécanismes d'action des bisphénols et contribuer ainsi à fournir des éléments de réflexion essentiels aux prises de décisions réglementaires vis-à-vis de ces contaminants.

L'OVOCYTE UNE CIBLE DU BPS

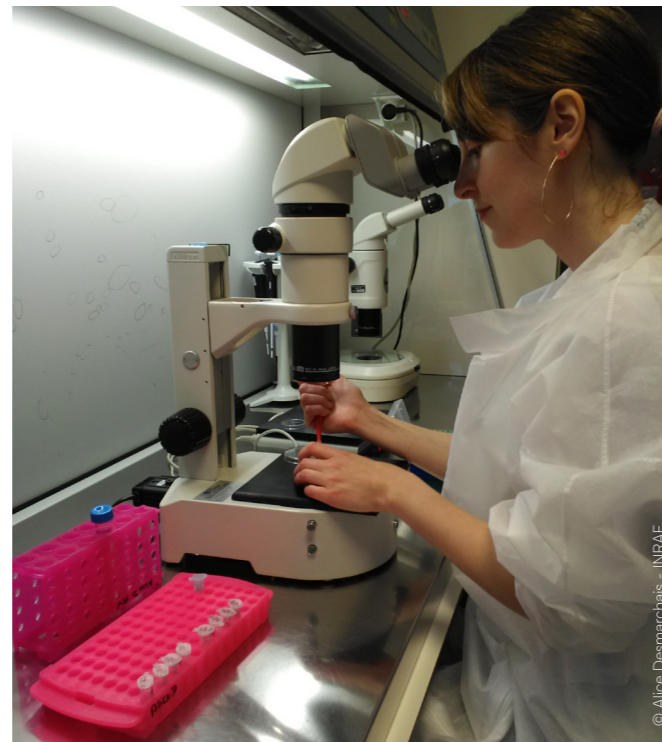
L'effet du BPS (substitut du BPA le plus fréquemment retrouvé en France) sur la qualité de l'ovocyte à être fécondé et à se développer en embryon a été évalué *in vitro* dans un modèle de production d'embryons ovins. Des ovocytes de brebis ont été mis en culture pour une étape de maturation* en présence de BPS à différentes concentrations. Ensuite, ils ont été fécondés par des spermatozoïdes de bélier. Le développement des embryons a été étudié après 2 jours par l'analyse de la division des cellules embryonnaires et après 7 jours post-fécondation par l'étude de l'évolution des embryons (amas de cellules indifférenciées) en blastocystes (embryons à partir de plusieurs dizaines de cellules ayant entamé leur différenciation). Le BPS présent durant cette période de maturation ovocytaire diminue le taux de division des cellules embryonnaires et leur évolution en blastocystes et ce, même à de faibles concentrations, similaires à celles mesurées dans les fluides biologiques.

D'AUTRES BISPHÉNOLS PERTURBENT LES SÉCRÉTIONS DE STÉROÏDES

Des cellules de granulosa ovines et humaines ont été cultivées avec différentes concentrations de BPS pendant 48h pour étudier l'effet de ce facteur sur la capacité de ces cellules à produire les stéroïdes (l'œstradiol et la progestérone) essentiels à la reproduction. Ces expérimentations ont montré que le BPS induit la diminution de la sécrétion de progestérone et l'altération (augmentation ou diminution) de la sécrétion d'œstradiol selon l'espèce et/ou la concentration utilisée. De plus, bien que le BPS et le BPA présentent des effets similaires sur les cellules de granulosa, ces molécules semblent agir via des réseaux de gènes différents.



Mécanismes d'action des bisphénols.



Des ovocytes de brebis, prélevés sur des ovaires d'abattoirs, sont mis en culture pour une étape de maturation avec ou sans BPS à différentes concentrations.

© Alice Desmarchais - INRAE

Alice DESMARCHAIS - PRC
alice.desmarchais@inrae.fr

Sébastien ELIS - PRC
sebastien.elis@inrae.fr

Virginie MAILLARD - PRC
virginie.maillard@inrae.fr

<https://physiologie-reproduction-comportements.val-de-loire.hub.inrae.fr/>

<https://umrprc-bingo.val-de-loire.hub.inrae.fr/>

* Processus permettant à l'ovocyte d'atteindre le stade méiotique nécessaire à la fécondation.