



# L'impact d'une exposition foétale à un substituant potentiel du BPA, le BPAF

Gabriel G. Livera

## ► To cite this version:

Gabriel G. Livera. L'impact d'une exposition foétale à un substituant potentiel du BPA, le BPAF : Caractérisation des effets d'une exposition in utero à un analogue du BPA, le BPAF, sur le développement des cellules germinales femelles chez l'Homme et la souris. Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2019, Les perturbateurs endocriniens, 13, pp.33-34. anses-02446581

**HAL Id: anses-02446581**

**<https://anses.hal.science/anses-02446581>**

Submitted on 21 Jan 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## L'impact d'une exposition fœtale à un substituant potentiel du BPA, le BPAF

Caractérisation des effets d'une exposition in utero à un analogue du BPA, le BPAF, sur le développement des cellules germinales femelles chez l'Homme et la souris

**Gabriel LIVERA**, Laboratoire de développement des gonades, UMR U1274, Cellules souches, stabilité génétique et radiations, Fontenay-aux-Roses

**Alexandra Benacchi**, Hôpital Antoine Bécclère, Médecine de la Reproduction, Clamart

*Étude en cours depuis 2017 (durée : 40 mois) –*

*Financement : 200 k€ - Contact :*

[gabriel.livera@cea.fr](mailto:gabriel.livera@cea.fr)

**Mots-clés** : exposition maternelle, exposition professionnelle, composé chimique, perturbateur endocrinien, bisphénol A, substitut, polymère fluor, ester polymère, carbonate polymère, toxicité, toxicologie, cellule germinale, ovaire, méiose, différenciation, division cellulaire, ovocyte, *in utero*, prophase, aneuploïdie, trouble reproduction, gamète, puberté

Selon l'OMS, la santé reproductive « s'intéresse aux mécanismes de la procréation et au fonctionnement de l'appareil reproducteur à tous les stades de la vie »<sup>88</sup>. Au cours des dernières décennies, une hausse significative de pathologies de la reproduction féminine a été rapportée, dont l'origine commune semble être l'exposition à de nombreux polluants présents dans l'environnement. Parmi les causes principales incriminées, figure une anomalie chromosomique : l'aneuploïdie<sup>89</sup> embryonnaire, qui touche 40% des embryons.

## L'aneuploïdie embryonnaire

Il est désormais admis que plus de 95% des aneuploïdies embryonnaires sont d'origine ovocytaire et sont dues à des erreurs de ségrégation chromosomique au cours des divisions méiotiques femelles. La méiose est un processus de double division cellulaire qui permet la formation de quatre cellules sexuelles (ou gamètes) à partir d'une seule cellule mère diploïde<sup>90</sup>. Cette différenciation joue un rôle clé dans l'évolution des espèces et leur diversité génétique. Une des particularités de la méiose femelle est le fait qu'un ovocyte ne rentre en métaphase méiotique (division) qu'à partir de la puberté alors qu'il a initié la prophase de première division de méiose (prophase 1) pendant la vie fœtale.

La vie fœtale est donc une période critique où l'exposition des ovocytes aux facteurs environnementaux est susceptible d'altérer la méiose et, donc, la qualité de la gamète femelle adulte.

## Le BPAF, substituant potentiel au BPA

Le BPAF est un bisphénol fluoré, principalement utilisé dans la synthèse de matériaux présentant des propriétés « élastiques » : les fluoroélastomères. Il peut aussi être utilisé dans la fabrication de certains polymères spécifiques (ex. polyesters, polycarbonates) pour augmenter leur résistance à la chaleur. Même si son utilisation est pour le moment, restreinte à certains matériaux utilisés en électronique, robotique et en aéronautique, sa présence dans notre environnement n'est pas négligeable puisqu'il est régulièrement détecté dans l'eau, les poussières domestiques, les sédiments et les boues des stations d'épuration.

Peu d'études ont été réalisées pour évaluer la toxicité du BPAF. Mais, son analogie

<sup>88</sup>

[https://www.who.int/topics/reproductive\\_health/fr/](https://www.who.int/topics/reproductive_health/fr/)

<sup>89</sup> L'aneuploïdie caractérise une cellule qui ne possède pas le nombre normal de chromosomes.

<sup>90</sup> À l'issue de la méiose, chaque cellule diploïde (présentant deux exemplaires de chaque chromosome) forme ainsi quatre cellules haploïdes (un seul exemplaire de chaque chromosome).

structurale au BPA, sa persistance dans l'environnement et sa faible biodégradation justifient l'importance d'une étude sur la toxicité éventuelle du BPAF sur les cellules germinales femelles, déjà connues pour être extrêmement sensibles au BPA.

### Le projet de recherche : BODY

Cette étude entre dans le cadre d'une évaluation des risques pour des populations vulnérables ou sensibles (exposition *in utero*) et pour des populations exposées (travailleurs) à des agents chimiques émergents.

Son objectif est de caractériser, chez la souris et chez l'Homme, les effets d'une exposition des cellules germinales fœtales femelles sur leur différenciation et d'établir un lien entre les défauts de différenciation potentiellement observés, des altérations probables de prophase 1 de méiose pendant la vie fœtale et des altérations de ploïdie ovocytaire à la reprise de la méiose à l'âge adulte.

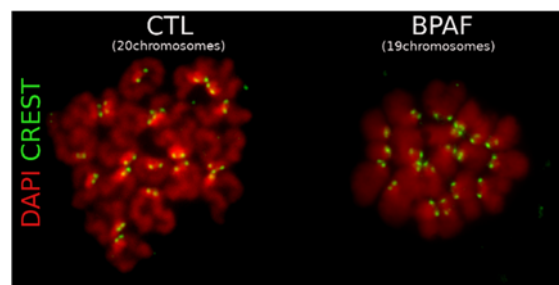
### Méthodologie

Le projet s'articule autour de trois modèles d'exposition au BPAF :

- Un modèle d'exposition *in utero* chez la souris ;
- Un modèle d'exposition *in vivo* d'ovaire fœtaux humains xénotransplantés chez la souris ;
- Un modèle d'exposition *in vitro* de cellules germinales dérivées de cellules souches pluripotentes induites humaines (iPS).

Ces modèles complémentaires, permet d'évaluer à long terme (modèle souris) et à moyen terme (modèle de xénotransplantation d'ovaire humain) les effets du BPAF sur la fertilité et la qualité ovocytaire. Le modèle d'exposition *in vitro* de cellules germinales apporte, quant-à-lui, des précisions les mécanismes génétiques

et épigénétiques mis en jeu après exposition au BPAF.



**Illustration 17 :** Contenu chromosomique d'ovocytes (stade métaphase II) de souris adultes exposées *in utero* au BPAF (droite) et au solvant (condition contrôle, à gauche) . Les ovocytes exposés au BPAF ont un chromosome en moins que les souris-contrôles, résultant d'une mauvaise ségrégation des chromosomes à la première division de méiose. Les chromosomes sont marqués au Dapi (rouge) et les chromatides sont quantifiées grâce à la présence du marqueur centromérique CREST (vert).

### Résultats préliminaires

Chez la souris femelle, l'exposition *in utero* au BPAF conduit à une baisse de la fertilité des souris à l'âge adulte. Cette baisse de fertilité est corrélée à une baisse du nombre de follicules ovariens et une augmentation du nombre d'ovocytes aneuploïdes après la première division de méiose. Ces altérations adultes semblent découler de problèmes survenant au moment de la prophase I de méiose pendant la vie fœtale. En effet, l'exposition au BPAF entraîne un retard d'entrée en prophase I de méiose et des altérations du mécanisme d'appariement et d'échanges d'informations génétiques entre les chromosomes homologues.

L'exposition d'ovaires fœtaux humains au BPAF semble occasionner les mêmes effets, puisque nous observons aussi des altérations de prophase I de méiose illustrées notamment par un délai de progression en prophase, I. Ainsi, le BPAF semble induire des effets très similaires au BPA occasionnant des problèmes de fertilité à l'âge adulte.