

Effets d'un substitut potentiel du BPA, le BADGE

Effets d'un substitut potentiel du BPA, le BADGE, sur le développement des cellules germinales fœtales chez la souris et l'homme

Virginie ROUILLER-FABRE, Université Paris Diderot, Paris 7, Inserm U967/CEA, LDG/IRCM, Fontenay-aux-Roses

Fernando Rodrigues-Lima, Université Paris Diderot, Unité BFA, CNRS, EAC 4413, Paris / **Alexandra Benachi**, Hôpital Antoine Bécclère, Médecine de la Reproduction, Clamart

Étude en cours depuis 2015 (durée : 36 mois) – Financement ADEME : 150.800 € – Contact : virginie.rouiller-fabre@cea.fr

Mots-clés : produit chimique, perturbateur endocrinien, bisphénol A, substitut, produit substitution, plastifiant, monomère, résine époxy, conserve, toxicité, reproduction, incertitude, fœtus, grossesse, gonade, testicule, testostérone, ovaire, gène, œstrogène, androgène, cellule germinale, xénogreffe

Au cours des dernières décennies, plusieurs pathologies liées à la fonction de reproduction ont vu leur incidence augmentée dans l'espèce humaine. Une fenêtre d'exposition particulièrement sensible aux perturbateurs endocriniens se situe au cours de la grossesse et notamment lors du développement des gonades⁸⁴ fœtales. Parmi les substances chimiques susceptibles d'altérer les gonades mâles et femelles, figurent les plastifiants : notamment, le bisphénol A (BPA) « *présumé toxique pour la reproduction* » (catégorie 1B). D'où l'interdiction de mise sur le marché de tout conditionnement à usage alimentaire contenant du BPA⁸⁵.

Cependant, la définition des substances appelées à remplacer l'usage du BPA demeure extrêmement imprécise. Ceci est dû, en partie,

au fait que l'innocuité de celles-ci est toujours incertaine, car ces molécules ont peu ou pas été documentées. Parmi la famille des bisphénols, le BADGE (bisphénol A diglycidyl éther) a été proposé comme potentiel substitut.

Le BADGE

Le BADGE présente une structure chimique proche du BPA. Malgré son utilisation dans les résines époxy, dans les conserves ou les canettes, il n'existe pas d'étude qui ait mesuré spécifiquement les effets de ce composé chimique sur les gonades fœtales.

Du fait de sa proximité de structure ou de son potentiel oestrogénique, le BADGE pourrait avoir des effets semblables à ceux du BPA. Il est donc important de comparer ses effets à ceux connus du BPA, en particulier dans les gonades humaines. En effet, des études précédentes ont déjà montré que d'autres composés de la famille des bisphénols, comme le bisphénol S (BPS) et le bisphénol F (BPF) qui commencent à être utilisés pour remplacer le BPA dans certains matériaux, présentent *in vitro*, comme le BPA, des effets antiandrogéniques chez le mâle⁸⁶.

En ce qui concerne le BADGE, des résultats préliminaires obtenus en culture organotypique suggèrent, d'ores et déjà, que cette substance a un effet très toxique sur les cellules germinales femelles murines, beaucoup plus net que celui du BPA.

Le projet de recherche : BADGERM

L'objectif général du projet est de fournir des informations expérimentales sur l'innocuité ou la toxicité du BADGE sur les cellules germinales (CG) mâles et femelles, murines et humaines.

⁸⁴ Organes reproducteurs : il s'agit des testicules chez le mâle et des ovaires chez la femelle.

⁸⁵ Loi du 14 décembre 2012, mise en vigueur au 1^{er} janvier 2015.

⁸⁶ De manière similaire au BPA, une concentration de 10nM de BPS et de BPF suffit pour réduire la sécrétion de testostérone pour le testicule fœtal humain.

Jusqu'à présent, nous avons utilisé un système de culture organotypique pour évaluer les effets des perturbateurs endocriniens sur le développement des gonades de différentes espèces. Ce système, très performant pour les études à court terme, ne permet pas des études à long terme (plus de cinq jours). Le présent projet de recherche vise à étudier les effets du BADGE sur une période plus longue. Chez la souris, nous réalisons une exposition des femelles gestantes par l'eau de boisson. Chez l'humain, nous utilisons le modèle de xénogreffe⁸⁷, qui consiste à greffer des morceaux de gonades fœtales humaines sur des souris « nude » exposées au BADGE par l'eau de boisson.

Méthodologie

Le projet BADGERM s'articule autour de deux grands axes.

1. L'exposition *in vivo* de souris gestantes. À différentes étapes de la gestation, les effets toxiques du BADGE sont évalués sur :
 - a. Le nombre et l'apoptose des CG (mâle et femelle); ainsi que sur leur niveau de différenciation.
 - b. La progression méiotique (femelle) ; l'entrée en quiescence (mâle)
 - c. La méthylation de l'ADN (mâle).
2. L'étude des effets à long terme du BADGE sur les gonades fœtales humaines, issues d'interruptions volontaires de grossesse (IVG). Pour cela, le modèle utilisé *in vivo* est celui de gonades fœtales humaines greffées dans le muscle du dos de souris athymiques.

Résultats préliminaires

Nos premiers résultats indiquent que le BADGE affecte les cellules germinales femelles et mâles murines en réduisant leur

nombre pendant la vie fœtale pouvant entraîner une hypofertilité à l'âge adulte. De plus il perturbe leur différenciation. Chez la femelle il se traduit par un défaut d'initiation de la méiose. Chez le mâle l'exposition fœtale au BADGE altère le programme de différenciation. Désormais nous nous focalisons sur les mécanismes d'action impliqués.



Substitution
du bisphénol A
Rapport d'étude

Mars 2013 Édition scientifique



Illustration 16 : Substitution du bisphénol A (Anses Éditions, mars 2013)

⁸⁷ Transplantation d'un organe, d'un tissu ou de cellules d'un donneur à un receveur d'une espèce biologique différente.