

Résumé de la thèse : Effets *in vitro* et *in vivo* du bisphénol S sur la compétence ovocytaire chez la brebis et rôle du statut métabolique (2017 – 2020).

La fertilité chez la femelle repose sur la production dans l'ovaire, d'un ovocyte mature et de qualité, capable de générer un embryon puis une gestation. Des facteurs tels que l'âge, l'alimentation, l'obésité ou les perturbateurs endocriniens, qui mimet ou bloquent l'activité des hormones dans l'organisme, influencent la fertilité et la qualité de l'ovocyte. Etudier les effets des perturbateurs endocriniens sur la fertilité est donc un enjeu crucial de santé publique puisqu'en France 15 % des couples font appel à l'assistance médicale à la procréation pour avoir des enfants. Les bisphénols étant largement employés pour la fabrication de matières plastiques (emballages alimentaires, cosmétiques...), la population humaine y est donc exposée régulièrement par ingestion d'aliments et d'eau contaminés. Le Bisphénol S (BPS) est aujourd'hui principalement utilisé pour remplacer le Bisphénol A (BPA), qualifié en 2017 par l'Europe de « perturbateur endocrinien », et décrit pour ses effets délétères sur la santé humaine et animale et notamment sur la fertilité et la qualité de l'ovocyte. Les conséquences de l'exposition au BPS sur la fertilité et l'ovocyte, et leur lien avec l'état d'engraissement corporel de l'individu (amaigrissement ou obésité) sont peu connus.

C'est pourquoi les objectifs de ces travaux de recherche ont été :

- 1) d'étudier les effets du BPS sur qualité de l'ovocyte chez la brebis adulte, espèce proche de l'Homme,
- 2) de déterminer si l'état d'engraissement de l'organisme (amaigrissement ou obésité) joue un rôle dans la sensibilité de l'ovocyte au BPS,
- 3) d'évaluer le risque d'exposition au BPS de l'ovocyte au cours de la production *in vitro* d'embryons animaux et humains, technique utilisée en assistance médicale à la procréation.

Tout d'abord, nous avons montré qu'une exposition courte au BPS à des concentrations équivalentes à l'exposition humaine, durant l'étape finale de sa maturation, diminue la qualité de l'ovocyte et donc sa capacité à générer un embryon. De plus, nous avons observé qu'une exposition de plusieurs mois au BPS, aux doses définies réglementairement pour le BPA, ne modifie pas la qualité des ovocytes. Néanmoins, nos analyses suggèrent que l'effet du BPS est modulé par l'état d'engraissement de l'animal (amaigrissement ou obésité). Il serait donc important de tenir compte de l'état corporel des individus pour mieux définir leur sensibilité aux perturbateurs endocriniens.

Enfin, l'étude de la composition en bisphénols des matériels en plastique et des milieux de culture utilisés lors de la production d'embryons animaux et humains, notamment dans notre laboratoire et au service d'assistance médicale à la procréation du CHRU de Tours, a révélé la présence de BPA, BPS, et Bisphénol AF dans les matériels en plastique cependant sans libération de ces molécules en condition normale d'utilisation. En revanche, le BPS et d'autres bisphénols sont détectés dans tous les milieux de culture testés y compris à des concentrations auxquelles nous avons montré un effet délétère sur la qualité de l'ovocyte. Ces résultats signifient que les ovocytes humains collectés et les embryons produits sont exposés aux bisphénols à plusieurs étapes lors des procédures d'assistance médicale à la procréation ce qui peut potentiellement entraîner une diminution de la qualité ovocytaire, du nombre d'embryons produits et des taux de réussite de ces procédures.

En conclusion, nos résultats montrent pour la première fois que :

- 1) le BPS diminue la qualité de l'ovocyte,
- 2) l'état corporel de l'animal module les effets du BPS sur l'ovocyte, et
- 3) il existe un risque d'exposition des ovocytes et embryons aux bisphénols par les milieux de culture dans le cadre des procédures d'assistance médicale à la procréation.

Ces travaux de thèse ont donné lieu à 3 publications scientifiques. Nos résultats permettent d'améliorer les connaissances concernant les effets du BPS sur la fertilité et pourraient apporter des éléments quant à la mise en place de recommandations ou de réglementations des bisphénols vis-à-vis de populations cibles (femmes enceintes ou ayant recours aux procédures d'assistance médicale à la procréation). Ces travaux suggèrent également que la réglementation devrait être envisagée à l'échelle de famille de molécules plutôt qu'individuellement comme c'est le cas aujourd'hui. Plus largement, cette thèse contribue à la prise de conscience nécessaire concernant l'exposition humaine et environnementale aux polluants et à leur impact sur la santé.

Ce travail de thèse a été réalisé dans le cadre des projets Bémol (financé par la Région Centre Val de Loire), Mambo (financé par l'Agence Nationale de la Recherche) et Fertiphénol (financé par l'Agence de la BioMédecine) qui ont eu pour objectif d'évaluer l'exposition environnementale aux bisphénols dans la Région Centre Val de Loire et, d'étudier si le BPS à des concentrations environnementales peut affecter la reproduction femelle humaine et ovine en tenant compte de l'engraissement corporel de l'individu. Ces travaux ont été réalisés dans l'Unité Physiologie de la Reproduction et des Comportements du centre INRAE Val de Loire, en partenariat avec le Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours, le Bureau des Recherches Géologiques et Minières d'Orléans, ainsi que des acteurs de la société civile (non académiques) : la Société d'Etude, de Protection et d'Aménagement de la Nature en Touraine (SEPANT), France Nature Environnement Centre Val de Loire (FNE CVdL), le Réseau Environnement Santé (RES), l'Association Santé Environnement France (ASEF), et la Fédération Régionale des Acteurs en Promotion de la Santé (FRAPS) et la direction de l'environnement et de la transition énergétique de la Région Centre Val de Loire.