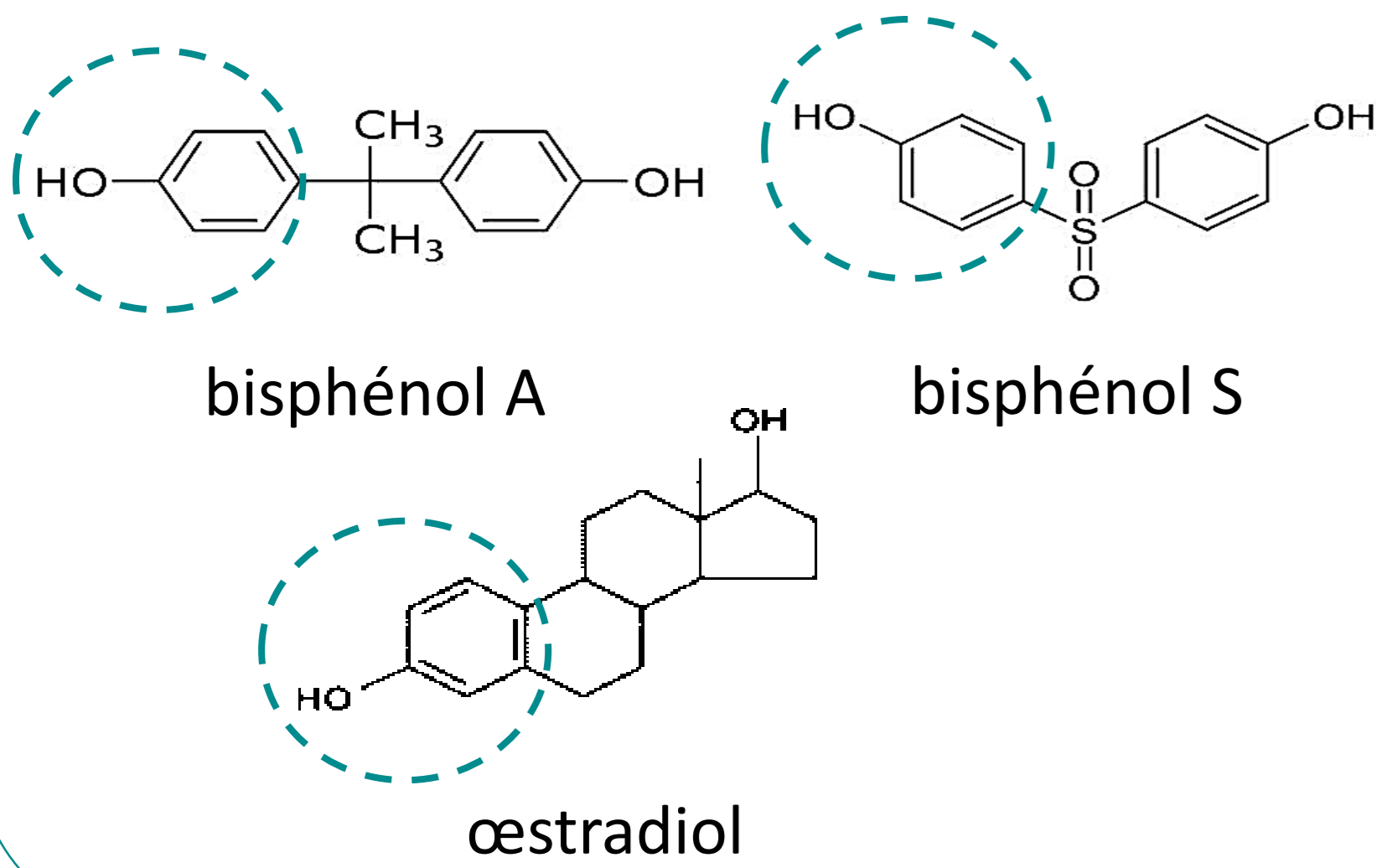


INTRODUCTION

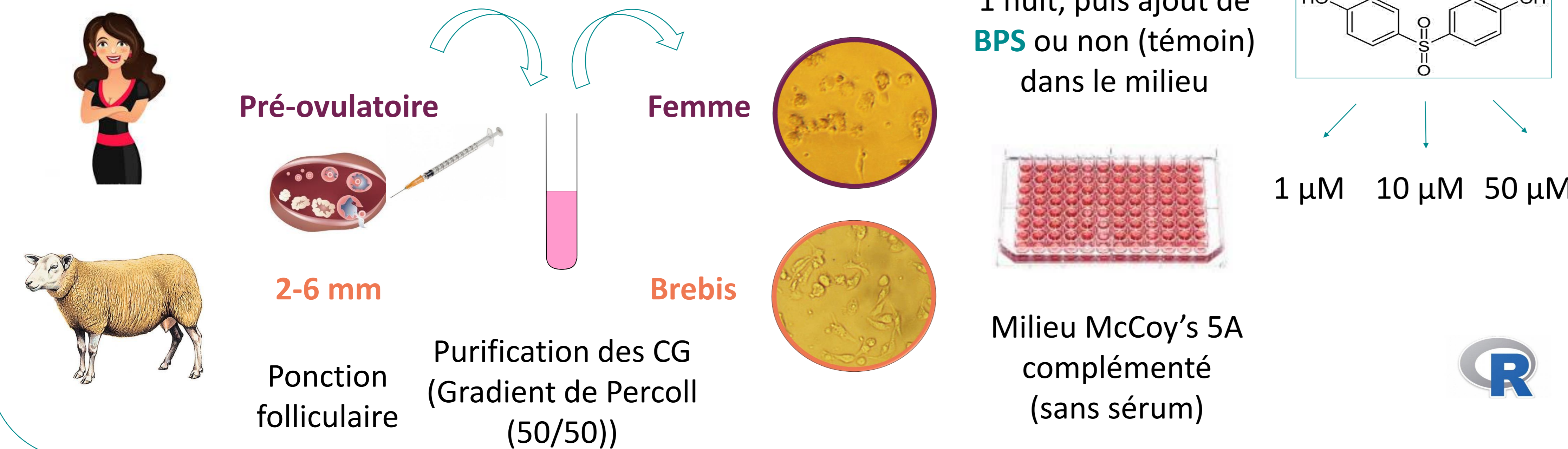


Le **Bisphénol A (BPA)**, un plastifiant utilisé dans les emballages alimentaires, a des effets endocriniens délétères sur la reproduction mâle et femelle [1, 2]. Les effets délétères du BPA pourraient s'expliquer par son homologie de structure (cycle phénol) avec l'œstradiol. La prolifération et la stéroïdogenèse (œstradiol et progestérone) des **cellules de granulosa (CG)** sont essentielles au développement et à la maturation de l'ovocyte [3]. En France, en 2015, le BPA a été classé comme **perturbateur endocrinien** et **interdit** dans l'industrie agro-alimentaire. Le BPA a été **remplacé** par des analogues structuraux, dont le principal est le **Bisphénol S (BPS)**. Actuellement, son utilisation n'est pas réglementée et ses effets sont peu connus [1, 4].

L'accès aux CG humaines est limité, ainsi l'utilisation d'une espèce modèle pertinente pour la reproduction de la femme est essentielle. La brebis est majoritairement mono-ovulante, avec une cinétique de folliculogenèse similaire à la femme [3].

L'objectif de cette étude est de déterminer et comparer les effets et mécanismes d'action in vitro du BPS sur les CG humaines et ovines.

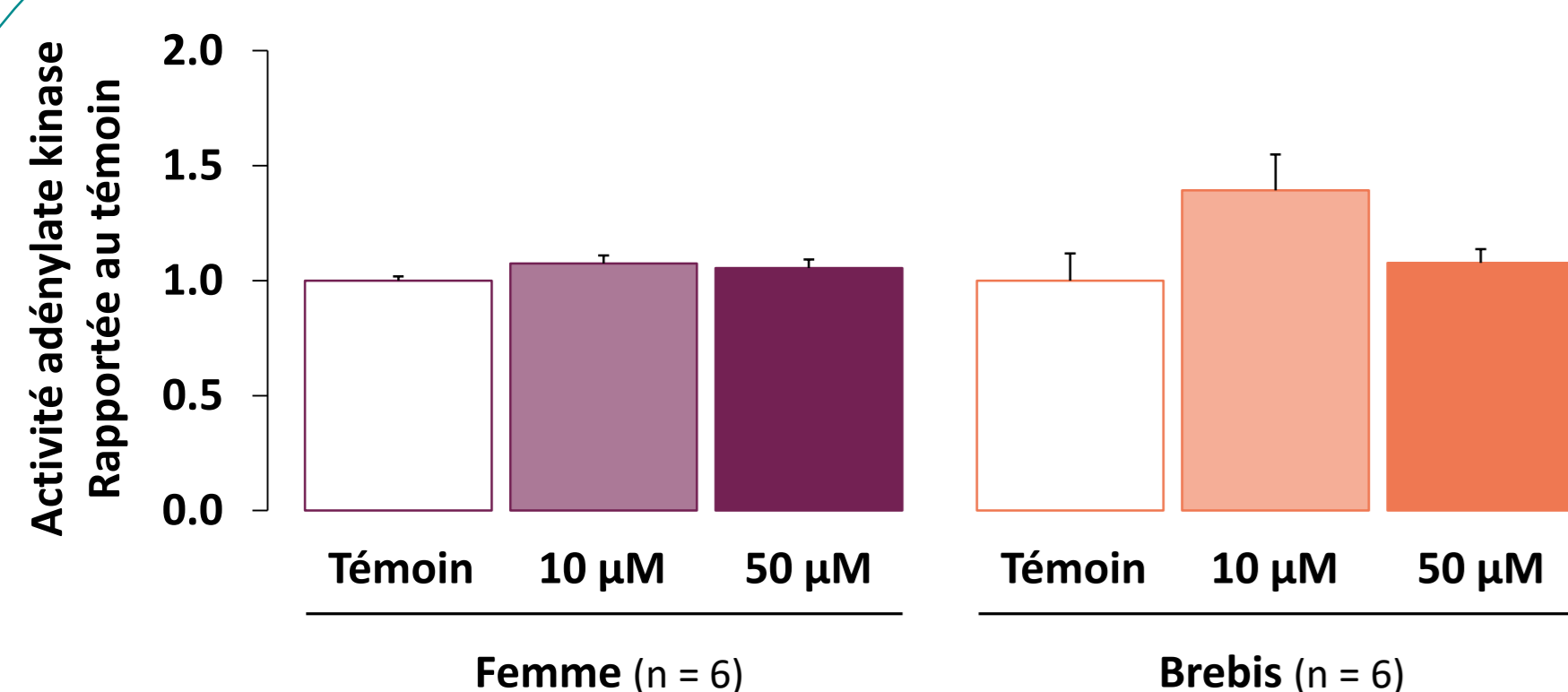
MATERIEL & METHODES



- Après 48 h**
- Viabilité cellulaire (activité adénylate kinase)
 - Prolifération cellulaire (incorporation de BrDU)
 - Sécrétion d'œstradiol et progestérone (dosage ELISA)
 - Enzymes de la stéroïdogenèse (PCR-quantitative)
- Après 0, 5, 10, 30 et 60 min**
- Voie de signalisation (Western Blot)

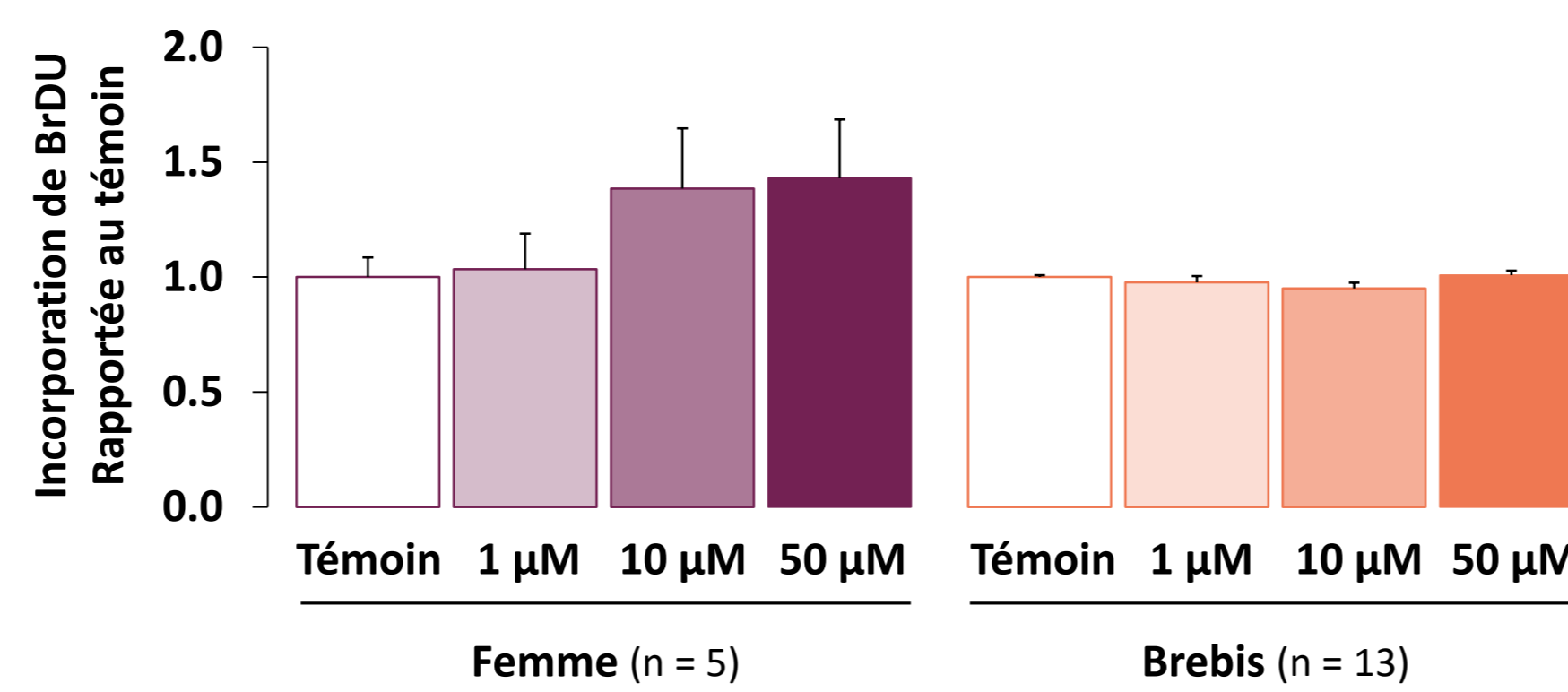
Les données ont été analysées par ANOVA non paramétrique par permutation et test post-hoc de Tuckey ; sauf les expressions géniques et protéiques qui ont été analysées par un test de Wilcoxon. Les résultats sont présentés en **moyenne ± SEM**. Les barres avec des lettres différentes ont une différence significative (p < 0.05).

Viabilité cellulaire



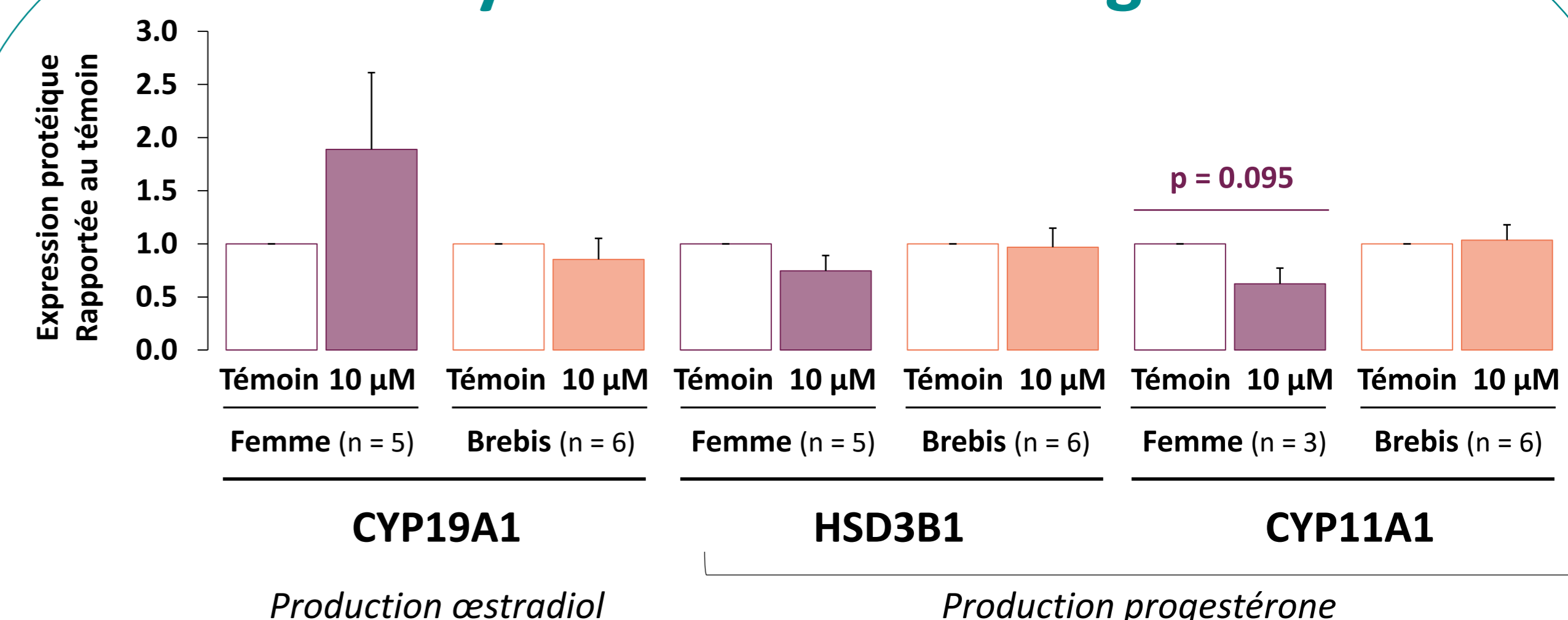
Le BPS, à 10 µM et 50 µM, n'a **pas impacté** la **viabilité cellulaire** des CG humaines et ovines.

Prolifération cellulaire



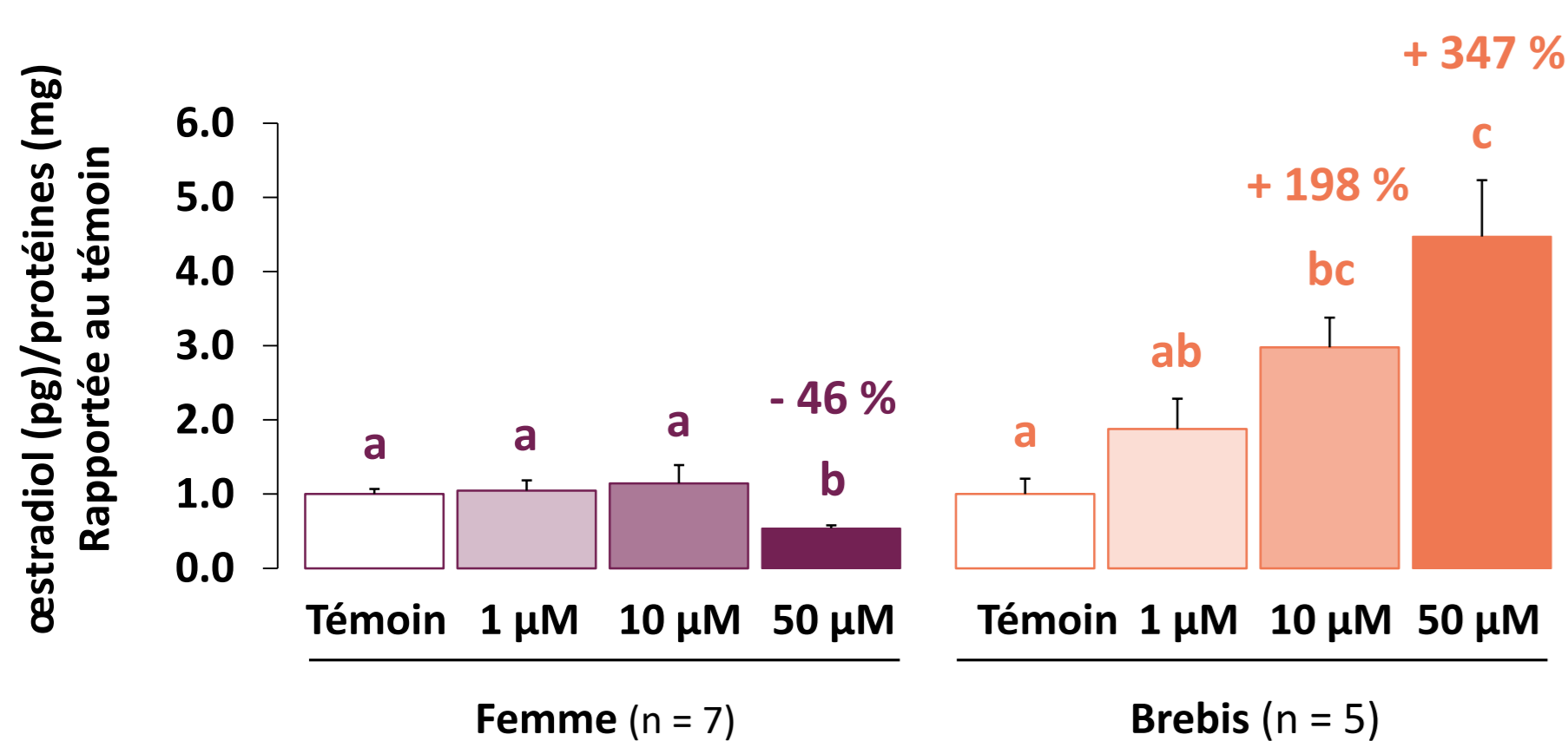
Le BPS n'a **pas impacté** la **prolifération** des CG humaines et ovines à 1 µM, 10 µM et 50 µM.

Enzymes de la stéroïdogenèse



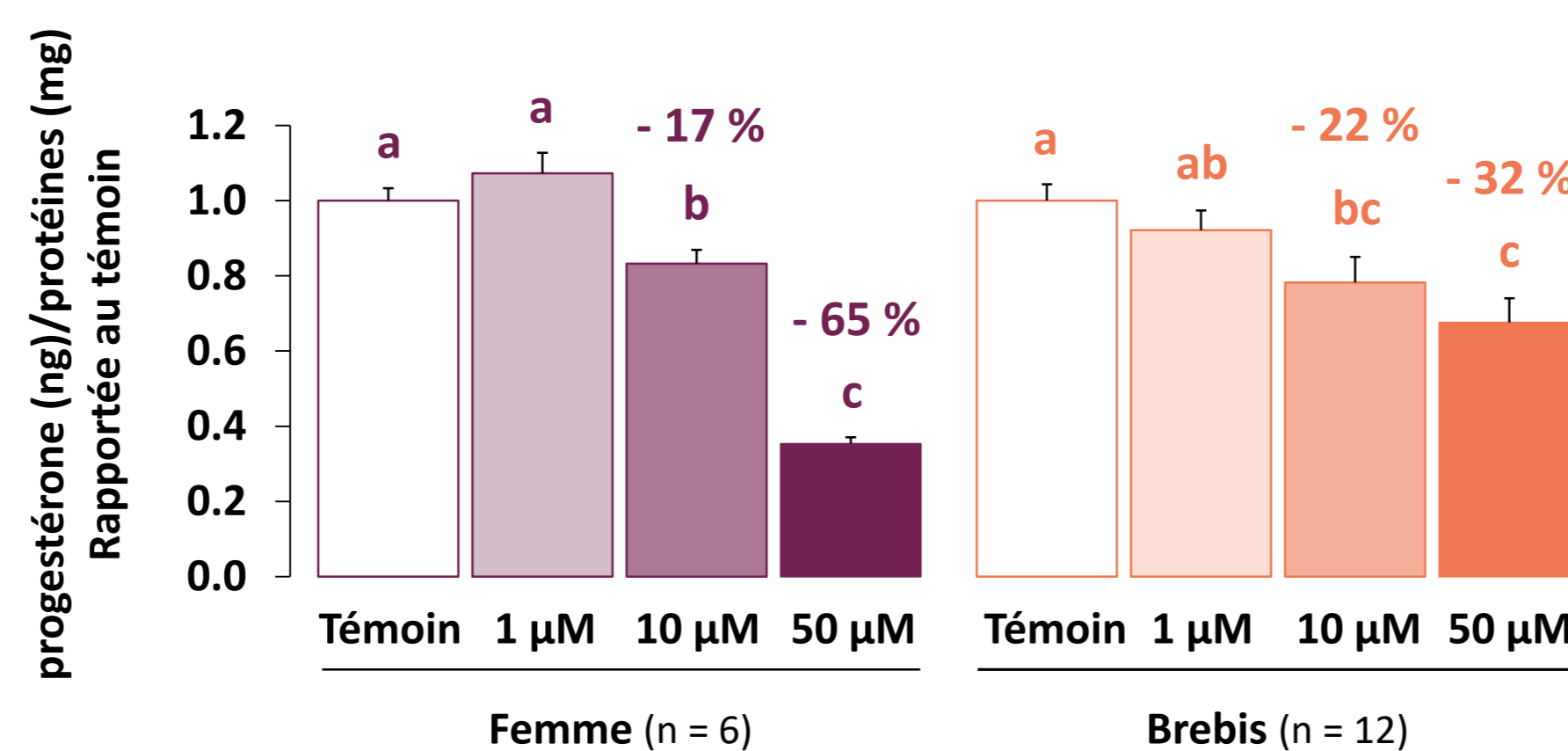
L'expression protéique des enzymes de la stéroïdogenèse n'a **pas été significativement modifiée** par le BPS 10 µM.

Sécrétion d'œstradiol



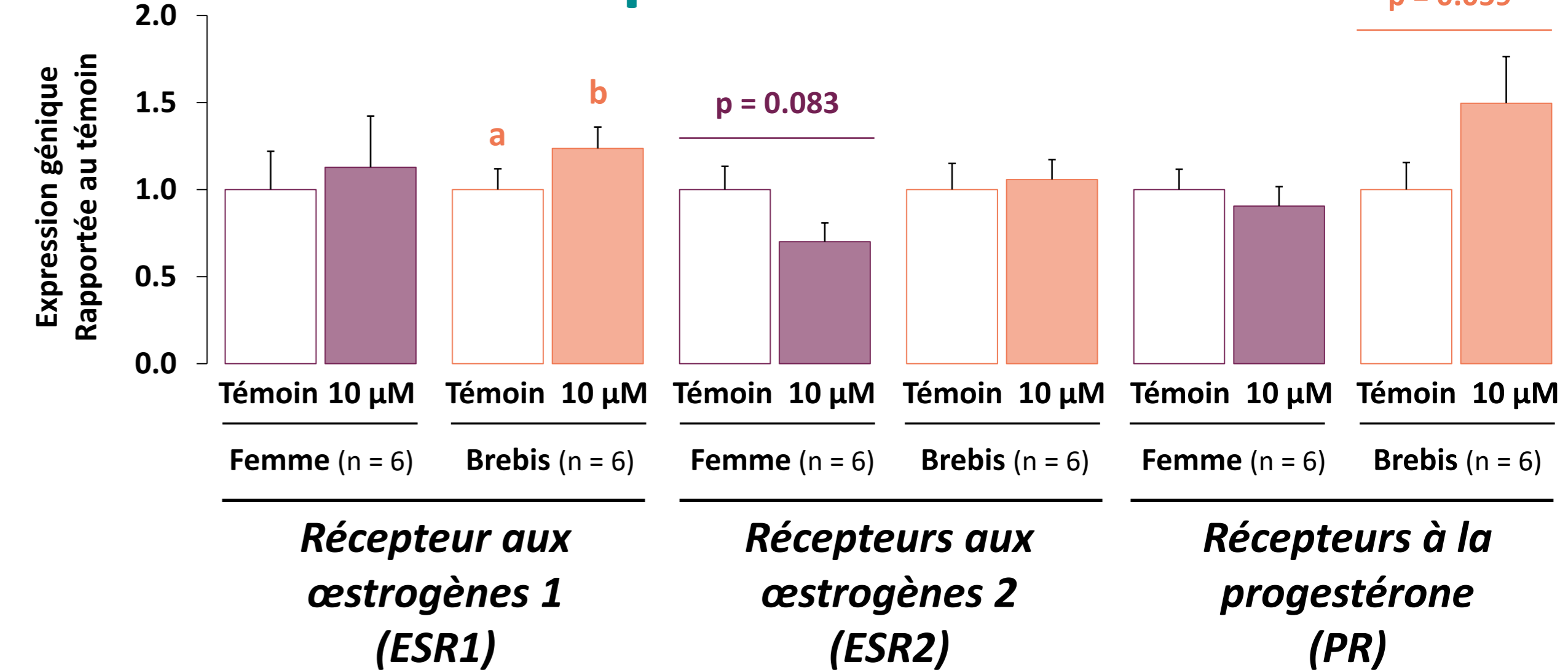
Le BPS 50 µM (p < 0,001) a **diminué** la **sécrétion d'œstradiol** des CG humaines. Le BPS 10 µM (p = 0,006) et 50 µM (p < 0,001) a induit une **augmentation significative** de la **sécrétion d'œstradiol** des CG ovines.

Sécrétion de progestérone



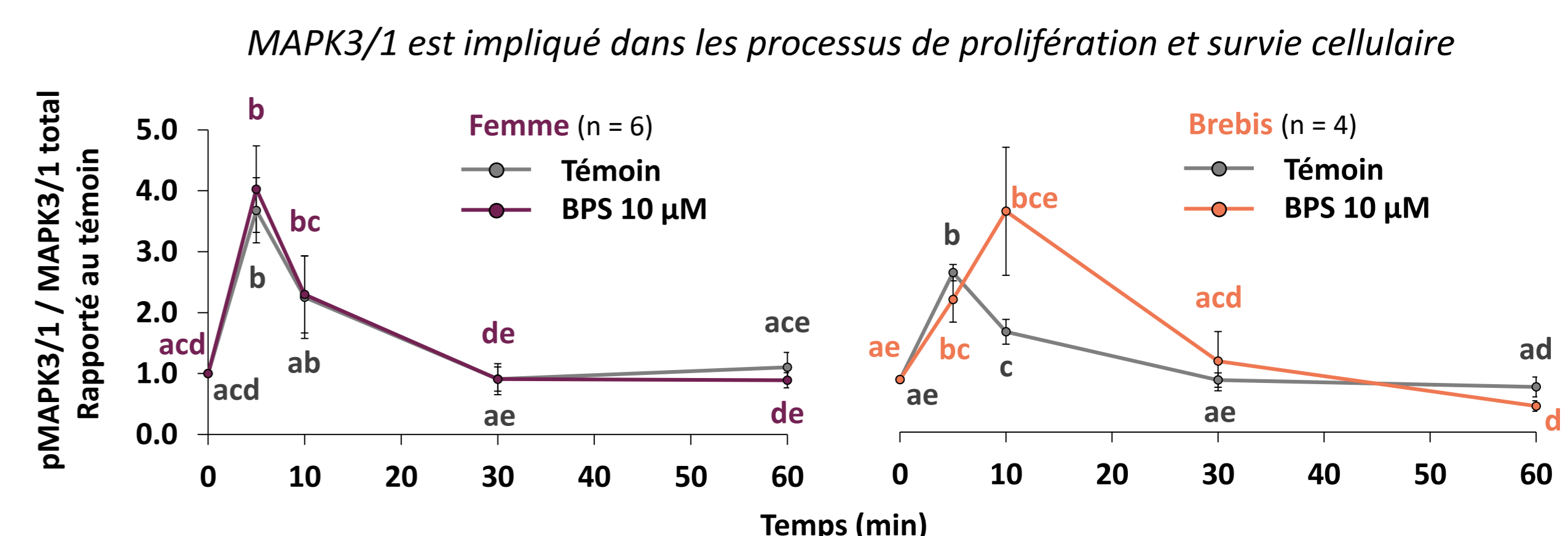
Le BPS 10 µM et 50 µM a induit une **diminution significative** de la **sécrétion de progestérone** des CG humaines (p < 0,001) et des CG ovines (p = 0,008 et p < 0,001, respectivement).

Récepteurs hormonaux



Seule l'expression du gène **ESR1** a été **significativement augmentée** par le BPS 10 µM (p = 0,029) dans les CG ovines.

Voie de signalisation



La phosphorylation de MAPK3/1 a été **significativement augmentée** (p < 0,001) à 5 min pour toutes les conditions. Cependant, il n'y avait **aucune différence** à **aucun temps** entre le **témoin** et le **BPS 10 µM** pour les CG humaines et ovines.

CONCLUSIONS & PERSPECTIVES

Le BPS a des effets néfastes et similaires sur les fonctions des CG humaines et ovines ; à l'exception de la sécrétion d'œstradiol (probablement en raison du traitement de super-ovulation des patientes). Ainsi, les **CG ovines** semblent être un modèle pertinent pour étudier les effets et impacts du BPS sur la reproduction de la femme.

Par la suite, les CG ovines pourraient être utilisées pour **déterminer les mécanismes d'action** du BPS, qui restent à élucider.

Références

- Eladak S. et al., 2015. Fertility and Sterility. Vol 103 : 11-21 ;
- Bloom M. S. et al., 2016. Fertility and Sterility. Vol 106, N°4 : 857-863 ;
- Monniaux D. et al., 2009. Inrae Productions Animals. Vol 22, N°2 : 59-76 ;
- Wu L-H. et al., 2018. Science of the total environment. Vol 615 : 87-98.

Remerciements

Albert Arnoult et Thierry Delpuech pour la collecte des ovaires de brebis
Dominique Gennetay pour le dosage de progestérone

Financements

Ce projet a été financé par l'INRAE, la Région Centre Val-de-Loire (projet BEMOL) et l'Agence Nationale de la Recherche Française (projet ANR-19-CE34-0011-01 MAMBO)

