



Prédictions de l'effet de mélanges perturbateurs endocriniens sur le cycle ovarien chez la femme

Frédéric Bois

► To cite this version:

Frédéric Bois. Prédictions de l'effet de mélanges perturbateurs endocriniens sur le cycle ovarien chez la femme. Rapport Scientifique INERIS, 2018, 2017-2018, pp.58-59. ineris-02044876

HAL Id: ineris-02044876

<https://ineris.hal.science/ineris-02044876>

Submitted on 21 Feb 2019

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.

Prédictions de l'effet de mélanges perturbateurs endocriniens sur le cycle ovarien chez la femme

Contributeur
Frédéric BOIS

La sécurité des produits chimiques est en général évaluée produit par produit, sans tenir compte de la somme des expositions possibles ni des synergies ou antagonismes potentiels des co-expositions. L'hypothèse faite par défaut est que le contrôle des expositions à chaque produit est suffisant pour nous protéger des expositions multiples. Il y a peu de justification à cette hypothèse, pourtant l'effet potentiel des co-expositions est rarement évalué. La constitution récente de larges bases de données sur les expositions et les effets des produits chimiques, et les avancées dans la puissance de calcul permettent maintenant une exploration de ce problème. Dans cette optique, nous avons récemment évalué à l'aide de modèles mathématiques la magnitude des effets potentiels de l'exposition à des mélanges d'inhibiteurs de l'aromatase sur la dynamique du cycle menstruel chez la femme. L'aromatase est une enzyme clef de la synthèse de l'œstradiol, hormone sexuelle fondamentale pour la reproduction des mammifères.

Travaux

Pour évaluer l'incertitude associée à nos prédictions, des millions d'expositions à des mélanges potentiels de 86 inhibiteurs de l'aromatase ont été simulées (Figure 1). Le profil temporel d'exposition, durant

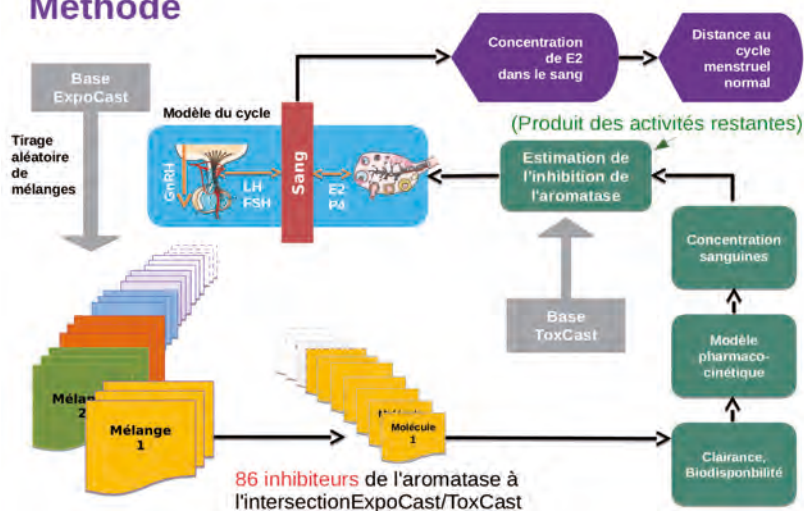
deux ans, de chaque produit d'un mélange a été tiré aléatoirement de distributions fournies par la base de données et les modèles du programme ExpoCast¹. Un modèle pharmacocinétique de distribution des produits dans le corps a été utilisé pour prédire la concentration interne des substances étudiées en fonction du temps durant cette période de deux ans (Figure 2). Un test *in vitro* d'inhibition de l'aromatase du projet ToxCast² a fourni la relation entre concentration de la substance au niveau de l'ovaire et pourcentage d'inhibition de l'aromatase pour chaque substance. L'inhibition de l'aromatase résultant de l'exposition aux mélanges a été introduite dans un modèle mathématique du contrôle hormonal de l'ovulation chez la femme (Figure 3).

Résultats

Les résultats indiquent qu'au-delà de 10 % de réduction de la synthèse de l'œstradiol par inhibition de l'aromatase, des effets notables (mais éventuellement réversibles selon le modèle) sur l'ovulation sont prédits. L'exposition aux substances seules ne conduit jamais à de tels effets, par contre ils sont probables lorsque l'on tient compte des co-expositions. Toujours selon l'estimation de l'Ineris, environ 10 % des expositions combinées simulées ont des effets allant de légers à catastrophiques sur l'ovulation (Figure 4). Une borne inférieure sur ce chiffre, obtenue à l'aide un scénario d'exposition très optimiste, est de 0,3 %.

Figure 1 / Schéma des étapes suivies pour la prédiction des effets de mélanges de perturbateurs endocriniens sur le cycle ovarien chez la femme (E2 : œstradiol).

Méthode



Ces résultats [1] démontrent la possibilité de prédire les effets toxiques de mélanges complexes pour les perturbateurs endocriniens. L'approche prédictive est adaptée à l'évaluation rapide des risques, sur la base de données haut-débit. La magnitude des effets prédits suite aux expositions quotidiennes à notre environnement chimique *via* l'alimentation, le lieu de travail, la prise de médicaments, etc., est compatible avec un risque accru de stérilité chez les femmes. Il serait utile de chercher à confirmer ces prédictions par des recherches toxicologiques ou épidémiologiques et d'adopter une attitude de précaution vis-à-vis des d'inhibiteurs de l'aromatase les plus toxiques et les plus prévalents.

¹ <https://www.epa.gov/chemical-research/rapid-chemical-exposure-and-dose-research>

² <https://www.epa.gov/chemical-research/toxicity-forecasting>

Figure 2 / Profil typique de concentration prédite dans le corps humain pour un produit chimique (ici le lindane) durant deux ans d'expositions aléatoires. Les concentrations internes sont très faibles (de l'ordre du femto-molaire (10⁻¹⁵)). Les expositions externes correspondent aux estimations fournies par la base de données ExpoCast de l'US EPA.

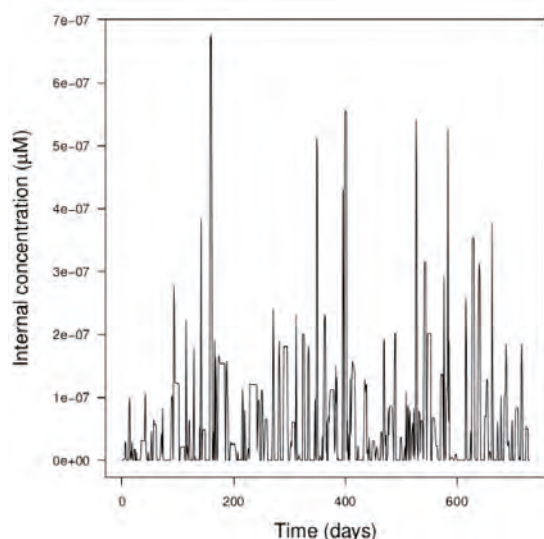
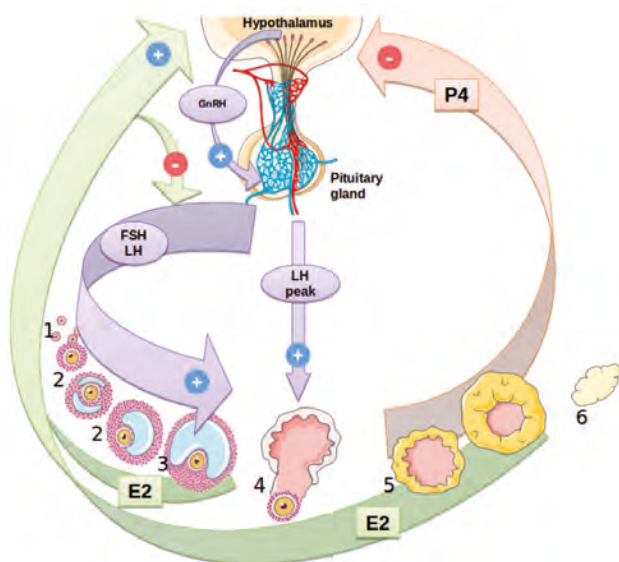


Figure 3 / Schéma de mécanisme du cycle ovarien chez la femme. La maturation d'un follicule (étapes 1 à 6) est initiée par les hormones pituitaires FSH et LH. L'ovulation (étape 4) est déclenchée par un pic de LH. Durant tout son cycle, le follicule produit de l'œstradiol (E2), stimule la production de l'hormone GnRH par l'hypothalamus du cerveau, mais contrôle aussi la production de FSH et LH. Après l'ovulation, le follicule dégénère et produit aussi de la progestérone (P4) qui inhibe la production de GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone).



Référence

[1] Bois F.; Golbamaki-Bakhtyari N.; Kovarich S.; Tebby C.; Gabb H.A.; Lemazurier E.; 2017, A high-throughput analysis of ovarian cycle disruption by mixtures of aromatase inhibitors, *Environmental Health Perspectives*, 077012-1, doi:10.1289/EHP742.

ABSTRACT /

Combining modeling with databases of exposures and toxicity can predict human health risks from exposures to chemical mixtures. To assess the potential effects of random mixtures of aromatase inhibitors on the dynamics of women's menstrual cycles, we simulated millions of exposures scenarios to mixtures of 86 aromatase inhibitors. A pharmacokinetic model was used to predict the internal concentration of each chemical for up to two years.

A ToxCast aromatase assay provided concentration-inhibition relationships for each chemical. The resulting total aromatase inhibition was input to a mathematical model of the hormonal hypothalamus-pituitary-ovarian control of ovulation in women. Above 10 % inhibition of estradiol synthesis, noticeable (eventually reversible) effects on ovulation were predicted. About 10 % of the combined exposures simulated had mild to catastrophic impacts on ovulation. A lower bound on that figure, obtained using an optimistic exposure scenario, was 0.3 %. These results demonstrate the possibility to predict large-scale mixture effects for endocrine disruptors with a predictive toxicology approach, suitable for high-throughput ranking and risk assessment.

Figure 4 / Simulations de l'évolution de la masse folliculaire lors de deux ans de co-exposition à 86 inhibiteurs de l'aromatase chez la femme. De la gauche vers la droite et du haut vers le bas, les panneaux sont dans l'ordre croissant de perturbation. Le panneau 1a correspond à un cycle normal et le panneau 4b à une absence totale de cycle. Des cycles pratiquement normaux (rangée 1) sont observés dans 17 % des cas, des cycles légèrement perturbés (rangée 2) dans 73 % des cas, et des cycles très perturbés (3 et 4) dans les 10 % restants.

