

Modélisation de la perturbation de la synthèse des hormones ovariennes par les produits chimiques chez les mammifères

Frédéric Y. Bois

► **To cite this version:**

Frédéric Y. Bois. Modélisation de la perturbation de la synthèse des hormones ovariennes par les produits chimiques chez les mammifères. Rapport Scientifique INERIS, 2013, 2012-2013, pp.32-33. ineris-01869456

HAL Id: ineris-01869456

<https://hal-ineris.archives-ouvertes.fr/ineris-01869456>

Submitted on 6 Sep 2018

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.



Modélisation de la perturbation de la synthèse des hormones ovariennes par les produits chimiques chez les mammifères

CONTRIBUTEUR



Frédéric Bois

Ces dernières années, des études épidémiologiques menées dans différents pays ont montré une augmentation d'incidence de certaines affections, telles que des altérations des fonctions de reproduction et des cancers hormono-dépendants. Le rôle des hormones stéroïdes sexuelles dans ce type d'affection est établi depuis longtemps par l'étude de modèles animaux. Par ailleurs, certains produits chimiques, dits perturbateurs endocriniens (PE), sont capables d'interférer avec la synthèse de ces hormones et affectent expérimentalement la capacité de reproduction des animaux. Il est donc important de pouvoir prédire, avant toute exposition humaine, la capacité des produits chimiques à perturber les cycles hormonaux naturels. Cependant, les tests *in vitro* – rapides et dispensant de l'expérimentation animale – ne sont pas capables de mimer la complexité des régulations hormonales *in vivo*. C'est pourquoi l'INERIS, dans le cadre d'une thèse menée par Nadia Quignot [A], s'est intéressé dans une première étape au couplage de modèles mathématiques et de l'expérimentation *in vitro* pour la prédiction des effets de PE sur un mammifère, le rat. Les modèles sont censés tenir ici le rôle intégrateur que les relations entre cellules, tissus et organes jouent dans le corps entier. Ces modèles doivent donc être capables de simuler la réponse d'un organe ou d'une fonction (ici la synthèse d'hormones stéroïdes) sur la base des perturbations observées *in vitro* au niveau de simples cellules. Aux États-Unis, l'EPA (*Environmental Protection Agency*) a mis en place un programme de recherche similaire sur le poisson pour prédire les effets des PE sur les écosystèmes aquatiques.

Références

[A] *Perturbateurs endocriniens et déséquilibre de la balance androgènes/œstrogènes: évaluation intégrée*. Thèse de doctorat, Université Paris V, soutenance le 5 décembre 2011.

Quignot N, Bois FY. *A Computational Model to Predict Rat Ovarian Steroid Secretion from In Vitro Experiments with Endocrine Disruptors*. Plos One, 2013, 8(1): e53891, doi:10.1371/journal.pone.0053891.

Modéliser l'impact de substances à activité PE

L'objectif précis de l'étude menée par l'INERIS était donc de modéliser l'impact de substances à activité PE sur la balance hormonale régulée par deux enzymes: le cytochrome P450 aromatasé et la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase, afin de mettre en place un outil prédictif.

Expérimentalement, nous avons d'abord quantifié la stéroïdogénèse après traitement *in vitro* de cellules ovariennes de la granulosa de rats par des PE (atrazine, bisphénol A, méthoxychlor, vinclozoline et létrozole). Les effets de l'administration de ces mêmes produits sur l'animal entier adulte ont aussi été observés. Les mêmes biomarqueurs (analyse d'expression de gènes par RT-qPCR et analyse d'activité enzymatique) ont été suivis *in vitro* et *in vivo*. *In vivo*, différents effets physiopathologiques ont été enregistrés après exposition aux PE (poids relatifs d'organes dits «hormono-dépendants», détermination de la cyclicité œstrale).

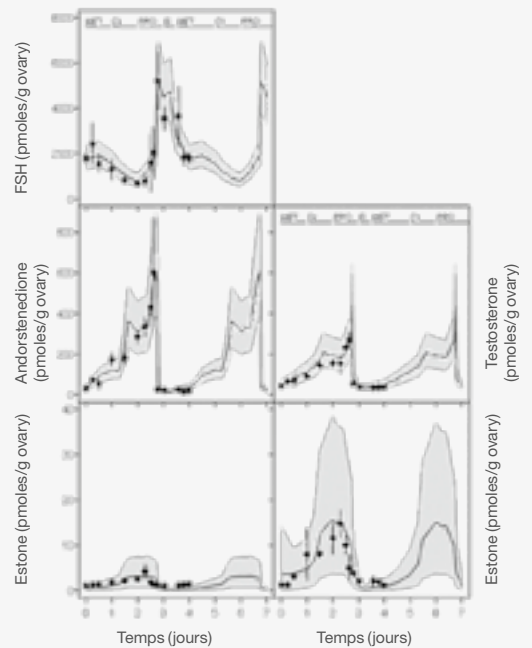
Un modèle mathématique mécaniste, de type biologie systémique, a été développé pour simuler les dernières étapes de la stéroïdogénèse dans les cellules de la granulosa de l'ovaire, *in vitro* ou *in vivo*, en présence de stéroïdes précurseurs ou de produits PE. Pour transposer le modèle à l'ovaire entier et tenir compte des cycles hormonaux, un modèle physiologique simplifié de l'ovaire a été couplé au précédent. Les équations différentielles correspondant à ces modèles ont été résolues à l'aide du logiciel GNU MCSim. Les paramètres du modèle *in vitro* ont été calibrés par une méthode numérique bayésienne avec le même logiciel.

Les résultats de prédiction du cycle de l'œstrone et de l'œstradiol par le modèle calibré sont tout à fait satisfaisants (Figure 1). Pilotée par les cycles d'hormone folliculo-stimulante (FSH), l'androstènedione et la testostérone, la production des hormones œstrogéniques, qui conditionnent la fertilité de l'animal, est bien simulée qualitativement et quantitativement.

L'objectif principal du couplage modèle mathématique-observations *in vitro* est de prédire les perturbations du cycle hormonal chez l'animal suite à l'exposition à un produit PE. La Figure 2 compare les prédictions obtenues par le modèle mathématique avec nos données expérimentales obtenues sur l'animal entier. La comparaison est faite à un seul temps du cycle pour la rendre plus lisible. Les altérations constatées chez

Figure 1

Simulation par le modèle du cycle hormonal chez le rat femelle adulte. Les cercles pleins correspondent aux moyennes arithmétiques avec écart-type des valeurs expérimentales, les courbes correspondent aux prédictions moyennes du modèle mathématique, avec en grisé la distribution des prédictions.



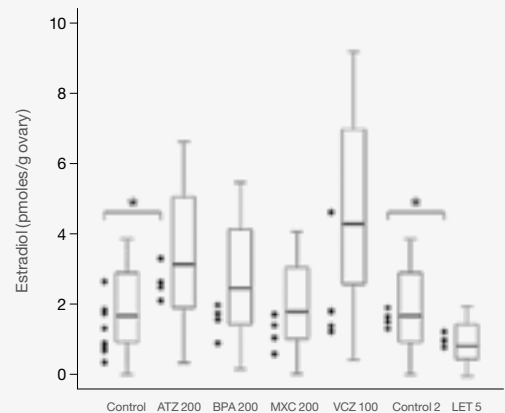
l'animal suite à l'exposition à l'atrazine et au létrozole sont bien prédites par le modèle. Il faut insister sur le fait que, ici, aucun ajustement du modèle n'a été fait à ces données *in vivo*. Il s'agit de pures prédictions, comme ce serait le cas pour des substances nouvelles. Ce traitement statistique du modèle permet d'avoir une idée de la précision des prédictions obtenues.

Conclusion

Cette recherche aboutit au développement d'un outil prédictif de la perturbation du cycle hormonal, et donc potentiellement de la fertilité, chez un mammifère. Le détour par le rat était une étape obligée de la validation scientifique du modèle, car il n'existe pas de données expérimentales humaines. Le but ultime serait de développer cet outil pour prédire les effets chez la femme, en se passant complètement d'expérimentations animales. Ce modèle permet d'intégrer des mesures de transcriptomique (mRNA), de protéomique (concentrations d'enzymes) ou de métabolomique (hormones) faites sur cellules *in vitro*, et de les transposer à l'organisme entier. Cependant, pour le moment, il ne permet que de prédire des altérations se produisant rapidement après l'exposition. Pour pouvoir prédire l'effet d'expositions répétées sur plusieurs cycles, il vaudrait mieux décrire les rétrocontrôles se produisant au niveau du système nerveux central. En tout cas, il s'agit d'une étape importante pour la prédiction des effets des perturbateurs endocriniens sur la capacité de reproduction des personnes exposées à de tels produits.

Figure 2

Prédictions (barres verticales) des effets de l'atrazine (ATZ), du bisphénol A (BPA), du méthoxychlor (MTX), de la vinclozoline (VCZ), ou du létrozole (LET) sur la production d'œstradiol, 8 heures après l'œstrus (le deuxième contrôle, non traité, est propre au létrozole). Les barres reflètent l'incertitude sur les prédictions. Les données expérimentales sont représentées par des points.



ABSTRACT

A finely tuned balance between estrogens and androgens controls reproductive functions, and the last step of steroidogenesis plays a key role in maintaining that balance. We know by now that some environmental

contaminants may have endocrine disrupting effects. Interfering with steroidogenic enzymes, for example, may influence steroid secretion and thus lead to reproductive toxicity. Yet, predictions of such toxic effects on the basis of *in vitro* data are a challenge, because the complexity of the endocrine system is not yet captured by *in vitro* assay systems. To predict hormonal balance disruption on the basis of data on aromatase activity and mRNA level modulation obtained

in vitro on granulosa cells, we developed a mathematical model for the last gonadal steps of the sex steroid synthesis pathway. The model can simulate the ovarian synthesis and secretion of estrone, estradiol, androstenedione, and testosterone, and their response to endocrine disruption. The model was shown to correctly predict ovarian estradiol concentrations after exposure of female rats to atrazine and letrozole.