



POLYEXPOSITIONS AU TRAVAIL

Enjeux pour la prévention,
méthodes & perspectives

Effets des mélanges de Perturbateurs Endocriniens sur des cultures cellulaires

Dieynaba Ndiaye, INRS
Toxicologie et Biométrie
Etudes des Cancérogènes, Mutagènes et Reprotoxiques

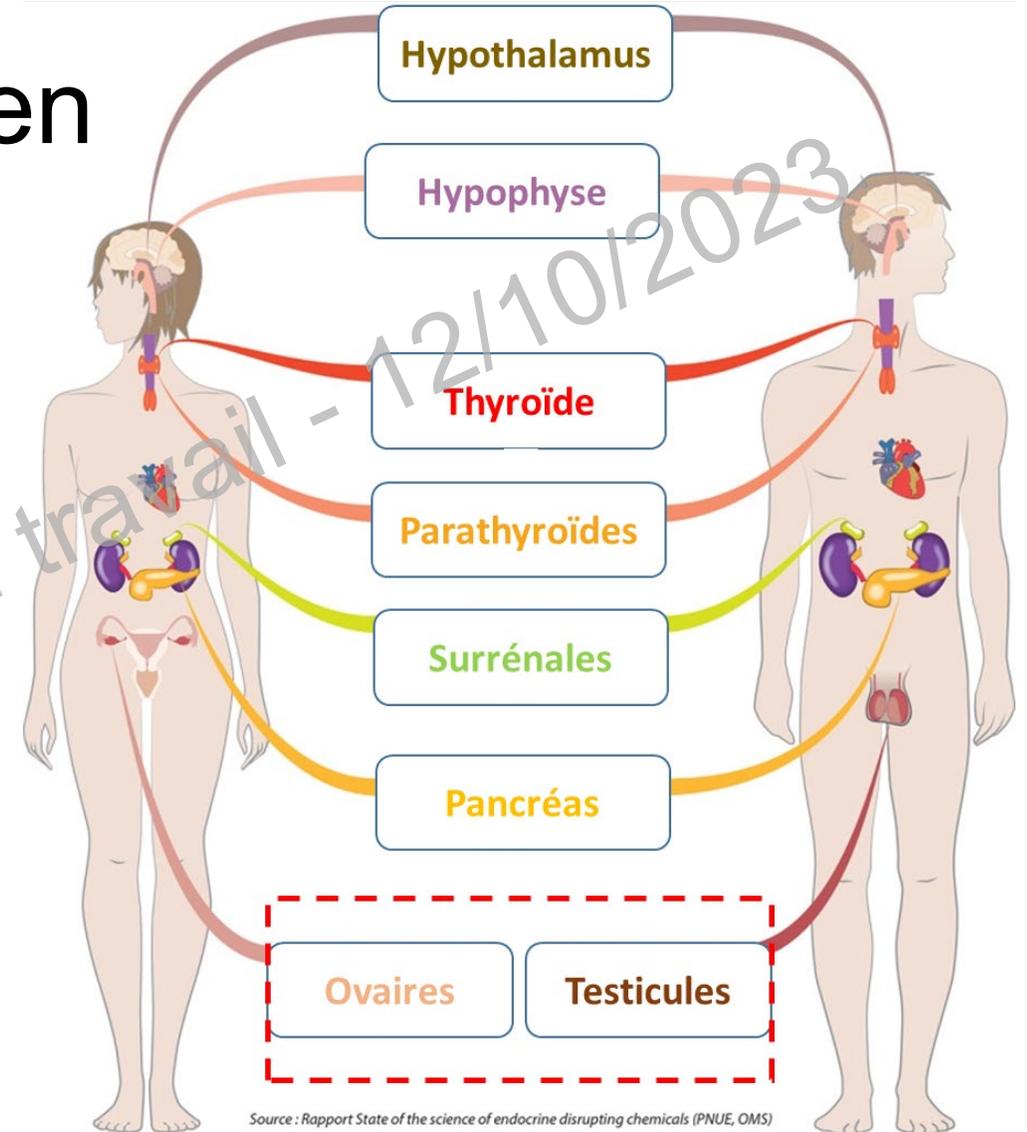
12
octobre
2023

Le système endocrinien

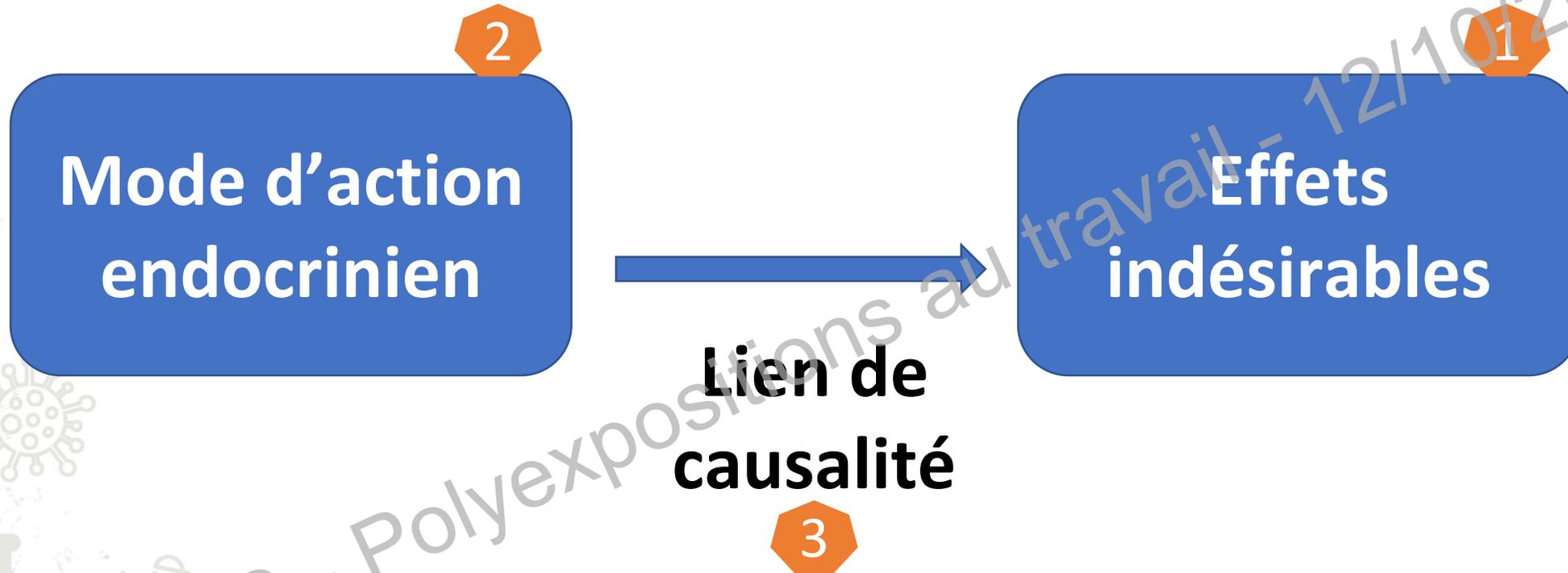
Responsable de la régulation de grandes fonctions de l'organisme

Met en jeu de nombreux organes : glandes endocrines

Sécrétion d'hormones qui se diffusent dans l'organisme au travers de la circulation sanguine



Les perturbateurs endocriniens (PEs)



Inspiré de la définition de la commission européenne
https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/com_2016_350_fr_0.pdf

Stratégie d'étude et de réglementation

Niveau 1
(Revue de littérature et
tests *in silico*)

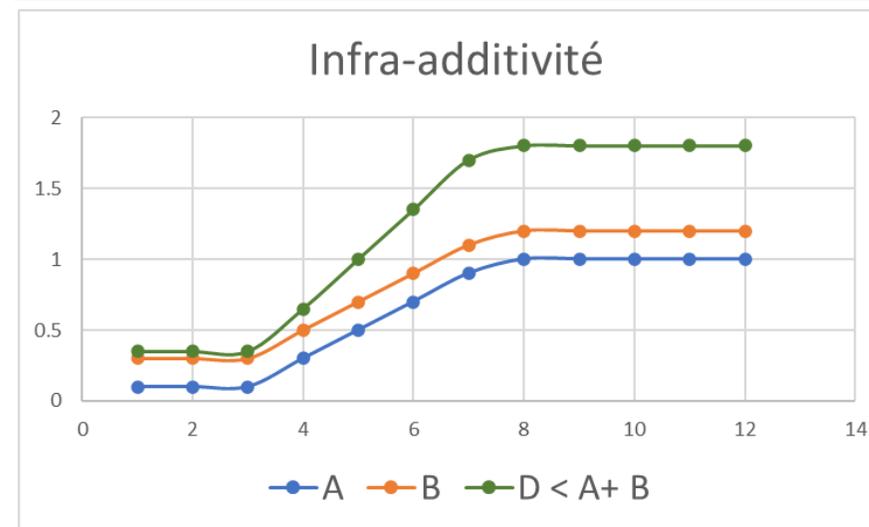
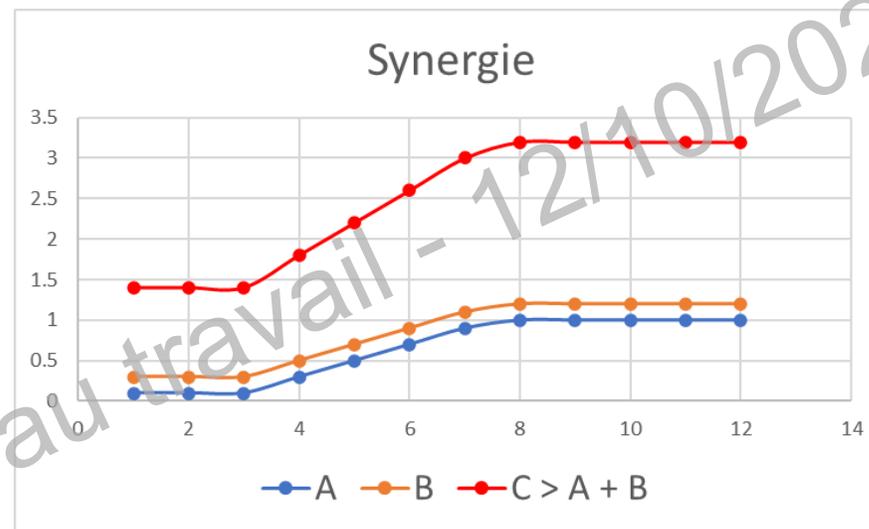
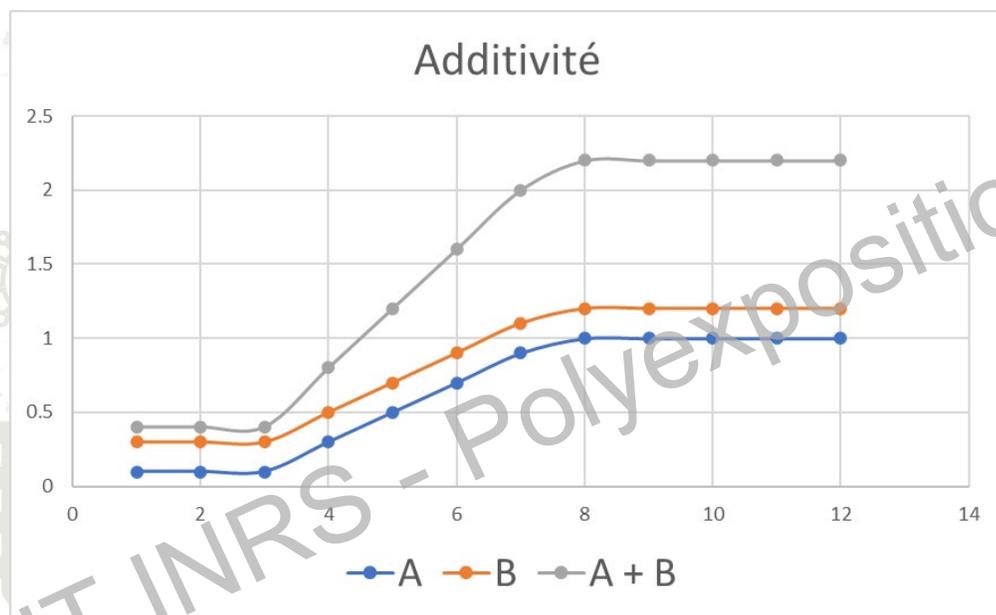
Niveau 2
Tests *in vitro*

Niveau 3
Tests *in vivo*

Substance unique

Stratégie d'étude et de réglementation

Qu'en est-il des mélanges de produits chimiques ?



Interactions

Type d'interaction	Définition
Additivité (addition) $1 + 2 = 3$	Réponse <u>égale à la somme</u> des réponses des substances prises individuellement
Infra-additivité (antagonisme) $1 + 3 = 2$	Réponse <u>inférieure à la somme</u> des réponses des substances prises individuellement
Supra-additivité (synergie) $1 + 2 = 5$	Réponse <u>supérieure à la somme</u> des réponses des substances prises individuellement.
Supra-additivité (potentialisation) $0 + 3 = 5$	<u>Augmentation</u> de la toxicité d'une substance par une autre substance ayant <u>peu ou pas de toxicité</u>

Expositions professionnelles aux PEs

- Exposition professionnelle avérée (SEPIA, COLCHIC 2005-2015)
- Exposition multiple à prendre en considération

Secteur d'activité/ Métier/ Activité	Effectifs
Agriculture (Certains pesticides ...)	1 200 000
Activités de soudage (Dioxines, Métaux lourds ...)	594 800
Industrie du plastique (Phtalates, Bisphénol, Alkylphénol, Retardateurs de flammes, Organoétains ...)	159 577
Coiffure (Parabènes, Phtalates, Alkylphénol, filtres UV ...)	121 500

Stratégie de l'étude

Substances seules ou en mélange



Test 1

Alteration de la production de testostérone ?

Altération de la production de 17β -œstradiol ?

Oui

Non

Oui

Non

Test 2

Modification de l'activité du récepteur aux androgènes ?

Oui

Non

Test 3

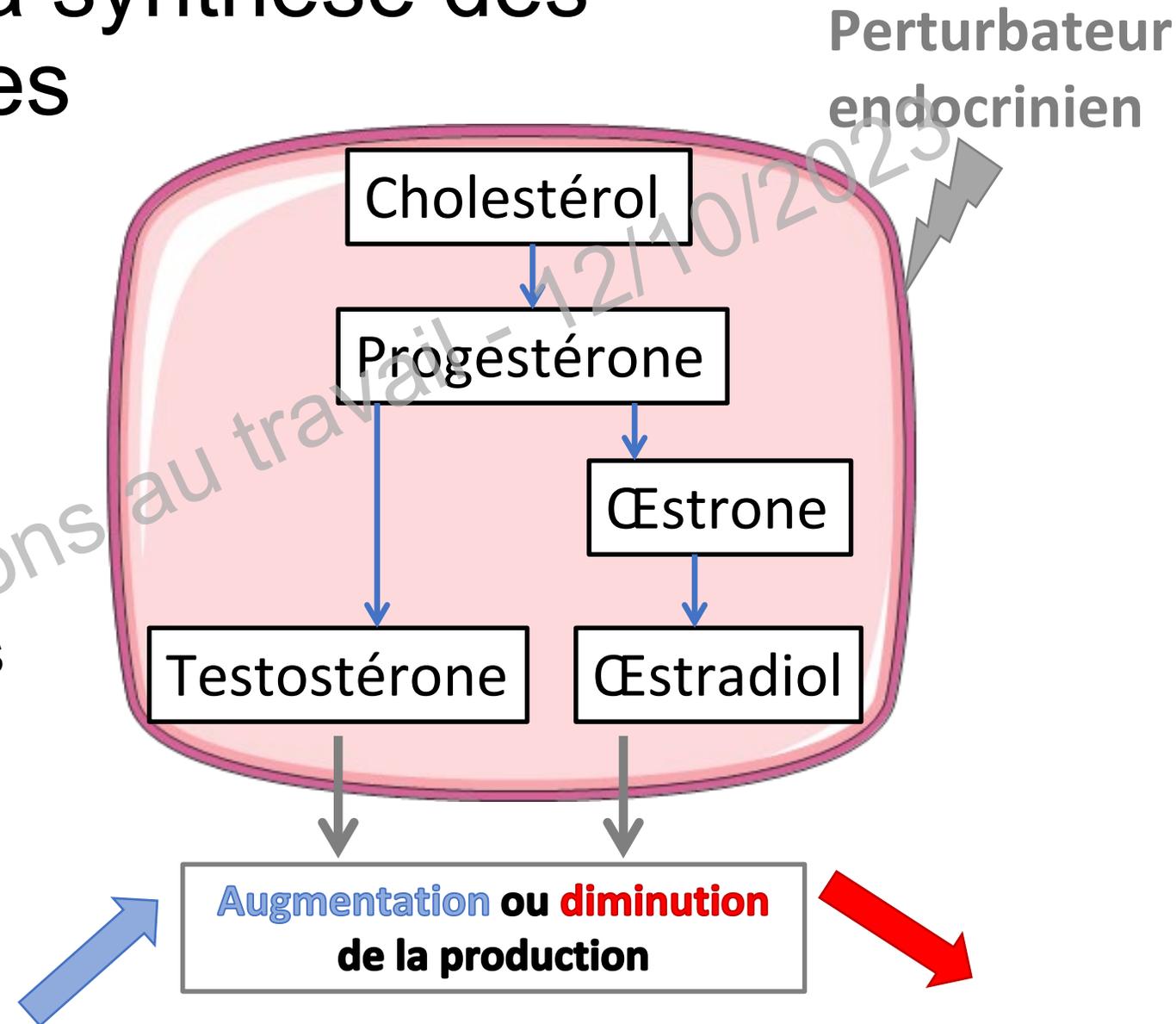
Modification de l'activité du récepteur aux œstrogènes ?

Oui

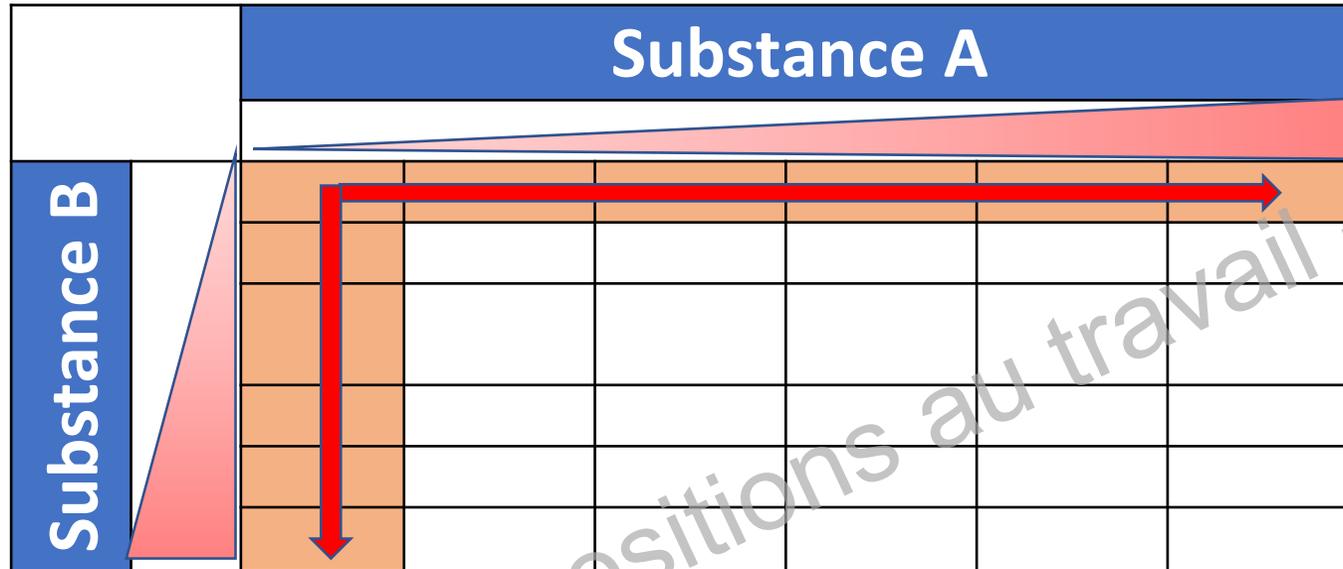
Non

Modèle d'étude de la synthèse des stéroïdes

- Lignée cellulaire H295R
- Production testostérone et 17 β -œstradiol
- Dosages et comparaison des signaux en absence et en présence de la substance testée

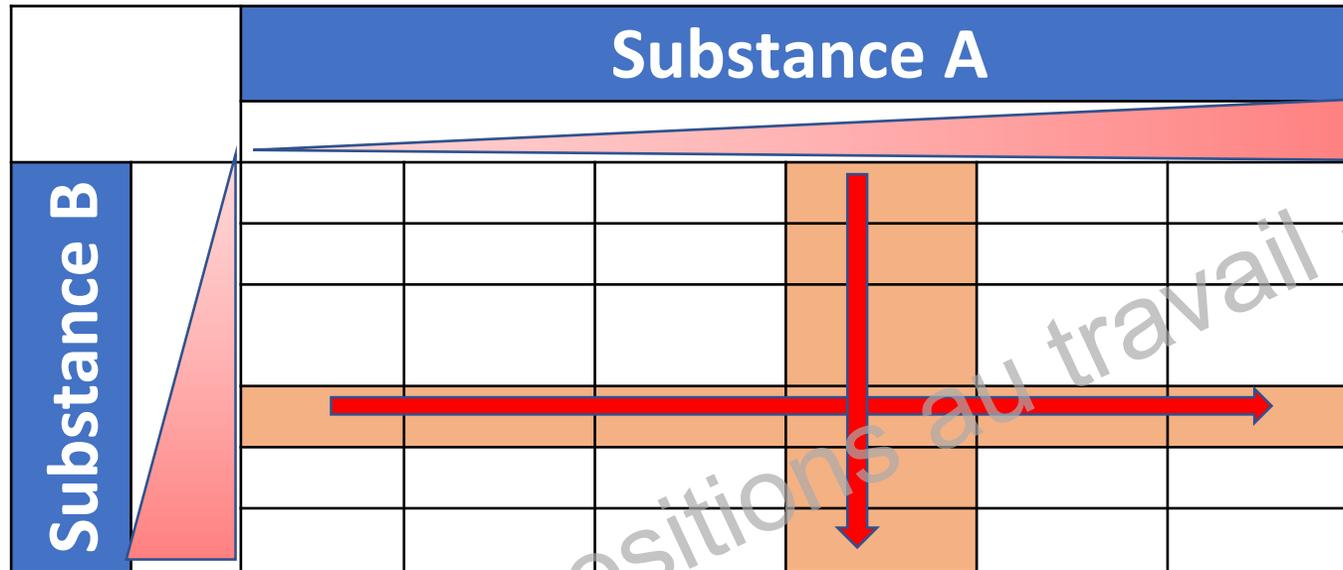


Mélanges



1. Traitement des cellules avec chaque substance seule

Mélanges

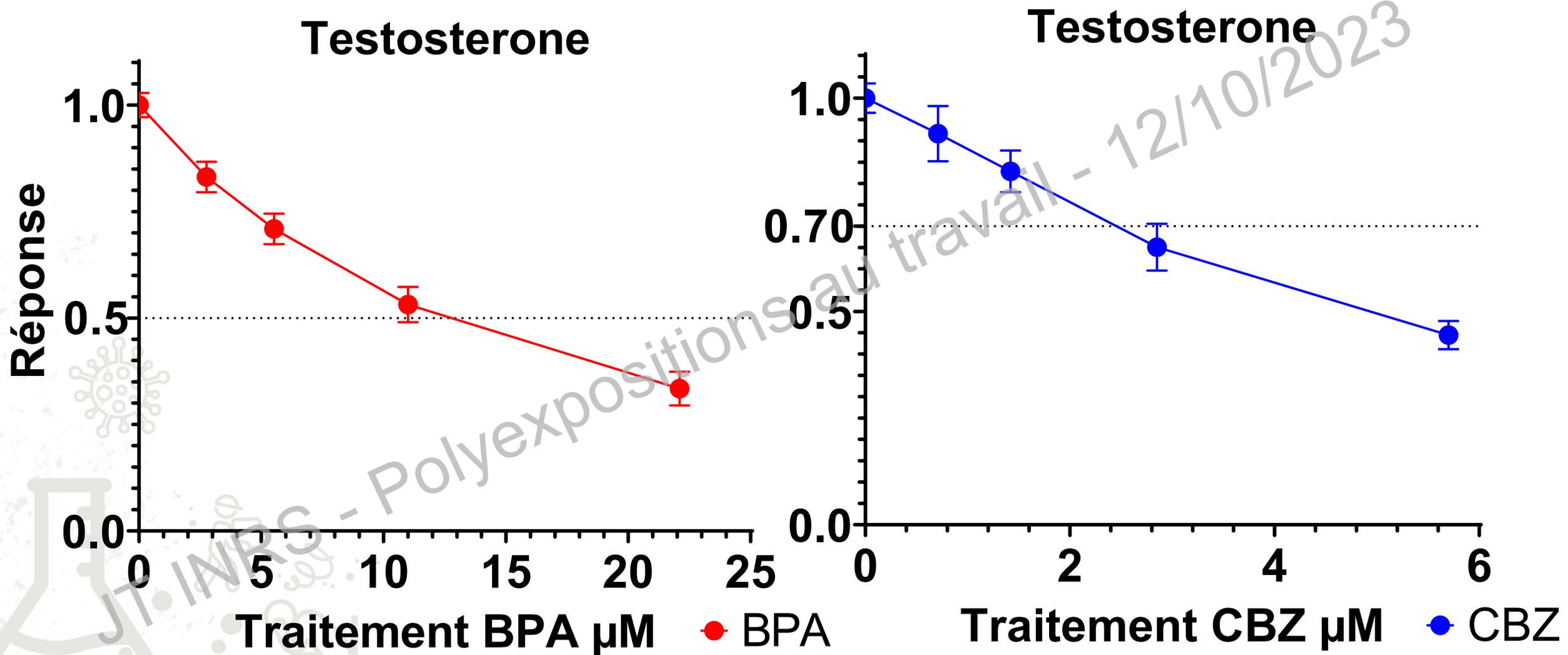


2. Traitement en mélange avec des doses croissantes des substances A et B

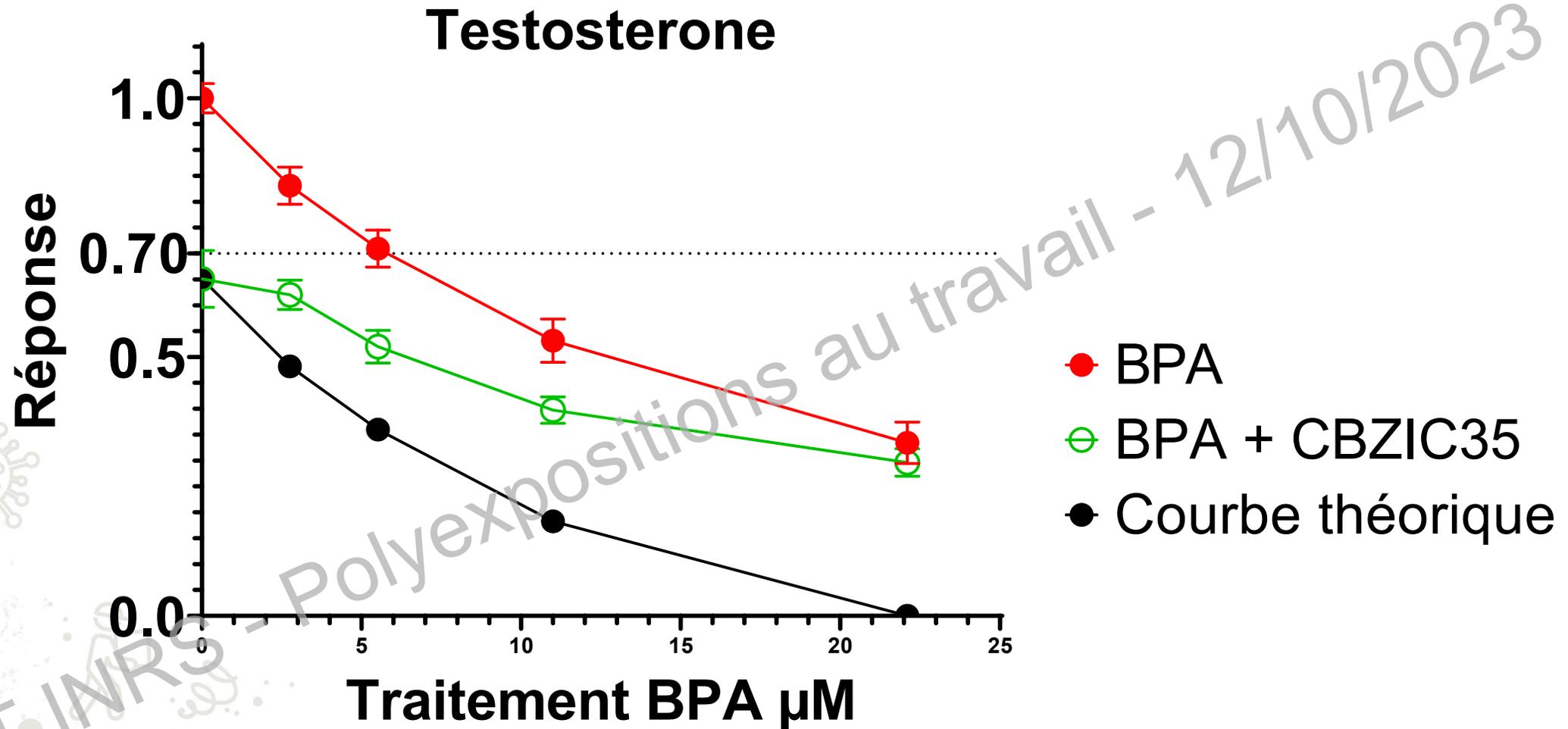
Résultats

- Etude de la production de testostérone avec un mélange théorique
- Choix de deux composés ayant le même mode d'action : diminution de la production de testostérone
- Bisphénol A (BPA) : plastifiant
- Climbazole (CBZ) : fongicide

Résultats



Résultats



• L'effet du mélange observé est l'infra-additivité

Conclusions

- En absence de données scientifiques, l'additivité des effets est le consensus
- Dans nos modèles nous avons pu étudier *in vitro* un mélange qui ne répond pas exactement à ce consensus
- Il est important de considérer les composants d'un mélange de perturbateurs endocriniens et leur proportion relative pour l'évaluation du risque cumulé



POLYEXPOSITIONS AU TRAVAIL

Enjeux pour la prévention,
méthodes & perspectives

Merci de votre attention

JT INRS - Polyexpositions au travail - 12/10/2023

12
octobre
2023