

Sujet de stage : Modélisation des conséquences de la perturbation du cytochrome P450 aromatase gonadique chez le poisson zèbre

Contact : remy.beaudouin@ineris.fr / nathalie.hinfray@ineris.fr

Descriptif

L'évaluation du potentiel perturbateur endocrinien (PE) des substances chimiques nécessite le développement de méthodologies pour démontrer un mode d'action, des effets adverses sur les populations et leur lien. Ainsi, L'INERIS est impliqué dans un projet de recherche qui vise à caractériser les effets non-intentionnels des produits phytopharmaceutiques sur les populations de poissons, en particulier les impacts résultant d'atteintes du système endocrinien des individus.

L'utilisation de voies de toxicité (AOP) est très pertinente dans ce contexte. La modélisation multi-échelle des voies de toxicité permet d'intégrer des informations observées aux différents niveaux d'organisation biologique afin de prédire les effets sur la viabilité des populations. Ainsi, nous développons une approche basée sur une AOP quantitative (qAOP) de la perturbation du cytochrome P450 aromatase gonadique chez le poisson zèbre. Cette aromatase (Cyp19a1a), enzyme responsable de la synthèse des oestrogènes, est reconnue comme une cible des PE et son inhibition se traduit fréquemment par une diminution de la fécondité cumulée. La construction de cette qAOP est réalisée à partir de modèles mathématiques existant chez le poisson zèbre et couvrant les différents niveaux biologiques.

Par ailleurs, nous disposons de données originales déjà acquises lors d'un projet antérieur. Ces données, produites grâce à la lignée de poissons zèbres transgéniques cyp19a1a-eGFP, incluent des mesures d'expression du gène de l'aromatase gonadique (grâce à la fluorescence de la GFP), de concentrations en stéroïdes circulants (oestradiol) et en vitellogénine, ainsi que des données de reproduction. L'ensemble de ces données est disponible à la fois pour des poissons contrôles ainsi que pour des poissons exposés durant 21 jours à des perturbateurs endocriniens (i.e. prochloraz, gestodène, norethindrone).

Ainsi, l'objectif du stage sera d'analyser les données existantes avec un modèle de cinétique (Péry et al. 2014)¹ et d'identifier les limites du modèle de l'axe hypothalamus-hypophyse-gonades (HPG) décrivant la cinétique des hormones stéroïdiennes proposé lors d'un précédent projet.

Profil

Master M2 toxicologie et/ou santé environnement (pharmacien, biologiste), école d'ingénieurs en toxicologie, santé ou environnement. Le candidat devra avoir un goût pour la programmation informatique.

Organisation

Durée du stage : 6 mois

Le (la) stagiaire sera accueilli(e) au sein de l'unité METO (Modèles pour l'écotoxicologie et la Toxicologie) de l'INERIS (Verneuil-en-Halatte, à 60 km de Paris Nord). Pour le trajet, des navettes gratuites entre la gare de Creil et l'INERIS sont mises en place matin et soir.

Les stagiaires perçoivent une gratification : 15% du plafond horaire de la sécurité sociale (soit 3,6 euros par heure ; ≈ 550 € / mois).

¹ Péry, A.R.R., Devillers, J., Brochot, C., Mombelli, E., Palluel, O., Piccini, B., Brion, F., Beaudouin, R., 2014. A Physiologically Based Toxicokinetic Model for the Zebrafish *Danio rerio*. Environmental Science & Technology 48, 781-790.