

## **Sujet de Thèse : Modélisation de voies de toxicité (AOP) conduisant à une diminution de la fécondité chez le poisson zèbre : de l'événement initiateur aux impacts sur les populations.**

### ***Descriptif***

Certains composés chimiques possèdent la capacité de perturber le système endocrinien pouvant conduire, par exemple, à des concentrations anormales d'hormones stéroïdes circulantes, entraînant des dysfonctionnements de la reproduction et du développement. Les effets néfastes éventuels sur l'humain et la faune (en particulier les poissons) de ces composés perturbateurs endocriniens (PEs) font l'objet d'une préoccupation croissante. Ainsi, le contexte réglementaire de l'évaluation des risques indique que de nouvelles démarches doivent être développées afin de démontrer à la fois un mode d'action de type PE, des effets néfastes à des niveaux d'organisation biologique pertinents pour la gestion du risque et le lien de cause à effets entre les deux. La traduction des déficits fonctionnels chez les individus en effets au niveau des populations constitue donc un enjeu pour l'évaluation des risques environnementaux des PEs.

La proposition de voies de toxicité (dite AOP) reliant les effets aux différentes échelles d'organisation biologique et la modélisation multi-échelles supportant la paramétrisation de ces voies de toxicité (AOP quantitative) permettent cette extrapolation des effets. Un des mécanismes d'action de perturbation endocrinienne investigué est la perturbation du cytochrome P450 aromatasé au niveau des gonades en raison de son rôle dans la fonction de reproduction. Les données et les modèles mécanistiques mathématiques d'ores et déjà disponibles à l'INERIS chez le poisson zèbre permettent d'envisager le développement et/ou l'amélioration d'AOP quantitative pour les PEs conduisant à une diminution de la fécondité du poisson zèbre, médiée par une inhibition de l'aromatase A et/ou d'autres événements moléculaires initiateurs.

L'objectif du projet de thèse vise donc au développement et à l'amélioration de modèles multi-échelles de voies de toxicité permettant une prédiction précise des impacts pour les populations.

La stratégie de recherche sera articulée autour de quatre grandes étapes : (i) application du modèle PBPK poisson zèbre aux substances étudiées, (ii) perfectionnement du modèle de dynamique des hormones stéroïdiennes (modèle de l'axe HPG), (iii) transcription pour le poisson zèbre d'un modèle de dynamique des ovocytes utilisé pour le vairon, (iv) prédiction des impacts sur la dynamique de population.

Le développement de nouveaux outils tels qu'une qAOP permettra d'explorer différents scénarii d'exposition dans différents milieux ou écosystèmes, et d'intégrer l'ensemble des informations toxicologiques disponibles sur une substance pour prédire les effets à différents niveaux d'organisation biologique. En particulier, la thèse permettra de proposer un modèle de l'axe HPG pour le poisson zèbre mâle et femelle. A terme, le présent projet ambitionne de participer à l'amélioration de la méthodologie de caractérisation des dangers pour l'évaluation des risques des substances chimiques, en particulier les PE.

### ***Profil***

Ecole d'ingénieur ou Master II

- Toxicologie et/ou santé environnement (pharmacien, biologiste)
- Biostatisticien / Biomathématicien avec de bonnes connaissances en physiologie / toxicologie.

Le candidat devra avoir un goût prononcé pour la programmation informatique.

## ***Laboratoire d'accueil***

La thèse se déroulera au sein de l'unité METO (Modèles pour l'Ecotoxicologie et la Toxicologie) de l'INERIS (Verneuil-en-Halatte, à 60 km de Paris Nord) en collaboration avec l'unité ECOT (Ecotoxicologie *in vitro* et *in vivo*).

L'INERIS dispose de l'intégralité des plateformes techniques nécessaires à la réalisation de ce projet de thèse.

## ***Financement***

La thèse est soumise à l'obtention d'une bourse au concours de l'école doctorale ABIES (sujet retenu dans la première phase de sélection du concours).

Conditions du concours : <http://www2.agroparistech.fr/abies/>.

## ***Modalités de candidature***

Pour postuler les candidats doivent envoyer par mail à [remy.beaudouin@ineris.fr](mailto:remy.beaudouin@ineris.fr) et [nathalie.hinfray@ineris.fr](mailto:nathalie.hinfray@ineris.fr) **avant le 30 avril 2020** :

- un CV
- une lettre de motivation
- au moins une lettre de recommandation de la part d'un responsable de formation ou de précédents encadrants
- un relevé de notes de Master ou équivalent

**PhD title: Modelling of the Adverse Outcome Pathway (AOP) leading to fecundity inhibition in zebrafish: from initiating events to population impacts**

## ***Description***

Over the last two decades, there has been growing interest in the scientific community regarding the possible alterations in the functioning of the endocrine system of humans and wildlife as a result of chemical exposure. Many reports have shown deleterious effects of these endocrine disrupting compounds (EDCs) on the reproductive health of wildlife (invertebrates, fish, birds or reptiles), farm animals and humans. Concern about the effects of EDCs on reproductive health has stimulated the development and implementation of new methods to determine the chemicals' endocrine mode of action, their adverse effects at biological levels which are relevant to risk analysis and to demonstrate the causal link between the two. In this context, the translation of individual functional deficits into population-level effects is identified as a main challenge for EDCs hazard and risk assessment.

To this end, data collected at the different biological levels of organization could be integrated into a pathway-based toxicological framework (AOP) using a modelling approach. This implies establishing and modelling functional and quantitative links between a molecular initiating event and population-level effects, with the final goal of supporting regulatory decision-making regarding EDCs. The gonadal cytochrome P450 aromatase disruption is one of the most thoroughly-studied mechanisms of action of endocrine disruption because of its involvement in the reproductive process. The experimental data and mechanistic models already available at INERIS for the zebrafish could support the development and/or improvement of a quantitative AOP for EDCs leading to a decrease in the fecundity, mediated by an inhibition of aromatase A or by other molecular initiating events.

The main objective of the thesis project will therefore be the development and improvement of multi-scale models of toxicity pathways enabling more accurate predictions of EDCs impacts on the populations.

The PhD project strategy will follow 4 steps: (i) application of the zebrafish PBPK model to the chemicals studied, (ii) improvement of the existing model for steroid hormone dynamics (or model) (HPG axis model), (iii) translation of the oocyte dynamic model from fathead minnow to zebrafish, (iv) prediction of the chemicals' impact on population dynamic.

Development of new tools such as qAOP will allow us exploring different exposure scenarios under different environmental conditions and to integrate all the available toxicological information on substances in order to predict effects at different biological levels of organization. The PhD project will more specifically include the design of an HPG axis model for zebrafish, the final aim being to help improving EDCs hazard and risk assessment.

## ***Profile***

People with a Master 2 or equivalent in:

- Toxicology and/or environmental health (pharmacist, biologist)
- Biostatistician / Biomathematician with a proficient knowledge of physiology / toxicology.

The applicant must have a strong appetite and/or experience with programming languages.

## ***Host laboratory***

The work will be carried out at the METO ([Models for ecotoxicology and toxicology](#)) unit at INERIS, 30 min from Paris by train. Further details about INERIS can be found at <http://www.ineris.fr/en>. The experimental part of this PhD project will be performed in close collaboration with the ECOT (in vitro and in vivo ecotoxicology) unit.

All the essential technical platforms for the achievement of the PhD are available at INERIS.

## ***Financial support***

The PhD achievement is subjected to the obtention of a grant by the ABIES doctoral school. (The present PhD subject has already been selected during the first selection phase).

Conditions of the competitive exam : <http://www2.agroparistech.fr/abies/index.php/en>

## ***How to apply ?***

Applicant must send to [remy.beaudouin@ineris.fr](mailto:remy.beaudouin@ineris.fr) and [nathalie.hinfray@ineris.fr](mailto:nathalie.hinfray@ineris.fr) **before the 30th of April 2020** :

- a curriculum vitae
- a motivation letter
- at least one reference letter from a previous supervisor
- transcript of a Master or any equivalent diploma