

## Sujet de stage : Modélisation de la toxicocinétique et des effets sur l'aromatase cérébrale (TK/TD) de perturbateurs endocriniens chez l'embryon de poisson zèbre

Contact : [remy.beaudouin@ineris.fr](mailto:remy.beaudouin@ineris.fr)

### Descriptif

Au cours des 20 dernières années, il y a eu de nombreux exemples documentés des effets néfastes de composés introduits dans l'environnement par les activités humaines qui sont capables de perturber le système endocrinien des animaux et des humains (Hotchkiss et al., 2008). Des études expérimentales sur le poisson zèbre (*Danio rerio*), entre autres, rapportent que les circuits neuroendocriniens et les fonctions cérébrales peuvent être modifiés par des expositions à des perturbateurs endocriniens (PE) (Vosges et al., 2010, Gore et al., 2015).

Dans ce contexte, le projet de recherche FEATS (ANR) propose de combler les lacunes de connaissances sur le rôle de l'aromatase cérébrale (aroB, l'enzyme responsable de la biosynthèse des neuro-oestrogènes) sur le neuro-développement et le comportement des poissons. Ainsi, le projet vise à élucider les conséquences toxicologiques à long terme de la perturbation précoce de l'aroB sur le développement cérébral, et à produire un ensemble de données complet sur le mode d'action des PE agissant sur l'aroB et sur la synthèse des neuro-stéroïdes, le développement cérébral et le comportement. FEATS ambitionne de faire un pas en avant dans l'élaboration d'une stratégie efficace et fonctionnelle d'évaluation du risque posé par les substances agissant comme neuro-ED, notamment à travers le développement de modèles d'(éco)toxicologie prédictive.

En effet, pour une bonne compréhension de la toxicité, les processus toxicocinétiques doivent être pris en compte car ils conditionnent les concentrations de substances dans les tissus et cellules cibles (par exemple, dans le cerveau), influençant ainsi la réponse toxique (ici, l'induction aroB). Un modèle de toxicocinétique pour les embryons de poisson zèbre a déjà été développé à l'Ineris pour prédire la distribution de produits chimiques afin de mieux expliquer et prédire la toxicité pour le développement (Siméon et al, 2020). Ce modèle devra être adapté et amélioré pour prédire les concentrations intra-cellulaires de neuro-ED dans les principaux organes cibles. Pour cela, des paramètres physiologiques importants et des mesures des concentrations des substances et de leurs principaux métabolites dans l'eau et les embryons seront obtenus lors du projet FEATS. Toutes ces données seront utilisées pour paramétrer et calibrer le modèle en utilisant l'inférence bayésienne et la simulation Markov Chain Monte Carlo, avec le logiciel R et GNU MCSim (Bois 2009).

L'objectif principal du stage sera donc d'appliquer un modèle de toxicocinétique de l'embryon de poisson zèbre pour prédire les concentrations intra-cellulaires de neuro-ED dans les principaux organes cibles. Un second objectif pourra être de développer un modèle dose-réponse quantitatif entre la perturbation de l'aroB et les concentrations internes mesurées.

### Références clés

- Vosges, M., Y. Le Page, B. C. Chung, Y. Combarous, J. M. Porcher, O. Kah, and F. Brion. 2010. 17 alpha-Ethinylestradiol disrupts the ontogeny of the forebrain GnRH system and the expression of brain aromatase during early development of zebrafish. *Aquatic toxicology* **99**:479-491.
- Siméon, S., K. Brotzmann, C. Fisher, I. Gardner, T. Braunbeck, R. Maclennan, and F. Bois. 2020. Development of a generic zebrafish embryo PBPK model and application to the developmental toxicity assessment of valproic acid analogs. *Reproductive Toxicology* **93**:219-229.

## *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'Ecotoxicologie 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).