

## **Effets des substituts du bisphénol A à différentes échelles d'organisation biologique chez l'épinoche : des biomarqueurs à la dynamique de population.**

**Directeur de thèse :** Rémy BEAUDOUIN et Anne BADO-NILLES

**Ecole doctorale :** ABIES

### **Résumé**

Nous proposons une thèse qui combine à la fois production de données expérimentales et modélisation mathématique de ces données, et qui relie et met à profit des données et des modèles développés au cours de travaux précédents.

Ces dernières années, les effets des substituts du bisphénol A, le BPS et le BPF, ont été étudiés au cours de nos expériences en mésocosme chez l'épinoche à trois épines. Lors de ces expériences, des biomarqueurs d'effet précoce ont été mesurés (poissons soit exposés toute leur vie soit naïfs vis-à-vis des substances) et la dynamique de population a été suivie. L'évaluation des dangers de ces deux substituts sera poursuivie, selon le même protocole, en testant un mélange « environnemental » lors de la prochaine expérience en mésocosme (2023).

Pour cette espèce, nous disposons d'un ensemble complémentaire de biomarqueurs permettant d'établir un diagnostic précoce du risque environnemental. De même, nous disposons aussi d'un ensemble de modèles mathématiques pour intégrer à terme les différentes échelles biologiques et simuler les effets dus aux expositions aux substances chimiques. Ainsi, à l'aide des modèles mathématiques, en se basant sur les biomarqueurs mesurés et les résultats des expériences en mésocosme, nous proposons de relier les biomarqueurs d'effet précoce aux effets sur les performances des organismes, et par la suite aux conséquences à long terme pour les populations.

Ainsi, ce projet de thèse vise donc d'une part à produire et analyser de nouvelles données sur les bisphénols et d'autre part à développer des modèles mathématiques afin de relier les expositions, des réponses biologiques précoces (biomarqueurs), des effets sur les traits et performances des organismes, et la viabilité des populations.

Ce travail s'inscrit dans le cadre du projet de recherche européen PARC (Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals).

### **Mots clés**

Mésocosme ; Modélisation mécanistique ; Biomarqueur ; changement d'échelle ; épinoche à trois épines ; bisphénols

## **Effects of the substitutes of the BPA at different levels of biological organization in sticklebacks: from biomarkers to population dynamics.**

### **Abstract**

We offer a PhD thesis opportunity that combines both experimental data generation and mathematical modeling of these data, also based on data and models developed in previous work.

Recently, mesocosm experiments at Ineris have focused on BPA substitutes: BPS and BPF. During these experiments, early effect biomarkers were measured (fish exposed throughout their life and for a short period) and population dynamics were monitored. The hazard assessment of these two substitutes will be continued, according to the same protocol, by testing an "environmentally-relevant" mixture during the next experiment in mesocosms (2023), according to the same protocol.

Biomarkers allow an early diagnosis of environmental risk, and in particular, at Ineris, the development and validation of biomarkers in the threespine stickleback provided a complementary set of early hazard indicators. In addition, for this fish species, a set of mathematical models was developed to integrate the chemical exposures and extrapolate the effect between the different biological levels. Thus, these mathematical models and the data recorded in our experiment offer the opportunity link the early response of the biomarkers to the effects on the individual traits, and subsequently to the long-term consequences for the populations.

Thus, this thesis project aims on the one hand to produce and analyze new data on bisphenols and on the other hand to develop mathematical models in order to link chemical exposures, early biological responses (biomarkers), effects on the individual traits, and the impact on the population viability. This work is part of the PARC (Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals) European project.

### **Key words**

Mesocosm; Mechanistic modelling; Biomarker; extrapolation problem; Threespine stickleback; Bisphenols

## Contexte et objectif de la thèse

Le bisphénol A (BPA), est un perturbateur endocrinien oestrogéno-mimétique qui du fait de son activité de PE est interdit dans les plastiques en contact direct avec des denrées alimentaires. Par conséquent, il est alors apparu sur le marché des substituts du BPA, tels que les bisphénols AF, B, F, S et les diméthyl-BPA, qui semblent interagir aussi avec le système endocrinien (Le Fol et al. 2015, Moreman et al. 2017). Ainsi, les substituts du bisphénol A sont des molécules préoccupantes d'un point de vue de leurs éventuels effets écotoxiques et pour lesquels nous disposons déjà de certaines données (Le Fol et al. 2015, Faheem and Bhandari 2021).

Pour répondre à ces enjeux, nous proposons d'étudier les effets de ces composés sur les populations et organismes en menant des expériences en écosystème reconstitué (mésocosme) et en s'appuyant pour l'analyse sur un ensemble de modèles mathématiques. Les deux dernières expériences ont été menées avec deux substituts du bisphénol A (BPS et BPF), et la prochaine expérience portera sur leur mélange. Lors de ces expériences, la dynamique de population de l'épinoche a été suivie pendant 6 mois sous trois conditions d'exposition. En parallèle, des mesures de biomarqueurs d'effet précoce ont été menées sur (i) des poissons « naifs » engagés dans les mésocosmes en cours d'expérience et (ii) des poissons nés dans les populations exposées toute leur vie et dont les parents ont été exposés (mesure en fin d'expérience). De plus, lors de la thèse de Corentin MIT, des données en laboratoire (conditions et exposition complètement contrôlées) ont été obtenues sur ces mêmes molécules pour relier et comprendre finement le lien entre exposition, dose interne et réponse des biomarqueurs.

Les biomarqueurs fonctionnent comme un système d'alarme précoce d'une exposition des organismes aux contaminants et traduisent un risque potentiel pour le maintien de l'individu. Le risque pour l'écosystème devrait être établi non seulement pour l'individu, mais également pour la population, et pour une multitude d'espèces à partir d'informations sur une ou quelques espèces (Forbes et al. 2006). Les principales limitations des mesures de biomarqueurs pour l'évaluation de la qualité des écosystèmes sont d'extrapoler des réponses d'une échelle d'organisation biologique à une autre (cellule-individu-population-communauté) et d'une espèce à une autre (Garric et al. 2010).

Une alternative prometteuse pour combler cette lacune entre les observations expérimentales et l'unité biologique à protéger est l'utilisation de modèles mathématiques mécanistiques dédiés au changement d'échelle (Forbes et al. 2008, Beaudouin et al. 2012, Beaudouin et al. 2015). Pour l'épinoche à trois épines, nous disposons d'ores et déjà d'un ensemble de modèles mathématiques pour intégrer les différentes échelles et simuler les effets dus aux expositions aux substances chimiques: (i) toxicocinétique (Grech et al. 2019), (ii) TK et réponse des biomarqueurs (Mit et al. 2022), (iii) modélisation des effets sur les organismes (David et al. 2018, Leloutre et al. 2018) et (iv) conséquences pour la viabilité des populations (David et al. 2019).

L'ensemble données/modèles offre donc l'opportunité de relier les biomarqueurs d'effet mesurés sur les organismes avec des effets sur la viabilité des populations. Dans cette perspective, nous proposons de : (i) finaliser le développement des modèles reliant exposition, dose interne et réponse des biomarqueurs (Thèse C. MIT), (ii) relier ces modèles à ceux simulant le changement d'échelle individu – population (Thèse V. David) et (iii) adapter l'ensemble des modèles aux substances et mélange testés.

## Déroulement des travaux de thèse (méthodologie, étapes clefs)

Dans le présent projet de thèse, nous proposons d'analyser à l'aide de modèles mathématiques les données acquises chez l'épinoche lors des différentes expériences conduites en mésocosmes et au laboratoire (biomarqueurs), pour prédire les effets à long terme des bisphénols (seul ou en mélange) sur la viabilité des populations sous différents scénarios écologiques.

**Tâche 1. Analyse approfondie des données sur le bisphénol S à l'aide des modèles mathématiques.** Analyse des effets sur les populations de poissons, mise en relation des réponses des biomarqueurs et des réponses des populations, prédiction des effets à long terme sous différents scénarios écologiques. Données déjà disponibles : Expérience mésocosme de 2019 et expérience 21 jours en laboratoire (données thèse C. MIT).

**Tâche 2. Analyse approfondie des données sur le bisphénol F à l'aide des modèles mathématiques.** Analyse des effets sur les populations de poissons, mise en relation des réponses des biomarqueurs et des réponses des populations, prédiction des effets à long terme sous différents scénarios écologiques. Données déjà disponibles : Expérience mésocosme de 2021 et expérience 21 jours en laboratoire (données thèse C. MIT).

**Tâche 3. Expérimentation en mésocosme et analyse des données sur le mélange BPS-BPF.** Suivi de dynamique de population et état final de la population. Mesure de biomarqueurs sur les individus en fin d'expérience et sur des individus naïfs engagés pendant 21 jours. Analyse des effets sur les populations de poissons, mise en relation des réponses des biomarqueurs et des réponses des populations, prédiction des effets à long terme sous différents scénarios écologiques.

#### **Profil du candidat**

- Ecole d'ingénieur ou Master II
- Biostatisticien / Biomathématicien avec de bonnes connaissances en biologie/physiologie / écotoxicologie.
- Biologiste/écotoxicologue avec un fort attrait pour la modélisation.

#### **Informations pratiques**

- **Lieu de déroulement de la thèse :** INERIS, Verneuil -en-Halattes (télétravail possible)
- **Date souhaitée pour le début de la thèse :** 1/10/2022

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

La thèse se déroulera au sein de l'unité TEAM (Toxicologie expérimentale et modélisation) de l'INERIS (Verneuil-en-Halatte, à 60 km de Paris Nord) en collaboration avec l'unité ESMI (Ecotoxicologie des substances et des milieux). Possibilité de télétravail (2 jours / semaine).

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

#### **Pour candidater :**

Les candidat.e.s intéressé.e.s doivent envoyer une lettre détaillée décrivant leurs motivations et leurs compétences, un CV détaillé, les relevés de notes des dernières années, et les coordonnées d'au moins une personne référente au plus tard le 22 mai 2022. Les candidatures devront être envoyées à [remy.beaudouin@ineris.fr](mailto:remy.beaudouin@ineris.fr). Les éventuelles questions sont à adresser à cette même adresse.

## Bibliographie

---

- Beaudouin, R., V. Dias, J. M. Bonzom, and A. Pery. 2012. Individual-based model of *Chironomus riparius* population dynamics over several generations to explore adaptation following exposure to uranium-spiked sediments. *Ecotoxicology* **21**:1225-1239.
- Beaudouin, R., B. Goussen, B. Piccini, S. Augustine, J. Devillers, F. Brion, and A. R. Pery. 2015. An individual-based model of zebrafish population dynamics accounting for energy dynamics. *Plos One* **10**:e0125841.
- David, V., B. Goussen, C. Tebby, S. Joachim, J. M. Porcher, and R. Beaudouin. 2018. Modelling historical mesocosm data: Application of a fish bioenergetics model in semi-natural conditions. *Ecology of Freshwater Fish* **27**:1101-1113.
- David, V., S. Joachim, C. Tebby, J.-M. Porcher, and R. Beaudouin. 2019. Modelling population dynamics in mesocosms using an individual-based model coupled to a bioenergetics model. *Ecological Modelling* **398**:55-66.
- Faheem, M., and R. K. Bhandari. 2021. Detrimental Effects of Bisphenol Compounds on Physiology and Reproduction in Fish: A Literature Review. *Environmental Toxicology and Pharmacology* **81**:14.
- Forbes, V. E., P. Calow, and R. M. Sibly. 2008. The extrapolation problem and how population modeling can help. *Environmental Toxicology and Chemistry* **27**:1987-1994.
- Grech, A., C. Tebby, C. Brochot, F. Y. Bois, A. Bado-Nilles, J. L. Dorne, N. Quignot, and R. Beaudouin. 2019. Generic physiologically-based toxicokinetic modelling for fish: Integration of environmental factors and species variability. *Sci Total Environ* **651**:516-531.
- Le Fol, V., S. Ait-Aissa, N. Cabaton, L. Dolo, M. Grimaldi, P. Balaguer, E. Perdu, L. Debrauwer, F. Brion, and D. Zalko. 2015. Cell-Specific Biotransformation of Benzophenone-2 and Bisphenol-S in Zebrafish and Human in Vitro Models Used for Toxicity and Estrogenicity Screening. *Environmental Science & Technology* **49**:3860-3868.
- Leloutre, C., A. R. R. Pery, J.-M. Porcher, and R. Beaudouin. 2018. A bioenergetics model of the entire life cycle of the three-spined stickleback, *Gasterosteus aculeatus*. *Ecology of Freshwater Fish* **27**:116-127.
- Moreman, J., O. Lee, M. Trznadel, A. David, T. Kudoh, and C. R. Tyler. 2017. Acute Toxicity, Teratogenic, and Estrogenic Effects of Bisphenol A and Its Alternative Replacements Bisphenol S, Bisphenol F, and Bisphenol AF in Zebrafish Embryo-Larvae. *Environmental Science & Technology* **51**:12796-12805.