

# Mise à disposition des modèles mathématiques en (éco)toxicologie de l'Ineris

Mai 2026

L'Ineris développe depuis de nombreuses années des modèles mathématiques permettant de représenter le comportement toxicocinétique des substances chimiques et leurs effets sur l'Homme ou les écosystèmes. Effectués dans le cadre de projets européens, nationaux et via ses programmes d'appui et de recherche, ces développements permettent de disposer de modèles spécifiques, adaptés à un contaminant environnemental particulier, et de modèles génériques, applicables à un grand nombre de contaminants. Par ailleurs, l'Ineris a contribué au développement de plusieurs plateformes d'outils en ligne qui implémentent des modèles génériques de toxicocinétique basés sur la physiologie (PBPK). Ces modèles sont généralement relativement simples et sont conçus pour être applicables à un grand nombre de substances.

## Description

Pour le développement de ses modèles toxicocinétiques, l'Ineris a adopté les principes FAIR. Ces principes sont utilisés comme un guide de bonnes pratiques pour améliorer la réutilisation des modèles, qu'ils soient spécifiques d'une substance ou génériques. Les principes FAIR consistent à rendre des ressources numériques Faciles à trouver, Accessibles, Interopérables et Réutilisables (FAIR). Ils s'appliquent aux données de la recherche et aux logiciels.

Ainsi, lorsque l'Ineris développe un modèle spécifique à une substance - telle que le plomb ou les composés perfluorés (PFAS) par exemple - et que ce modèle est décrit dans une publication scientifique, les codes des modèles sont de préférence publiés dans des dépôts en ligne accessibles à tous, tels que Zenodo. Certaines des publications scientifiques décrivant les modèles sont en accès libre ; celles qui ne sont pas libres d'accès sont souvent mises à disposition sans la mise en forme de l'éditeur, soit par l'éditeur soit sur la HAL-Ineris.

Pour les modèles génériques de toxicocinétique basés sur la physiologie (PBPK), conçus pour être applicables à un grand nombre de substances et généralement relativement simples, la mise à disposition s'effectue sur des plateformes d'outils en ligne que l'Ineris a contribué à développer. Ainsi la plateforme [TKPlate](#), pilotée par

l'EFSA (European Food Safety Authority), et la plateforme [MCRA](#) (MonteCarlo Risk Assessment), développée par le RIVM (institut néerlandais de la santé publique et de l'environnement) implémentent deux versions de l'un des modèles de toxicocinétique développés par l'Ineris, pour une application dans le cadre de l'évaluation des risques. D'autres modèles sont implémentés dans la plateforme [VEGA](#) et dans le logiciel [MERLIN-Expo](#).

La suite de la présente note dresse l'inventaire des modèles toxicologiques et écotoxicologiques développés par l'Ineris. Il fournit également des précisions sur les outils de visualisation et langages de programmation associés ainsi que sur leur niveau de mise à disposition. La mise à disposition s'adresse aux équipes de recherche mais aussi aux experts en évaluation de risques.

## Les modèles de toxicocinétique et d'effet

Les modèles développés par l'Ineris peuvent être classés en trois catégories principales : les modèles de toxicocinétiques, les modèles d'effet et les modèles QSAR.

Les modèles toxicocinétique sont des modèles mathématiques permettant de prédire, à partir d'une exposition externe, l'exposition interne des tissus cibles au cours du temps. L'Ineris mène depuis de nombreuses années des travaux sur les modèles toxicocinétique basés sur la phy-

siologie (modèles PBPK pour Physiologically-Based Pharmacokinetic ou pharmacocinétiques basés sur la physiologie), qui représentent le corps humain par un ensemble de compartiments reliés entre eux par le flux sanguin. Les équations de ces modèles décrivent aussi les processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion d'une substance par l'organisme.

L'évaluation du risque nouvelle génération (Next Generation Risk Assessment, NGRA) implique le développement et l'utilisation de nouvelles méthodes, visant à garantir la sécurité humaine ou environnementale, tout en réduisant le recours à l'expérimentation animale. Dans le cadre de cette évaluation des risques nouvelle génération, les modèles PBPK, en tant que modèles *in silico*, s'inscrivent dans les méthodes innovantes regroupées sous le nom de Nouvelles Approches Méthodologies (NAM). Les NAM permettent, par exemple, d'intégrer des données de cinétique *in vitro* et des caractéristiques de cinétique prédites *in silico*. Ainsi, les modèles PBPK développés à l'Ineris permettent l'extrapolation de la cinétique d'une substance de l'animal à l'homme, ou bien d'intégrer des données de toxicité (relations dose-réponses) obtenues *in vitro* à une toxicité observée à l'échelle d'un organe (extrapolation quantitative *in vitro* - *in vivo*, qIVIVE) et ainsi de construire des modèles de toxicodynamie (TD) couplés à ces modèles, pour construire des modèles PBPK-TD.

Concrètement, lorsqu'un modèle PBPK est proposé pour une substance, l'utilisateur définit un scénario d'exposition en renseignant la durée et la dose d'exposition. Ce scénario est utilisé dans le modèle afin de prédire l'évolution des concentrations dans les organes, le sang et l'urine (Figure 1).

Les modèles d'effet permettent de prédire des effets au niveau cellulaire, de l'organisme ou de la population. Ces modèles sont plus hétérogènes en termes de structure et de fonctionnement que les modèles PBPK.

Les modèles quantitatifs structure-activité (QSAR) décrivent un lien statistique entre les descripteurs de la structure moléculaire et une activité ou une propriété toxicocinétique. Ils peuvent être utilisés pour fournir des valeurs de paramètres dans les modèles de toxicocinétique et d'effet.

Un inventaire plus exhaustif des différents types de modèles développés par l'Ineris conduit à la liste suivante :

- / PBPK
  - Les modèles PBPK décrivant la cinétique interne d'une substance et de ces métabolites dans l'organisme humain,
  - Les modèles PBPK cellulaires et pour l'embryon de poisson zèbre (VIVD, INSIGHT),
- / PBPK-TD
  - Les modules de toxicodynamie (TD) couplés aux modèles PBPK (modèle PBPK-TD), décrivant la cinétique des effets liés à la cinétique interne des substances,
- / DEB-IBM
  - Les modèles Dynamic Energy Budget for Toxicity (DEBTox ou DEB TK-TD) décrivant l'impact des xénobiotiques sur l'allocation énergétique à la maintenance, croissance, reproduction des organismes, ainsi que les modèles individus-centrés (IBM) qui décrivent les répercussions des effets des traits d'histoire de vie des individus sur les effets au niveau de la population,
- / QSAR
  - Les modèles quantitatifs structure-activité (QSAR), décrivant un lien statistique entre les descripteurs de la structure moléculaire et une activité ou une propriété toxicocinétique,
- / qAOP
  - Les AOP (Adverse Outcome Pathways, ou chemins d'effets adverses) quantitatifs, dans lesquels les relations entre événements clés sont modélisés par des équations pouvant représentant soit des relations empiriques soit des relations mécanistes. Ces ensembles de modèles peuvent s'appuyer sur les différents types de modèles présentés ci-dessus.
- / Sexage
  - Le modèle de sexage par analyse d'image de l'épinoche permettant de distinguer les mâles et les femelles de façon non invasive à partir de la morphologie, qui inclut une interface graphique.

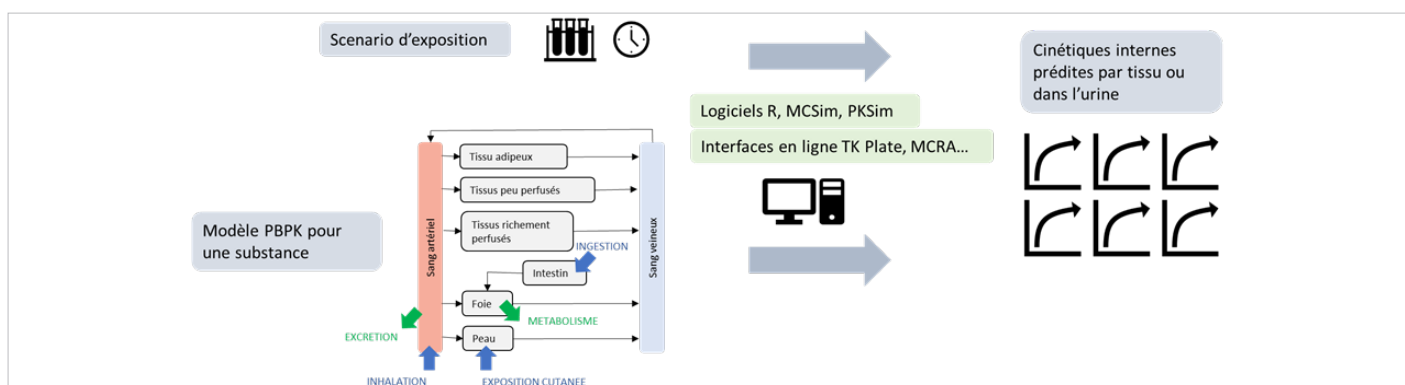


Figure 1 / Schéma d'utilisation d'un modèle PBPK pour prédire des concentrations internes

## Outil de visualisation des cinétiques Vicky

L'outil de visualisation des cinétiques internes ([Vicky](#)) a été développé à l'Ineris dans le but de communiquer plus facilement autour des modèles PBPK. Cet outil ne contient pas de modèle PBPK ; la visualisation est produite à partir d'un tableau de cinétiques par compartiment fourni par l'utilisateur qui peut être produit à l'aide d'un modèle PBPK.

Vicky contient deux jeux de données fournis à titre d'exemple : l'un concerne la cinétique du butadiène par exposition aiguë chez l'homme, l'autre, celle du plomb en exposition chronique chez la femme de la naissance à la fin de la première grossesse.

## Langages de programmation utilisés

L'Ineris développe la plupart de ses modèles en toxicologie dans le langage GNU MCSim. Ce logiciel OpenSource permet d'écrire le modèle mathématique dans un code avec une syntaxe relativement simple, de le traduire en code C pour la rapidité d'exécution, puis de le compiler pour une exécution soit avec MCSim soit avec R.

Les modèles écrits en R pur présentent l'inconvénient d'un temps de calcul long en cas de simulations de variabilité ou d'estimation de paramètres mais permettent une utilisation plus simple par un public de modélisateurs moins avertis. Le modèle de qAOP de toxicité mitochondriale est écrit en Stan mais exécuté avec R.

Les modèles individus-centrés sont écrits en NetLogo. Le modèle de sexage de l'épinoche est écrit en Python, à l'aide de la bibliothèque tkinter ; le langage Python tend également à être de plus utilisé pour le développement de modèles QSAR, au détriment de R.

## Liste des Codes publiés et en développement

Les codes des modèles développés à l'Ineris sont publiés soit en « supplementary data » dans les articles scientifiques, soit sur Zenodo. Le suivi du développement des modèles est effectué en interne sur GitLab ou GitHub. Le Tableau 1 recense les modèles toxicocinétiques ou d'effets déjà publiés donc opérationnels et indique le niveau de mise à disposition de ces modèles.

TABLEAU 1 : LISTE DE MODÈLES PUBLIÉS (DÉCRITS, DISPONIBLES, OU IMPLÉMENTÉS).

Type de modèle	Organismes / Effets	Substances	Type d'exposition	Domaine d'applicabilité	Niveau de mise à disposition du code du modèle (OA : Open Access, SI : Supplementary Information)	Emplacements de mise à disposition des modèles et de leur code	Références
PBPK	Humain adulte, rat	Générique, testé pour imazalil, thiacloprid, clothianidin, flutamide, linuron, dienestrol, cyproconazole, valproic acid, triadimefon	Oral, inhalation, dermal, Chronique	à paramétrer par l'utilisateur, application illustrée pour 9 substances, domaine d'applicabilité non défini	Décrit dans un article en accès restreint (preprint en OA) Interfacé Publié en OA	Description du modèle dans Tebby et al. 2020 <a href="https://ineris.hal.science/hal-02735573v1">https://ineris.hal.science/hal-02735573v1</a> Implémenté dans MCRA <a href="#">MCRA (Monte Carlo Risk Assessment)</a> , Code du modèle sur Zenodo : DOI <a href="https://doi.org/10.5281/zenodo.3553689">10.5281/zenodo.3553689</a> , Code du modèle dans un gitlab public : <a href="https://gitlab.com/fredomatic/COSMOS-PBPK/-/blob/master/PBPK_generic.model?ref_type=heads">https://gitlab.com/fredomatic/COSMOS-PBPK/-/blob/master/PBPK_generic.model?ref_type=heads</a> Implémenté avec élimination urinaire d'un métabolite dans TKPlate <a href="https://r4eu.efsa.europa.eu/">https://r4eu.efsa.europa.eu/</a>	(Tebby, van der Voet et al. 2020, European Food Safety Authority, Bossier et al. 2023, European Food Safety Authority, Bossier et al. 2023)
PBPK	Humain homme femme vie entière + fœtus	Générique, testé butadiène, PCB153, 2,3,7,8-TCDD	Oral, inhalation, dermal, Aigu, chronique	paramétrisation automatique partielle, application illustrée pour 3 substances, domaine d'applicabilité non défini	Décrit dans un article en accès restreint	Description du modèle (format Word) en SI : <a href="https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.01.005">https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.01.005</a> . Code dans un dépôt GitHub privé : <a href="#">CleoTB/LifeTimePBPK: Generic LifeTime PBPK model, based on Beaudouin et al 2010, with changes in modelled physiology, parameterisation and branches for more specific substance (github.com)</a>	(Beaudouin, Micallef et al. 2010)

Type de modèle	Organismes / Effets	Substances	Type d'exposition	Domaine d'applicabilité	Niveau de mise à disposition du code du modèle (OA : Open Access, SI : Supplementary Information)	Emplacements de mise disposition des modèles et de leur code	Références
PBPK	Rat	perméthrine	aigue	restreint	Décrit dans un article en accès restreint (preprint en OA)	Description du modèle dans Willemin et al. 2016 <a href="https://ineris.hal.science/ineris-01862928v1">https://ineris.hal.science/ineris-01862928v1</a> Description du modèle (format Word) en SI <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2016.01.011">http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2016.01.011</a>	(Willemin, Desmots et al. 2016)
PBPK	Humain	5 pyréthri-noïdes (seuls ou en mélange)	chronique	restreint	Décrit dans un preprint en OA	Description de l'implémentation du modèle Beaudouin et al. 2010 dans le corps de l'article de 2019 : <a href="https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.05.007">https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.05.007</a>	(Quindroit, Beaudouin et al. 2019, Quindroit, Crépet et al. 2021)
PBPK	Humain femme enceinte	Générique, médicaments	Aigüe	A paramétrer, application illustrée pour 10 médicaments, domaine d'applicabilité non défini	Décrit dans 2 preprint en OA Code de 2019 partiellement publié dans un SI en accès restreint	Equations pour les transferts placentaires. Fichiers .in et .model pour le modèle B dans un document Word en SI 2019: <a href="https://doi.org/10.1016/j.comtox.2019.100111">https://doi.org/10.1016/j.comtox.2019.100111</a> <a href="https://ineris.hal.science/ineris-02350756v1">https://ineris.hal.science/ineris-02350756v1</a> Modèle PBPK basé sur htkk non fourni, décrit dans papier de Codaccioni et al. 2020 <a href="https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115318">https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115318</a>	(Codaccioni, Bois et al. 2019, Codaccioni and Brochot 2020)
PBPK	Humain vie entière	Générique adapté au plomb	Chronique	restreint	Décrit dans un chapitre de livre en accès restreint Implémenté dans une interface publique	<a href="#">MERLIN-Expo – Exposure Assessment Software</a>	(Brochot and Quindroit 2018) (Ciffroy, Alfonso et al. 2016)
PBPK	Humain, femme primipare + fœtus	Plomb	Chronique (valide subchronique chez l'adulte)	restreint	Décrit dans un preprint en OA. Code publié en OA	Décrit dans Ali-Daoud et al. 2023 <a href="https://doi.org/10.1016/j.taap.2023.116651">https://doi.org/10.1016/j.taap.2023.116651</a> Fichiers .model et .in sur Zenodo : DOI <a href="https://doi.org/10.5281/zenodo.8032483">10.5281/zenodo.8032483</a>	(Ali Daoud, Tebby et al. 2023)
PBPK	Humain, enfant 0-11 ans	Plomb	Chronique et subchronique	restreint	Décrit en OA	Décrit par rapport au modèle publié en ACSLX par O-Flaherty en 2002 <a href="https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152149">https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152149</a> .in et .model sur un dépôt GitLab privé : <a href="https://gitlab.com/CleoT/lead_pbpk">https://gitlab.com/CleoT/lead_pbpk</a>	(Tebby, Caudeville et al. 2022)
PBPK	Humain, femme + fœtus, enfant	PFOS, PFOA	chronique	restreint	1er article (2019) : décrit dans un preprint en OA, code partiellement publié dans un SI en accès restreint 2ème article (2024) : code décrit et publié en OA	Fichier .model de 2019 en format Word en SI : <a href="https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114640">10.1016/j.taap.2019.114640</a> Fichier .model et .in de 2024 sur Zenodo (lien dans le SI du papier <a href="https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108621">https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108621</a> ) : <a href="https://doi.org/10.5281/zenodo.7303637">https://doi.org/10.5281/zenodo.7303637</a> . Inclut la description des modifications du modèle 2019 Code harmonisé vie entière sur un dépôt github public : <a href="https://github.com/CleoTB/LifeTimePBPK">https://github.com/CleoTB/LifeTimePBPK</a>	(Brochot, Casas et al. 2019, Ratier, Casas et al. 2024)
PBPK	4 espèces de poisson (rainbow trout (Onchorhynchus mykiss), zebrafish (Danio rerio), fathead minnow (Pimephales promelas), and three-spined stickleback (Gasterosteus aculeatus).)	Générique, testé d'abord sur 9 substances : atrazine, bisphenol A (BPA), chlorpyrifos, ethynylestradiol, fipronil, oxytetracycline, permethrin, PCB 52, 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD).	Aigüe et chronique	paramétrisation automatique partielle, application illustrée à 9 substances	Décrit dans un article en accès restreint Code publié en OA	Fichiers .model et .in sur Zenodo : <a href="https://doi.org/10.5281/zenodo.1414325">https://doi.org/10.5281/zenodo.1414325</a>	(Grech, Tebby et al. 2019)

Type de modèle	Organismes / Effets	Substances	Type d'exposition	Domaine d'applicabilité	Niveau de mise à disposition du code du modèle (OA : Open Access, SI : Supplementary Information)	Emplacements de mise disposition des modèles et de leur code	Références
PBPK	Truite arc-en-ciel	PFOS, PFOA	subchronique	restreint	Décrit dans un preprint en OA	Description du modèle dans Vidal et al. 2019 <a href="https://ineris.hal.science/hal-02609592v1">https://ineris.hal.science/hal-02609592v1</a> Equations et paramètres dans l'article et en SI : <a href="https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.07.105">https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.07.105</a>	(Vidal, Babut et al. 2019)
PBPK -TD	Truite arc-en-ciel	Mélange de mélamine et acide cyanurique	subchronique	restreint	Décrit dans un article en OA Code publié en OA	Description du modèle dans l'article et en SI : <a href="https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.03.021">https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.03.021</a> Fichiers R (pas MCSim) sur Zenodo : <a href="https://zenodo.org/record/2609135">10.5281/zenodo.2609135</a>	(Tebby, Brochot et al. 2019)
PBPK -TD	Truite arc-en-ciel	Mélange de chlorpyrifos + atrazine	Aigüe et chronique	restreint	Décrit dans un preprint OA	Description du modèle dans l'article et en SI : <a href="https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144734">https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144734</a>	(Mit, Tebby et al. 2021)
PBPK cellulaire	<i>In vitro</i>	1194 substances avec diverses propriétés physicochimiques issues notamment de ToxCast	aigüe	large	Décrit en OA	Description du modèle dans l'article et en SI : <a href="https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.12.017">https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.12.017</a>	(Fisher, Siméon et al. 2019)
PBPK cellulaire	<i>In vitro</i>	42 substances, en particulier BPA, BPF et BPS	aigüe	Large, développé sur 7 lignées cellulaires et 42 substances	Décrit dans un article en OA Code publié en OA	Description du modèle dans l'article et en SI, fichiers .model et .in en SI : <a href="https://doi.org/10.14573/altex.2509261">https://doi.org/10.14573/altex.2509261</a>	(Brenner, Bernal et al. 2026)
PBPK	Embryon de zebrafish	Acide valproïque BPA, BPAF, BPF, BPS PFBA, PFOA, PFHxS, PFOS	5 jours	Large, testé pour 3 familles de substances	Code partiellement publié : 1er article (acide valproïque) avec preprint OA 2ème article (bisphénols) en OA 3ème article (PFAS) code décrit dans un preprint OA	Description du modèle pour l'acide valproïque dans Siméon et al. 2020 <a href="https://ineris.hal.science/ineris-03318306v1">https://ineris.hal.science/ineris-03318306v1</a> Fichier .model (pas .in) en format Word en SI <a href="https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.02.010">https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.02.010</a> Fichier .model (pas .in) (bisphénols) en format Word en SI <a href="https://doi.org/10.1007/s11356-022-22741-2">https://doi.org/10.1007/s11356-022-22741-2</a> Fichier .model (pas .in) en format Word en SI <a href="https://doi.org/10.1016/j.tiv.2023.105588">https://doi.org/10.1016/j.tiv.2023.105588</a>	(Siméon, Brotzmann et al. 2020, Billat, Brochot et al. 2023, Billat, Vogts et al. 2023)
PBPK	zebrafish	Imazalil, perchloraz	Aigüe et chronique	restreint	Décrit dans un preprint en OA. Code publié en OA	Description du modèle dans l'article <a href="https://ineris.hal.science/ineris-04765582v1">https://ineris.hal.science/ineris-04765582v1</a> et en SI : <a href="https://doi.org/10.1007/s11356-024-34642-7">https://doi.org/10.1007/s11356-024-34642-7</a> Fichiers .model et .in sur Zenodo : <a href="https://zenodo.org/record/7760478">10.5281/zenodo.7760478</a>	(Ly, De Oliveira et al. 2024)
qAOP	Cellules humaines (maladie chronique rénale)	Générique, Développé pour le bromate de potassium	aigüe	Dose réponse au MIE doit être fournie par l'utilisateur	Décrit dans un preprint en OA Code partiellement publié en OA	Description du modèle dans Zgheib et al. 2019 <a href="https://ineris.hal.science/hal-02987394v1">https://ineris.hal.science/hal-02987394v1</a> Fichier .model (pas .in) en SI : <a href="https://doi.org/10.1016/j.comtox.2019.02.001">https://doi.org/10.1016/j.comtox.2019.02.001</a>	(Zgheib, Gao et al. 2019)
qAOP	Cellules humaines (toxicité mitochondriale)	Générique, paramétré pour rotenone et dégueline, testé pour d'autres inhibiteurs du CII	aigüe	Dose réponse au MIE doit être fournie par l'utilisateur	Décrit dans un article en OA Code partiellement publié en OA	Description du modèle dans Tebby et al. 2022 <a href="https://doi.org/10.1016/j.tiv.2022.105345">https://doi.org/10.1016/j.tiv.2022.105345</a> Modèle stan, données, résultats d'un qAOP toxicité mitochondriale sur Zenodo : <a href="https://zenodo.org/record/5549494">10.5281/zenodo.5549494</a>	(Tebby, Gao et al. 2022)
qAOP, PBPK-TD	Zebrafish	Fongicides azolés	5 jours	Testé pour 2 fongicides azolés	Décrit dans un article en OA Code publié en OA	Description du modèle dans Ly et al. 2025 <a href="https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2025.107337">https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2025.107337</a> Script sur zenodo <a href="https://zenodo.org/record/13854340">10.5281/zenodo.13854340</a>	(Ly, Chadili et al. 2025)
DEB-IBM	Dynamique de population de l'épinoche	BPA Mélange de 5 produits pharmaceutiques (diclofenac, carbamazépine, irbesartan, acetaminophen and naproxen)	chronique	Paramétrisation pour de nouvelles substances nécessaires	Décrit dans deux preprints en OA Code publié dans deux SI en accès restreint	Script netlogo (modèle et input) en SI du papier 2019 : <a href="https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.07.274">https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.07.274</a> Ajustements des équations et des paramètres du modèle dans le texte et SI du papier d'application 2020 : <a href="https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2020.105499">https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2020.105499</a>	(David, Joachim et al. 2019, David, Joachim et al. 2020)

Type de modèle	Organismes / Effets	Substances	Type d'exposition	Domaine d'applicabilité	Niveau de mise à disposition du code du modèle (OA : Open Access, SI : Supplementary Information)	Emplacements de mise disposition des modèles et de leur code	Références
QSAR	Rat. Coefficient de partage tissu adipeux : sang	101 Substances organiques		large	Implémenté dans une interface Open Source publique Décrit dans un article en accès restreint Publié avec jeux de données en OA	Description du modèle dans Implémenté dans <a href="#">VEGA QSAR : VEGA QSAR Download - VEGA HUB</a> Scripts R, jeux de données en SI Word : <a href="https://doi.org/10.1002/minf.202000072">https://doi.org/10.1002/minf.202000072</a>	(Cappelli, Manganelli et al. 2021)
QSAR	Transactivation de PXR, PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ , Nrf2	1000-1300 substances ToxCast	aigüe	large	Décrit dans un pre-print en OA Jeux de données en OA	Description du modèle dans Gadaleta et al 2018 <a href="https://ineris.hal.science/ineris-02006100v1">https://ineris.hal.science/ineris-02006100v1</a> Jeux de données utilisés en SI : <a href="https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jcim.8b00297">https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jcim.8b00297</a>	(Gadaleta, Manganelli et al. 2018)
QSAR	Toxicité chronique (EC50) chez la daphnie	244 substances MoE	chronique	large	Décrit dans un article en accès restreint Jeux de données en OA	Jeux de données utilisés en SI : <a href="https://link.springer.com/article/10.1007/s00128-011-0393-x">https://link.springer.com/article/10.1007/s00128-011-0393-x</a>	(Mombelli and Pery 2011)
Sexage	Epinoche	Non applicable	Non applicable	Non applicable	Implémenté dans une interface non publiée Version préliminaire décrite dans un article en accès restreint	Equation de la version préliminaire fournie dans l'article : <a href="https://doi.org/10.1016/j.mbs.2013.05.001">https://doi.org/10.1016/j.mbs.2013.05.001</a>	(de Kermoyan, Péry et al. 2013)

## Références

- / Ali Daoud, Y., C. Tebby, R. Beaudouin and C. Brochot (2023). «Development of a physiologically based toxicokinetic model for lead in pregnant women: The role of bone tissue in the maternal and fetal internal exposure.» *Toxicology and Applied Pharmacology* 476: 116651.
- / Beaudouin, R., S. Micallef and C. Brochot (2010). «A stochastic whole-body physiologically based pharmacokinetic model to assess the impact of inter-individual variability on tissue dosimetry over the human lifespan.» *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 57: 103-116.
- / Billat, P.-A., C. Brochot, F. Brion and R. Beaudouin (2023). «A PBPK model to evaluate zebrafish eleutheroembryos' actual exposure: bisphenol A and analogs' (AF, F, and S) case studies.» *Environmental Science and Pollution Research* 30(3): 7640-7653.
- / Billat, P.-A., C. Vogs, C. Blassiau, C. Brochot, E. Wincent, F. Brion and R. Beaudouin (2023). «PBTK modeled perfluoroalkyl acid kinetics in zebrafish eleutheroembryos suggests impacts on bioconcentrations by chorion porosity dynamics.» *Toxicology in Vitro* 89: 105588.
- / Brenner, D., K. Bernal, E. Sychrová, J. Kohoutek, S. Langouet, C. Tebby, R. Beaudouin, R. Boufalaas, J. Dairou, A. Tête, P. Babica, E. B. Blanc, I. Sovadinová and P.-A. Billat (2026). «Chemical fate in vitro: A physiological biokinetic (PBK) model for cell-based assays.» *ALTEX - Alternatives to Animal Experimentation*.
- / Brochot, C. and P. Quindroit (2018). *Modelling the Fate of Chemicals in Humans Using a Lifetime Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Model in MERLIN-Expo. Modelling the Fate of Chemicals in the Environment and the Human Body*. P. Ciffroy, A. Tediosi and E. Capri. Cham, Springer International Publishing: 215-257.
- / Brochot, C., M. Casas, C. Manzano-Salgado, F. A. Zeman, T. Schettgen, M. Vrijheid and F. Y. Bois (2019). «Prediction of maternal and foetal exposures to perfluoroalkyl compounds in a Spanish birth cohort using toxicokinetic modelling.» *Toxicol Appl Pharmacol* 379: 114640.
- / Cappelli, C. I., S. Manganelli, C. Toma, E. Benfenati and E. Mombelli (2021). «Prediction of the Partition Coefficient between Adipose Tissue and Blood for Environmental Chemicals: From Single QSAR Models to an Integrated Approach.» *Molecular Informatics* 40(3): 2000072.

- / Ciffroy, P., B. Alfonso, A. Altenpohl, Z. Banjac, J. Bierkens, C. Brochot, A. Critto, T. De Wilde, G. Fait, T. Fierens, J. Garratt, E. Giubilato, E. Grange, E. Johansson, A. Radomyski, K. Reschwann, N. Suci, T. Tanaka, A. Tediosi, M. Van Holderbeke and F. Verdonck (2016). «Modelling the exposure to chemicals for risk assessment: a comprehensive library of multimedia and PBPK models for integration, prediction, uncertainty and sensitivity analysis - the MERLIN-Expo tool.» *Sci Total Environ* 568: 770-784.
- / Codaccioni, M., F. Bois and C. Brochot (2019). «Placental transfer of xenobiotics in pregnancy physiologically-based pharmacokinetic models: Structure and data.» *Computational Toxicology* 12: 100111.
- / Codaccioni, M. and C. Brochot (2020). «Assessing the impacts on fetal dosimetry of the modelling of the placental transfers of xenobiotics in a pregnancy physiologically based pharmacokinetic model.» *Toxicology and Applied Pharmacology* 409: 115318.
- / David, V., S. Joachim, A. Catteau, K. Nott, S. Ronkart, C. Robert, N. Gillard, A. Bado-Nilles, E. Chadili, O. Palluel, C. Turies, N. Julian, J. Castiglione, O. Dedourge-Geffard, Y. Hani, A. Geffard, J.-M. Porcher and R. Beaudouin (2020). «Effects of chronic exposure to a pharmaceutical mixture on the three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*) population dynamics in lotic mesocosms.» *Aquatic Toxicology* 224: 105499.
- / David, V., S. Joachim, J.-M. Porcher and R. Beaudouin (2019). «Modelling BPA effects on three-spined stickleback population dynamics in mesocosms to improve the understanding of population effects.» *Science of The Total Environment* 692: 854-867.
- / de Kermoyan, G., A. R. R. Péry, J.-M. Porcher and R. Beaudouin (2013). «A non-invasive method based on head morphology to sex mature three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus* L.) in rearing conditions.» *Mathematical Biosciences* 244(2): 148-153.
- / European Food Safety Authority, H. Bossier, J. Cortiñas-Abrahantes, K. Darney, F. Spyropoulos, L. S. Lautz, P. A. Billat, R. Beaudouin, F. Zeman, C. Bodin and J. L. C. Dorne (2023). «User Guide for TKPlate 1.0: An open access platform for implementing new approach methodologies in chemical risk assessment through toxicokinetic and toxicodynamic modelling.» *EFSA Supporting Publications* 20(11): 8441E.
- / European Food Safety Authority, H. Bossier, F. Spyropoulos, K. Darney, L. S. Lautz, P. A. Billat, R. Beaudouin, F. Zeman, C. Bodin, J. Cortiñas-Abrahantes and J. L. C. M. Dorne (2023). «Applications of TKPlate 1.0 for toxicokinetic and toxicodynamic modelling of chemicals: Case Studies.» *EFSA Supporting Publications* 20(11): 8440E.
- / Fisher, C., S. Siméon, M. Jamei, I. Gardner and Y. F. Bois (2019). «VIVD: Virtual in vitro distribution model for the mechanistic prediction of intracellular concentrations of chemicals in in vitro toxicity assays.» *Toxicology in Vitro* 58: 42-50.
- / Gadaleta, D., S. Manganelli, A. Roncaglioni, C. Toma, E. Benfenati and E. Mombelli (2018). «QSAR Modeling of ToxCast Assays Relevant to the Molecular Initiating Events of AOPs Leading to Hepatic Steatosis.» *Journal of Chemical Information and Modeling* 58(8): 1501-1517.
- / 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.» *Science of the Total Environment* 651: 516-531.
- / Ly, T.-K., E. Chadili, O. Palluel, K. Le Menach, H. Budzinski, C. Tebby, N. Hinfrey and R. Beaudouin (2025). «PBK-TD modelling of the gonadotropic axis: Case study with two azole fungicides in female zebrafish.» *Aquatic Toxicology* 283: 107337.
- / Ly, T. K., J. De Oliveira, E. Chadili, K. Le Menach, H. Budzinski, A. James, N. Hinfrey and R. Beaudouin (2024). «Imazalil and prochloraz toxicokinetics in fish probed by a physiologically based kinetic (PBK) model.» *Environ Sci Pollut Res Int* 31(40): 52758-52773.
- / Mit, C., C. Tebby, T. Gueganno, A. Bado-Nilles and R. Beaudouin (2021). «Modeling acetylcholine esterase inhibition resulting from exposure to a mixture of atrazine and chlorpyrifos using a physiologically-based kinetic model in fish.» *Science of The Total Environment* 773: 144734.
- / Mombelli, E. and A. R. R. Pery (2011). «A Linear Model to Predict Chronic Effects of Chemicals on *Daphnia magna*.» *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 87(5): 494-498.
- / Quindroit, P., R. Beaudouin and C. Brochot (2019). «Estimating the cumulative human exposures to pyrethroids by combined multi-route PBPK models: Application to the French population.» *Toxicology Letters* 312: 125-138.
- / Quindroit, P., A. Crépet and C. Brochot (2021). «Estimating human exposure to pyrethroids' mixtures from biomonitoring data using physiologically based pharmacokinetic modeling.» *Environ Res* 192: 110281.
- / Ratier, A., M. Casas, R. Grazuleviciene, R. Slama, L. Småstuen Haug, C. Thomsen, M. Vafeiadi, J. Wright, F. A. Zeman, M. Vrijheid and C. Brochot (2024). «Estimating the dynamic early life exposure to PFOA

- and PFOS of the HELIX children: Emerging profiles via prenatal exposure, breastfeeding, and diet.» *Environment International* 186: 108621.
- / Regrain, C., F. A. Zeman, M. Guedda, K. Chardon, V. Bach, C. Brochot, R. Bonnard, F. Tognet, L. Malherbe, L. Létinois, E. Boulvert, F. Marlière, F. Lestremau and J. Caudeville (2022). «Spatio-temporal assessment of pregnant women exposure to chlorpyrifos at a regional scale.» *J Expo Sci Environ Epidemiol* 32(1): 156-168.
  - / Siméon, S., K. Brotzmann, C. Fisher, I. Gardner, S. Silvester, R. Maclennan, P. Walker, T. Braunbeck and F. Y. Bois (2020). «Development of a generic zebrafish embryo PBPK model and application to the developmental toxicity assessment of valproic acid analogs.» *Reprod Toxicol* 93: 219-229.
  - / Tebby, C., C. Brochot, J. L. Dorne and R. Beaudouin (2019). «Investigating the interaction between melamine and cyanuric acid using a Physiologically-Based Toxicokinetic model in rainbow trout.» *Toxicology and Applied Pharmacology* 370: 184-195.
  - / Tebby, C., J. Caudeville, Y. Fernandez and C. Brochot (2022). «Mapping blood lead levels in French children due to environmental contamination using a modeling approach.» *Science of The Total Environment* 808: 152149.
  - / Tebby, C., W. Gao, J. Delp, G. Carta, W. van der Stel, M. Leist, P. Jennings, B. van de Water and F. Y. Bois (2022). «A quantitative AOP of mitochondrial toxicity based on data from three cell lines.» *Toxicology in Vitro* 81: 105345.
  - / Tebby, C., H. van der Voet, G. de Sousa, E. Rorije, V. Kumar, W. de Boer, J. W. Kruisselbrink, F. Y. Bois, M. Faniband, A. Moretto and C. Brochot (2020). «A generic PBTK model implemented in the MCRA platform: Predictive performance and uses in risk assessment of chemicals.» *Food and Chemical Toxicology* 142.
  - / Thépaut, E., C. Tebby, M. Bisson, C. Brochot, A. Ratier, C. Zaros, S. Personne, K. Chardon and F. Zeman (2025). «Prenatal exposure to chlorpyrifos of French children from the Elfe cohort.» *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 263: 114480.
  - / Vidal, A., M. Babut, J. Garric and R. Beaudouin (2019). «Elucidating the fate of perfluorooctanoate sulfonate using a rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) physiologically-based toxicokinetic model.» *Science of The Total Environment* 691: 1297-1309.
  - / Willemin, M. E., S. Desmots, R. Le Grand, F. Lestremau, F. A. Zeman, E. Leclerc, C. Moesch and C. Brochot (2016). «PBPK modeling of the cis- and trans-permethrin isomers and their major urinary metabolites in rats.» *Toxicol Appl Pharmacol* 294: 65-77.
  - / Zgheib, E., W. Gao, A. Limonciel, H. Aladjov, H. Yang, C. Tebby, G. Gayraud, P. Jennings, M. Sachana, J. B. Beltman and F. Y. Bois (2019). «Application of three approaches for quantitative AOP development to renal toxicity.» *Computational Toxicology* 11: 1-13.