

OFFRE DE THÈSE

EVALUATION DES DANGERS DE PERTURBATEURS ENDOCRINIENS A ACTIVITE GLUCOCORTICOÏDE CHEZ LES EMBRYONS DE POISSONS ZEBRES

Type de contrat : contrat doctoral de droit privé

Début de la thèse : au plus tôt novembre 2025

Localisation : Verneuil-en-Halatte (60) à 40 mn au nord de Paris.

Accès : Une navette privée et gratuite assurant la liaison entre la gare de Creil et notre site est à votre disposition.

Télétravail : 100 jours par an

Contacts pour plus d'informations : nathalie.hinfray@ineris.fr

CONTEXTE

L'Ineris (Institut national pour l'environnement industriel et des risques), qui compte environ 500 collaborateurs, est un organisme national de référence, sous tutelle du ministère chargé de l'environnement, dont la mission principale est de réaliser des études et des recherches permettant de prévenir les risques que les activités économiques font peser sur la sécurité des personnes et des biens.

Rejoindre l'Ineris c'est l'opportunité de mettre en œuvre et développer ses compétences dans le cadre des missions de recherches, d'appui et d'expertise pour le compte des pouvoirs publics et des industriels. L'Ineris dispose de 30 000 m² de laboratoires et halles d'essais avec des équipements multiples et à la pointe de la technologie.

CONTEXTE ET OBJECTIFS DE LA THÈSE

CONTEXTE

A l'heure actuelle, différents bioessais in vitro et in vivo, notamment sur embryons de poissons zèbres, sont utilisés pour l'évaluation des dangers des perturbateurs endocriniens. Ces bioessais permettent d'évaluer les modalités EATS (oestrogéniques, androgéniques, thyroïdiennes et stéroïdogéniques) des substances mais sont limités quant à la prise en compte d'autres modes d'action des substances sur le système endocrinien.

Un axe endocrinien particulièrement important pour les organismes est l'axe hypothalamus-hypophyse-interrénales (HHI). Cet axe, contrôlé par la voie de signalisation du récepteur des glucocorticoïdes (GR) est impliqué dans de nombreux processus physiologiques comme l'immunité, le développement, le métabolisme ou encore le stress.

Malgré le rôle central des glucocorticoïdes (GC) et de l'axe HHI pour les organismes il n'existe aucun test au niveau réglementaire pour évaluer les dangers des substances sur la signalisation GR et le fonctionnement de l'axe HHI. Seul un test in vitro de type gène rapporteur a récemment été pré-validé au sein de la plateforme PEPPER, qui permettra de cribler l'activité glucocorticoïde des substances.

De plus, ces dernières années, il a été démontré une forte occurrence des activités glucocorticoïdes dans les eaux usées et dans certains cas une forte imprégnation des milieux aquatiques par des substances à activité glucocorticoïde. Bien qu'il ait été montré qu'elles pouvaient poser un risque pour les organismes aquatiques, notamment pour les poissons, peu d'informations sont pour l'heure disponibles sur les effets de ces substances sur les organismes aquatiques.

ENJEUX SCIENTIFIQUES / OBJECTIFS

L'enjeu de cette thèse est de développer une approche méthodologique pour l'évaluation des dangers des substances à activité glucocorticoïde, pour lesquelles il n'existe aucun test réglementaire validé et aucune stratégie d'évaluation.

La thèse devrait permettre d'acquérir des informations nouvelles sur les modes d'actions et les effets physiologiques et comportementaux de ces substances chez les poissons, et de proposer une stratégie pour l'évaluation de leurs dangers, basée sur des bioessais in vivo chez l'embryon de poisson zèbre.

ENJEUX OPERATIONNELS

Ces dernières années différentes lignes directrices de l'OCDE utilisant des embryons de poissons ont été adoptées pour l'évaluation du caractère PE des substances (OCDE 250, 251 et 252) et des travaux sont en cours pour inclure de nouveaux paramètres de l'axe thyroïdien dans la ligne directrice OCDE 236. Toutefois, la prise en compte des activités endocrines autres que EATS des substances reste à élaborer. En effet, les tests actuels (in vitro, in vivo) ne considèrent pas la perturbation de voies de signalisation ou d'axes endocrine majeurs dont on sait qu'ils peuvent être perturbés et induire des réponses physiopathologiques et comportementales. De même, aucune stratégie raisonnée n'a à ce jour été élaborée pour permettre d'évaluer efficacement les dangers et les risques des PE.

Les travaux engagés dans cette thèse viseront à combler ces manques et répondre aux attentes des instances scientifiques et réglementaires, en étudiant un axe physiologique fondamental, l'axe HHI.

DEROULEMENT DES TRAVAUX DE THESE (METHODOLOGIE, ETAPES CLEFS)

Optimisation des bioessais pour le criblage des substances à activité glucocorticoïde

Les travaux engagés reposeront sur des modèles de poissons zèbres transgéniques originaux développés par l'Ineris dans le cadre de projets précédents. Ces modèles transgéniques (cyp11c1-GFP ; cyp3a65-GFP) expriment des gènes rapporteurs fluorescents sous le contrôle de promoteurs de gènes cibles des GC dans différents tissus (rein, intestin).

Pour tester l'activation du GR et de la voie de synthèse des GC, l'expression de cyp11c1 et de cyp3a65 sera suivie in vivo chez les embryons des deux modèles transgéniques. Ces mesures de fluorescence in vivo seront complétées par la quantification de l'expression de gènes cibles impliqués dans la voie de signalisation GR (fkbp5, klf9, pomc...) par RT-qPCR,

permettant pour certains de déterminer les interactions des GC avec d'autres organes cibles (système neuroendocrinien).

Il s'agira dans cette partie du travail de déterminer quels bioessais ou combinaisons de bioessais et d'approches complémentaires (expression de gènes) sont les plus pertinentes pour l'étude des GC (effets les plus marqués, reproductibilité des effets...). Pour réaliser cette partie, le propionate de clobetasol, sera utilisé comme molécule modèle car il présente une forte affinité pour le GR.

Effets de substances à activité (anti-)glucocorticoïdes, seules ou en mélange

A l'aide de l'approche déterminée en première partie de ce travail de thèse, les réponses des bioessais à des substances agonistes du GR (GC de synthèse, GC naturels...) et antagonistes du GR (progestatifs de synthèse...) seront étudiées. Un travail sur les réponses à un mélange d'agoniste et d'antagoniste du GR pourra également être réalisé afin de déterminer la réponse de nos bioessais dans un contexte de contamination multiple.

Effets des GC sur des processus physiologiques clefs

Outre les mesures à l'échelle moléculaire, des réponses physiologiques connues pour être perturbées en présence de composés activant la signalisation GR (éclosion, activité cardiaque, réponse comportementale) seront étudiées. La persistance des effets d'une exposition précoce aux GC sera évaluée aux stades adultes.

Proposer une stratégie pour évaluer les dangers des GC

In fine les travaux engagés visent à proposer une stratégie intégrée et cohérente d'essais et d'approches complémentaires visant à améliorer l'évaluation des dangers PE des substances à activité GC à l'aide du modèle embryonnaire de poisson zèbre.

PROFIL

Formations recommandées : Master 2 ou équivalent en toxicologie de l'environnement, écotoxicologie, pharmacie ou biologie. Une formation réglementaire en expérimentation animale serait un plus.

Compétences :

- Une expérience préalable en laboratoire est indispensable
- Une expérience préalable dans les techniques de biologie moléculaire et/ou dans la manipulation de modèles animaux serait un plus
- Un intérêt pour les problématiques de santé-environnement
- Bonnes capacités de communication (écrite et orale) tant en français qu'en Anglais
- Motivé(e) et rigoureux(se) avec une forte éthique scientifique
- Capacités à travailler en équipe

INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Localisation : Verneuil-en-Halatte (60)

Encadrement : Nathalie Hinfrey (encadrant Ineris); Directeur de thèse à définir

Procédure de candidature : Envoyer **CV, lettre de motivation, notes de master** ainsi que les **coordonnées de deux référents** (tuteurs de stages) à nathalie.hinfray@ineris.fr au plus tard le 16 juin 2025.

La date limite d'envoi des candidatures est fixée au 16 juin 2025.

18 RTT en plus des 31 CP annuels

Horaires variables

Restaurant d'entreprise (ou titres restaurants pour les sites hors Verneuil)

Bornes de recharge électriques

Notre offre d'emploi est ouverte à tous, nous souhaitons intégrer nos nouveaux talents au sein d'un environnement de travail inclusif.