

Développement d'une nouvelle approche méthodologique (NAM) pour Évaluer l'Écotoxicologie des Substances Persistantes basé sur des effets multi-générationnelles chez le nématode (*C. elegans*).

Mots clés

Dynamic Energy Budget (DEB) modèle, Substances extrêmement persistantes (PFAS), Etude multi-générationnelle, *C. elegans*, Evaluation du risque environnemental.

Résumé

Les produits chimiques résistants à la dégradation dans l'environnement, dits « persistants », exposent durablement l'homme et son environnement. En effet, la persistance conduit à la constitution d'un stock environnemental croissant de ces polluants qui sont susceptibles d'impacter les populations sur le très long terme (décennies, siècles). Ce critère de persistance est décrit dans les règlements REACH et CLP par des seuils de temps de demi-vie définis pour différents milieux (annexe XIII du règlement REACH).

L'évaluation des effets et par conséquent des risques des substances persistantes aux faibles concentrations et à des échelles de temps pertinentes est ainsi un véritable challenge. En effet, les essais réglementaires requis pour la caractérisation des effets sont souvent limités par des temps d'exposition couvrant qu'une partie restreinte du cycle de vie des organismes, même pour les essais dits "chroniques". Si ces essais sont pertinents dans le cadre de substances non persistantes, ils apparaissent déconnectés des échelles temporelles auxquelles les polluants persistants agissent. Ainsi, l'utilisation d'approches multigénérationnelles apparaît ainsi comme essentielle pour déterminer les effets des polluants persistants sur le long terme.

Dans ce contexte, l'objectif du projet de thèse sera de proposer une nouvelle approche méthodologique (NAM) basée sur des études multigénérationnelles, en respect avec le principe des 3R. Cette nouvelle approche permettra d'améliorer l'évaluation des risques pour les écosystèmes des substances persistantes. Parmi les substances persistantes, le trifluoroacétate (TFA) sera étudié en tant que produit de dégradation final des PFAS.

Les nématodes sont d'excellents modèles pour l'étude multi-générationnelle des polluants persistants par leur cycle de vie très court (96h) et la possibilité d'étudier plusieurs critères d'effets infra-individuels, individuels et populationnels. En complément, la modélisation mécanistique (e.g. modèle DEB TK-TD) et statistique permet d'intégrer des processus biologiques et toxiques à l'analyse de données d'écotoxicologie et d'étudier les interactions entre ces processus.

Le projet de thèse proposée ici cherchera à (i) caractériser la toxicité lors d'expositions chroniques aux PFAS à l'aide d'expérimentations multigénérationnelles utilisant le nématode comme modèle biologique et (ii) estimer l'évolvabilité et le coût d'adaptation des populations d'organismes exposées pour proposer un paramètre toxicologique pertinent, descriptif de ces effets. *In fine*, les résultats obtenus dans le cadre de ce travail permettront d'améliorer l'évaluation des risques des polluants persistants.

Calendrier de doctorat proposé

Dans le planning ci-dessous, il est prévu l'application de la NAM (expérience et modélisation) sur une seule molécule. En fonction de l'avancée des travaux, un second cas d'étude pourrait être effectué dans le cadre du projet de thèse.

Année 1. (Oct 2026 – Oct 2027)

- Tâche 0. Analyse bibliographique et appropriation du sujet (3 mois).
- Tâche 1.1. Caractérisation des effets du TFA sur considérant différents critères d'effets chez le nématode tel que: la viabilité, la croissance et la reproduction, la sex-ratio, le comportement (détermination des relations dose-réponses) (3 mois).
- Tâche 1.2. Caractérisation et modélisation de la TK dans la population ancestrale (1.5 mois).
- Tâche 1.3. Modélisation des données par modélisation DEB TK-TD dans la population ancestrale (1.5 mois).
- Tâche 1.4. Rédaction et Soumission article 1 (3 mois)

Année 2. (Oct 2027 – Oct 2028)

- Tâche 2.1. Essai multi-générationnels pour la caractérisation des effets du TFA chez le nématode (*C. elegans*). (9 mois). Définition du plan d'expérience, Réalisation de l'expérience multigénérationnelle, Production et analyse des données collectées, Rédaction et soumission article 2.
- Tâche 2.2 Analyse et modélisation des données multi-générationnels par modélisation DEB TK-TD. (3 mois)
- Tâche 2.3 Essais dédiés à la validation de la mesure d'évolvabilité : co-encadrement avec INRAE d'un master 2 (Janv – Juin 2028, 6 mois)

Année 3. (Oct 2028 – Oct 2029)

- Tâche 3.1a. Suite analyse et modélisation des données multi-générationnels par modélisation DEB TK-TD. (6 mois)
- Tâche 3.1b. En fonction de l'avancement des travaux, l'étudiant pourra s'impliquer dans la tâche du projet PERSEE visant à définir de nouveaux critères pour estimer les impacts toxicologiques sur la capacité d'adaptation des nématodes et la valorisation de ces travaux dans un article.
- Tâche 3.2 analyses statistiques multivariées des données multi-générationnels + Rédaction et Soumission article 3 (3 mois). En parallèle sur cette année et avec un temps dédié, le manuscrit sera rédigé.

Environnement scientifique

Le sujet de thèse est lié au projet « PERSEE » (APR EST ANSES 12/2025). Le consortium rassemble un panel d'experts scientifiques complémentaires sur les biomathématiques et les mathématiques appliquées (INRAE UMR Ecosys et Ineris UMR-I 02 SEBIO) et la physiologie et l'écotoxicologie des nématodes (Ineris ICAT).

La thèse se déroulera au sein de l'INERIS à Verneuil-en-Halatte, à proximité de Chantilly, dans

le cadre remarquable de la forêt d'Halatte. Le site est accessible en transports en commun depuis Paris-Nord, offrant un bon équilibre entre proximité de Paris et environnement naturel préservé.

L'Ineris réalise des essais d'écotoxicité sur les nématodes depuis plusieurs années et des travaux antérieurs ont déjà été réalisés sur les aspects multi-générations (Goussen et al. 2015a). D'autre part, les modèles bioénergétiques adaptés à l'analyse de données d'écotoxicologie (DEB TK-TD) ont déjà été mis au point pour *C. elegans* à l'Ineris (Goussen et al. 2015b). Le laboratoire Ecosys et L'Ineris ont déjà collaboré dans plusieurs projets nationaux.

- Ecole Doctorale ABIES
- Encadrants : Raphaël Royauté (INRAE / UMR ECOSYS), Nicolas Manier (INERIS) et Rémy Beaudouin (INERIS, UMR-i 2 SEBIO)
- Le financement du doctorat est assuré conjointement par le projet PERSEE et l'INERIS (50 % chacun).
- Salaire net ≈ €1,850 par mois.
- Date souhaitée de début du doctorat : 05/10/2026

Profil du candidat

Nous recherchons un(e) candidat(e) très motivé(e) avec l'un des profils suivants :

- Master (ou équivalent) ou diplôme d'ingénieur en biostatistique, biomathématiques, biologie, écotoxicologie ou dans un domaine connexe.
- Les candidats ayant une formation en biostatistique / biomathématiques doivent posséder de solides connaissances en biologie, physiologie ou écotoxicologie.
- Les candidats issus de la biologie ou de l'écotoxicologie doivent démontrer un fort intérêt à la fois pour l'expérimentation en laboratoire et la modélisation mathématique.

Compétences requises

- Expérience ou fort intérêt pour la modélisation des systèmes dynamiques, y compris la résolution de systèmes simples d'équations différentielles ordinaires (EDO).
- Expérience en programmation en R, Python ou dans des environnements de calcul scientifique similaires.
- Intérêt pour l'expérimentation en écotoxicologie dans des conditions de laboratoire contrôlées.

Exigences linguistiques

- Maîtrise de l'anglais (B2–C2) ; la connaissance du français est un atout.

Qualités personnelles

- Curiosité intellectuelle et rigueur scientifique.
- Forte capacité d'apprentissage.
- Capacité à travailler efficacement de manière autonome et en équipe.

Modalités de candidature

Pour postuler les candidats doivent envoyer par mail à remy.beaudouin@ineris.fr et nicolas.manier@ineris.fr avant le 11/05/2022 :

- un CV et 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