

2010-28 – MOZAIC - Développement d'outils et de stratégies permettant d'améliorer l'évaluation des dangers et des risques des perturbateurs endocriniens

Rémy Beaudouin
INERIS, Verneuil en Halatte

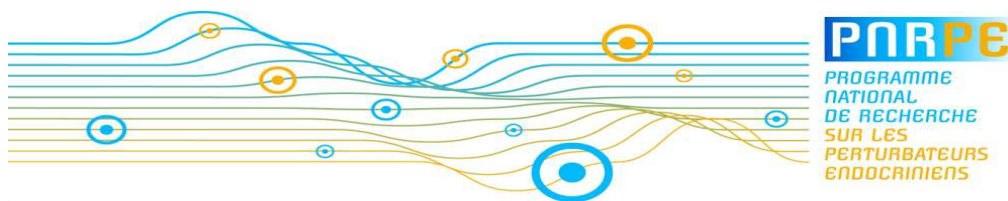
Résumé :

Certains composés chimiques possèdent la capacité de perturber le système endocrinien, entraînant des dysfonctionnements de la reproduction et du développement, des taux anormaux d'hormones stéroïdes circulantes ou des phénomènes d'imposex. Les effets nocifs éventuels sur l'humain et la faune (en particulier les poissons) de ces composés perturbateurs endocriniens (PEs) font l'objet d'une préoccupation croissante. Parmi les espèces modèles utilisées en écotoxicologie, le poisson zèbre est un vertébré fortement utilisé et, en particulier, de plus en plus de données sur la toxicité des PEs chez ce poisson ont été produites ces dernières années. La traduction des déficits fonctionnels chez les individus en effets au niveau des populations est un grand défi pour l'évaluation des risques écologiques des PEs.

Les modèles mathématiques fournissent des outils adaptés pour intégrer différentes échelles biologiques, différents types d'observations et les relations entre ces variables. Ainsi, le but du projet MOZAIC est de proposer un modèle pour le poisson zèbre pour évaluer les modifications hormonales dues aux PEs chez les individus (en prenant en compte les régulations dans le modèle) et leurs incidences sur les performances des individus et la dynamique des populations.

À cette fin, nous proposons de développer et d'intégrer trois modèles: (i) un modèle de l'axe hypothalamus-hypophyse-gonades (HHG) pour le poisson zèbre mâle et femelle, (ii) un modèle pharmacocinétique à fondement physiologique (PBPK) générique pour les perturbateurs endocriniens, et (iii) un modèle multi-agent pour simuler la dynamique des populations de poisson zèbre et sa perturbation due à l'exposition aux PEs. Ce dernier modèle comprendra des modèles doses-réponses reliant les concentrations d'hormones aux effets sur la reproduction. La calibration des modèles sera effectuée à partir de données disponibles dans la littérature, de nouveaux modèles QSAR et de la production de nouvelles données expérimentales, pour combler deux lacunes dans les données disponibles : la variation physiologique pendant le cycle de reproduction des concentrations des stéroïdes sexuels chez les femelles n'est pas caractérisée et il y a un manque de données sur les concentrations de ces hormones chez les poissons exposés au 17β -oestradiol. Par conséquent, nous prévoyons de produire de nouvelles données relatives à ces deux lacunes.

In fine, le projet MOZAIC fournira un modèle générique (*i.e.* pas limité à une seule molécule) reliant les effets des perturbateurs endocriniens au niveau biologique d'organisation de la cellule, de l'organisme et de la population. Ce modèle pourra être appliqué à différents PEs pour évaluer les conséquences à long terme d'une perturbation du système endocrinien.



Certain chemicals possess the ability of modulating the endocrine systems, associated with reproductive and developmental dysfunctions, abnormal levels of circulating steroids hormones or imposex phenomena. There have been increasing concerns regarding these endocrine disruptor compounds (EDCs) and their potential harmful effects on humans and wildlife, including fish. Among model species for ecotoxicological investigations, zebrafish is a vertebrate organism extensively used for scientific purposes and an increasing amount of toxicological data of EDCs toward zebrafish have been gathered during the past years. The translation of subtle functional deficits within individuals into population-level effects is the greatest challenge for the risk assessment of EDCs relative to fish.

Mathematical models can provide the framework in which the effects on many endpoints and the cross regulations between these endpoints can be integrated.

Hence, the aim of MOZAIC project is to propose an integrated modelling framework for zebrafish to assess how EDCs modify the level of hormones in individuals (with inclusion of regulations in the model) and how such disruption will impact individual fitness and population dynamics. To this purpose, we propose to develop and to integrate three models: (i) hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis model for male and female zebrafish, (ii) Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) models for zebrafish for a panel of EDCs, and (iii) an agent-based model for a relevant description of zebrafish population dynamics and of its perturbation due to exposure to EDCs. This last model will include relevant dose responses relating hormones levels to effects on reproduction in zebrafish.

The calibration of the models will be based on available data in the literature, on new QSAR models and on new experimental data in response to two main gaps that we identified in the available data in the literature: physiological variation sex steroid concentrations in relation to the reproductive cycles for females is not characterized and there is a lack of data on concentration of sex steroid concentrations in fish exposed to 17 β -oestradiol. Hence, we plan to produce new data relative to these two gaps.

In fine, MOZAIC project will provide an integrated generic (i.e. not restricted to a single chemical) model linking the effects of EDCs at cellular, organism and population levels. This model could be applied to different endocrine compounds to assess long-term consequences of an endocrine disruption.

Mots clefs :

Poisson zèbre, Axe hypothalamo-hypophysio-gonadique, Population, QSAR, Modèles pharmacocinétiques à fondement physiologique, Modèle multi-agent

Durée : 36 mois

Organismes partenaires :

Centre de traitement de l'information scientifique (CTIS), 3 Chemin de la Gravière, 69140 Rillieux la Pape

Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS), Direction des Risques Chroniques, Pôle VIVA, Unité d'écotoxicologie in vitro et in vivo