

Offre de stage	Stagiaire « Ecotoxicologie et Modélisation » – unité Expérimentation Modélisation Analyse de Données (H/F)
Période du stage	Stage conventionné de 6 mois, à temps plein A pourvoir début d'année 2020
Localisation	Fougères (35300)

L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) assure des missions de veille, d'expertise, de recherche et de référence sur un large champ couvrant la santé humaine, la santé et le bien-être animal, et la santé végétale. Elle offre une lecture transversale des questions sanitaires et appréhende ainsi, de manière globale, les expositions auxquelles l'Homme peut être soumis à travers ses modes de vie et de consommation ou les caractéristiques de son environnement, y compris professionnel.

L'Anses informe les autorités compétentes, répond à leurs demandes d'expertise. L'Agence exerce ses missions en étroite relation avec ses homologues européens.

L'Anses en chiffres

- 1350 agents et 800 experts extérieurs
- Budget annuel : 132 millions d'euros
- Plus de 13 800 avis émis depuis 1999.
- 65 mandats de référence nationale
- 6 millions d'euros/an en soutien aux appels à projets de recherche

Pour en savoir plus : www.anses.fr

DESCRIPTION DU STAGE

Entité d'accueil

Le laboratoire de Fougères, qui réunit 65 personnes, contribue principalement à une meilleure connaissance des bénéfices et des risques associés à l'utilisation des médicaments vétérinaires et des désinfectants, par la filière agro-alimentaire. Il concentre ses travaux sur :

- le dépistage des résidus de médicaments vétérinaires dans les denrées d'origine animale;
- l'efficacité antimicrobienne des antibiotiques et des désinfectants;
- la résistance à ces produits;
- l'évaluation de la toxicité de divers contaminants.

Ce stage se déroulera dans l'unité d'Expérimentation Modélisation et Analyse des Données (EMAD), qui contribue au développement de modèles expérimentaux, mathématiques et statistiques dans le cadre de :

- La conception, la réalisation, et l'analyse de données issues d'études pharmacocinétiques et toxicocinétiques dans des modèles *in vivo* et *in vitro*.
- L'analyse de données pharmaco- et toxico-dynamiques
- La conception et l'organisation d'essais inter-laboratoires
- La réalisation d'expérimentations animales sur animaux de laboratoire et animaux de rente
- La plate-forme Anses d'appui statistique (PAS) en matière de validation et de transfert des méthodes d'analyse et des essais intra-laboratoire d'aptitude.

Objectif Modéliser les transferts de xénobiotiques dans les produits de la ruche et chez les abeilles (modèle LMR-Ruche)

- Contexte

Il existe un contexte réglementaire européen de fixation des limites maximales de résidus (LMR) de pesticides et médicaments vétérinaires (deux règlements différents) dans les denrées alimentaires issues de la ruche. Récemment une revue scientifique^a est parue sur la modélisation prédictive (mathématique et statistique) de la contamination aux pesticides des ruches qui pourrait aider dans ce contexte. Ces chercheurs ont identifié deux défis concernant la modélisation de l'évolution de cette exposition dans le temps (données longitudinales) et distinguant:

- L'exposition primaire ou contamination lors du butinage par les abeilles
- L'exposition secondaire ou distribution du pesticide au sein de la ruche au retour des butineuses

Brièvement pour l'exposition primaire, les auteurs comparent plusieurs modèles de contamination (par contact et/ou du butinage) puis discutent des perspectives en termes de modélisation de la contamination environnementale et de la modélisation du comportement de butinage des abeilles. Concernant la problématique de l'exposition secondaire, notons que le butinage (exposition primaire) constitue « l'input » de l'exposition secondaire qui débute aussitôt que l'abeille butineuse rentre à la ruche et se poursuit par la distribution dans cette dernière.

Il existe à ce jour un modèle prédictif de la distribution des pesticides au sein de la ruche^b qui a été appliqué à la prédiction des résidus de certains acaricides (molécules volatiles introduites dans la colonie directement par les apiculteurs). Ce modèle aborde la problématique de la distribution d'un pesticide sous l'angle de la fugacité (grandeur physique applicable à toutes les phases d'un environnement qui permet le calcul des équilibres), divisant la ruche en compartiments homogènes (cire, abeilles, larves, miel, air, pollen, propolis...mais pas le nectar) dans lesquels le pesticide se partage selon ses propriétés essentiellement de volatilité.

Ainsi les modèles de fugacité appliqués à la ruche ont été publiés pour ces molécules et s'appliquent à tous les xénobiotiques non ionisés. Mais à ce jour, le modèle ruche n'a pas été décrit pour les molécules ionisées (telles que de nombreux antibiotiques), cela nécessiterait des adaptations selon les modèles d'activité déjà décrits pour d'autres écosystèmes^c. Ces adaptations aux molécules ionisées intéressent particulièrement notre laboratoire dans le cadre de ses activités de laboratoire national de référence pour les résidus de médicaments vétérinaires et de laboratoire de référence de l'Union Européenne pour les résidus d'antibiotiques notamment dans le miel (et la gelée royale). Notons également que l'application directe du xénobiotique dans la ruche par l'apiculteur contourne les échanges effectués par les abeilles au sein de la ruche via les matières nutritives qui est certainement le mécanisme de distribution le plus important lors d'une contamination environnementale, du moins sur une échelle de temps courte.

Optionnellement pour ce stage, il existe un dernier enjeu. En effet en évaluation de risque, une distribution statistique de doses n'est pas équivalente à sa tendance centrale, représentée par exemple par l'exposition d'une abeille ou d'une ruche moyenne (ou médiane). Tout comme pour la modélisation de l'exposition primaire, il serait important de représenter la nature statistique de l'exposition secondaire et prédire les distributions de probabilité des doses auxquelles sont confrontées les abeilles individuellement et pas juste l'agrégat dans le « compartiment abeille ». Bien que (à l'instar de la biologie du butinage des abeilles), la transmission des matières nutritives à l'intérieur de la ruche n'ait pas encore été étudiée à travers des modèles mécanistiques, le fait qu'elle implique les interactions de nombreuses entités autonomes, recommande implicitement une approche de modélisation multi-agents qui reste très fastidieuse à développer selon de nombreuses études empiriques et théoriques (regroupées dans des revues de la littérature scientifique à ce sujet) qui fournissent un matériel de travail de départ pour la formalisation et le paramétrage des dynamiques de transmission des matières nutritives dans un modèle de distribution du pesticide au sein de la ruche (exposition secondaire).

- Références

^a Sponsler, D. B., & Johnson, R. M. (2017). Mechanistic modeling of pesticide exposure: The missing keystone of honey bee toxicology. *Environmental Toxicology and Chemistry*.

^b Tremolada, P., Bernardinelli, I., Rossaro, B., Colombo, M., & Vighi, M. (2011). Predicting pesticide fate in the hive (part 2): development of a dynamic hive model. *Apidologie*, 42(4), 439-456.

^c Franco, A., Trapp, S. (2010) A multimedia activity model for ionizable compounds: Validation study with 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid, aniline, and trimethoprim. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 29, 789-799.

- Objectifs

- Implémenter le modèle de distribution prédictive des pesticides dans la ruche (modèle de fugacité) avec les logiciels de la suite Lixoft ou leur équivalent R
- Analyser le modèle d'un point de vue
 - Critiques (de la structure du modèle : intérêts/limites)
 - Statistiques (analyses de sensibilité, simulation de variabilité,...)
- Recherche bibliographique de jeux de données de cinétique dans la littérature pour évaluer la capacité prédictive du modèle
- Mêmes étapes pour le modèle de distribution prédictive des antibiotiques dans la ruche (modèle d'activité)
- Optionnellement rédiger une synthèse bibliographique sur la faisabilité de modélisation multi-agents dans ce contexte

PROFIL RECHERCHÉ

Diplôme en cours Formation supérieure en Ecotoxicologie et/ou Modélisation (Master 2)

Compétences

- Savoirs théoriques en écotoxicologie et/ou modèles environnementaux multimédia
- Savoir-faire sur des logiciels de modélisation (système d'équations différentielles) apprécié
- Analyses statistiques : maîtrise de R ou équivalent souhaitée
- Qualités rédactionnelles (maîtrise de l'orthographe),
- Capacité de synthèse et de restitution (manuscrite et graphique),
- Maîtrise du Pack office,

POUR POSTULER

Date limite de réponse : 01/12/2019

Renseignements sur le stage : Jérôme HENRI, tuteur, (Tél 02.99.17.27.57 mail : jerome.henri@anses.fr)

Adresser les candidatures par courriel (lettre de motivation + cv) **en indiquant la référence Stage-2019-010**
à : jerome.henri@anses.fr