

MOSAIC

Partenaire en ligne pour la formation en écotoxicologie

Introduction

La plate-forme web MOSAIC (<https://mosaic.univ-lyon1.fr/>) rassemble plusieurs outils clé en main à destination des écotoxicologues et/ou des évaluateurs du risque environnemental, dans le monde académique tout comme dans l'industrie ou les agences de sécurité environnementale, nationales et internationales. Sans avoir besoin de s'approprier les méthodes mathématiques et statistiques sous-jacentes, les utilisateurs de MOSAIC peuvent en toute simplicité analyser des données d'écotoxicologie à des fins de recherche, pour planifier des expériences (CHARLES et al., 2021), faire des analyses statistiques (BROCK et al., 2018 ; BROCK et al., 2020 ; BROCK et al., 2021), voire prendre des décisions, par exemple lors de l'examen des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché des substances chimiques (OECD, 2016). Mais ce n'est pas tout. MOSAIC est aussi un outil pédagogique aujourd'hui utilisé en formation initiale (de Licence ou de Master) et en formation continue par exemple avec la filiale Formation, Édition, Expertise (FEE) de la Fondation Rovaltain (<https://fcsrovaltain.org/fee/>). Dans cette fiche thématique, chacun de nous partage son expérience d'enseignement avec la plate-forme MOSAIC.

MOSAIC et la formation initiale

Dans cette première partie, différentes expériences de formation initiale avec MOSAIC seront décrites en suivant un plan commun, à savoir le contexte de la formation, un bref descriptif des enseignements (répartis entre cours magistraux, CM, travaux dirigés, TD, et travaux pratiques, TP), ce que les étudiants font avec MOSAIC, un bilan et d'éventuelles perspectives pour la suite.



<https://www.ubfc.fr/>

Au sein de la Graduate School "TRANSBIO", l'Université de Bourgogne Franche-Comté propose un cursus international intégré de Master-Doctorat dans différents domaines dont "Ecologie, conservation et sciences de l'environnement" et s'appuie pour cela sur les laboratoires de recherche. Parmi eux, l'UMR Chrono-environnement, laboratoire pluri-disciplinaire en sciences de l'environnement, auquel s'adosse le Master international EMME (Ecology, Monitoring and Management of Ecosystems). Sous la mention de "Biologie de la conservation", le Master EMME vise à conférer une maîtrise conceptuelle et critique de l'étude de la structure et du fonctionnement des écosystèmes, de leur suivi et de leur gestion, sous diverses pressions naturelles et anthropiques, dans un contexte de changement global.

Contexte de la formation Au cours de la première année du Master EMME, les impacts de l'Homme sur la biogéosphère sont étudiés dans le cadre d'une unité d'enseignement (UE) intitulée "Anthropogenic Impacts on Ecosystems" (AIE). Cette UE met en oeuvre des approches complémentaires (en archéologie/paléoécologie, écologie/écotoxicologie) permettant d'aborder, à différentes échelles spatiales et temporelles, les impacts anthropiques sur les écosystèmes et les services associés. La pollution étant une des grandes causes d'érosion de la biodiversité, l'étude de ses conséquences sur l'environnement, c'est-à-dire l'écotoxicologie, a donc toute sa place dans les enseignements de cette UE.

Description de la formation En association avec des cours magistraux d'introduction à l'écotoxicologie (toxicocinétique, processus d'Absorption, Diffusion, Métabolisation, Elimination (ADME), toxicodynamique,...), cinq séances de TP/TD (6 + 3 heures, respectivement) sont consacrées à : (i) la mise en oeuvre de deux bioessais normalisés d'écotoxicité (évaluation de la toxicité d'une eau contaminée avec *Chironomus riparius*; OCDE, 2004, 2011); (ii) la production de métriques écotoxicologiques (notamment des concentrations effectives); et (iii) leur utilisation à des fins d'évaluation et de gestion des risques environnementaux (*e.g.*, la détermination du *Risk Characterization Ratio*; ECHA, 2016).

MOSAIC pour quoi faire ? Au cours de la première séance de TP, des larves de *C. riparius* sont exposées à des concentrations croissantes d'une substance introduite dans l'eau. Deux traits de vie sont suivis au cours des séances suivantes : l'immobilisation (substitut à la mortalité) après 24/48 heures et la croissance après 7 jours d'exposition. Les données sont alors compilées, mises en forme, partagées, puis utilisées lors des deux séances de TD. Le premier TD utilise directement MOSAIC et notamment deux modules : "Surv Standard" pour l'immobilisation et "Growth" pour la croissance. L'objectif est de permettre aux étudiants de déterminer, grâce à la modélisation de leur propres données, les concentrations létales ou effectives (*LC ou EC*) affectant 10, 20 ou 50% des traits mesurés sur les témoins. Le second TD permet d'aller plus loin en travaillant, avec des documents techniques et dans le cadre du scénario d'un accident environnemental, sur l'évaluation des risques environnementaux (ERE) et les modalités de gestion et de remédiation des sites pollués.

Bilan Le Master EMMME regroupe des étudiants internationaux de formation initiale parfois assez différente, notamment concernant les biostatistiques et l'utilisation du logiciel R. Ainsi, et au delà de son intérêt scientifique intrinsèque en écotoxicologie, MOSAIC est également une interface conviviale permettant d'obtenir des données et des graphiques précis et pédagogiquement pertinents, même sans une grande maîtrise de R de la part des étudiants. Les scripts sous-jacents sont néanmoins téléchargeables et constituent ainsi une opportunité pour progresser dans la compréhension et le maniement des scripts et du codage sous R.



Université Claude Bernard  Lyon 1

<https://www.univ-lyon1.fr/>

L'université Claude Bernard Lyon 1 propose, au sein de la licence "Sciences, technologie, Santé", mention "Sciences de la Vie", un parcours "Sciences de la Biodiversité (Ecologie, Evolution, Environnement)" qui se déroule sur trois années : - L1 : année commune aux trois mentions de licence du portail "Biosciences et Géosciences" ("Sciences de la Vie", "Sciences de la Terre", "Sciences de la Vie et de la Terre") constituée de huit UE scientifiques et deux UE transversales. - L2 : année comprenant cinq UE obligatoires et trois UE optionnelles de Biologie, permettant de couvrir les domaines essentiels de la biologie des organismes et d'aborder l'écologie. - L3 : année de formation avancée permettant d'acquérir les méthodes et concepts actuels de l'écologie et de l'évolution, organisée autour d'un premier semestre avec quatre UE obligatoires, et d'un second semestre avec deux UE obligatoires et 3 UE optionnelles, dont une UE de stage.

Contexte de la formation Le parcours "Sciences de la Biodiversité (Ecologie, Evolution, Environnement)" propose aux étudiants de L2 une option intitulée "Écologie numérique" que les étudiants peuvent choisir au second semestre pour découvrir la modélisation informatique et la simulation de processus écologiques et se sensibiliser à l'importance de l'interprétation des résultats d'un modèle. L'objectif de cette option est d'initier les étudiants à la modélisation et à l'analyse de problèmes biologiques en faisant appel à un formalisme essentiellement informatique (algorithmique, programmation, simulation, analyse de données).

Description de la formation Quatre problématiques d'actualité en écologie sont abordées dans cette option, chacune avec une séance introductive qui présente les concepts et les outils, une séance pratique de mise en oeuvre, et une séance de restitution, interprétation, discussion. Les quatre problématiques choisies sont l'écologie comportementale, l'écologie des communautés, l'épidémiologie et l'écotoxicologie.

MOSAIC pour quoi faire ? Dans la partie écotoxicologie, nous présentons en séance plénière (environ 2h) le principe des tests de toxicité standard, les bases de la modélisation dose-réponse, et la manière d'utiliser les indices de toxicité qui en sont extraits dans le schéma réglementaire de l'ERE. Les étudiants ont ensuite une séance pratique de 4h au cours de laquelle ils utilisent MOSAIC pour traiter des jeux de données issus de la littérature. Leur mission est de représenter les données, d'utiliser un modèle dose-réponse pour les analyser puis d'en extraire des indices de toxicité classiques (*e.g.*, concentrations létales ou effectives à $x\%$, LC_x et EC_x , respectivement). La séance de restitution de 2h permet de discuter des avantages et inconvénients de cette approche avant d'aborder des méthodologies plus avancées comme par exemple les modèles toxicocinétiques qui permettent de quantifier la bioaccumulation des substances dans les organismes.

Bilan Les étudiants apprécient beaucoup cette option, en particulier la partie sur l'écotoxicologie qui leur permet d'appréhender, de manière ludique et simple, les enjeux liés à l'exposition aux xénobiotiques. Ils comprennent vite l'intérêt de la modélisation, et apprécient de pouvoir mettre en oeuvre des modèles sans effort intense d'un point de vue méthodologique.



<https://www.univ-grenoble-alpes.fr/>

Dans le Master Mention "Ingénierie de la santé", les relations environnement-santé peuvent être abordées via deux formations distinctes :

- Master 2 **ESTE** (Environnement-santé-toxicologie-écotoxicologie) Une approche multidisciplinaire pour aller des sciences fondamentales aux pathologies, ou de l'émergence de pathologies à l'identification des facteurs de risque. Sont surtout abordés les toxiques chimiques ainsi que les agents infectieux.
- Master 2 **Physique médicale**, radioprotection de l'homme et de l'environnement. Ce parcours permet d'acquérir toutes les notions théoriques, réglementaires et opérationnelles de la radioprotection de l'homme et de l'environnement.

Contexte de la formation Le parcours de Master 2 (M2) "Environnement-Santé-Toxicologie-Écotoxicologie" (ESTE) porté par l'unité de formation et de recherche de pharmacie de l'Université Grenoble-Alpes (responsable : Christine Demeilliers) offre une approche multidisciplinaire de formation en santé-environnement. L'objectif est de former des chercheurs, des ingénieurs hygiène et sécurité, des ingénieurs environnement ou des chargés d'étude et de développement qui pourront se placer dans des entreprises spécialisées dans l'étude de l'impact sanitaire des nuisances environnementales ou bien dans des agences sanitaires. Cette formation s'adosse à de nombreuses équipes de recherche grenobloises, que ce soit dans le domaine des sciences de la vie et de la santé (CHU, TIMC, CNRS, CEA, INSERM, LECA) ou de l'environnement (IGE, ISTerre) mais aussi sur des équipes lyonnaises (VetagroSup, INRAE, ENTPE). Par ailleurs, des intervenants professionnels extérieurs apportent les compétences nécessaires à la gestion de projets ou à l'analyse multivariée des contextes environnementaux à risque (ANSES, Médecins du travail, Société de remédiation...).

Description de la formation Dans le cadre de ce parcours de M2, les étudiants organisés en groupe d'experts doivent émettre un avis (type ANSES) sur l'utilisation d'une substance donnée (*e.g.*, un pesticide comme contaminant de l'environnement pour le projet d'écotoxicologie).

logie ou comme contaminant alimentaire pour le projet en toxicologie). Pour ce projet tuteuré, les étudiants ont des interventions d'experts de l'ANSES, puis ils doivent ensuite définir les missions de chacun (coordinateur scientifique, expert toxicologue/écotoxicologue, biostatisticien...). Le rôle des experts extérieurs consiste à expliquer les étapes d'une évaluation de risque et les objectifs à atteindre. Les étudiants sont également encadrés par des enseignants pour la réalisation de leur projet. Pour le projet en écotoxicologie, les étudiants reçoivent des jeux de données bruts issus de tests écotoxicologiques obtenus grâce à la bibliographie. Après avoir analysé les données (depuis l'obtention des EC_{50} , EC_{10} ou $NOEC$, jusqu'à l'évaluation des TER , *Toxicity Exposure Ratio*), les étudiants doivent émettre un avis quant au risque écotoxique, avis qu'ils consignent dans un rapport et qu'ils doivent défendre ensuite à l'oral.

MOSAIC pour quoi faire? Dans le projet d'écotoxicologie, MOSAIC est utilisée par les étudiants pour obtenir les indices de toxicité classiques de l'évaluation de risque : EC_{50} ou EC_{10} . Pour cela, ils utilisent les menus "Get EC_x estimates" et "Growth".

Bilan Les étudiants sont satisfaits de l'utilisation de MOSAIC car cette interface est pratique dans la gestion des jeux de données importants. Cette utilisation est complétée dans la formation par des unités d'enseignement portant sur les statistiques et l'utilisation du logiciel R ; ceci leur permet de mieux comprendre les résultats statistiques obtenus avec MOSAIC.



La faculté des Sciences et Ingénierie de Sorbonne Université propose un Master "Biodiversité, Écologie et Évolution" (BEE) qui forment les étudiants aux métiers de l'environnement, de l'écologie et de la biodiversité actuelle et passée. Cinq parcours y sont proposés dont certains sont mutualisés avec le Muséum National d'Histoire Naturelle (MNHN) et l'Université Paris-Saclay : (1) Écologie de la Conservation - Ingénierie écologique : Recherche et Expertise (ECIRE) qui héberge le M1 du parcours Environnement Insulaire Océanien (EIO) ; (2) Écologie Évolutive et Fonctionnelle (EEF) ; (3) Écophysiologie et Écotoxicologie (EPET) ; (4) Systématique, Évolution, Paléontologie (SEP) ; (5) Préparation à l'agrégation externe de "Science de la Vie et Science de la Terre et de l'Univers".

Contexte de la formation Le parcours "Écophysiologie et Écotoxicologie" (EPET) s'inscrit dans le cadre des enjeux sociétaux du 21^{ème} siècle autour des questions environnementales et écologiques à l'échelle des organismes. La connaissance et l'étude des mécanismes biochimiques, physiologiques ou comportementaux mis en place par les organismes est essentielle à la compréhension des réponses à des niveaux d'organisation biologique plus élevés - populations, communautés et écosystèmes. C'est l'objet de l'écophysiologie. Issue de l'écophysiologie, l'écotoxicologie est née de la prise de conscience de l'effet des polluants, non seulement sur la santé humaine (objet d'étude de la toxicologie), mais aussi sur la santé de l'ensemble des écosystèmes de notre planète, et donc de la nécessité d'étudier leurs impacts.

Description de la formation Le parcours EPET a pour objectif d'aborder la complexité des relations entre les organismes et leur environnement. Les étudiants suivent un tronc commun qui porte sur les grandes questions environnementales, l'analyse des données et les statistiques, les bases de données, la télédétection, et le droit de l'environnement. Puis, ils suivent ensuite spécifiquement les UE "Ecophysiologie" et "Toxicologie et Ecotoxicologie", des enseignements transversaux qui abordent les différents milieux et les différents types d'organismes dans divers contextes environnementaux. Dans l'UE "Toxicologie et Ecotoxicologie" un cours de 2h et une séance pratique de 4h sont consacrés à la modélisation en écotoxicologie.

MOSAIC pour quoi faire ? Cette séance pratique autour de la modélisation en écotoxicologie permet aux étudiants de se familiariser avec des outils clés en main pour aborder les modèles dose-réponse et les indices de risques associés (LC_x et EC_x), ainsi que les modèles de toxicocinétiques et les indices de bioaccumulation des substances chimiques. Une partie des exercices est réalisée avec le package **morse** du logiciel R (RATIER et al., 2022). L'autre partie s'appuie sur la plate-forme MOSAIC pour traiter de données quantitatives continues (module $MOSAIC_{growth}$) ainsi que de données d'accumulation et dépuraction (module $MOSAIC_{bioacc}$).

Bilan Bien qu'un peu déroutés par les concepts méthodologiques présentés au début de cette partie modélisation dans l'UE "Toxicologie et Ecotoxicologie", les étudiants sont très vite conquis par la facilité de mise en oeuvre à la fois du package **morse** et de la plate-forme MOSAIC, qu'ils s'approprient extrêmement vite. Leur curiosité les pousse même au-delà des exercices proposés, explorant par eux-mêmes les autres fonctionnalités de la plate-forme MOSAIC, tout en posant des questions sur son utilisation dans le cadre réglementaire. A l'issue de la formation, les étudiants comprennent mieux la pertinence de l'outil MOSAIC et y voit un intérêt direct pour leurs études en écotoxicologie.

MOSAIC et la formation continue



La plate-forme MOSAIC sert de support pédagogique à des formations continues organisées par la FEE (<https://fcsrovaltain.org/fee/>) selon des formats hybrides qui vont de 1 à 5 jours ; ou par la SETAC (*Society of Environmental Toxicology and Chemistry*) selon des formats hybrides courts en satellite des congrès scientifiques (<https://setac.confex.com/setac/europe2023/meetingapp.cgi/Session/4403>). Ces formations sont destinées aux doctorants, post-doctorants, chercheurs et évaluateurs en écotoxicologie et en sciences de l'environnement. L'objectif est de permettre aux participants de mieux s'approprier les méthodes quantitatives nouvelles issues de la recherche pour l'évaluation du risque environnemental.

<https://sites.google.com/view/preditox-school-2024/home>

Formations courtes

Avec la filiale FEE de la fondation Rovaltain, nous organisons chaque trimestre une formation courte, en alternant entre la découverte de la plate-forme MOSAIC (*MOSAIC : Learn how to evaluate the toxicity of a substance*, <https://sites.google.com/view/mosaic-training-course/>), et l'utilisation des modèles toxicocinétiques-toxicodynamiques (TKTD) (*GUTS Modelling : From the Theory to the Practice*, <https://sites.google.com/view/gutsmodelling/>).

Contexte des formations Ces formations courtes sont internationales (*i.e.*, dispensées en anglais et à distance). Elles sont organisées en deux demi-journées (théorie puis pratique) de 12 :00 à 16 :00, réparties sur deux jours consécutifs, ce qui permet de rassembler au sein d'une même session des participants du monde entier.

Description des formations Au cours de la formation "MOSAIC", les participants apprennent à utiliser la plate-forme, grâce à une fiche pratique qui les guide étape par étape en s'appuyant sur des exemples concrets. Les objectifs de cette formation sont : (1) la compréhension des enjeux de la modélisation dose-réponse comme outil d'évaluation des risques

environnementaux liés à la présence de xénobiotiques dans l'environnement ; (2) l'estimation, pour une combinaison espèce/substance donnée, des concentrations critiques effet (*e.g.*, LC_{50} ou EC_{50}) à partir de données de toxicité sur les traits d'histoire de vie classiquement mesurés et suivis au cours du temps dans les laboratoires selon des protocoles standardisés. Aucun pré-requis n'est nécessaire pour suivre cette formation. Toutes les analyses se font en ligne, l'accent étant mis avant tout sur l'interprétation des résultats fournis par la plate-forme.

La formation "GUTS" est plus spécifique et nécessite pour les participants de déjà connaître la modélisation dose-réponse. En cela, la formation "MOSAIC" est un bon préliminaire à la formation "GUTS". Les objectifs pour les participants sont de parvenir à : (1) une meilleure compréhension des modèles TKTD, en particulier celui pour la survie (modèle GUTS, *General Unified Threshold models of Survival*) ; (2) se faire une idée globale des outils prêts à l'emploi et conviviaux permettant de mettre en oeuvre les modèles TKTD ; (3) acquérir des connaissances théoriques et pratiques sur la manière d'utiliser les modèles GUTS.

MOSAIC pour quoi faire ? La plate-forme MOSAIC est utilisée dans ces deux formations comme support de mise en oeuvre des exercices pratiques, pour des participants qui ne sont pas familiers du logiciel R. Une fiche d'exercices leur est proposée avec des étapes à réaliser une à une via MOSAIC, ce qui permet de les confronter à différentes situations qu'ils sont susceptibles ensuite de retrouver dans leur travail quotidien. Ainsi, la plate-forme MOSAIC va servir à charger des jeux de données, à analyser ces jeux de données, et à collecter les sorties des modèles pour ensuite les discuter et les interpréter d'un point de vue écotoxicologique et/ou réglementaire.

Bilan Les horaires et la coupure entre les deux jours font le succès de ces deux formations courtes. Les participants apprécient de pouvoir digérer la partie théorique de la première demi-journée, avant de se confronter à la partie pratique du lendemain. Par ces formations, la plate-forme MOSAIC assoit sa réputation un peu plus à chaque session, ce que l'on peut quantifier par le suivi des statistiques d'usage et de l'augmentation croissante des références à la plate-forme dans les publications scientifiques. Ces formations courtes sont amenées à se pérenniser, et une nouvelle formation dédiée à la bioaccumulation des substances chimiques devrait bientôt voir le jour selon un format identique.

PREDITOX School

PREDITOX school se déroule selon une formule qui accueille les participants à temps plein du dimanche soir au samedi matin pour des journées de travail intenses (08:30-12:30 puis 14:00-18:00), ponctuées par des pauses café et des repas. PREDITOX s'est tenue en tant qu'école thématique CNRS (2014, 2017) et en tant que formation FEE Rovaltain (2020, 2021, 2023). L'édition 2024 (<https://sites.google.com/view/preditox-school-2024/home>) sera organisée par le Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive (LBBE, UMR CNRS 5558), pour servir de transition vers une intégration au sein du Master "Biodiversité, Écologie et Évolution", parcours "Écophysiologie et Écotoxicologie" (EPET).

Contexte de la formation L'objectif de la *PREDITOX school* est d'amener les écotoxicologues à porter un regard critique sur l'analyse des données de toxicité standard, à acquérir un panel d'outils pour choisir de manière plus appropriée les modèles en fonction des contraintes

sur les variables à expliquer, à se mettre à jour vis-à-vis des avancées de la recherche (*e.g.*, modèles TKTD ou analyses de sensibilité d'espèces), et à s'engager dans une démarche de planification expérimentale guidée par les modèles.

Description de la formation La *PREDITOX school* s'organise autour d'exposés pléniers couplés à des séances de travaux pratiques. Chaque thème du programme est introduit par un exposé sur les aspects théoriques, suivi d'un exposé sur la mise en oeuvre des méthodes, puis d'une séance plus longue de travaux pratiques sur ordinateur. Le déroulement des séances et le nombre d'encadrants sont adaptés au nombre et aux compétences initiales des participants, chacun pouvant avancer à son rythme pour aller plus ou moins loin dans son exploration des méthodes et outils.

MOSAIC pour quoi faire? Au coeur de la *PREDITOX school* se trouve le logiciel R, chacun des outils implémentés dans la plate-forme MOSAIC s'appuyant sur un package dédié. La plate-forme MOSAIC n'est donc pas utilisée directement mais plutôt mentionnée comme une autre façon de mener les mêmes analyses, par exemple pour aller plus vite, en première intention avant de pousser plus loin les investigations, ou pour transmettre à ses collègues et sans effort les connaissances acquises pendant la formation.

Bilan Pour la *PREDITOX school*, la plate-forme MOSAIC n'est pas le support de formation principal, mais le fait que tous les packages R que les participants apprennent à utiliser soient interfacés de manière simple et conviviale au sein de MOSAIC lui assure une visibilité et une reconnaissance internationale supplémentaire grâce à la *PREDITOX School*.

Conclusion

A l'origine, MOSAIC ne devait être qu'une plate-forme conçue par des chercheurs à destination d'autres chercheurs, en soutien à l'analyse des données de la recherche. Très vite adoptée par les évaluateurs du risque réglementaire, elle sert aussi aujourd'hui de support de formation à la recherche. MOSAIC fédère toute une communauté d'utilisateurs, d'horizons très différents, mais oeuvrant tous à un même objectif, celui d'une meilleure quantification des risques associés à une exposition des organismes vivants aux contaminants chimiques présents dans leur environnement. Avec six modules déjà très largement utilisés pour déterminer la toxicité des substances chimiques sur les individus, MOSAIC est amenée à se développer plus avant, pour générer d'autres métriques de toxicité à des niveaux d'organisation biologiques supérieurs. Solidement érigée sur des modèles mathématiques et des méthodes statistiques reconnus, et dans le respect des principes FAIR (Facile à utiliser, Accessible, Inter-opérable et Reproductible), MOSAIC offre aujourd'hui un cadre de confiance pour de meilleures prises de décision en matière de gestion et de protection de l'environnement.

Contacts

Sandrine Charles	Université Claude Bernard Lyon 1	sandrine.charles@univ-lyon1.fr
Frédéric Gimbert	Université Bourgogne-Franche-Comté	frederic.gimbert@univ-fcomte.fr
Christelle Lopes	Université Claude Bernard Lyon 1	christelle.lopes@univ-lyon1.fr
Muriel Raveton	Université Grenoble-Alpes	muriel.raveton@Univ-Grenoble-Alpes.fr
David Siauxsat	Sorbonne Université	david.siauxsat@sorbonne-universite.fr

Références

- OCDE. (2004). *Test No. 219 : Sediment-Water Chironomid Toxicity Using Spiked Water*. <https://doi.org/https://doi.org/https://doi.org/10.1787/9789264070288-en>
- OCDE. (2011). *Test No. 235 : Chironomus sp., Acute Immobilisation Test*. <https://doi.org/https://doi.org/https://doi.org/10.1787/9789264122383-en>
- ECHA, E. (2016). *Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment - Part E : Risk Characterisation*.
- OECD. (2016). Test No. 243 : *Lymnaea stagnalis* Reproduction Test. *OECD Guideline*, (July), 1-31. <https://doi.org/10.1787/9789264264335-en>
- BROCK, T. C. M., BELGERS, J. D. M., BOERWINKEL, M.-C. C., JOLLIE, L., KRAAK, M. H. S., PAPO, M. J., VONK, J. A. & ROESSINK, I. (2018). Toxicity of sediment-bound lufenuron to benthic arthropods in laboratory bioassays. *Aquatic Toxicology*, 198, 118-128. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2018.03.005>
- BROCK, T. C. M., ROMÃO, J., YIN, X., OSMAN, R. & ROESSINK, I. (2020). Ecotoxicology and Environmental Safety Sediment toxicity of the fungicide fludioxonil to benthic macroinvertebrates -evaluation of the tiered effect assessment procedure. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 195, 110504. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110504>
- BROCK, T. C. M., ARENA, M., CEDERGREEN, N., CHARLES, S., DUQUESNE, S., IPPOLITO, A., KLEIN, M., REED, M., TEODOROVIC, I., VAN DEN BRINK, P. J. & FOCKS, A. (2021). Application of GUTS models for regulatory aquatic pesticide risk assessment illustrated with an example for the insecticide chlorpyrifos. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 17(1), 243-258. <https://doi.org/10.1002/ieam.4327>
- CHARLES, S., RATIER, A. & LOPES, C. (2021). Generic Solving of One-compartment Toxicokinetic Models. *Journal of Exploratory Research in Pharmacology*, 6, 158-167. <https://doi.org/10.14218/jerp.2021.00024>
- RATIER, A., BAUDROT, V., KAAG, M., SIBERCHICOT, A., LOPES, C. & CHARLES, S. (2022). rbioacc : an R-package to analyse toxicokinetic data. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 242, 113875. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113875>