



Intérêt des modèles mécanistes en écotoxicologie pour l'estimation des effets toxiques, de l'individu à la population

Virginie Ducrot, Thierry Caquet, Marie-Agnès Coutellec et Laurent Lagadic

INRA

Ecotoxicologie et Qualité des Milieux Aquatiques (EQMA)

UMR 985 Ecologie et Santé des Ecosystèmes

Rennes

virginie.ducrot@rennes.inra.fr



La modélisation appliquée à l'écotoxicologie dans l'équipe EQMA : contexte

Une recherche finalisée :

- Contexte : évaluation du risque des produits chimiques.
- Livrables : des outils pour l'évaluation et la gestion des risques.

Des partenaires académiques et des gestionnaires :

- Contexte et livrables définis en collaboration avec les gestionnaires (futurs utilisateurs).
- Livrables mis au point en collaboration avec des chercheurs spécialisés dans les domaines concernés.

www.shutterstock.com · 22312021

La modélisation appliquée à l'écotoxicologie dans l'équipe EQMA: actions en cours

Utilisation d'outils de modélisation pour quatre thèmes de recherche :

- Analyse mécaniste des effets des toxiques au niveau individuel;
- Extrapolation des effets sur la dynamique des populations exposées;
- Etude des processus évolutifs dans les populations exposées;
- Etude de l'impact des toxiques sur les réseaux trophiques en mésocosmes.



La modélisation appliquée à l'écotoxicologie dans l'équipe EQMA: actions en cours

Thème: Analyse mécaniste des effets toxiques au niveau individuel.

Contexte : les déterminants (ex : âge, température, etc.) de la réponse biologique aux toxiques
- sont mal connus pour certains groupes de produits (ex : perturbateurs endocriniens);
- ne sont pas pris en compte dans l'estimation du danger des produits.

But :
- Identifier ces déterminants;
- Les prendre en compte lors de la modélisation des effets.

Approche scientifique :

Recueil des données en conditions contrôlées pour différentes modalités du paramètre étudié (ex : âge, température, etc.), en présence de toxiques;

Description des effets *via* des modèles basés sur la biologie des organismes.

Livrables : données / modèles mécanistes permettant de mieux comprendre les réponses aux toxiques, afin de mieux les prévoir.

La modélisation appliquée à l'écotoxicologie dans l'équipe EQMA: actions en cours

Thème : Extrapolation des effets sur la dynamique des populations exposées.

Contexte : la population est le niveau d'organisation biologique requis pour l'évaluation du risque des produits chimiques (REACH, Réglementation EC n° 1107/2009).

But : estimer l'impact d'une modification des performances individuelles sur la dynamique des populations exposées.

Approche scientifique :

Bioessais en laboratoire et/ou mésocosmes;

Changement d'échelle biologique *via* des modèles démographiques;

Travail sur plusieurs générations.

Livrables : données / modèles permettant de calculer des niveaux de contamination sans danger pour les populations exposées.

La modélisation appliquée à l'écotoxicologie dans l'équipe EQMA: actions en cours

Thème : Etude des processus évolutifs dans les populations exposées.

Contexte: estimation de risque d'extinction à long terme pour les populations naturelles, et des conséquences à l'échelle des communautés et des écosystèmes.

But : - Déterminer le potentiel adaptatif et les risques d'extinction des populations exposées aux toxiques;
- Etudier les effets interactifs potentiels entre les toxiques et les forces évolutives (consanguinité, dérive génétique, flux génique) sur leur devenir.

Approche scientifique :

Bioessais en laboratoire et/ou mésocosmes;

Etude comparative de populations naturelles contrastées en termes d'exposition;

Techniques de biologie moléculaire (ex : génotypage);

Modèles de génétique des populations.

Livrables : données/modèles permettant de mieux comprendre et de prédire l'évolution des populations exposées aux toxiques.

La modélisation appliquée à l'écotoxicologie dans l'équipe EQMA: questions scientifiques

Thème : Etude de l'impact des toxiques sur les réseaux trophiques en mésocosmes.

Contexte: Intérêt des études en mésocosmes pour les évaluateurs du risque / gestionnaires

But : - Comprendre / prédire l'impact de perturbations du milieu sur une communauté
- Comparer des situations et tester des scénarios
- Aborder la question de la restauration et des effets à long terme.

Approche scientifique :

Expérimentations en mésocosmes;

Calibration/validation de modèles écosystémiques (ex: Aquatox, CASM, ...);

Prise en compte des incertitudes et détermination d'indices de risque « probabilistes »

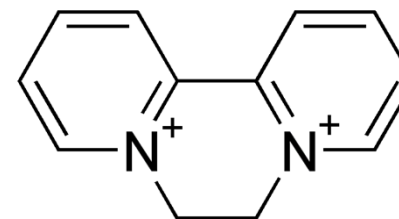
Livrables : données/modèles permettant de déterminer des niveaux de perturbation sans effets sur les communautés d'invertébrés aquatiques.

Un exemple d'action en cours: Etude des réponses au diquat chez un gastéropode aquatique herbivore, la limnée des étangs

Diquat : un herbicide non sélectif utilisé notamment pour le faucardage des mares.



CEE depuis 2002,
mais encore utilisé aux USA



→ Besoin de données sur les effets chroniques pour une ré-évaluation en 2012.

Etude des réponses au diquat chez la limnée des étangs

But de l'étude :

Déterminer les effets chroniques de l'exposition au diquat chez la limnée des étangs
Lymnaea stagnalis.



Objectifs spécifiques :

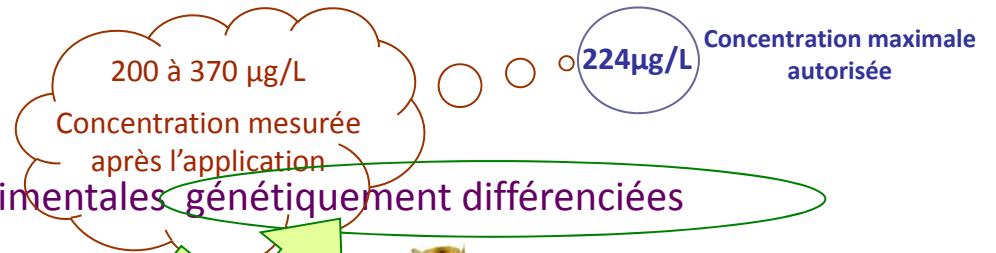
- Prendre en compte un scénario de contamination réaliste pour évaluer les effets du diquat;
- Obtenir des critères d'effets directement utilisables pour l'évaluation du risque;
- Etudier les déterminants de la réponse biologique des limnées exposées (lien terrain/labou).

Etude des réponses au diquat chez la limnée des étangs : démarche expérimentale

Exposition

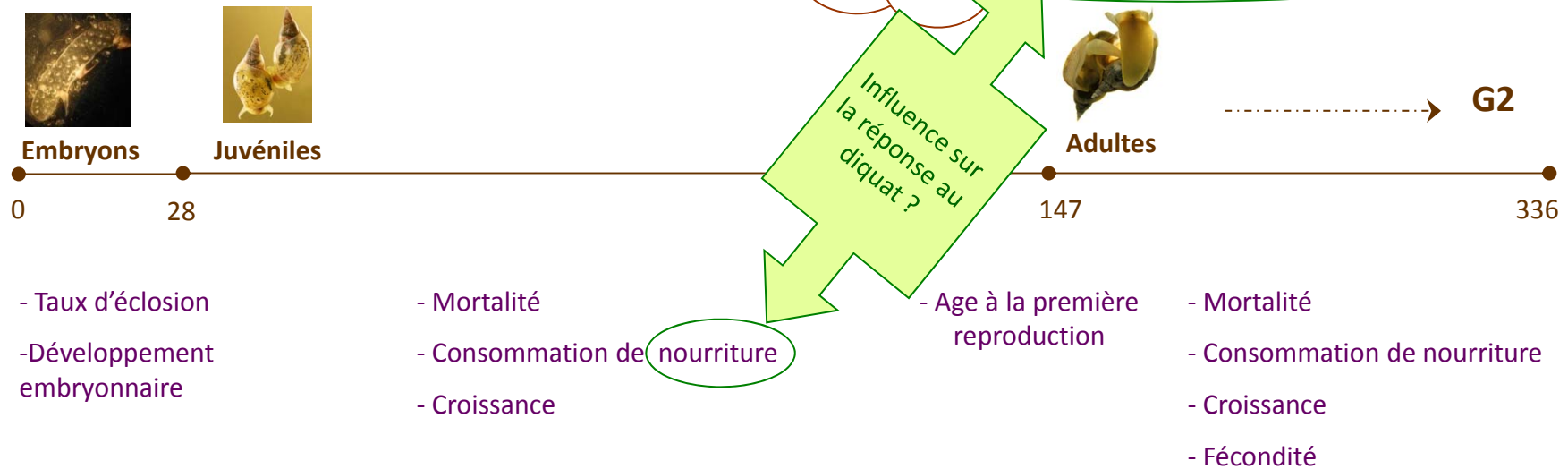


Gamme de concentration réaliste par rapport aux usages: 5 -10 - 20 - 40 - 80 -160 - 320 µg/L



Effets

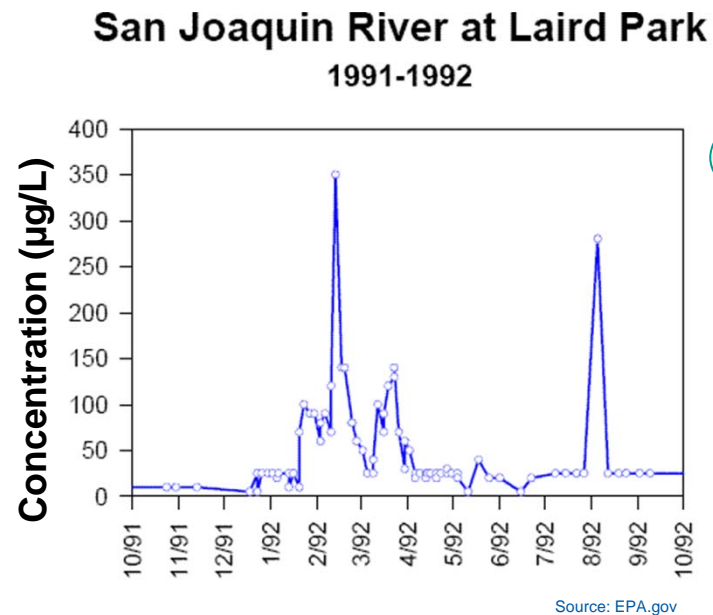
Etude du cycle de vie pour 2 populations expérimentales génétiquement différenciées



Choix du modèle d'effet

En fonction du profil d'exposition :

Diquat : concentrations variables dans le temps, avec apports sous forme de "pulses"

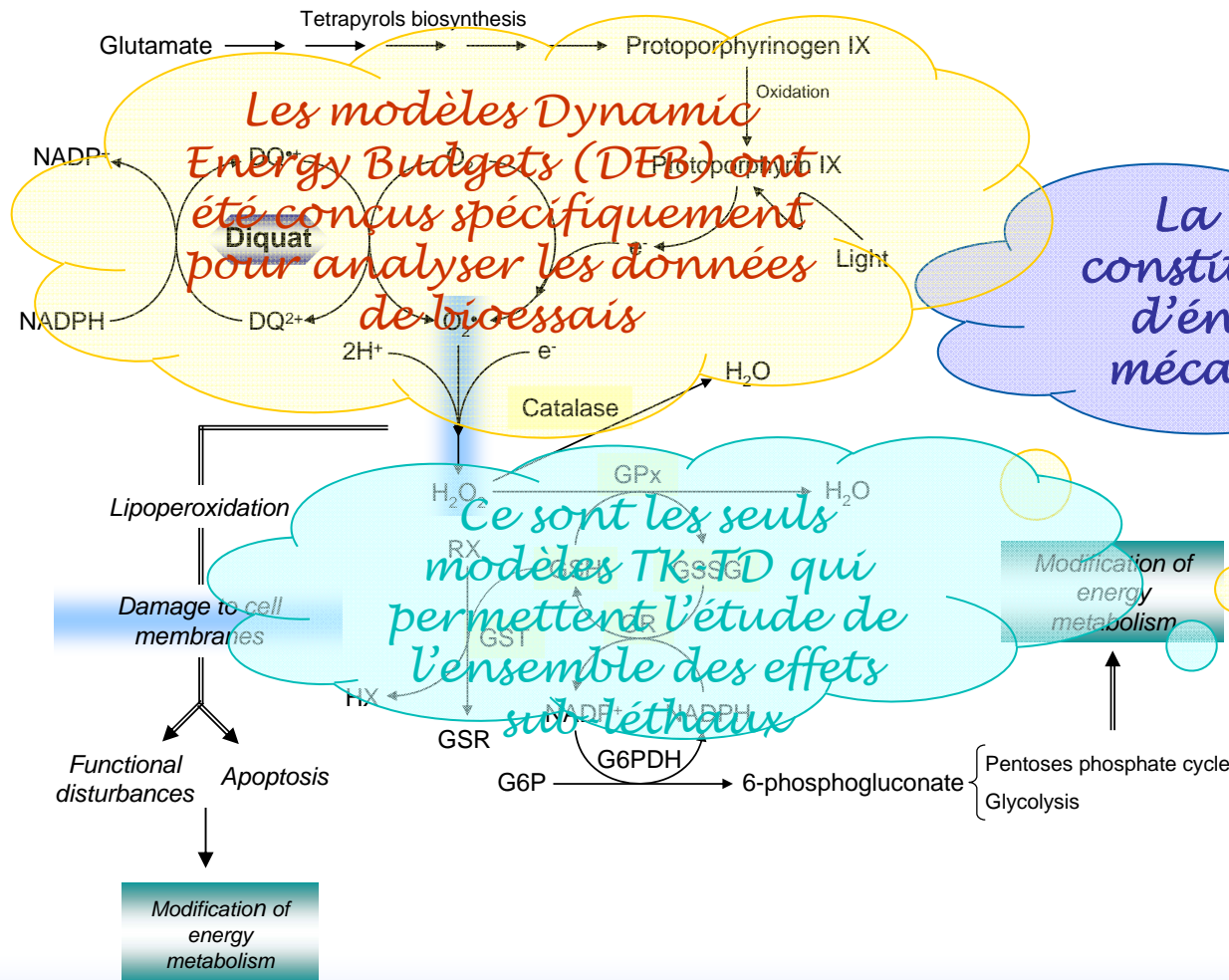


*Les modèles TK-TD
permettent de prédire les
effets au cours du temps
à partir des mesures de
concentrations*



Choix du modèle d'effet

En fonction du mode d'action du produit : le diquat est générateur de stress oxydant



Les modèles Dynamic Energy Budgets (DEB) ont été conçus spécifiquement pour analyser les données de bioessais

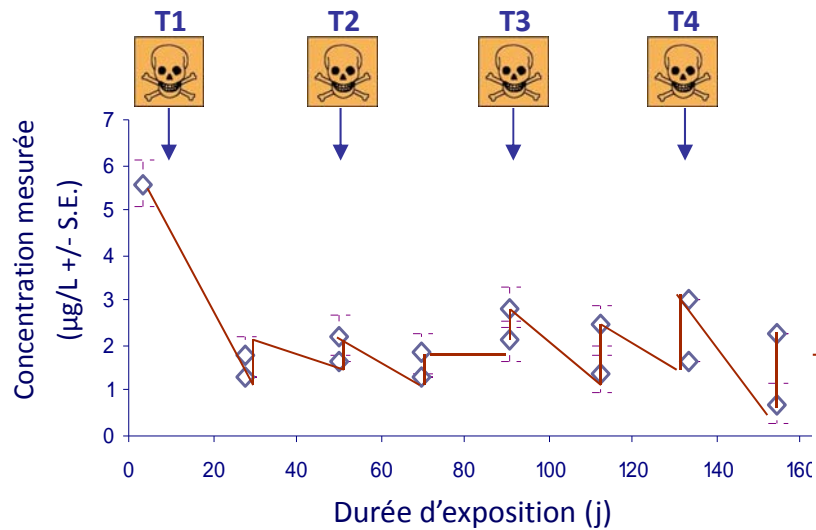
La bio-énergétique constitue une bonne voie d'entrée pour l'étude mécaniste des effets du diquat

Ce sont les seuls modèles TK/TD qui permettent l'étude de l'ensemble des effets sub-léthaux

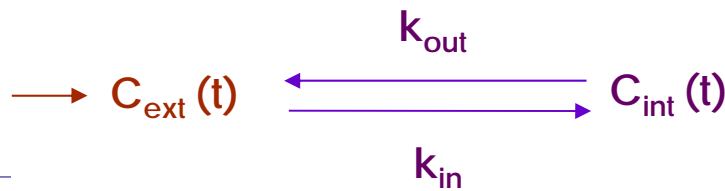


Etude des réponses au diquat chez la limnée des étangs : Analyse des données *via* les modèles DEB

I. Modélisation de la toxicocinétique



1. Mesure de la concentration en diquat dans l'eau
2. Modélisation de la concentration en diquat dans l'eau : $C_{ext}(t)$
3. Modélisation de la concentration interne en diquat : $C_{int}(t)$



k_{in} : Taux d'absorption k_{out} : Taux d'élimination

Modèle TK: cinétique linéaire de premier ordre

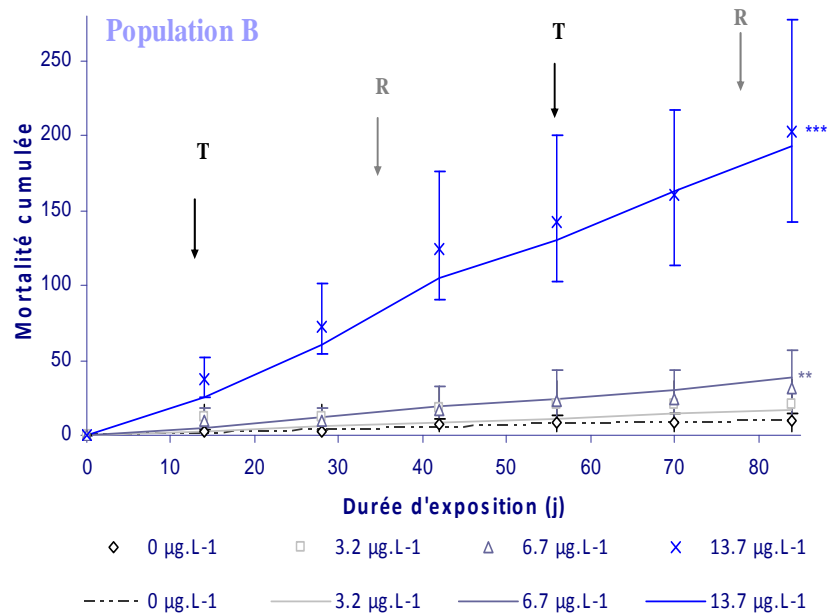
$$\frac{dC_{int}}{dt} = k_{out}(C_{ext}(t) - C_{int}(t))$$

Bioaccumulation

Cinétique des effets

Etude des réponses au diquat chez la limnée des étangs : Analyse des données *via* les modèles DEB

II. Modélisation de la toxicodynamique dans la population B



1. Suivi des performances individuelles
2. Formulation des hypothèses biologiques du modèle

- o Pas d'effets attendu en dessous d'une concentration interne seuil
- o Le risque de mortalité est proportionnel à la concentration interne

3. Mise en équation
4. Calibration, implémentation

Probabilité de survie

$$s(t) = e^{-\int_0^t h(t) dt}$$



Valeurs estimées et IC95% pour les paramètres du modèle:

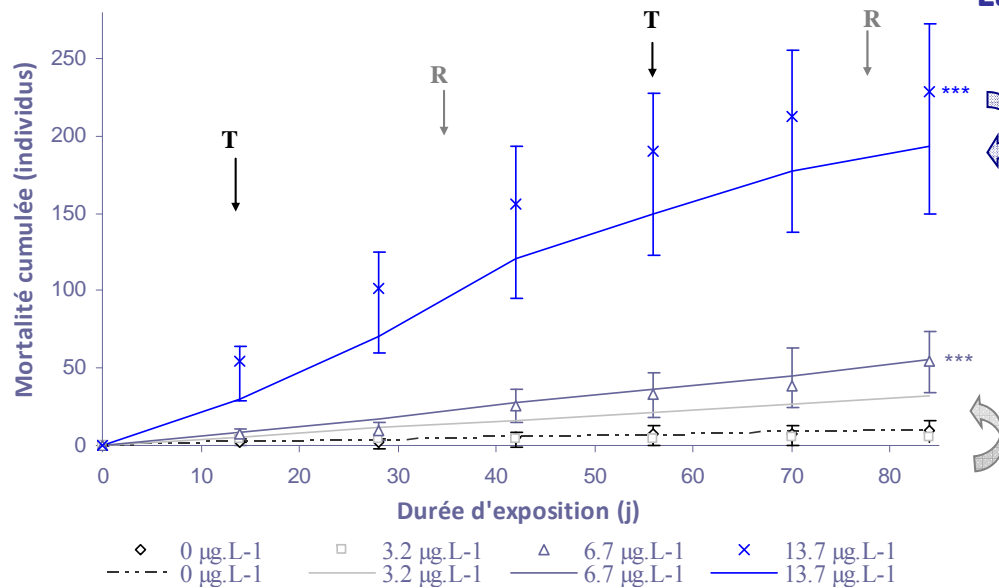
Risque de mortalité

$$h(t) = \begin{cases} b(C_{int}(t) - NEC) & \text{si } C_{int}(t) > NEC \\ d & \text{si } C_{int}(t) < NEC \end{cases}$$

NEC (No effect concentration) = $1,05 [1,0 ; 1,7]$ µg diquat / L
 d (Background mortality) = $1,98 \times 10^{-3} [9,9 \times 10^{-4} ; 2,98 \times 10^{-3}] / j$
 b (Killing rate) = $4,5 \times 10^{-5} [4,4 \times 10^{-5} ; 4,6 \times 10^{-5}]$ µg diquat / L/j

Etude des réponses au diquat chez la limnée des étangs : Analyse des données *via* les modèles DEB

II. Modélisation de la toxicodynamique dans la population A



La dynamique des effets est correctement décrite

Sous-estimation à 13.8 µg/L

Quantification des effets correcte à 6.7 µg/L

Sur-estimation à 3.2 µg/L

Valeurs estimées et IC95% pour les paramètres du modèle:

NEC (No effect concentration) = 1,75 [1,15 ; 2,0] µg diquat /L

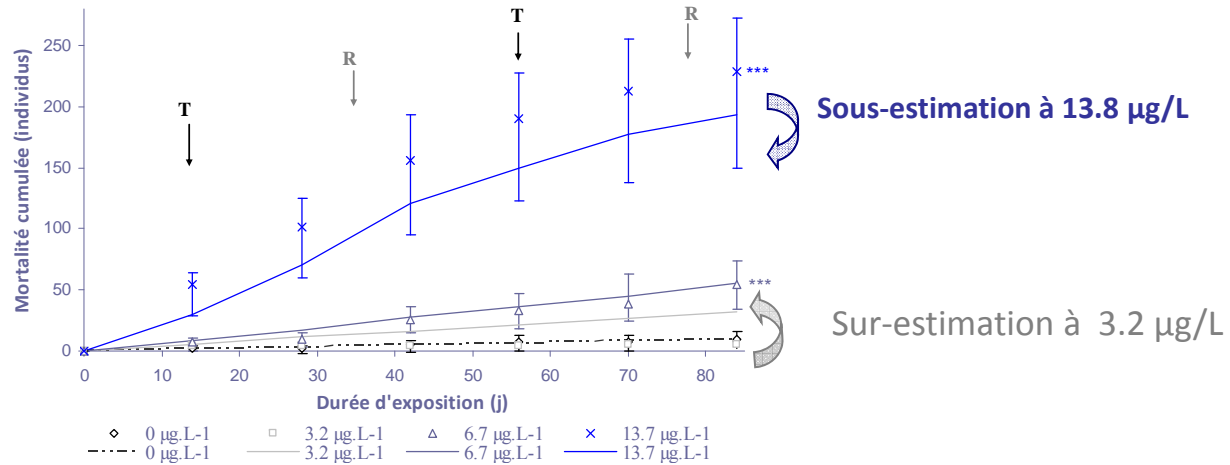
d (Background mortality) = $1,98 \times 10^{-3}$ [$9,9 \times 10^{-4}$; $2,98 \times 10^{-3}$] /j

b (Killing rate) = $4,1 \times 10^{-5}$ [$3,8 \times 10^{-5}$; $4,5 \times 10^{-5}$] µg diquat/L/j

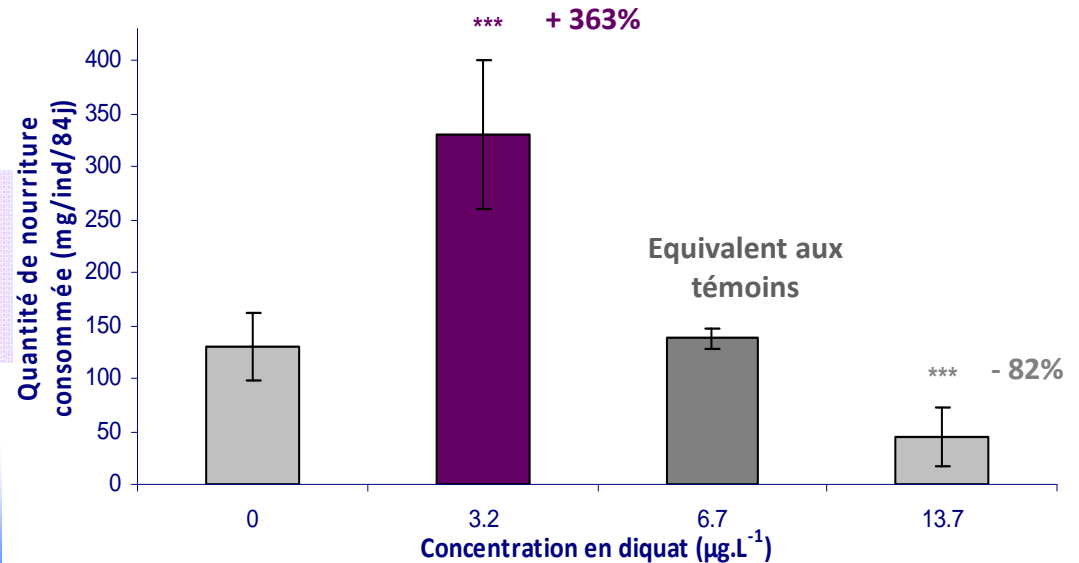


Etude des réponses au diquat chez la limnée des étangs : Analyse des données *via* les modèles DEB

II. Modélisation de la toxicodynamique dans la population A



Effets du diquat sur la consommation de nourriture



Effets indirects sur les performances individuelles

Conclusions : apports du modèle mécaniste dans cette étude

- Prise en compte de la variation de la concentration en toxique au cours du temps
- Cinétique des effets correctement décrite à partir des concentrations modélisées
- Les critères d'effet fournis par le modèle ont un sens biologique
- Les valeurs obtenues sont statistiquement fiables et pourvues d'un intervalle de confiance
- Elles sont directement utilisables pour l'évaluation du risque du diquat
- Informations sur les déterminants de la réponse au toxique en laboratoire

Effets du diquat sur la consommation de nourriture

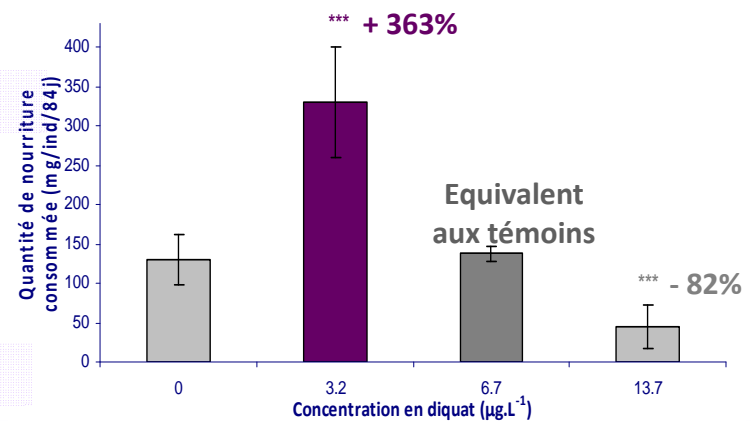


Effets indirects sur les performances individuelles

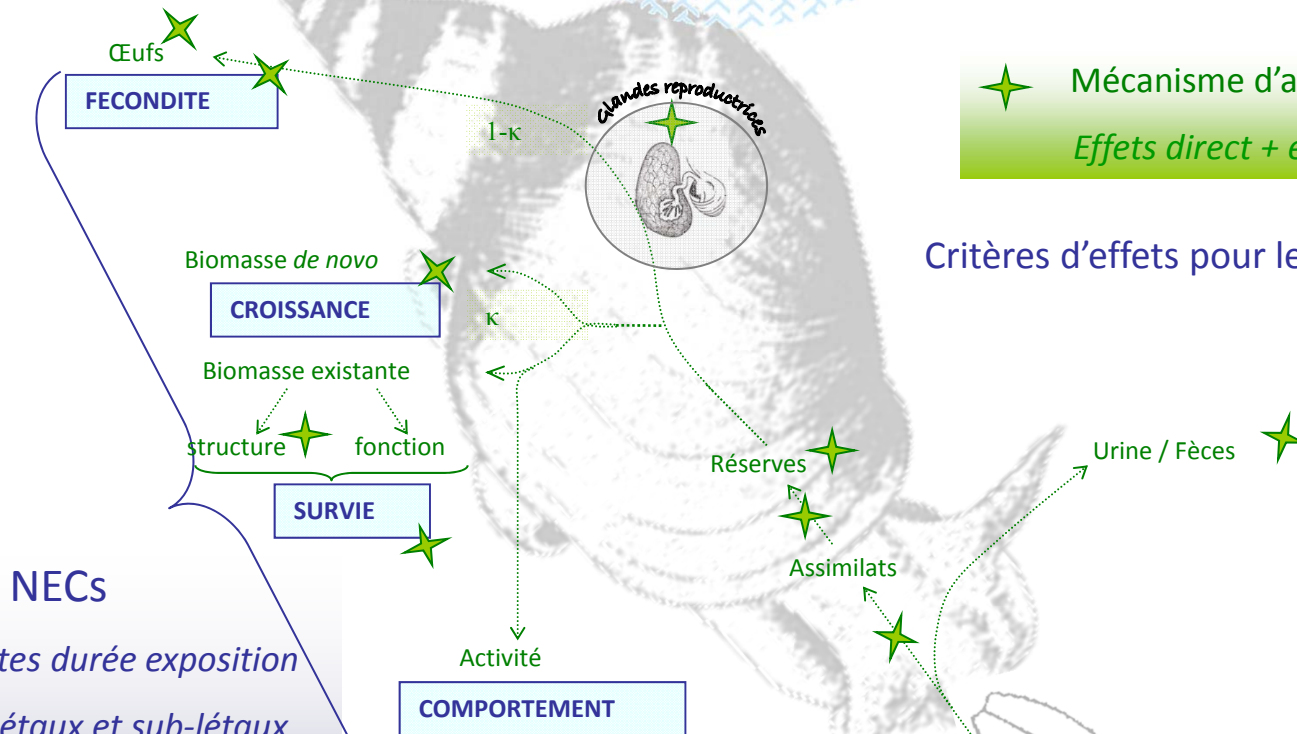
Importance de la population d'origine



La réponse dépend des caractéristiques génétiques



Apport des modèles DEB pour le changement d'échelle individu / population



★ Mécanisme d'action du produit
Effets direct + effets indirects

Critères d'effets pour les tests en laboratoire

NECs

Indépendantes durée exposition

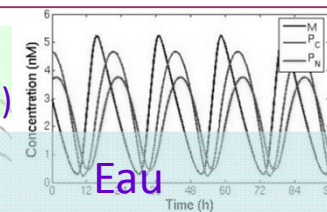
Indicateur létaux et sub-létaux

Prise en compte de concentrations variables dans le temps

Mélanges

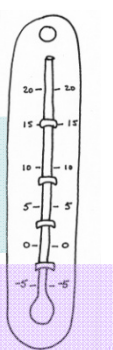
Changement d'échelle (maintien et abondance des populations)

Nourriture
(concentration, quantité)

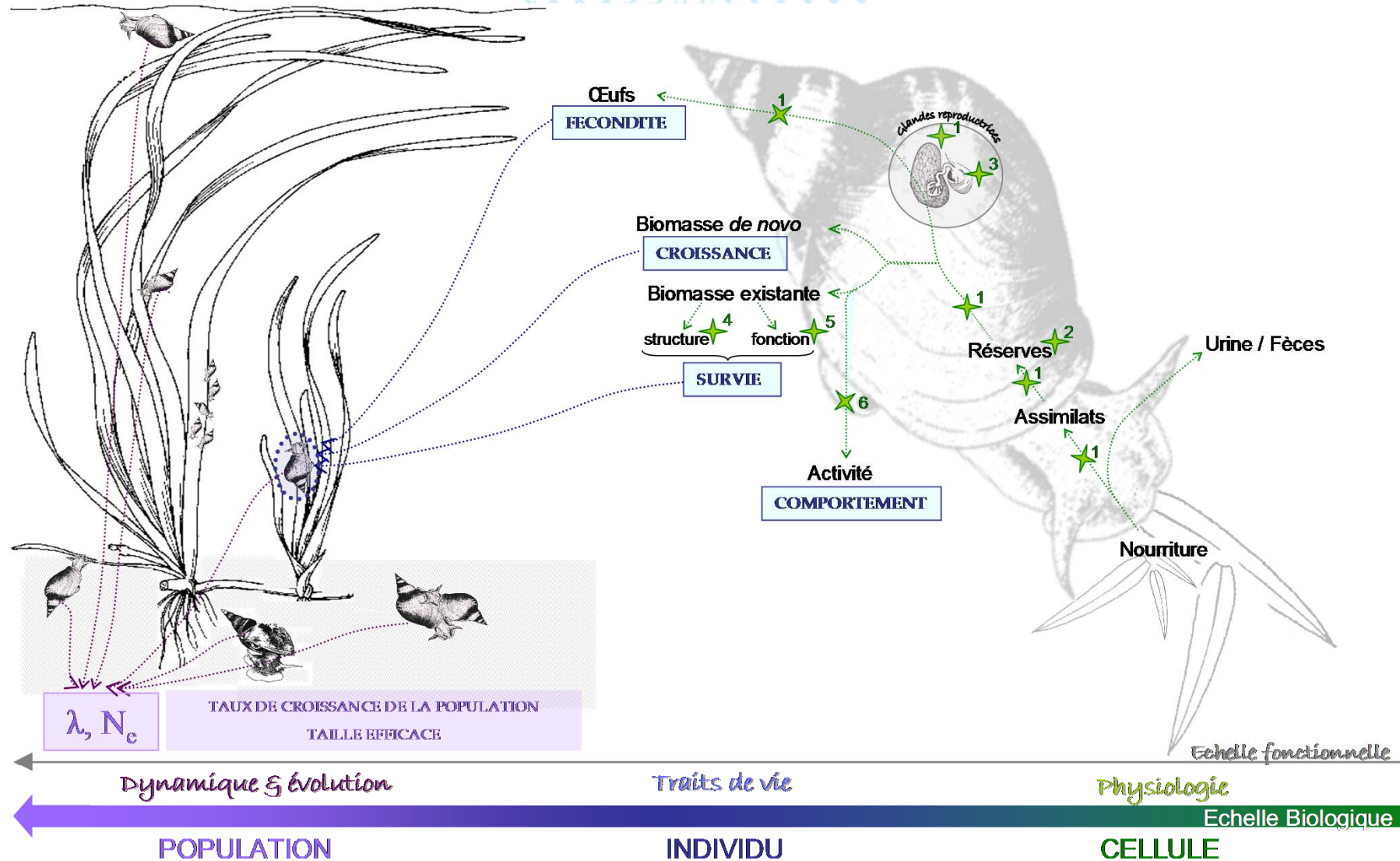


Eau
(concentration, température)

Influence des paramètres du milieu



Apport des modèles DEB pour le changement d'échelle individu / population

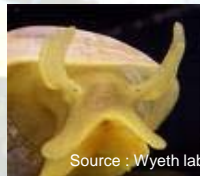


Facilitation du changement d'échelle (maintien et dynamique des populations)

Merci de votre attention !



Source: Maine.gov



Source : Wyeth lab

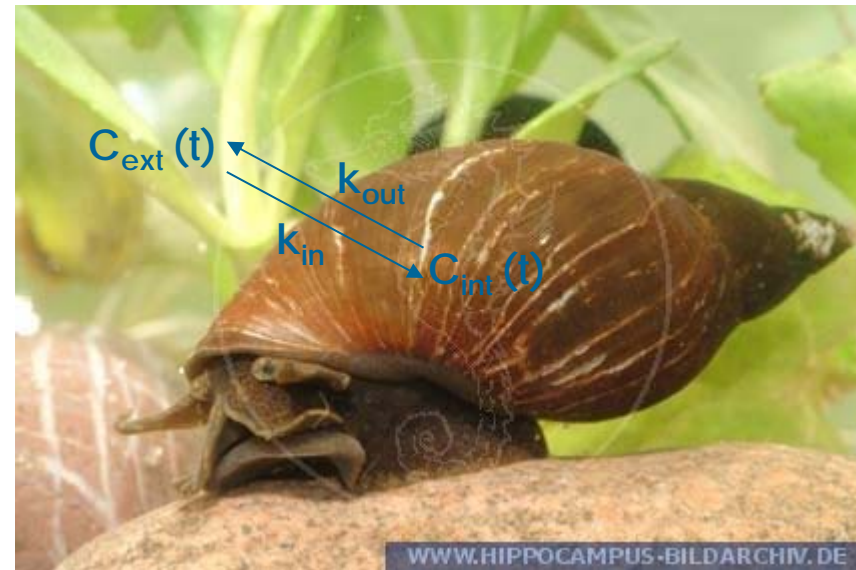


Hypothèses toxico-cinétiques

Toxico-cinétique décrite suivant un modèle linéaire à un compartiment

$$\frac{dC_{int}}{dt} = k_{out} (C_{ext}(t) - C_{int}(t))$$

C_{ext} : concentration dans l'eau
 C_{int} : concentration interne totale
 k_{in} : taux d'absorption
 k_{out} : taux d'élimination



Modèle DEBtox

- Les paramètres toxico-cinétiques sont estimés à partir des résultats des bioessais.
- Aucune mesure supplémentaire requise (par rapport à un test standard)

Résultats: Profil d'exposition au diquat

Gamme de concentration étudiée : 0 - 5 - 10 - 20 - ~~40~~ - ~~80~~ - ~~160~~ - ~~320~~ $\mu\text{g/L}$ (nominale)

Profil d'exposition *ex.* à 5 $\mu\text{g/L}$

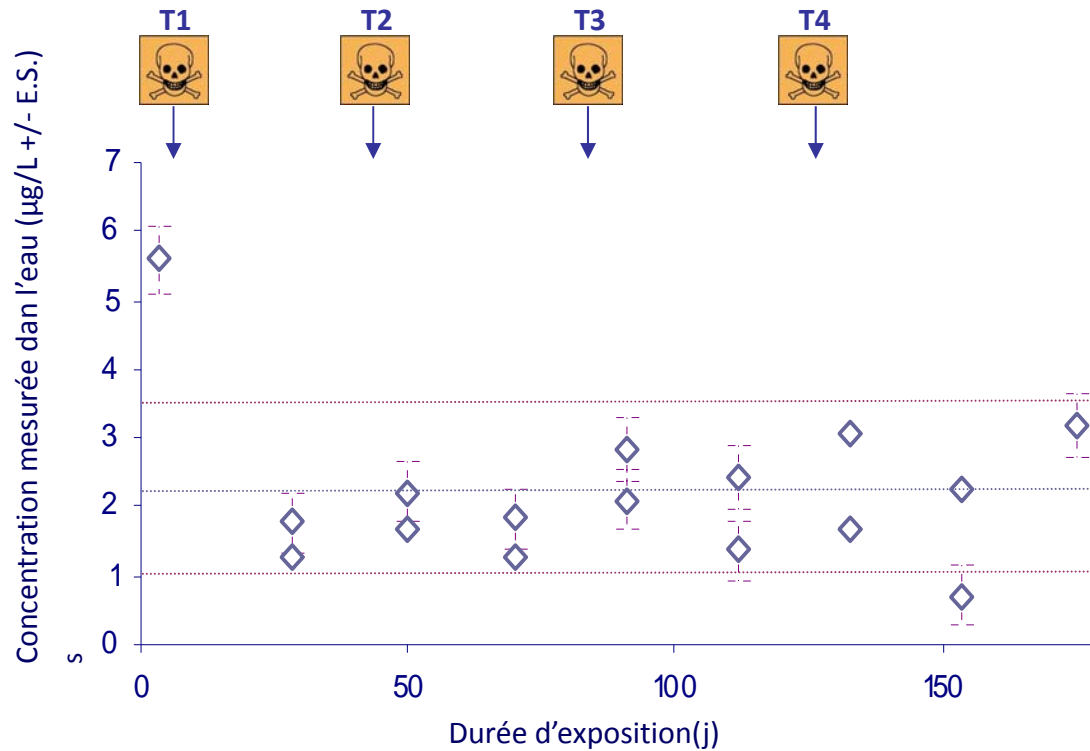


Photo dégradation  Dégradation bactérienne  



Adsorption sur la nourriture

45 % ($\pm 25\%$) de dégradation en 6 semaines

Hypothèses toxico-dynamiques

Hypothèses communes à tous les modèles TK-TD

- La toxico-dynamique dépend directement de la toxico-cinétique

Hypothèse propres au modèles DEBtox

- Les effets n'apparaissent qu'au-delà d'une concentration interne seuil
- Les effets sont proportionnels à la concentration interne
- Les effets sub-létaux découlent de modifications du budget énergétique
- Les effets cessent dès l'élimination complète du toxique
- La récupération de l'organisme est complète
- les effets sont décrit à l'aide de critère qui ont un sens biologique

D'autres hypothèses
sont propres à d'autres
modèles TK/TD



No Effect Concentration et killing rate