

**Modélisation intégrée de la perturbation endocrinienne
à différents niveaux d'organisation biologique chez le
poisson zèbre**

Rémy Beaudouin, François Brion

► **To cite this version:**

Rémy Beaudouin, François Brion. Modélisation intégrée de la perturbation endocrinienne à différents niveaux d'organisation biologique chez le poisson zèbre. Rapport Scientifique INERIS, 2016, 2015-2016, pp.50-51. ineris-01869628

HAL Id: ineris-01869628

<https://hal-ineris.archives-ouvertes.fr/ineris-01869628>

Submitted on 6 Sep 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MODÉLISATION INTÉGRÉE DE LA PERTURBATION ENDOCRINIENNE

à différents niveaux d'organisation biologique chez le poisson zèbre

TRANSLATION



The translation of subtle functional deficits within individuals into population-level effects is identified as a main challenge for the hazard and risk assessment of endocrine disruptor compounds (EDCs). Thus, the aim of MOZAIC project was to propose an integrated modelling framework for zebrafish (*Danio rerio*) to assess impacts of EDCs at different biological levels from the organism to the population.

The first phase of the project was focused on the generation of new experimental data to fulfill the lack of knowledge concerning the zebrafish endocrinology and physiology. These original datasets were used to develop a physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) for the zebrafish using validated and/or new QSAR/QSPR models to predict some toxicokinetic parameters. The impacts of EDCs on populations was predicted using a population dynamics model for zebrafish developed by coupling a model of individual bioenergetics with an individual-based model. The model was tested to predict the impacts of the ethinylestradiol at the population level conformed to these observed experimentally.

The models which remain to be developed are those relating these different biological levels, in particular between hormonal disturbances and individual performances.

Certains composés chimiques dénommés perturbateurs endocriniens (PE) possèdent la capacité de perturber le système endocrinien entraînant des dysfonctionnements de la reproduction et du développement des individus, entre autres. Un enjeu majeur pour l'évaluation des risques écologiques des PE est la traduction des déficits fonctionnels des individus en effets quantifiables au niveau des populations, i.e. un ensemble d'individus d'une même espèce se perpétuant dans un territoire donné et qui est l'unité biologique à protéger.

Dans ce contexte, le projet MOZAIC, coordonné par l'INERIS, visait à proposer un ensemble de modèles mathématiques mécanistiques permettant d'évaluer les modifications hormonales dues aux PE et leurs incidences sur les performances des individus et sur la dynamique des populations. L'INERIS s'est intéressé à une espèce modèle le poisson zèbre (*Danio rerio*) très utilisée en écotoxicologie.

Le projet MOZAIC était constitué de trois étapes (**Fig1**). La première a consisté à développer un modèle pharmacocinétique à fondement physiologique (PBPK) pour prédire les concentrations de PE dans les organes du système endocrinien, et en particulier ceux de l'axe hypothalamus-hypophyse-gonades (**Fig2**) [1]. Le modèle a été calibré avec des nouvelles données sur la physiologie du poisson zèbre et, pour les paramètres spécifiques aux substances, avec des relations quantitatives liant la structure chimique des composés et leurs activités (QSAR). En particulier, un modèle QSAR a été développé pour la glycoprotéine *Sex Hormone-Binding Globulin* qui joue un rôle important dans l'absorption et la distribution des PE dans l'organisme [2]. Le modèle PBPK calibré a ensuite été évalué à l'aide de données existantes sur la toxicocinétique de plusieurs substances, et a montré une bonne capacité prédictive. Une analyse approfondie du modèle a montré que le paramètre influençant le plus la toxicocinétique était le coefficient de partage octanol/eau. C'est un paramètre clé des modèles QSAR définissant certains paramètres du modèle PBPK. Ainsi, le développement de modèles QSAR

spécifiques aux PE pourrait améliorer les capacités prédictives du modèle PBPK.

En parallèle, un modèle de l'axe hypothalamus-hypophyse-gonades (HPG) a été développé pour prédire la cinétique d'hormones stéroïdiennes et la production de vitellogénine (lipoprotéine précurseur du vitellus constituant les réserves dans les œufs, utilisée comme biomarqueur d'exposition et d'effet aux PE). Le modèle HPG se base sur les doses internes effectives simulées par le modèle PBPK afin de prédire l'impact de substances sur le fonctionnement de l'axe. Pour cela, la compétition entre hormones endogènes et PE pour les récepteurs aux œstrogènes dans les différents organes et les régulations induites par ces récepteurs ont été considérées. La calibration du modèle sur des données expérimentales obtenues pour plusieurs concentrations d'œstradiol a été initiée mais de nouvelles données expérimentales devront être acquises pour mieux caractériser certains phénomènes.

La dernière étape visait à développer un modèle individu-centré (IBM) de dynamique de population du poisson zèbre tenant compte des facteurs écologiques les plus importants pour cette espèce (température de l'eau, densité, nourriture, photopériode...), dans le but de prédire les impacts de substances sur les populations de poissons. Un modèle bioénergétique (de type DEB pour *Dynamic Energy Budgets*) a été intégré au modèle IBM afin de décrire de façon mécanistique l'acquisition, le stockage et l'utilisation de l'énergie par chaque individu. La capacité du modèle à simuler la dynamique d'une population dans son milieu naturel sans stressor chimique a tout d'abord été évaluée [3]. Ensuite, les capacités du modèle pour extrapoler des effets mesurés sur les organismes en laboratoire ont été testées avec des expérimentations visant à observer les impacts de l'éthinylestradiol sur des populations de poissons dans un lac naturel. La Figure 3 (**Fig3**) présente différentes prédictions sur les effectifs de la population en fonction de la concentration. Nos résultats montrent une quasi-extinction qui serait liée, entre autres, à une diminution du pourcentage

de mâles parmi les adultes et aux effets directs de cette molécule sur le comportement reproducteur. Ce cas d'étude montre l'intérêt des modèles de dynamique de population pour mieux caractériser le risque selon différents scénarii d'exposition et par la suite pour le gérer.

Au cours du projet MOZAIC, nous avons donc développé un premier ensemble de modèles couvrant différents niveaux biologiques. La modélisation des liens entre les différents niveaux biologiques, et en particulier entre les perturbations hormonales et les performances des individus (croissance, survie, fécondité, ...), reste un point à développer à l'avenir.

RÉFÉRENCES

[1] Pery, A. R. R., J. Devillers, C. Brochet, E. Mombelli, O. Palluel, B. Piccini, F. Brion, and R. Beaudouin. 2014. *A Physiologically Based Toxicokinetic Model for the Zebrafish Danio rerio*. *Environmental Science & Technology* 48: 781-790

[2] Saxena, A. K., J. Devillers, A. R. R. Pery, R. Beaudouin, V. M. Balaramnavar, and S. Ahmed. 2014. *Modelling the binding affinity of steroids to zebrafish sex hormone-binding globulin*. *Sar and Qsar in Environmental Research* 25: 407-421.

[3] Beaudouin, R., B. Goussen, B. Piccini, S. Augustine, J. Devillers, F. Brion, and A. R. R. Pery. 2015. *An Individual-Based Model of Zebrafish Population Dynamics Accounting for Energy Dynamics*. *Plos One* 10.

FIGURES

Fig1 Ordre séquentiel d'effet d'un PE (issu de (Arukwe, 2001)) en parallèle de la stratégie proposée dans le projet MOZAIC.

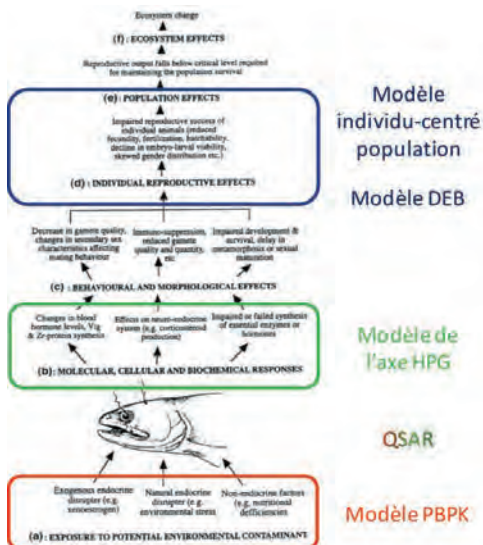


Fig2 Description schématique du modèle PBPK du poisson zèbre.

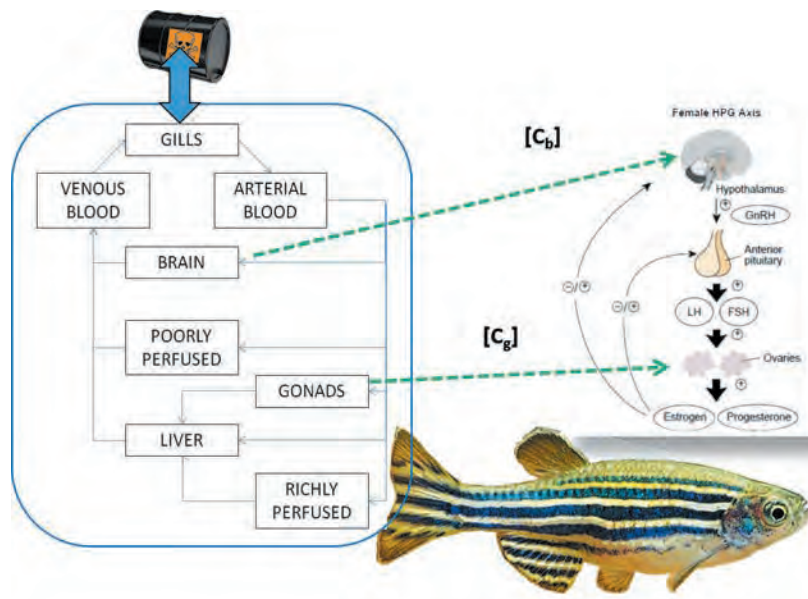


Fig3 Effectif en fonction du temps (jour) pour des populations témoins et des populations exposées pendant 3 ans à 5 ng.L⁻¹ d'EE2. Lignes en pointillé : intervalle de confiance à 95 % () des variables des 1 000 populations simulées.

