



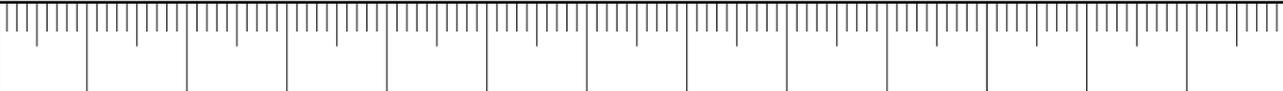
# Modélisation de la dynamique de population du poisson zèbre pour l'évaluation du risque écotoxicologique



R. Beaudouin

**INERIS**

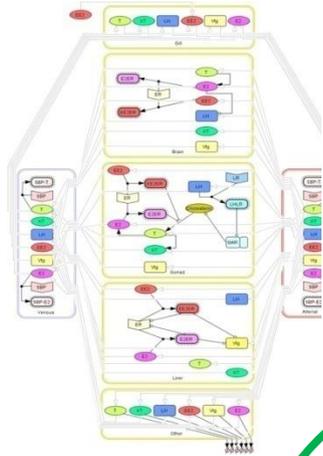
*maîtriser le risque  
pour un développement durable*



## Integrated Modelling of endocrine disruption in zebrafish at different biological levels (MOZAIC – PNRPE APR 2010)

- Un grand nombre de preuves et d'observations des effets des perturbateurs du système endocrinien au niveau de l'individu (laboratoire et/ou terrain)
- Les effets de ces molécules sur les populations :
  - Etudes expérimentales relativement rares
  - Travaux de modélisation visant à les prédire relativement rares
- Une nécessité pour affiner l'évaluation du risque :
  - Extrapoler au-delà des standards expérimentaux
  - Projeter à l'échelle de la population et quantifier.

# MOZAIC



WP3.  
effects assessment at  
population level for  
different scenarios using  
IBM

WP 2.4.  
dose response for Danio  
life cycle traits relating  
hormones and chemicals  
concentrations with  
effects.

WP 2.3.  
Integration of the models  
to predict endocrine  
disruption.

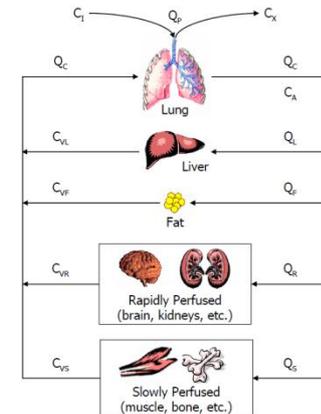
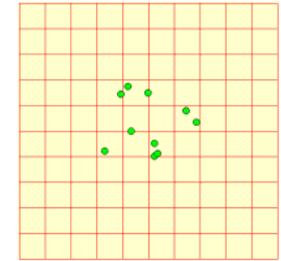
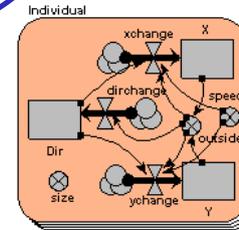
WP 1.2.  
Production of new  
experimental data

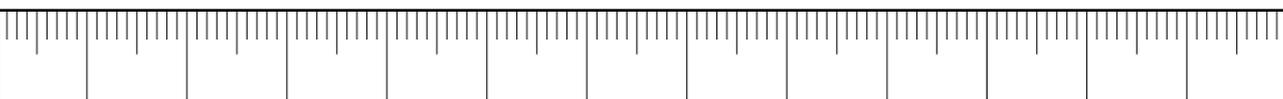
WP1.1.  
model of the HPG  
axis for males and  
females

WP 1.3.  
Calibration based  
on experimental  
data

WP 2.1.  
PBPK modeling of  
endocrine  
disruption

WP 2.2.  
Structure-activity  
modelling





## MOZAIC

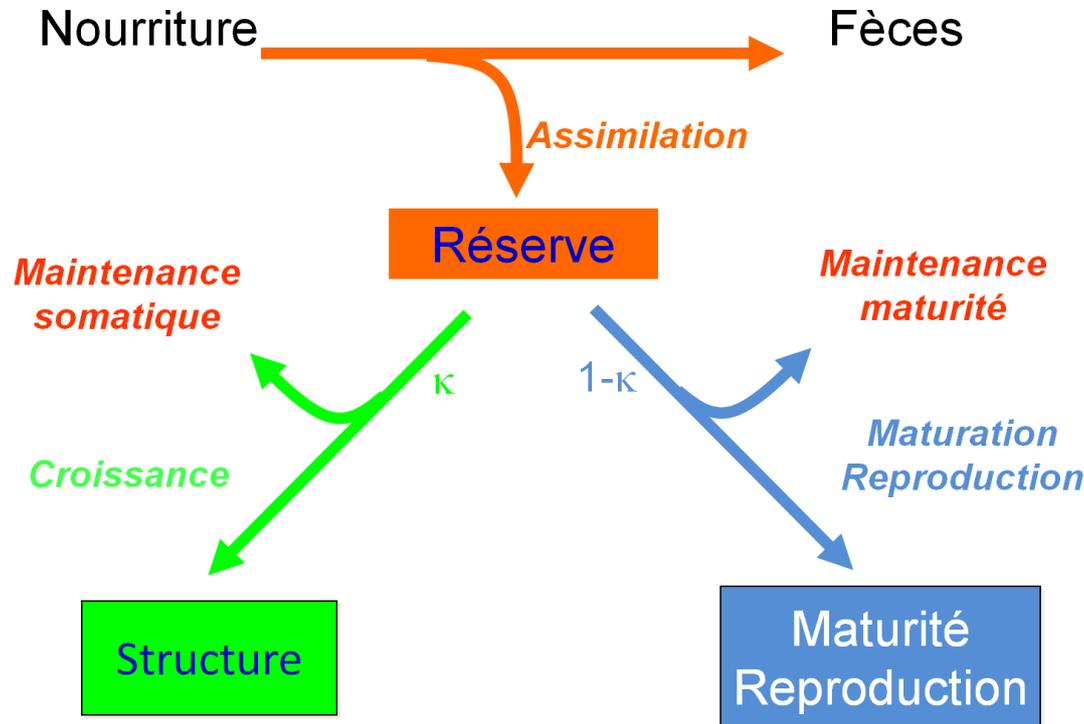
Prédire par simulation les effets de perturbateurs endocriniens sur les populations à partir des effets observés sur les organismes et niveaux inférieurs

### Stratégie

Changement d'échelle par une combinaison d'un modèle à fondement bioénergétique de l'individu et d'un modèle de dynamique de population

- (i) Modéliser les grandes fonctions biologiques des organismes en se basant sur des flux d'énergie: modèle DEB
- (ii) Construire un modèle de dynamique de population basé sur le modèle DEB
- (iii) Analyser le modèle : analyse de sensibilité, comparaison aux données observées, comportement dans des cas limites.
- (iv) Prédire les impacts de deux molécules (clotrimazole et éthynil-oestradiol) sur des populations

# Modèle « Dynamic Energy Budget »



D'après Kooijman, 2011

$$s_f(l) = \alpha \left[ 1 - \left( 1 + \frac{l_f^3}{l^3} \right)^{-1} \right]$$

$$\frac{de}{dt} = \frac{k_M g}{l} [(1 - s_f)f - e]$$

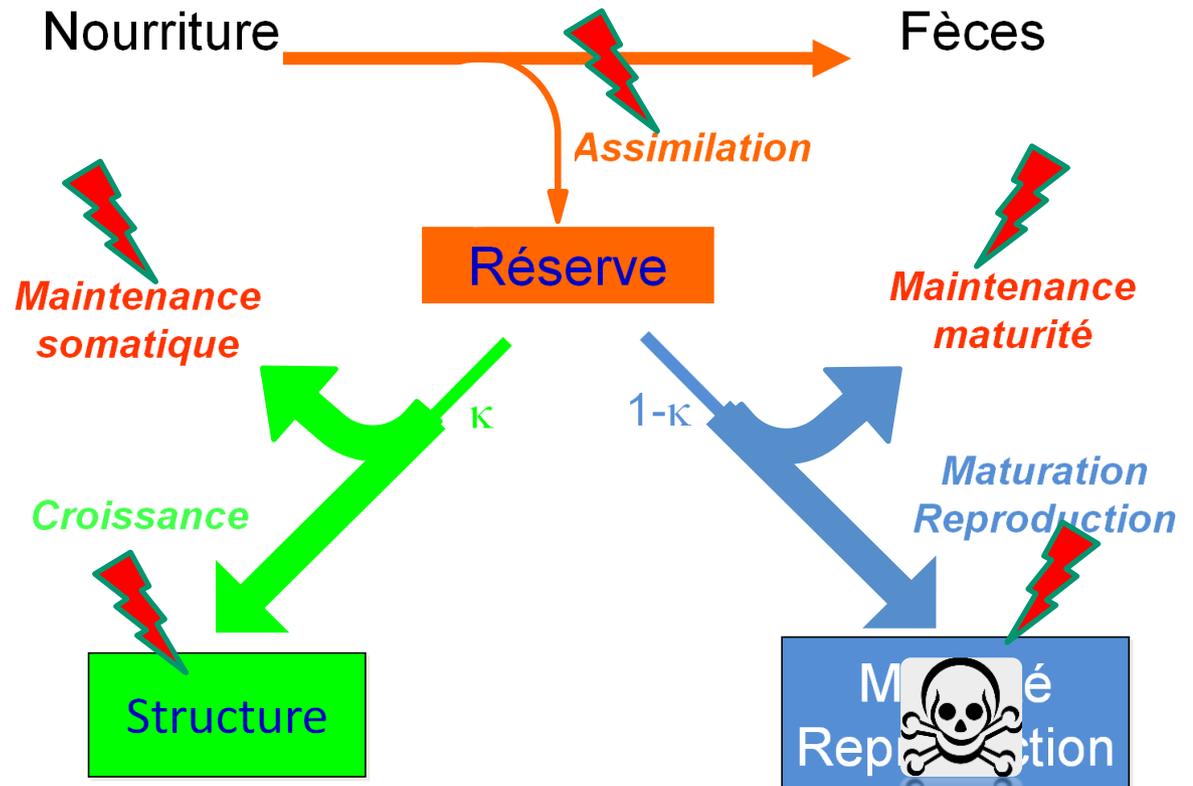
$$\frac{dl}{dt} = r_B (e - l) \text{ with } r_B = \frac{k_M g}{3(e+g)}$$

$$\frac{dR}{dt} = \frac{R_M}{1-l_p^3} \left( \frac{g+l}{g+e} e l^2 - l_p^3 \right)$$

# Modèle « Dynamic Energy Budget »

## Cinq modes d'action

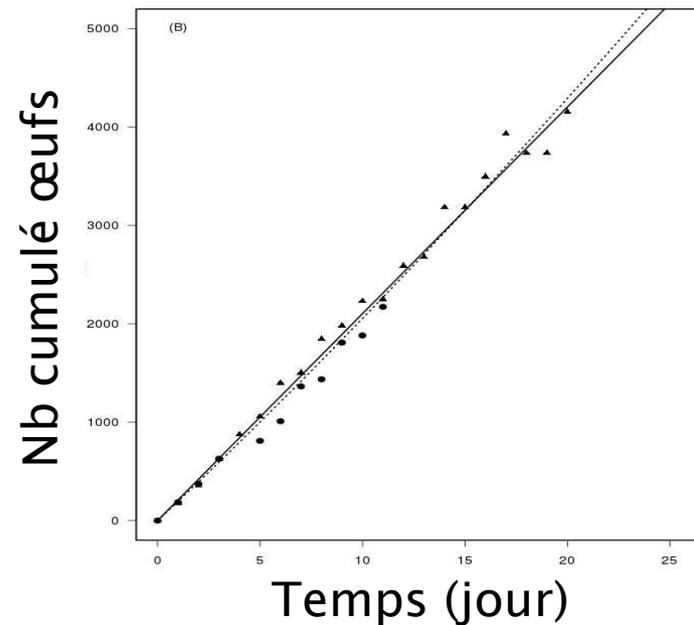
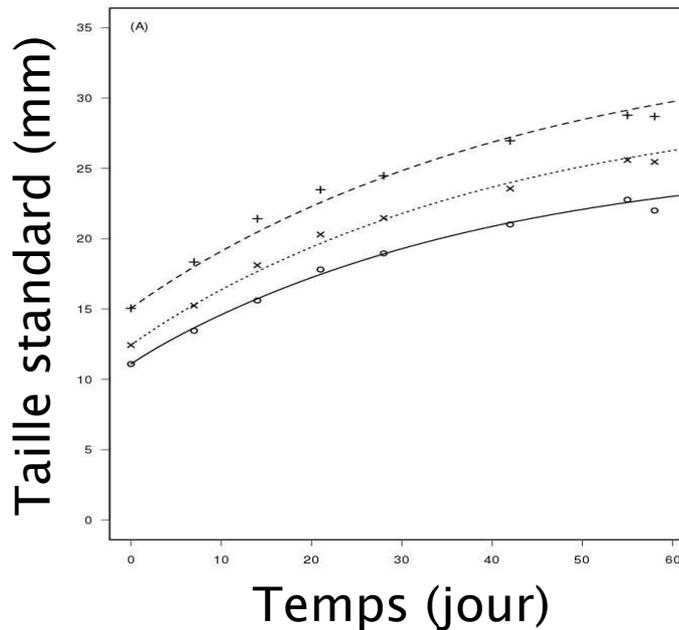
- Diminution assimilation
- Augmentation maintenance
- Augmentation coûts croissance
- Augmentation coûts création œufs
- Mortalité durant ovogénèse



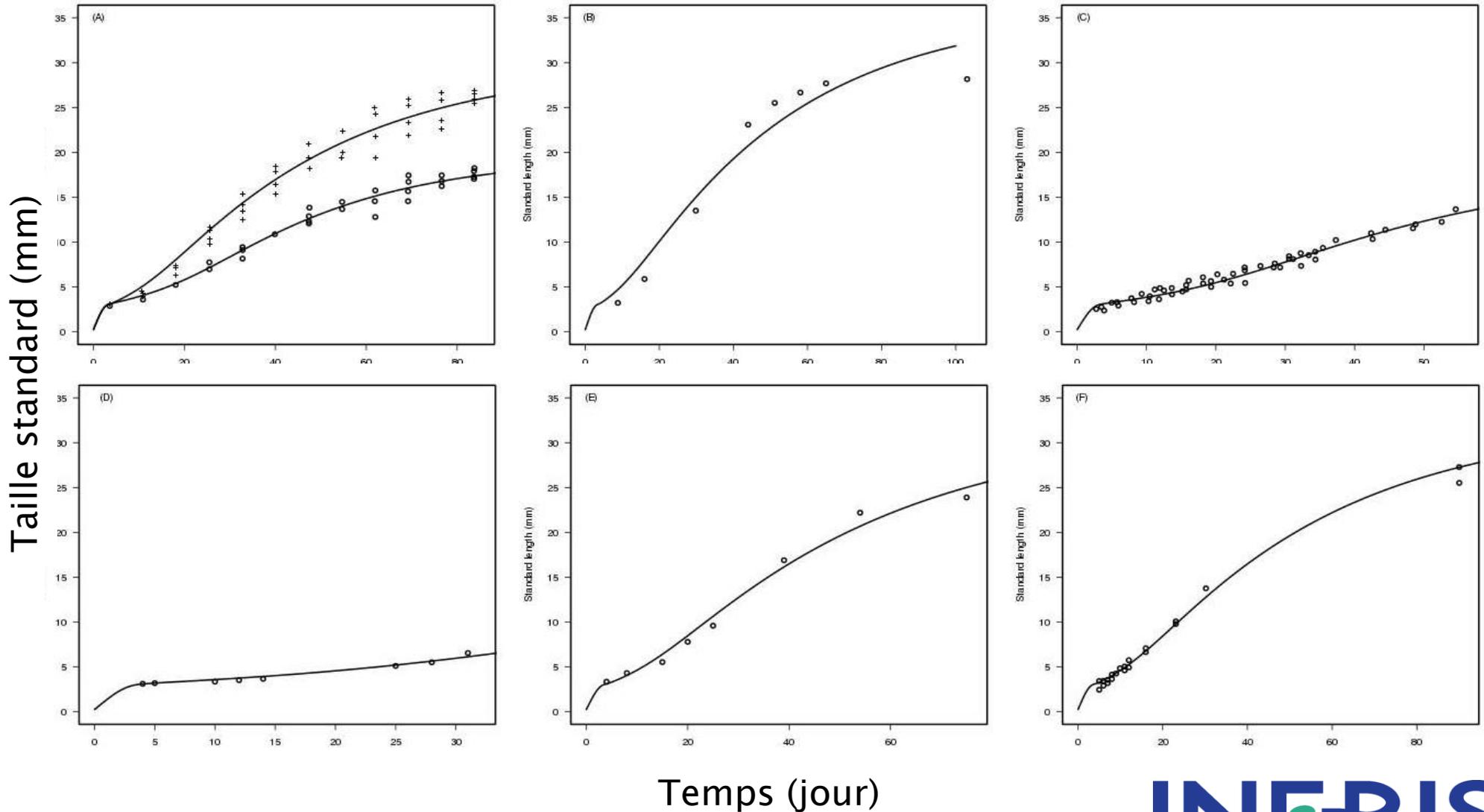
D'après Kooijman, 2011

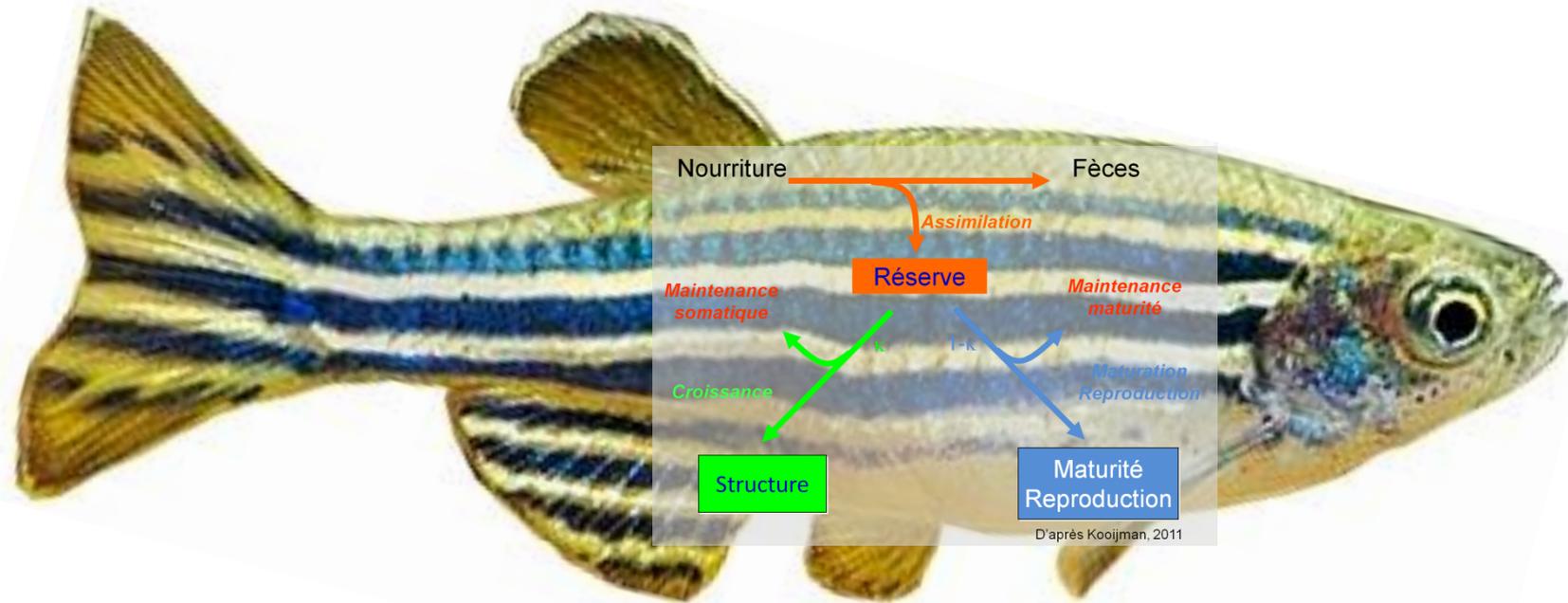
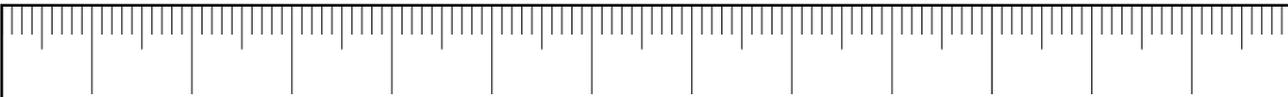
# Modèle DEB : ajustement aux données

- Ajustement aux données par inférence bayésienne (GNU McSim software)
- 1 jeu de données produit à l'INERIS : taille et reproduction  $\sim f(\text{température et nourriture})$
- 11 jeux de données littérature : taille  $\sim f(\text{température et nourriture})$

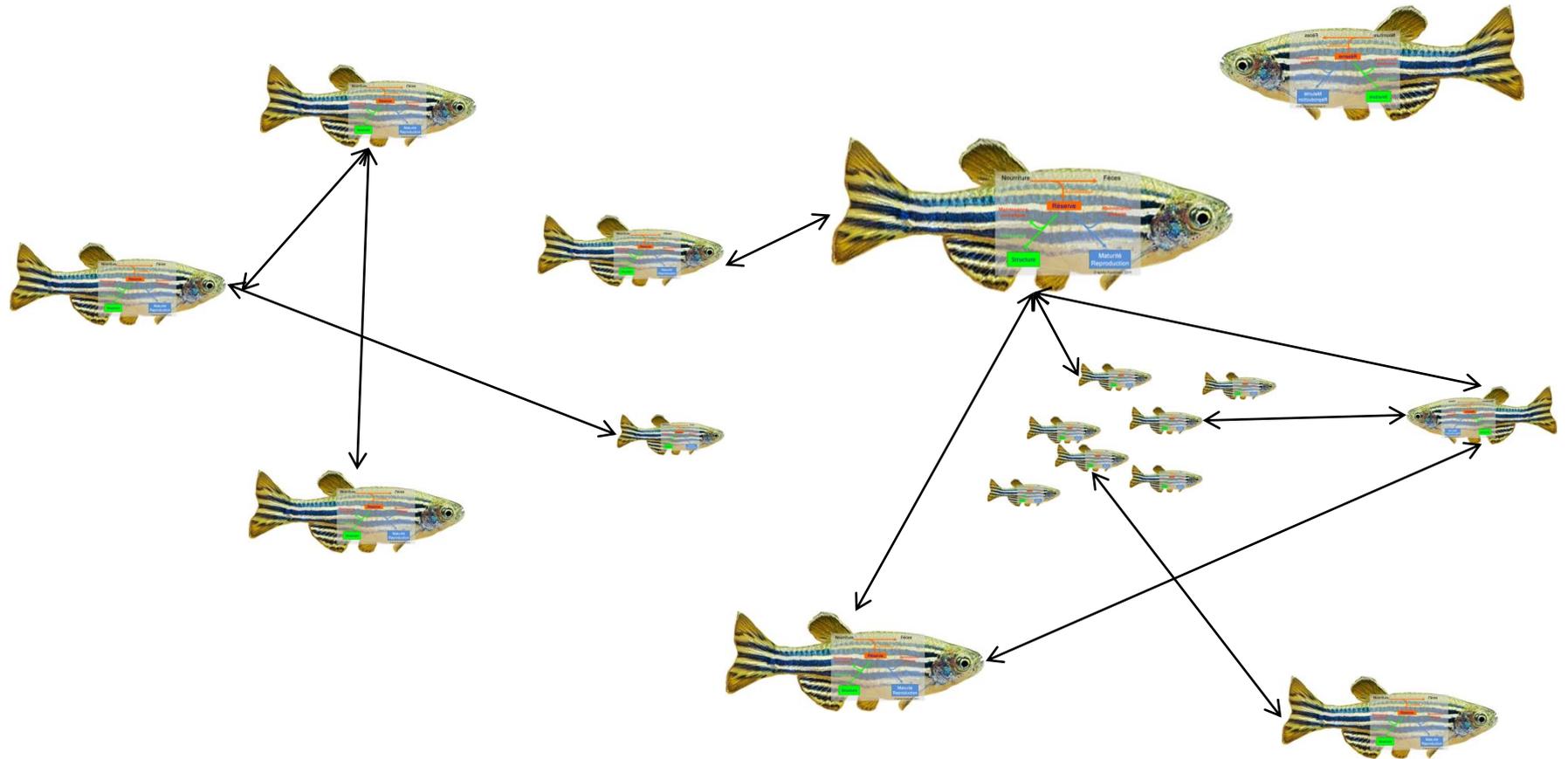


# Ajustement des données par inférence bayésienne (GNU MCSim software)



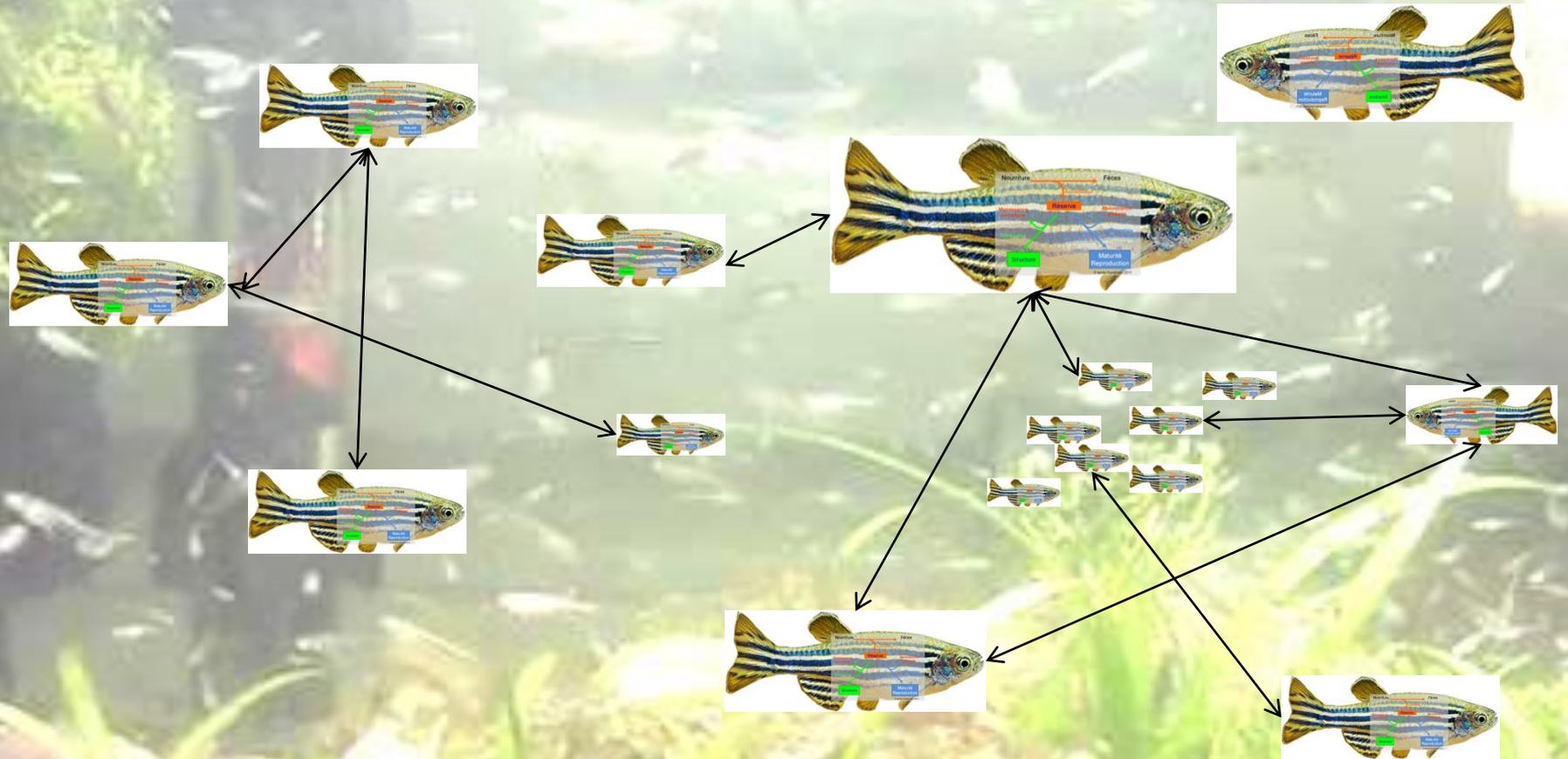


# Modèle individu-centrée de la dynamique de population





# Modèle individu-centré de la dynamique de population



- Objet modélisé : individu
- Population : ensemble d'individus uniques interagissant entre eux et avec leur milieu

## IBM zebrafish : environnement de la population étudiée ?

⇒ Habitat bien adapté au zebrafish

→ Zone géographique naturelle

- Nord-est de l'Inde, Bangladesh et Népal
- Climat tropical de mousson : chaud toute l'année ( $20^{\circ}$  à  $40^{\circ}$ ), avec une longue saison de pluies diluviennes en été.
- Mare, eau faible courant

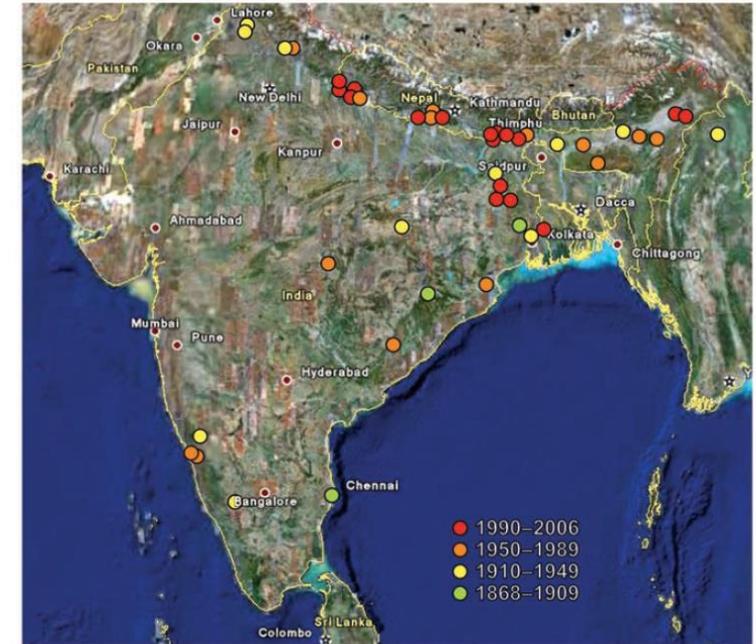
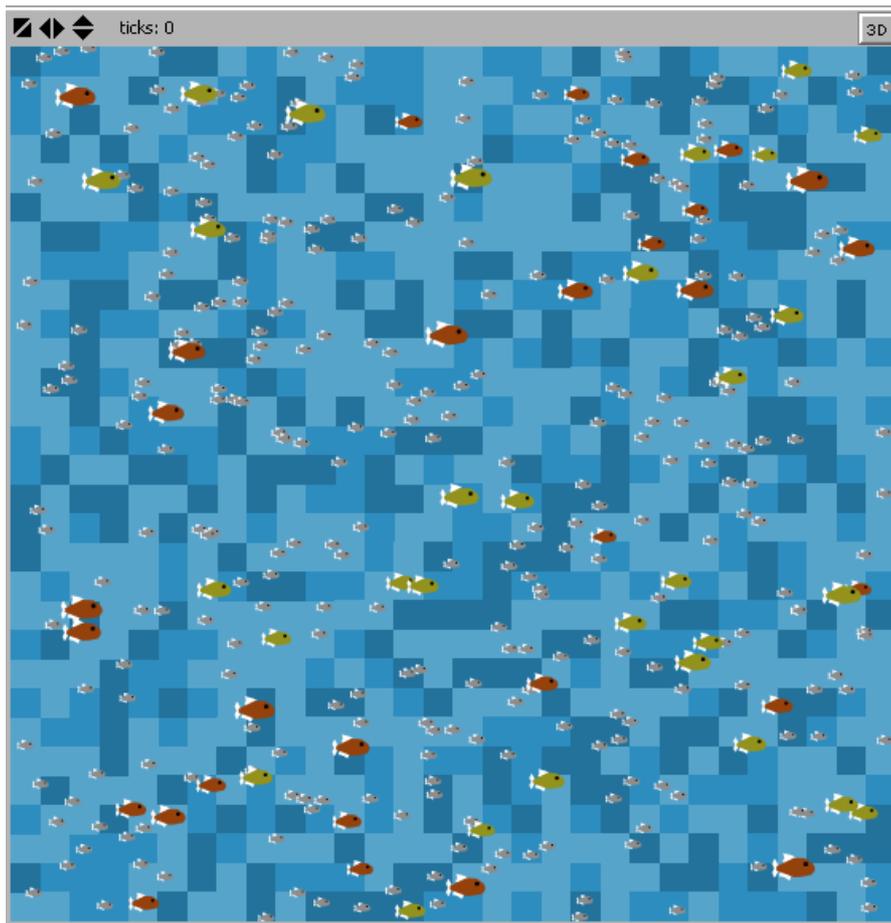


FIG. 1. Historical collections of zebrafish in India and neighboring countries since 1868.

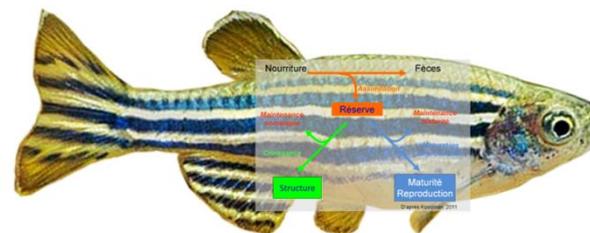
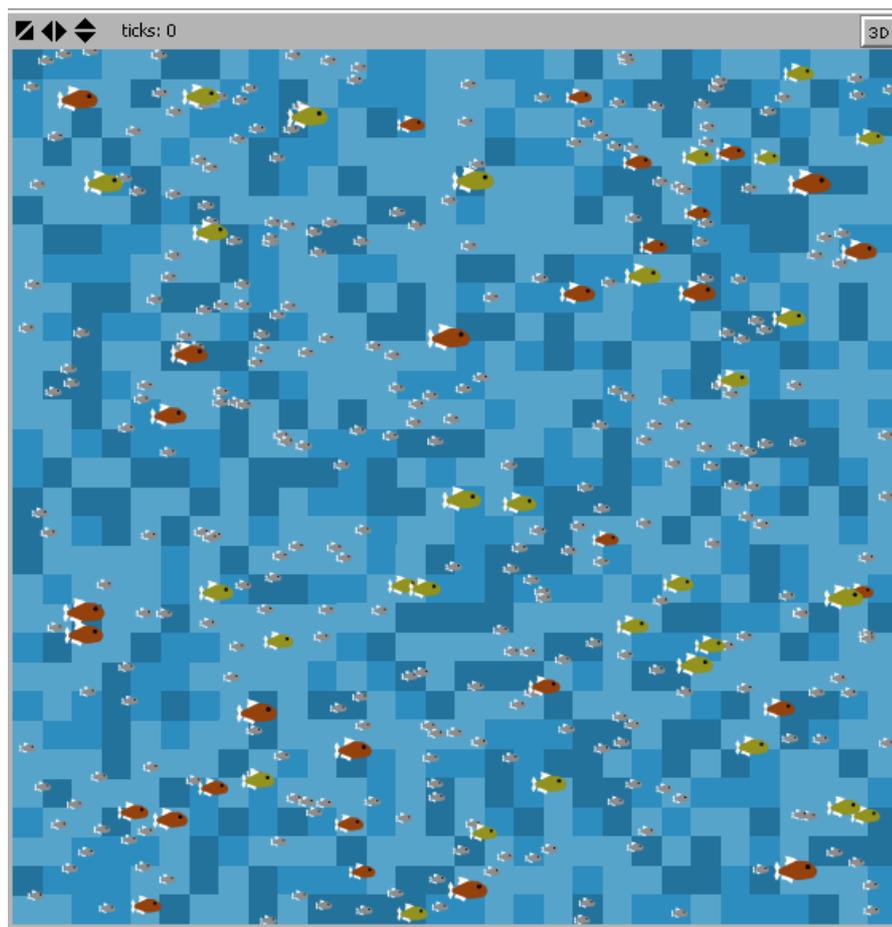


## IBM zebrafish : l'espace (Hazlerigg et al., 2014)



- Mare théorique de 36 m<sup>2</sup>, profondeur de 0.5 m
- Grille en 2 dimensions de 900 cellules : 30 × 30
  - ↳ 20 × 20 cm ≈ un territoire pour un couple
  - 207 cellules : aire de reproduction.
  - 207 cellules : aire avec un fort couvert végétal
  - les autres : eau libre (pas de caractéristiques)

## IBM zebrafish : les individus



- Oufs/larves
- Juvéniles
- Femelles
- Mâles

⇒ Déplacement

↪ Juvéniles → végétation

↪ Mâles → cellule reproduction / aléatoire

↪ Femelles → cellule reproduction / aléatoire

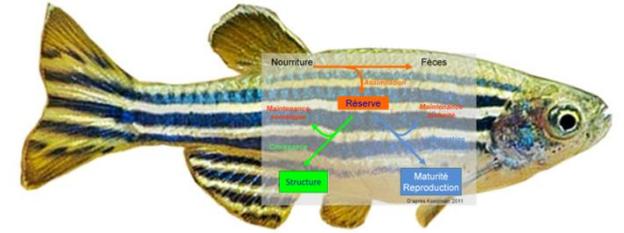
⇒ Survie journalière (tirage binomial)

↪ Dépendante de la masse

↪ Dépendante de la densité pour les

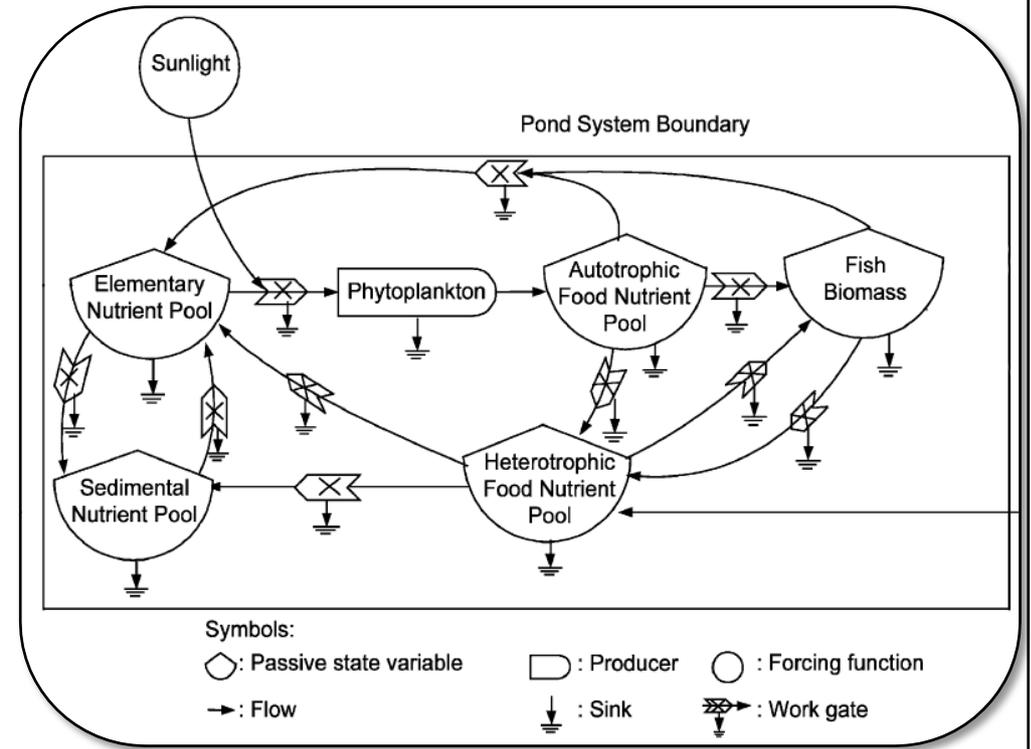
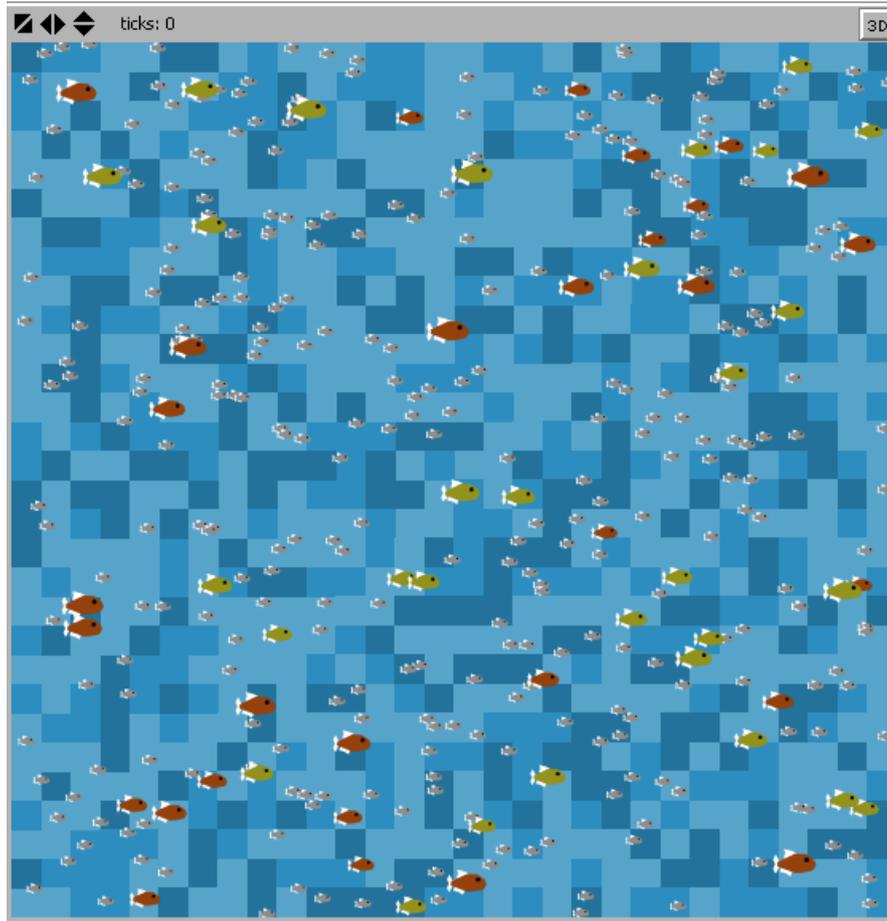
œufs/larves

# IBM zebrafish : la dynamique de la nourriture

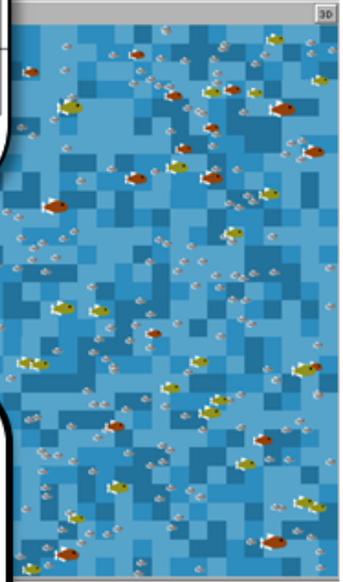
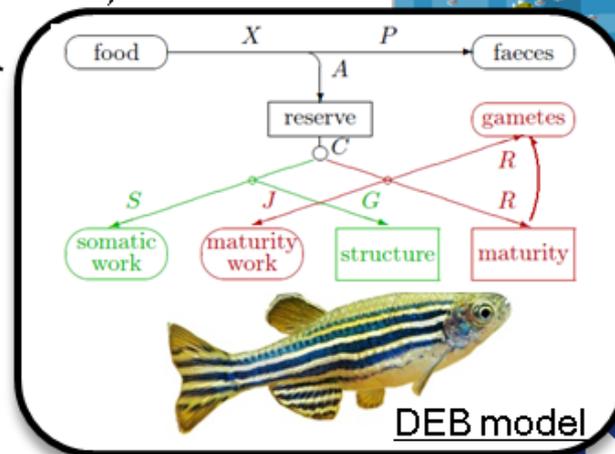
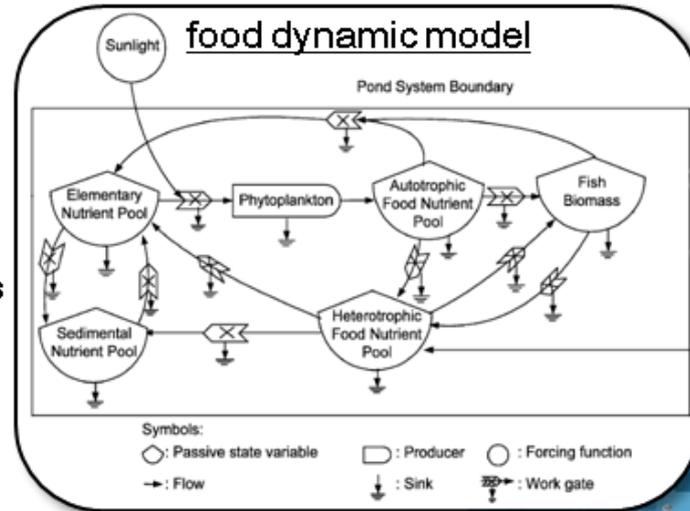
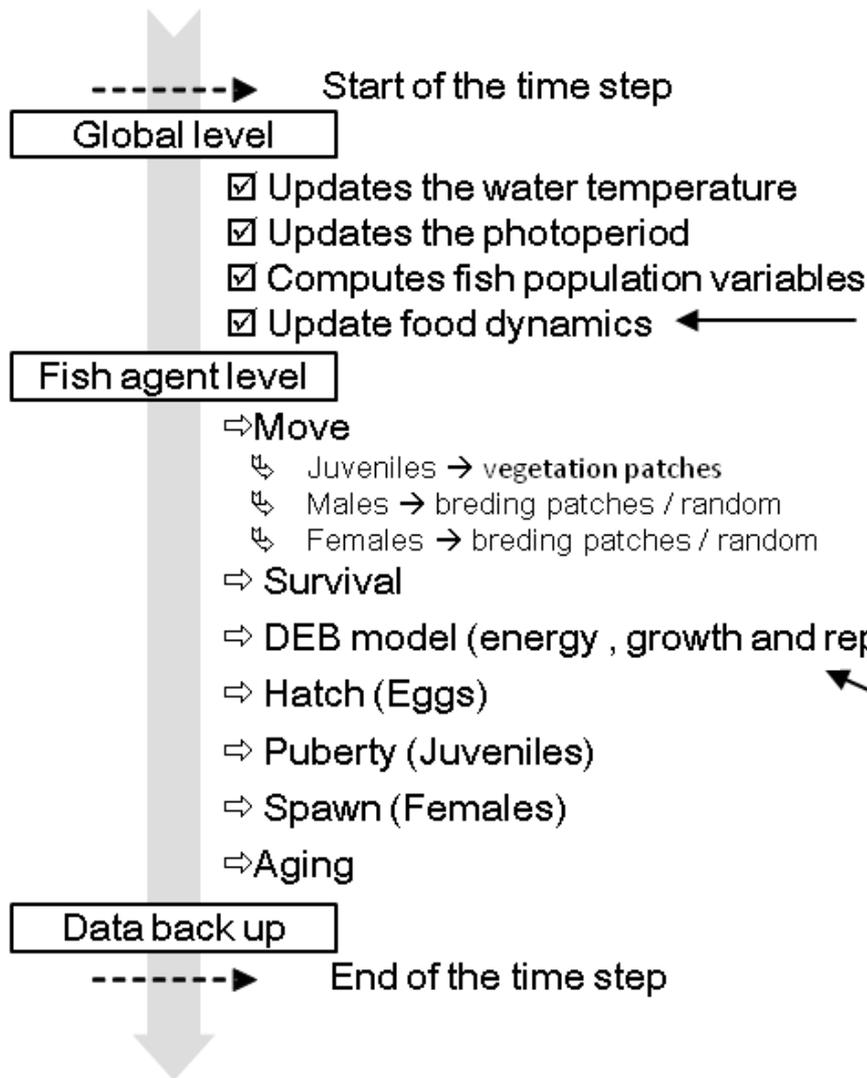


## Modèle de Li and Yakupitiyage (2003)

- Dynamique des nutriments et de la nourriture dans une mare de culture semi-intensive de poissons (Tilapia)
- Calibré et comparé à des données expérimentales



# IBM zebrafish

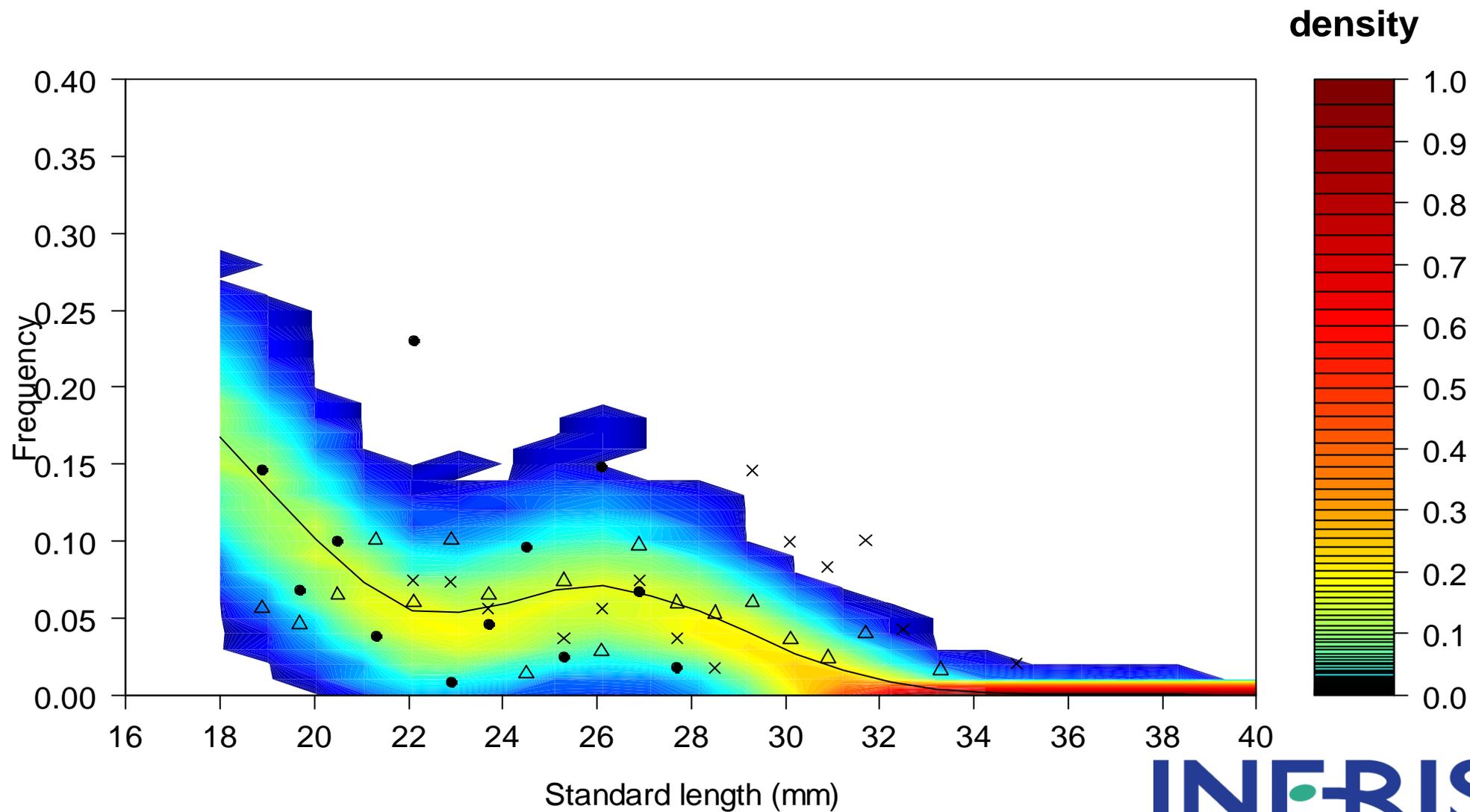


## Comparaison et ajustement aux données

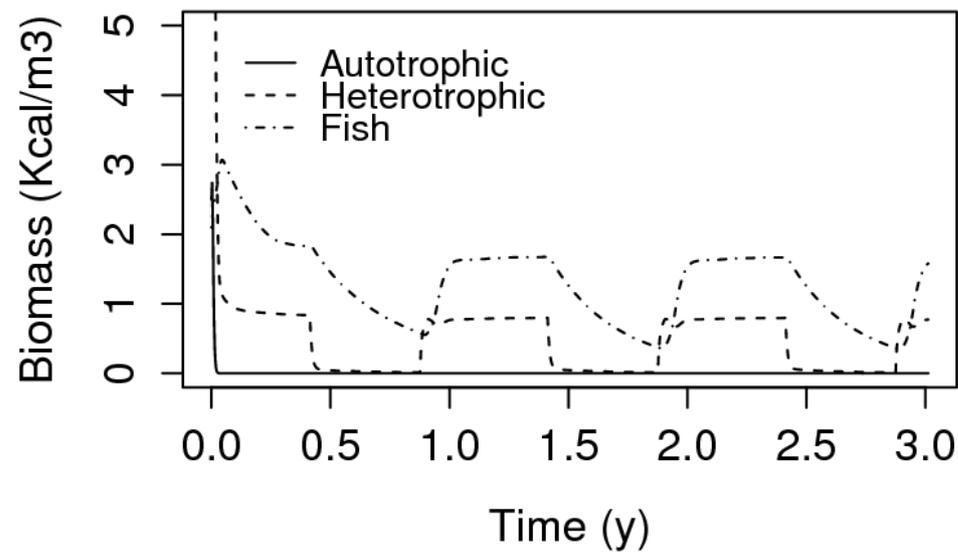
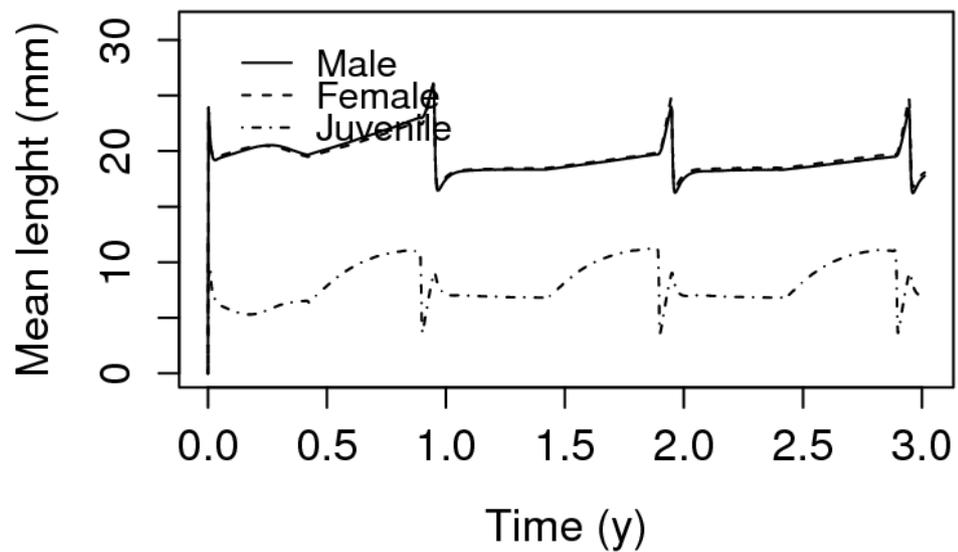
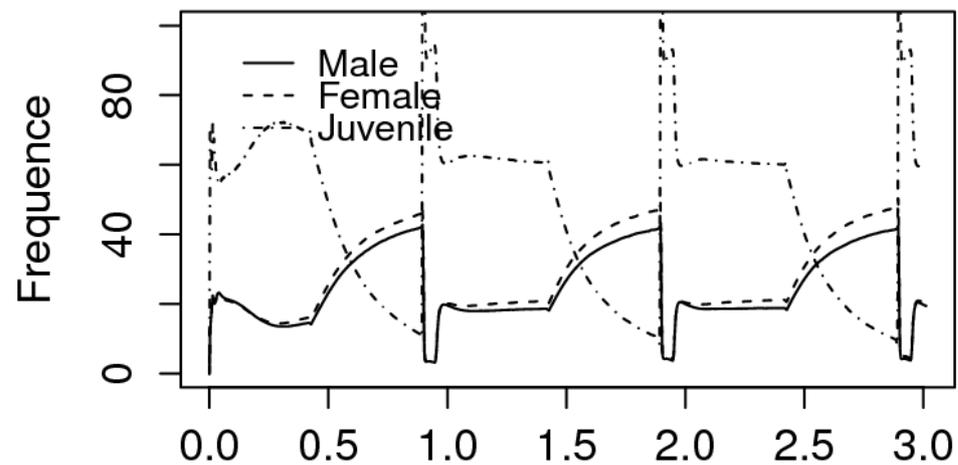
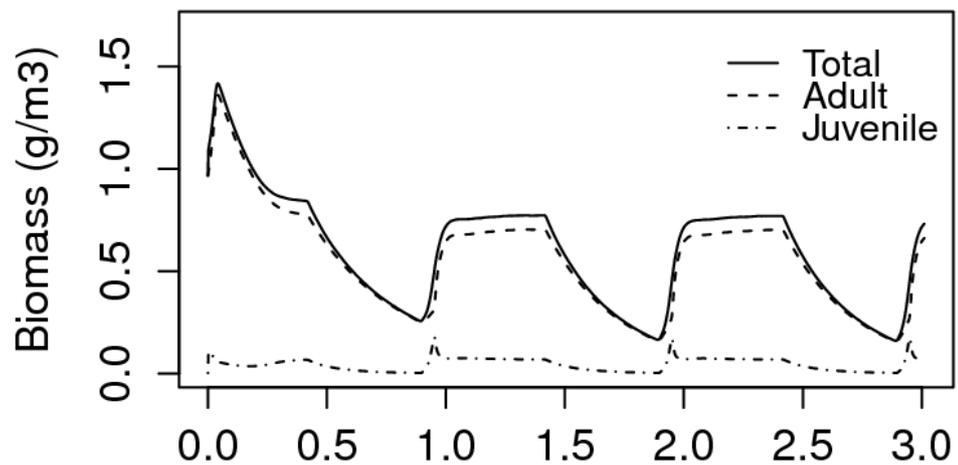
Hazlerigg et al (2014) → observation de populations naturelles

- Effectif population observée : 300 juvéniles, 35 mâles et 35 femelles
- 207 sites favorables à la reproduction dans une mare de 36m<sup>2</sup> (20 cm<sup>2</sup>)
  
- Echantillonnage de 3 populations sauvages au Bangladesh
- 482 poissons capturés > 18 mm ( 160.7 poissons par population ?)
- Capture à l'épuisette : inefficace pour les petits individus
- Mesure de la taille des poissons
  
- Comparaison des prédictions du modèle à 3 ans au mois de Mai
  
- Ajustement de 2 paramètres de survie, et un paramètre « apport nourriture »
  - Ecart au carré distribution observée et prédite
  - Algorithme génétique (BehaviorSearch / Netlogo)
    - taux de mutation : 0.01
    - taille population : 50
    - taux de crossover : 0.7
    - tournament-size : 3

# Comparaison et ajustement aux données

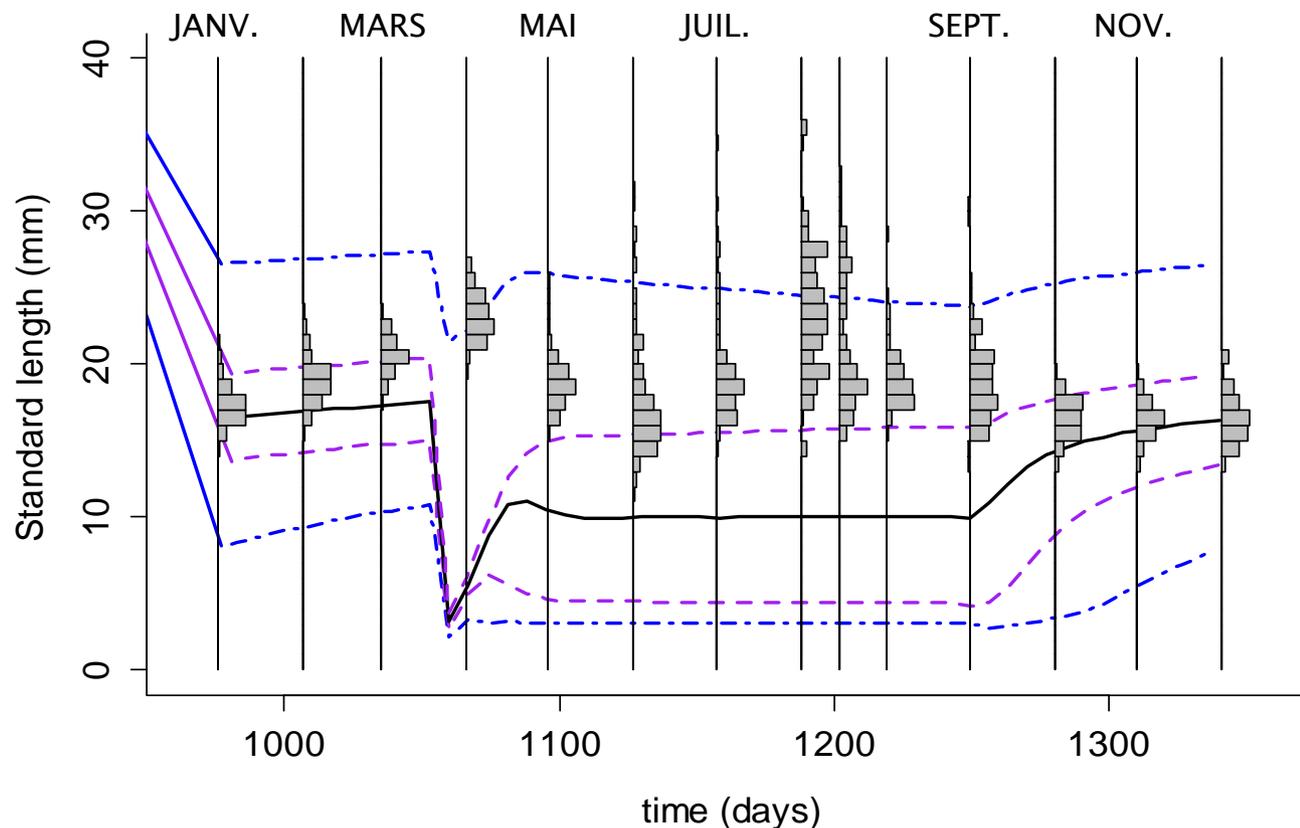


## Comparaison et ajustement aux données

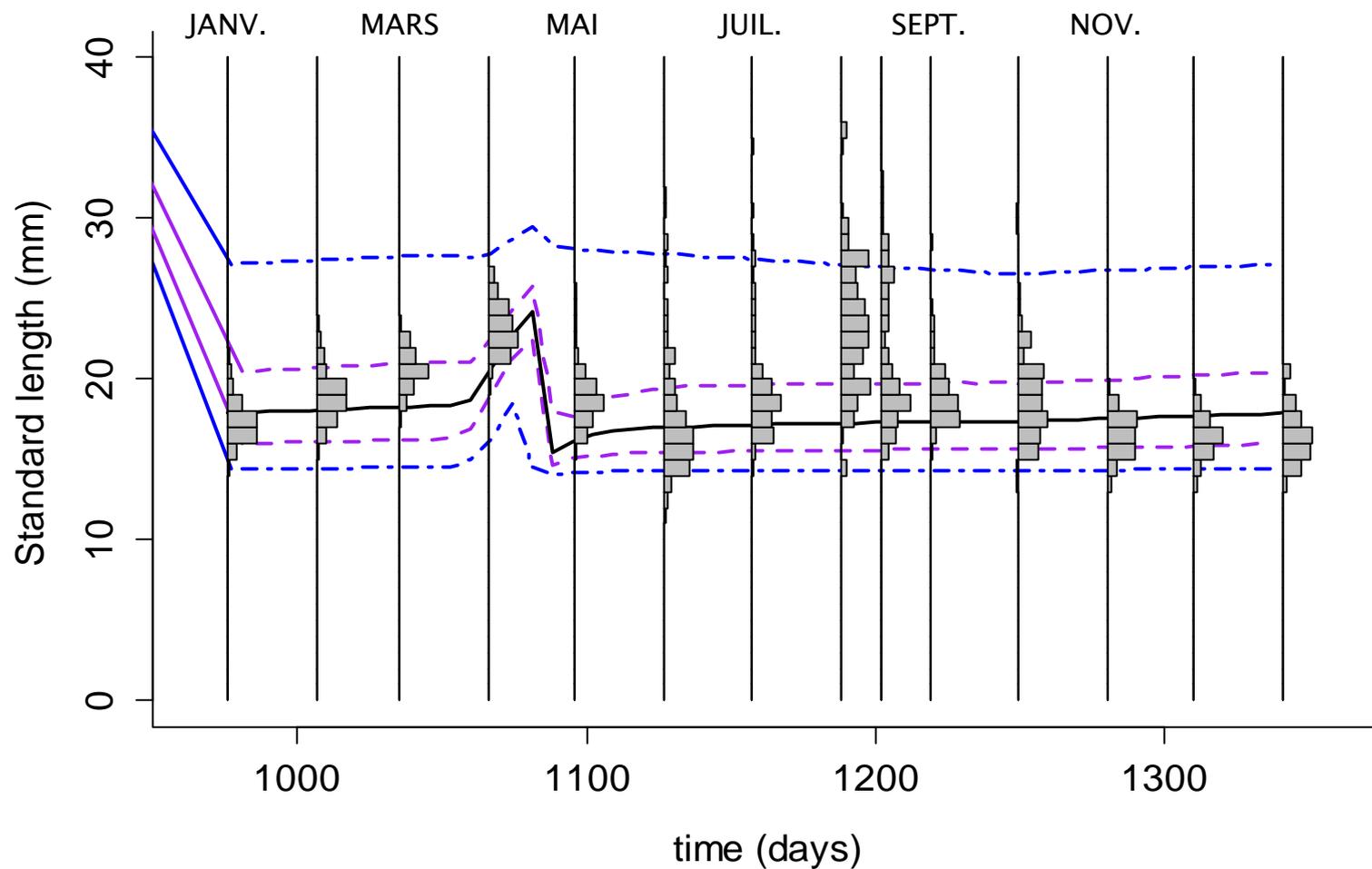


## Comparaison et ajustement aux données

- Spence et al. (2007)
  - Au maximum 120 poissons capturés tous les mois dans une même population
  - Capture à l'épuisette
  - Mesure de la taille des poissons

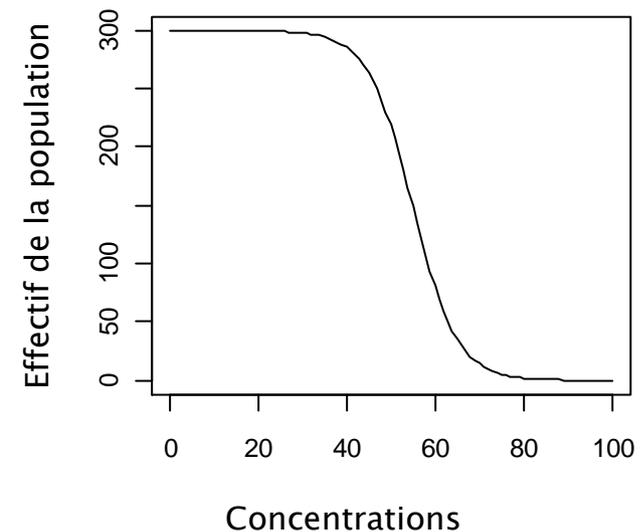
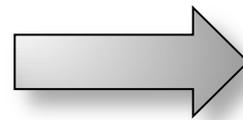
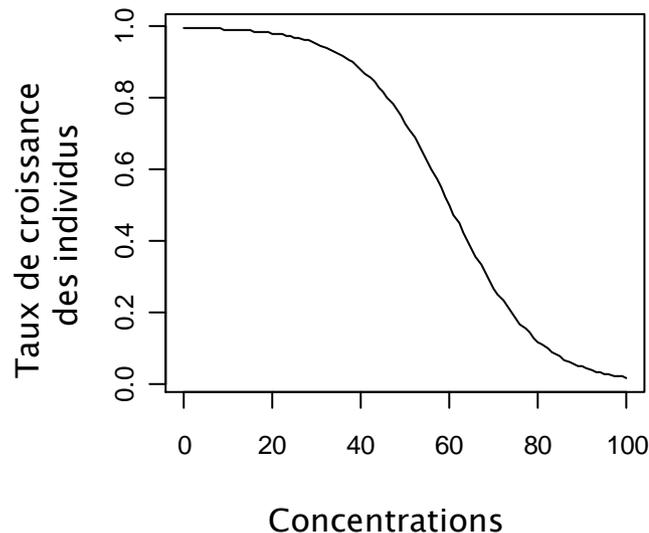


## Comparaison et ajustement aux données



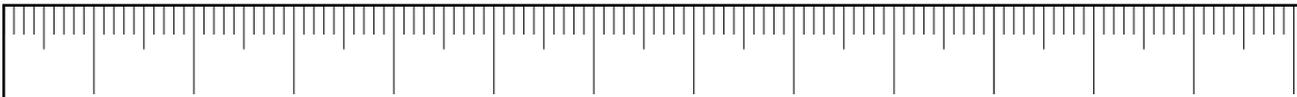
## Estimer des concentrations sans effet au niveau de la population

- ⇒ Intégrer sous forme de relations dose-réponse les effets de molécules pour prédire les conséquences au niveau de la population
  - Effet sur les flux d'énergie (croissance, reproduction)
  - Effet sur la survie, sur le comportement
  - ....
- ⇒ Evaluer les paramètres des individus qui ont le plus d'influence sur les variables des populations (analyse de sensibilité)
- ⇒ Etablir des doses-réponses au niveau de la population par simulation



## Conclusions

- Simulations semblent conformes aux observations en absence de contamination : bonne crédibilité du modèle en absence de contaminations
- Analyse de sensibilité du modèle : compréhension du modèle et aide à l'analyse toxicologique
- Quelles méthodes utilisées pour l'analyse de sensibilité ?
  - ⇒ 10 s par simulation, modèle stochastique
  - ⇒ Morris avec les moyennes et CVs des sorties de 30 simulations ?
- Quelles sorties à quels temps ? La sortie la plus informative → distribution de taille au cours du temps ...
  - ⇒ Analyse de sensibilité, ajustement prédiction/observation et comparaison statistique pour ce type de sortie



# Modélisation individu-centrée

- Objet modélisé : individu
- Population : ensemble d'individus uniques interagissant entre eux et avec leur milieu

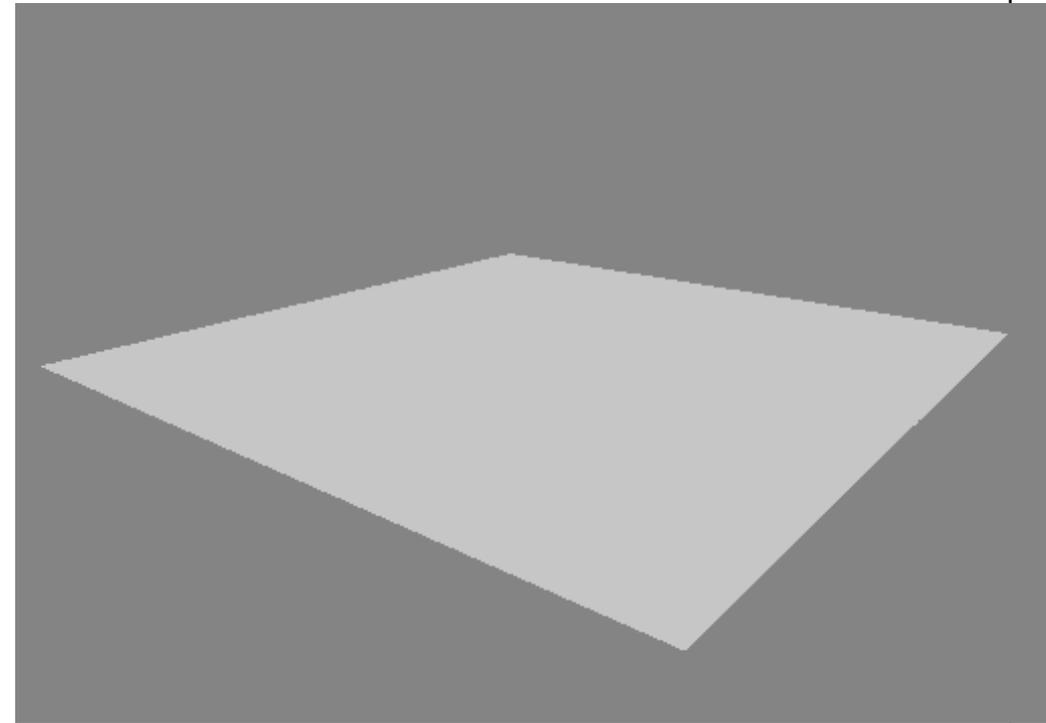
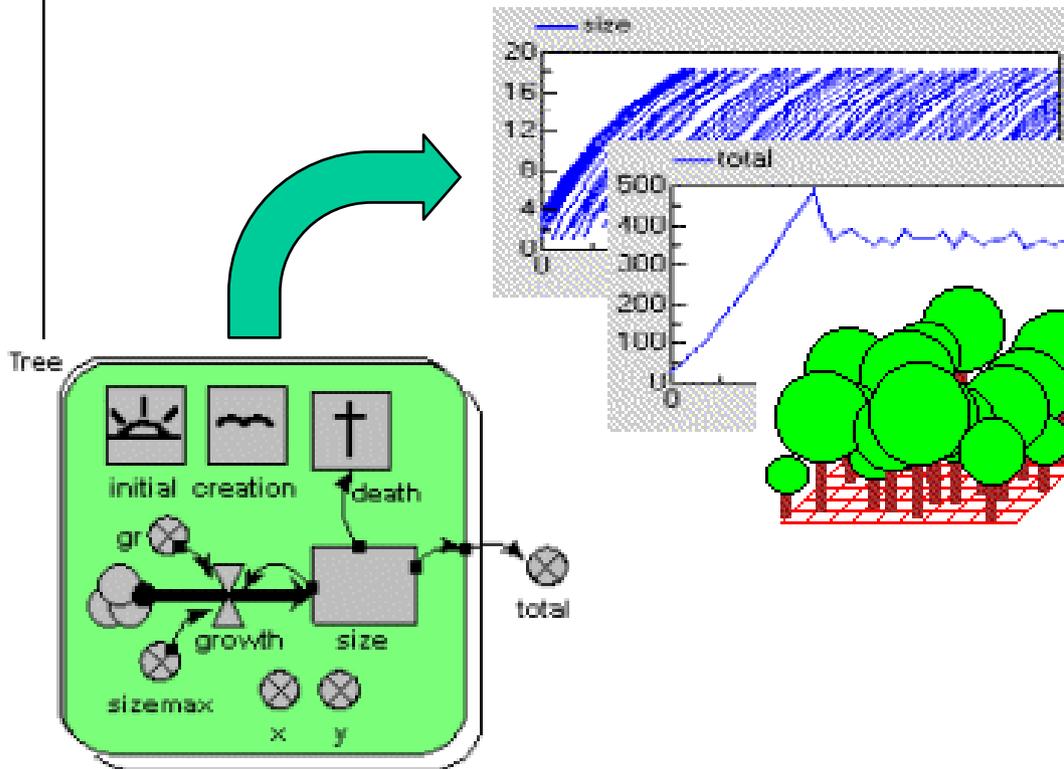


Schéma : simulistics.com

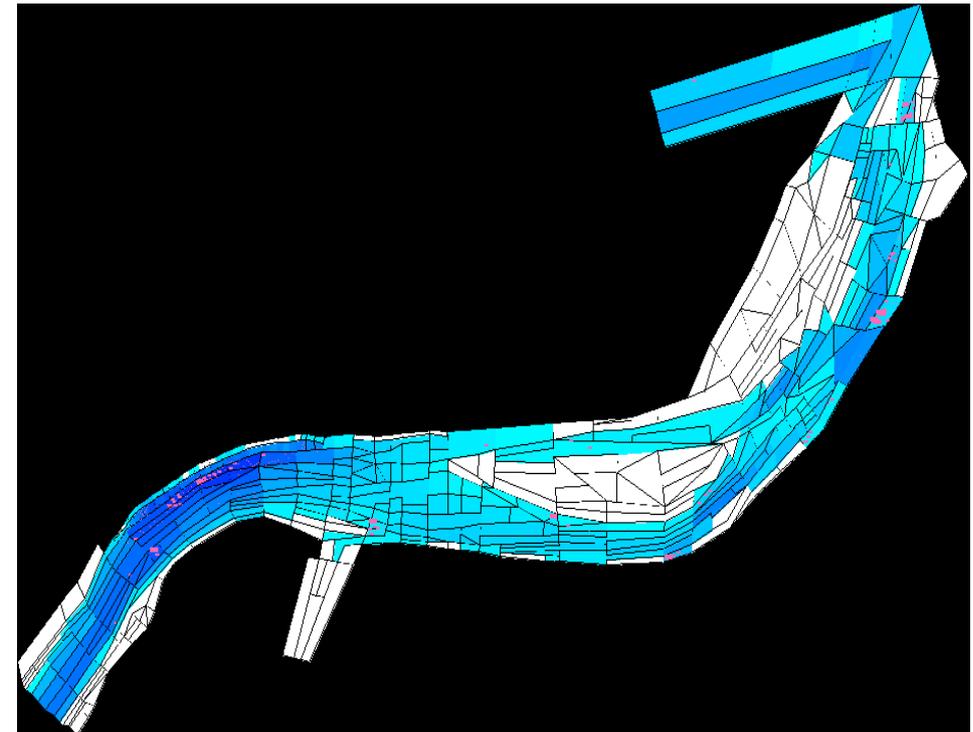
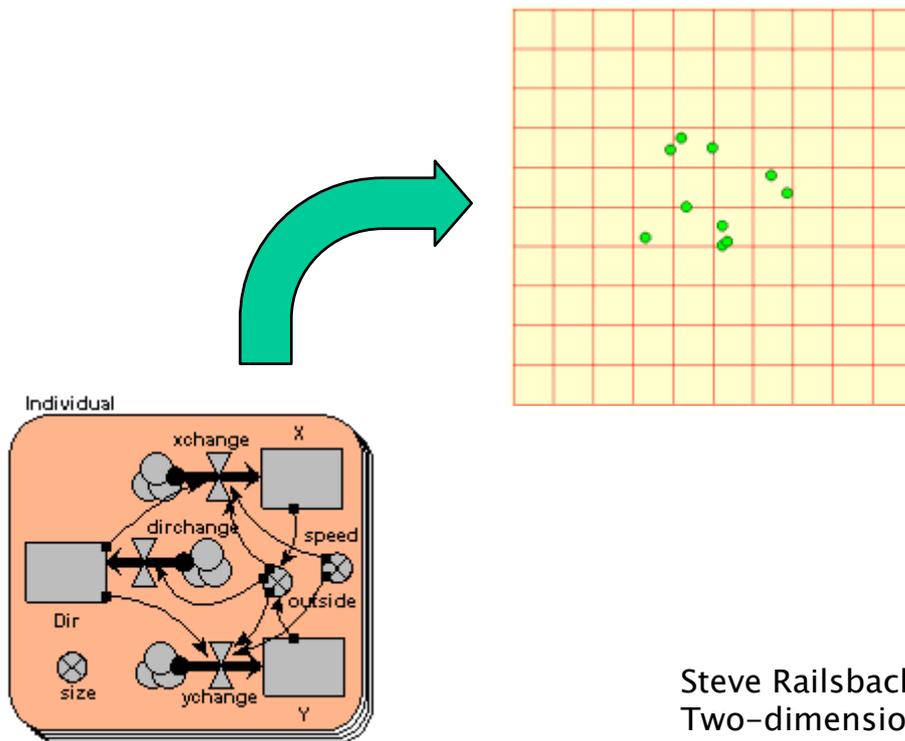
"A scalable simulator for forest dynamics,"  
S. Govindarajan, M. Dietze, P.K. Agarwal, J.  
Clark. accepted to *Symposium of  
Computational Geometry 2004*.

INERIS



# Modélisation individu-centrée

- Objet modélisé : individu
- Population : ensemble d'individus uniques interagissant entre eux et avec leur milieu



Steve Railsback. inSTREAM individual-based trout model. Two-dimensional hydraulic simulation. Habitat cells are shaded by water depth (alternatively, by velocity); pink dots indicate juvenile fish, and rectangles indicate adult trout.