



**HAL**  
open science

**Extrapolation des effets entre niveaux d'organisation  
biologique. Expérimentation et modélisation, de  
l'individu à la population, des effets d'un perturbateur  
endocrinien chez un poisson, la gambusie**

Gilles Monod, Vincent Ginot, Rémy Beaudouin

► **To cite this version:**

Gilles Monod, Vincent Ginot, Rémy Beaudouin. Extrapolation des effets entre niveaux d'organisation biologique. Expérimentation et modélisation, de l'individu à la population, des effets d'un perturbateur endocrinien chez un poisson, la gambusie. Colloque de restitution du Programme National d'Ecotoxicologie. PNETOX, Oct 2008, Lille, France. hal-02753366

**HAL Id: hal-02753366**

**<https://hal.inrae.fr/hal-02753366>**

Submitted on 3 Jun 2020

**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.

APR 2003

# Extrapolation des effets entre niveaux d'organisation biologique. Expérimentation et modélisation, de l'individu à la population, des effets d'un perturbateur endocrinien chez un poisson, la gambusie

## Partenaires

- INRA, Unité Biostatistiques et Processus Spatiaux, Avignon : Vincent Ginot <sup>1</sup>
- INRA, SCRIBE et Unité Biostatistiques et Processus Spatiaux : Rémy Beaudouin
- Équipe Installations Expérimentales, SCRIBE
- Plateforme de calcul MIGALE, Unité Mathématique, Informatique et Génome, INRA, Jouy-en-Josas
- Unité Expérimentale d'Écologie et d'Écotoxicologie Aquatique, INRA, Rennes

## Coordinateur

- Gilles Monod
- INRA, SCRIBE  
Campus de Beaulieu  
35042 Rennes  
gilles.monod@rennes.inra.fr

## Mots clés

Modélisation,  
Aide à la décision, Poisson,  
Extrapolation des effets,  
Biomarqueur, Population

## ➔ Objectifs

Le développement des moyens d'analyse en biochimie et en biologie moléculaire a pu laisser imaginer que l'étude des réponses aux polluants des plus bas niveaux d'organisation (biomarqueurs) permettrait de prédire les conséquences pour la population. Mais, force est de constater que la question de l'extrapolation des effets reste très ouverte. Or, jusqu'à présent, les stratégies expérimentales mises en œuvre pour traiter cette question n'ont en général pas tenu compte des différences de temps de réponse des différents niveaux d'organisation : temps court pour les biomarqueurs, temps long pour la population. De plus, au niveau de la population, le faible nombre de répliques réalisables en conditions expérimentales, et la forte variabilité naturelle généralement constatée, entraînent une très faible puissance statistique des tests et, donc, un risque élevé de faux négatif.

Dans ce travail, une stratégie expérimentale permettant d'étudier le lien entre les réponses de différents niveaux d'organisation biologique, dont la population, a été définie et appliquée chez un poisson, la gambusie (*Gambusia holbrooki*). Elle repose sur la mise en œuvre d'une démarche diachronique et sur l'aide apportée par un modèle probabiliste de la dynamique des populations témoins. La démarche diachronique consiste à exposer des individus au laboratoire pour étudier leurs réponses à court terme (biomarqueurs, performances reproductrices), puis, après avoir arrêté l'exposition, à introduire ces individus en mésocosme pour étudier si les effets à court terme

peuvent être mis en relation avec des effets à long terme au niveau de la population. Le modèle probabiliste vise à remplacer les populations témoins réelles, peu nombreuses et fortement variables, par un très grand nombre ( $n = 10\ 000$ ) de populations témoins virtuelles qui simulent, en respectant la variabilité naturelle, l'ensemble des populations attendues, compte tenu des conditions dans lesquelles se déroule l'expérience réelle (en particulier la température de l'eau). Ce grand nombre doit permettre d'augmenter considérablement la puissance statistique des comparaisons avec les populations réelles issues d'individus exposés au polluant.

## ➔ Résultats

La construction d'un modèle individu-centré de la dynamique de population de la gambusie en mésocosme a constitué la première phase de ce travail. Pour ce faire, la connaissance des traits d'histoire de vie de la gambusie a été acquise pour renseigner de manière précise les paramètres du modèle. Le modèle mis au point est relativement complexe et comporte une trentaine de paramètres. Une méthode originale, basée sur l'utilisation des résultats de l'analyse de sensibilité, a été conçue pour le calibrer. Au final, le modèle a été calibré sur deux années d'expériences, et validé sur une troisième année différente des années ayant servi à la calibration.

L'étude de la réponse de la gambusie à un perturbateur endocrinien, l'éthinylœstradiol (EE2), a ensuite été réalisée. Chez les individus exposés au laboratoire de leur naissance à l'âge adulte, les résultats montrent que l'entrée en puberté des mâles témoins a été bloquée à cause de conditions expérimentales défavorables. Par contre, la puberté s'est déroulée normalement chez les individus exposés à 20 ou 40 ng/L d'EE2. Ce résultat suggère l'intervention du signal œstrogénique dans l'initiation de la spermatogenèse chez la gambusie, ce que de très récents travaux ont montré chez la souris.

Ces deux concentrations ont aussi accéléré l'entrée en puberté des femelles. Pour la plus forte concentration en EE2 (80 ng/L), on a constaté que les femelles n'avaient pas enclenché leur premier cycle ovarien alors que les mâles avaient accompli leur puberté sans dommage apparent.

Au niveau de la population, aucun descendant n'a été retrouvé dans le mésocosme ayant reçu les individus qui avaient subi l'exposition à la plus forte concentration d'EE2 (80 ng/L). L'absence de développement ovarien constatée chez les femelles en fin d'exposition semble donc avoir été irréversible. Par contre, les individus fondateurs témoins (pas d'exposition préalable à l'EE2), ou ceux qui avaient été exposés à des concentrations inférieures à 80 ng/L d'EE2, ont produit des descendants. Mais la variabilité et le faible nombre de populations disponibles (3 populations témoins, 1 population par concentration d'EE2) empêchaient la mise en évidence de différences entre les structures des populations issues d'individus ayant subi des traitements différents.

Au contraire, la production (avec l'aide du modèle) d'un référentiel probabiliste de 10 000 populations attendues dans les conditions de l'année d'expérience a permis de révéler des écarts à la normale, aussi bien chez les populations issues d'individus témoins (ce qui confirme que les conditions expérimentales de la phase d'exposition n'étaient pas optimales), que chez celles issues d'individus exposés aux deux plus fortes concentrations d'EE2 (20 et 40 ng/L).

Le gain de puissance statistique apporté par le modèle a concerné aussi bien les variables scalaires (nombre, sex-ratio, ...) que la distribution de la fréquence des tailles. Cette dernière apparaît d'ailleurs comme une sortie très discriminante, une véritable "empreinte digitale" de la population (une méthode statistique de comparaison de distributions de fréquences, basée sur la notion de "distribution de distributions", a été mise au point dans le cadre de ce projet).

Au bilan, l'analyse des différences entre les populations réelles (observées dans les cosmes) et les populations attendues (simulées par le modèle) montre clairement l'influence primordiale des caractéristiques des individus fondateurs des populations réelles. Ceci permet, dans ce cas d'étude, d'extrapoler à la population (long terme) des effets observés au niveau des individus (court terme).

La stratégie proposée dans cette étude impose évidemment d'accorder une grande importance à la connaissance du système biologique étudié, dans son état normal (témoin). Concrètement, cela demande de ne pas "se satisfaire" de la présence d'un lot témoin dans le protocole expérimental. Faut-il encore savoir si ce témoin "fonctionne" normalement. Nous avons vu que, dans cette étude, cela avait été décisif. Car c'est bien parce que nous connaissions la dynamique normale de la puberté chez la gambusie, que nous avons pu interpréter les résultats observés au niveau des individus (et constater que les témoins étaient "anormaux").

Et c'est aussi parce que nous disposions d'un référentiel validé (le modèle probabiliste de dynamique de population) que nous avons pu détecter des écarts à la normale, aussi bien chez les populations "témoins" que chez les populations issues d'individus pré-exposés à l'EE2.

## ➤ Perspectives scientifiques identifiées

À l'avenir, l'application de la démarche diachronique et l'exploitation du modèle probabiliste de dynamique de population de la gambusie pourraient concerner d'autres polluants et d'autres scénarios d'exposition.

Autour du modèle, de nouveaux axes de recherches pourraient aussi découler de ce travail, et notamment la planification d'expériences (recherche a priori du "pire cas" via des expériences simulatoires) et l'interprétation des effets sur les populations (inférence sur les paramètres du modèle).

En conclusion, notre étude montre qu'une démarche expérimentale diachronique est réalisable de l'individu à la population, chez un poisson. Elle représente une stratégie expérimentale originale pour interroger la signification écotoxicologique des biomarqueurs. Notre étude montre aussi que la faible puissance statistique qui pénalise les études expérimentales en cosme n'est pas une fatalité.

La modélisation probabiliste de la variable d'intérêt, dans son état "normal", nous semble être une voie très prometteuse pour augmenter la puissance statistique des comparaisons témoin/traité. À notre connaissance, cette stratégie n'avait encore jamais été proposée.

## Valorisations



### Publications scientifiques

- Soubeyrand, S., Beaudouin, R., Desassis, N. & Monod, G. (2007), Model-based estimation of the link between the daily survival probability and a time-varying covariate, application to mosquitofish survival data, **Mathematical Biosciences** 210 : 508-522.
- Beaudouin, R., Monod, G. & Ginot, V. Selecting parameters for calibration via sensitivity analysis: an individual-based model of mosquitofish population dynamics. **Ecological Modelling** (sous presse).
- Beaudouin, R., Ginot, V. & Monod, G., Length growth characteristics of eastern mosquitofish, *Gambusia holbrooki*, in its most northern habitat, **Journal of Fish Biology** (accepté).
- Beaudouin, R. & Monod, G. Reproductive characteristics of eastern mosquitofish, *Gambusia holbrooki*, in its most northern habitat, (en préparation).

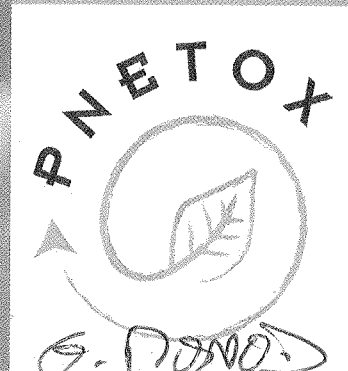
### Thèses

- Beaudouin, R. (2007), Modélisation individu-centrée pour aider à la détection et à l'interprétation des effets des polluants chimiques sur la dynamique de population d'un poisson, la gambusie, en écosystème expérimental, Thèse de doctorat (Biologie), Université Rennes 1.

<sup>1</sup> Vincent Ginot est décédé le 3 janvier 2007

# Colloque de restitution du Programme National d'Écotoxicologie

Lille Grand Palais • 13 et 14 octobre 2008



## Écotoxicologie Terrestre et Aquatique De la recherche à la gestion des milieux



Liberté • Égalité • Fraternité  
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

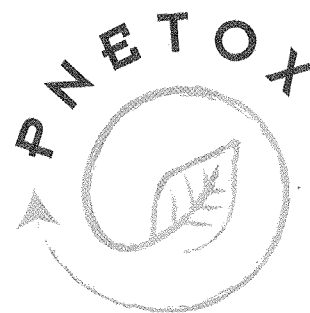
Ministère  
de l'Écologie, de l'Énergie,  
du Développement durable  
et de l'Aménagement  
du territoire

### INERIS

maîtriser le risque  
pour un développement durable

# Colloque de restitution du Programme National d'Ecotoxicologie

Lille Grand Palais • 13 et 14 octobre 2008



## → Ecotoxicologie Terrestre et Aquatique : de la recherche à la gestion des milieux

**Le Programme National d'Ecotoxicologie (PNETOX)** a été lancé en 1996 par le ministère chargé de l'environnement. Ce colloque vise à rassembler chercheurs, représentants des services de l'Etat et des collectivités, des secteurs agricole, industriels et du milieu associatif autour de deux questions principales :

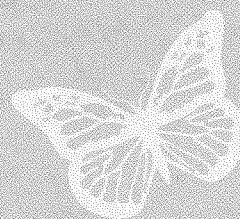
- Comment la connaissance produite et les méthodes mises au point permettent aujourd'hui de **mieux gérer les milieux naturels** ?
- Quelle nouvelle connaissance produire dans le futur pour **répondre aux enjeux de demain dans la gestion des milieux naturels** ?



Liberté • Égalité • Fraternité  
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



Ministère  
de l'Écologie, de l'Énergie,  
du Développement durable  
et de l'Aménagement  
du territoire



**INERIS**

maîtriser le risque  
pour un développement durable