



**HAL**  
open science

# Apport de la modélisation aux études écotoxicologiques

Eric Vindimian

► **To cite this version:**

Eric Vindimian. Apport de la modélisation aux études écotoxicologiques. Colloque "de la dose à l'effet toxique", Mar 1997, Paris, France. pp.16-20. ineris-00972091

**HAL Id: ineris-00972091**

**<https://ineris.hal.science/ineris-00972091>**

Submitted on 3 Apr 2014

**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.

## APPORT DE LA MODÉLISATION AUX ÉTUDES ÉCOTOXICOLOGIQUES

Éric VINDIMIAN

INERIS, Verneuil en Halatte, France

L'écotoxicologie s'intéresse aussi bien aux effets qu'au devenir des toxiques dans les écosystèmes. Une molécule donnée se caractérise donc par deux types de comportements modélisables selon que l'on considère son devenir au sein des écosystèmes ou son action sur les biocénoses. Les écotoxicologues ont également mis au point des biomarqueurs qui permettent de détecter les effets des polluants sur le terrain, les modèles multivariés sont alors les plus performants pour aider à la compréhension des phénomènes complexes apparaissant *in situ*.

### Le devenir des toxiques dans les écosystèmes

Au sein du biotope le problème posé est celui du devenir du produit et de son transfert dans les différents compartiments (eau, air, sols et sous-sol). Les biocénoses sont le siège des transferts dans les chaînes trophiques et des biotransformations et biodégradations. Les rejets directs sont dispersés dans l'environnement en obéissant à des lois de diffusion et de mécanique des fluides. Les rejets diffus peuvent être connus par la géographie de l'utilisation de la molécule et l'étude des transferts quantitatifs en fonction de divers épisodes météorologiques ou hydrologiques. Il s'agit ensuite d'expliquer en fonction des propriétés de la molécule comment celle-ci va se répartir dans les divers compartiments à partir des données précédemment déterminées.

Mackay propose d'utiliser une maille élémentaire sous la forme d'un prisme carré d'un km de côté au sol comme environnement modèle. A partir de ces volumes on peut calculer la répartition d'un produit dont on connaît le taux de rejet dans l'environnement. S'intéressant à plusieurs compartiments (media) ces modèles sont aussi appelés multimédia.<sup>1, 2, 3</sup> Le choix des paramètres est bien entendu fonction de la région étudiée. Il est bien difficile de proposer un environnement moyen mondial. Cependant une maille représentative d'un environnement régional peut être utilisée permettant ainsi de connaître la

répartition moyenne des toxiques dans les divers compartiments.

L'utilisation de la fugacité permet de n'employer qu'une seule variable relative à la quantité du produit et de pouvoir calculer les concentrations dans chaque compartiment à partir de cette seule variable. Les modèles de Mackay sont tous basés sur le même principe : une substance tend à s'échapper du compartiment où sa fugacité est élevée pour aller vers les compartiments où elle est faible. A partir d'une situation initiale on peut donc écrire des équations de transfert entre les compartiments basés sur les vitesses de diffusion selon la loi de Fick.

Mackay définit quatre niveaux pour la modélisation du comportement des substances dans l'environnement, l'utilisation de chacun de ces niveaux de complexité croissante dépend du type de pollution auquel on s'intéresse.

- Le niveau I, le plus simple, suppose que le produit est à l'équilibre dans chacun des compartiments. La fugacité est la même partout. On peut alors facilement calculer les concentrations dans chacun des compartiments en connaissant leur capacité fugace et en respectant la conservation de la masse.
- Le niveau II est également à l'équilibre mais il inclut un terme d'émission du produit en équilibre avec sa dégradation. Dans chaque compartiment on introduit un terme de dégradation sous la forme d'une constante cinétique  $K_i$  qui est la somme de toutes les constantes cinétiques du premier ordre comprenant dégradation, transformation, advection... Ce niveau permet de calculer facilement le taux de renouvellement  $I/M$  ou le temps de résidence  $M/I$  d'un produit dans l'environnement.
- Avec le niveau III on introduit la dynamique du produit dans l'environnement (Cf. Figure 1). A ce niveau la fugacité n'est pas identique dans chaque compartiment, chacun des compartiments reçoit la substance chimique, directement ou indirectement, cette substance est transférée selon les lois de diffusion et subit des transformations (dégradation). C'est ce niveau qui est utilisé par le modèle USES qui sert actuellement à la notification des produits chimiques nouveaux au niveau européen.
- Le niveau IV reprend les équations du niveau III sans l'hypothèse de l'état stationnaire. Les fugacités et les émissions dépendent du temps et le système devient un système d'équations différentielles. Ce niveau est utile pour modéliser le devenir de rejets exceptionnels ou bien la restauration d'un milieu après qu'une source de rejet ait cessé.

1 Mackay D. I Paterson S. 1979. Finding fugacity feasible. Environ. Sci. Technol. 13, 1218-1223.

2 Mackay D. I Paterson S. 1982. Fugacity revisited. Environ. Sci. Technol. 16, 654-660

3 Mackay D. I Paterson S. 1991. Evaluating the multimedia fate of organic chemicals : a level III fugacity model. Environ. Sci. Technol. 25, 427-436.

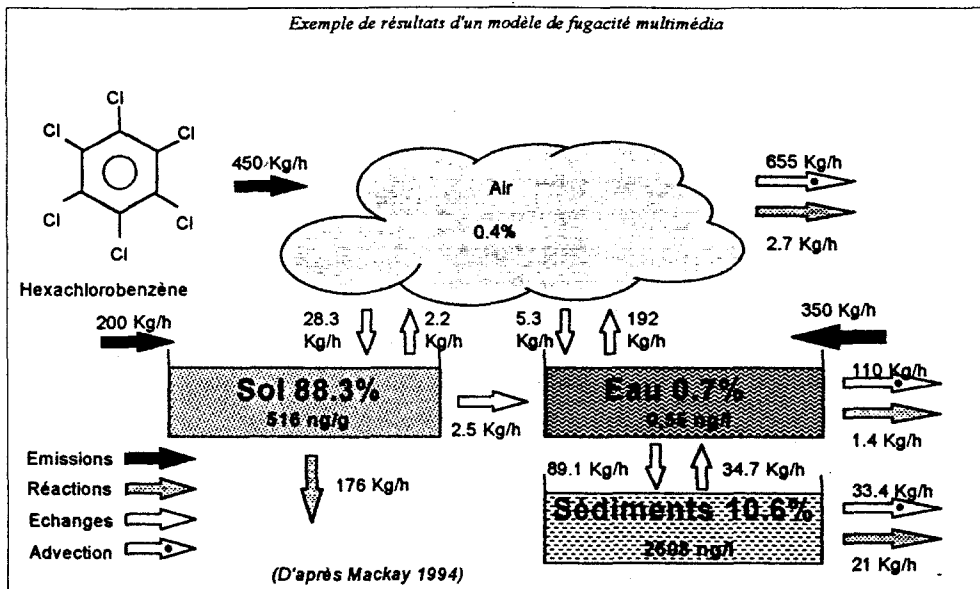


Figure 1 : Résultats obtenus par application d'un modèle de Mac Kay de niveau III. On notera les concentrations ainsi que la répartition en masse du composé dans les différents compartiments de l'écosystème modèle.

L'utilisation des Systèmes d'Information Géographique (SIG) donne un nouvel élan à la modélisation du devenir des produits dans l'environnement. Les modèles de Mackay peuvent être utilisés sur une série de mailles d'une région dont les paramètres géographiques sont individualisés. Les échanges entre les mailles sont comptabilisés, toute sortie d'une maille étant une entrée pour les voisines. L'US EPA a mis au point un tel SIG qui prend en compte les rejets ponctuels supposés égaux aux permis de rejet et les rejets diffus estimés en fonction du type d'occupation des sols. En Europe le projet GREAT-ER de l'ECE-TOC/ERASM vise la mise au point d'un tel outil pour la modélisation des concentrations des détergents dans les eaux de surface.

### Les effets des toxiques sur les écosystèmes

Les effets sur les espèces peuvent être classiquement distingués de type narcotique, c'est à dire sans mécanisme d'action spécifique, et pharmacologique à l'instar des médicaments ou des médiateurs biochimiques. Dans ce dernier cas les molécules se fixent sur des récepteurs spécifiques et agissent à de très faibles concentrations internes.

Dans l'hypothèse narcotique la loi qui gouverne la concentration toxique est celle de la solubilisation au sein des tissus. La lipophilie des substances chimiques joue un grand rôle ainsi que la quantité de lipides des organismes cibles. L'utilisation de certains

modèles allométriques conduit à l'estimation d'une concentration toxique interne proche de 0,1 mmol par Kg pour ce type de composé.

L'effet pharmacologique est le mécanisme proposé pour expliquer l'action plus spécifique, à des concentrations en général bien moindres, des composés toxiques.

La concentration interne du produit joue un rôle mais c'est au voisinage d'entités biomoléculaires appelées récepteurs que le mode d'action toxique existe.

Les molécules peuvent pénétrer dans les cellules vivantes et se fixer sur des récepteurs. Cette fixation obéit à la loi d'action de masse. Le récepteur est une macromolécule biologique complexe susceptible de changer de conformation, c'est ainsi qu'une deuxième molécule pourra se fixer dans des conditions thermodynamiques différentes de la première. Si l'affinité augmente on obtient un effet coopératif.

Ces caractéristiques thermodynamiques se traduisent par les paramètres de l'équation de Hill<sup>4</sup>. Bmax est la capacité de fixation du récepteur soit sa concentration multipliée par le nombre de ligands qui peuvent se fixer. Kd est la constante de l'équilibre de dissociation. nH est une valeur réelle positive qui traduit le degré de coopérativité (ou d'anticoopérativité si nH est inférieur à 1) de la liaison. Lorsque nH vaut 1 on retrouve l'équation de Clark équivalente de l'équation de Michaelis-Menten de la cinétique enzymatique.

4 Hill A.V. (1910) The possible effects of aggregation of the molecules of hemoglobin on its dissociation curves. J. Physiol. (London) 40, IV-VII

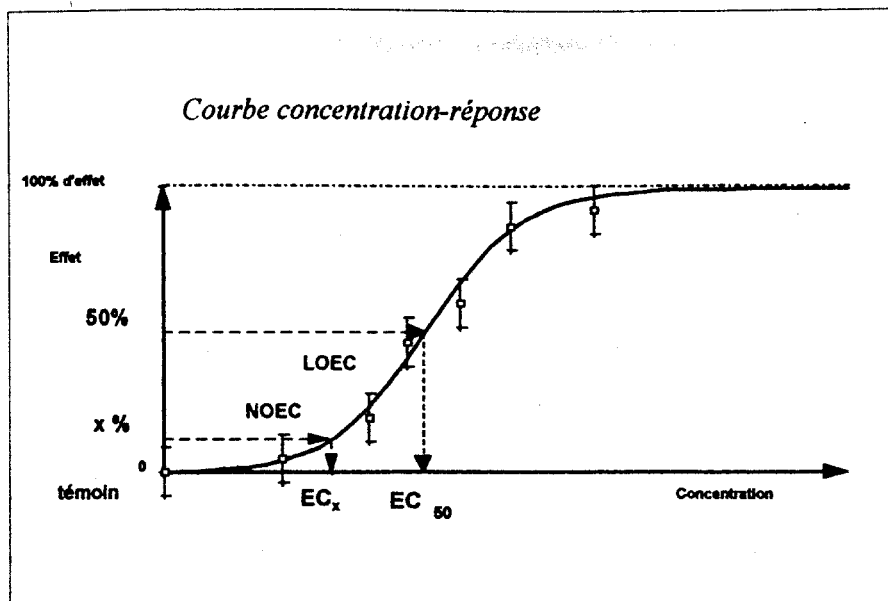


Figure 2 : Représentation graphique d'une courbe concentration réponse classique.  
 $EC_x$  = concentration correspondant à  $x\%$  d'effet,  
 LOEC = plus faible concentration observée d'effet significatif,  
 NOEC = plus forte concentration observée d'effet non significatif.

Sur le graphe (Cf. Figure 2) on montre les diverses façon d'interpréter une courbe concentration-réponse. NOEC et LOEC sont des valeurs obtenues par des considérations statistiques sur les lots d'essais, les valeurs dépendent des choix des concentrations expérimentales. En outre la dispersion des résultats autour de la moyenne dépend du nombre de réplicats ce qui conduit ces valeurs à dépendre fortement du nombre d'essais réalisés aux concentrations NOEC et LOEC. En revanche la courbe de toxicité est stable avec la répétition, c'est la précision de ses paramètres qui augmente avec le nombre de répétitions. Il est donc préférable d'utiliser des valeurs issues de cette courbe comme les  $CE_x$  ( $x = 1, 5, 10, 50\%$ ).

La modélisation de la courbe passe par une régression sur l'équation de Hill qui n'est pas linéaire. Lorsqu'on ne dispose pas d'algorithmes idoines ou bien lorsque la gamme de concentrations ne couvre pas toute la courbe, ce qui interdit d'utiliser la régression non linéaire, il existe un palliatif. Dans ce cas on utilise une régression polynomiale sur le début de la courbe ou même (mais c'est moins précis) une interpolation linéaire. Ces deux dernières méthodes permettent d'accéder à des  $CE_x$  pour  $x$  faible.

L'équation de Hill se confond pratiquement avec la fonction de répartition de la loi normale. Toute courbe

de toxicité en fonction de la concentration peut donc être modélisée par l'équation de Hill. En revanche l'interprétation des paramètres n'est pas la même selon qu'il s'agit d'une probabilité d'effet toxique ou de la saturation d'un récepteur. Il est cependant exclu de déduire le mécanisme de toxicité (narcotique ou pharmacologique) d'une simple analyse de la courbe de toxicité et de son équation.

Le modélisateur n'oublie pas que la durée d'exposition est aussi importante pour la mesure d'un effet toxique que la concentration de la substance. Il faut en effet laisser au produit le temps de pénétrer dans l'organisme et d'atteindre une concentration suffisante au voisinage de sa cible. Cet effet de la durée d'exposition est souvent oublié, les essais de toxicité sont en effet normalisés pour des durées d'exposition fixes rigoureusement appliquées par les expérimentateurs. Il peut être particulièrement utile de connaître le comportement toxique de la substance étudiée en fonction du temps, c'est notamment le cas lorsque l'on s'intéresse à des risques de pollution accidentelle dans lesquels un pic de pollution traverse un écosystème.

On peut ainsi tracer une série de courbes pour divers niveaux de probabilité, connaissant la durée et la concentration d'un épisode toxique, on en déduit le niveau de l'effet.<sup>5</sup>

5 Ganic J. et Al. (1990) Lethal effects of draining on brown trout. A predictive model based on field and laboratory studies. Water Research., 59-65.

Chew et Hamilton<sup>6</sup> ont proposé un modèle compartimental très simple pour modéliser l'effet des toxiques au cours du temps. La toxicité est modélisée par une exponentielle décroissante au cours du temps. La liaison temps d'effet - concentration effectrice peut être établie pour chaque probabilité. On obtient ainsi une concentration effectrice asymptotique qui est la concentration en dessous de laquelle il ne peut y avoir d'effet au niveau de probabilité choisi.

Le modèle du budget énergétique dynamique proposé par KOOIJMAN<sup>7</sup> reprend la modélisation des effets toxiques au départ en intégrant la cinétique de pénétration et d'élimination du toxique sur le cycle de vie des individus. Les effets sur la croissance, la reproduction et la survie sont supposés dépendre des modifications que le toxique impose au budget énergétique en créant une dépense supplémentaire de lutte contre sa présence. L'hypothèse simplificatrice est que ces coûts croissent linéairement en fonction de la concentration au delà d'une concentration interne sans effet. L'intérêt de ce modèle, si l'on en accepte les hypothèses, est de proposer une concentration sans effet pour une exposition permanente au toxique et une modélisation complète des effets toxiques en fonction de la concentration et de la durée d'exposition.

L'impact sur les écosystèmes dépend des effets sur l'ensemble des communautés composant la biocénose. A ce niveau il s'agit de comprendre les lois de la variabilité inter-spécifique. On utilise des modèles allométriques qui expriment la capacité pour un produit à se bioconcentrer en fonction de la taille des espèces et de leur situation trophique. Des modèles de distribution des sensibilités des espèces selon une loi log-normale peuvent également être mis en oeuvre.

Le paramètre final est la concentration sans effet prédit dans l'environnement ou PNEC. Bien souvent cette modélisation est absente des études de risques, on utilise alors des coefficients de sécurité arbitraires.

Cet aspect de la modélisation est encore trop peu développé et mérite que des recherches soient engagées notamment sur la modélisation des effets sur les espèces en fonction de leur position taxonomique.

## Les relations structure - écotoxicité

L'idée des relations structure-activité est assez ancienne et date des premiers pas de la modélisation de la réactivité biologique des substances chimiques. Au départ c'est essentiellement les effets pharmacologiques qui étaient visés, mais ceux-ci ont résisté longtemps à une approche rationnelle de leur effet.

En revanche la toxicité, bien souvent due à un effet narcotique, a été une application assez satisfaisante des relations structure-activité. Des modèles simples de régression linéaire multiple sur quelques paramètres descripteurs ont donné de bons résultats. Le postulat de base de l'effet narcotique étant la solubilisation dans les lipides des structures cellulaires, il n'est pas étonnant de trouver le coefficient de partage octanol-eau comme paramètre-clé des relations structure-toxicité. Il prédit en fait le partage entre l'eau et les tissus biologiques et est donc relié à la concentration interne de la substance toxique au sein des organismes vivants.

Actuellement les méthodes d'analyse multivariées, par la multiplicité des paramètres qu'elles peuvent prendre en compte, ont prouvé tout leur intérêt dans l'établissement de relations structure-activité. Il est cependant hors de l'ambition de cette conférence d'entrer dans les détails de leur utilisation, le lecteur qui souhaite en savoir plus est invité à se reporter à l'ouvrage cité en note<sup>8</sup>.

## Les biomarqueurs

Plus l'on progresse dans la connaissance des mécanismes de l'intoxication, plus il est tentant de mettre à profit ces résultats pour détecter des effets précoces liés à la mise en oeuvre d'un mécanisme élémentaire en amont d'une chaîne d'effets délétères. Par ailleurs ces marqueurs peuvent révéler la présence de polluants dans le milieu par la réaction de mécanismes biologiques spécifiques.

Parmi tous les biomarqueurs proposés dans la littérature scientifique, l'induction des systèmes enzymatiques de biotransformation de phase I, notamment

6 Chew R.D. & Hamilton M.A. (1985) Toxicity curve estimation : fitting a compartment model to median survival times. *Trans. Am. Fish Soc.* 114, 403-412.

7 Kooijman S.A.L.M. & Bedaux J.J.M. (1996) *The analysis of aquatic toxicity data*. VU University Press. Amsterdam.

8 Applied multivariate analysis in SAR and Environmental studies. Deviller J 1 Karcher W, éditeurs. Kluwer academic press.

9 Van der Oost R. & Vindimian E. Biomonitoring aquatic pollution with feral eel (*Anguilla anguilla*) : III Statistical analyses of relationships between contaminant exposure and biomarkers.

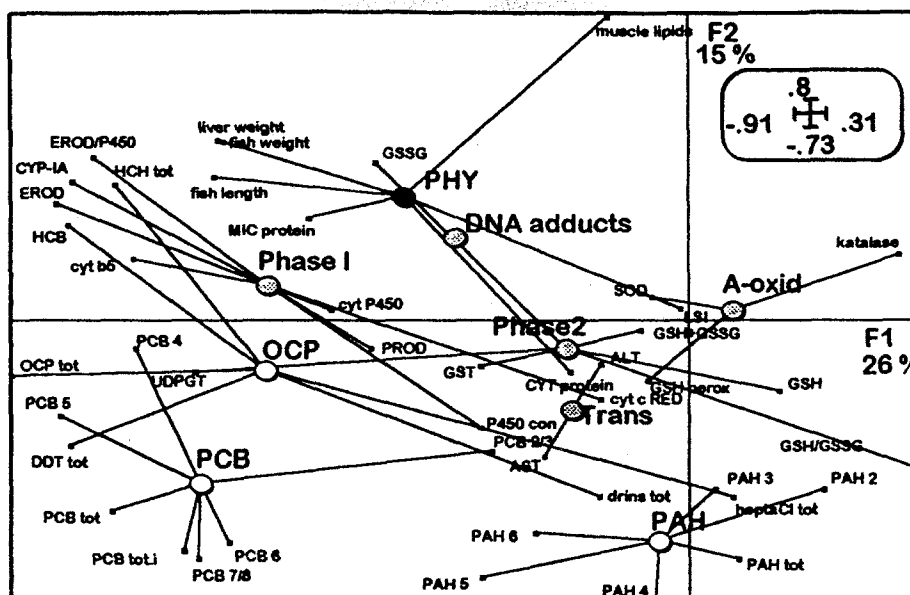


Figure 3 : Analyse en composantes principales des relations biomarqueurs biocontaminants des anguilles provenant de sites de l'agglomération d'Amsterdam.

OCP = pesticides organochlorés,  
 PCB = polychlorobiphényles,  
 PAH = hydrocarbures aromatiques polycycliques,  
 Phase 1 (2) = systèmes de biotransformation de phase 1 (2),  
 Trans = transaminases;  
 A-oxid = marqueurs de stress oxydatif.

du Cytochrome P450 CYP1A, est de loin celui qui est le plus utilisé et le plus prometteur. Sa spécificité pour les hydrocarbures aromatiques plans, chlorés ou non, qui sont des composés polluants accumulables parmi les plus importants renforce son intérêt pour la biosurveillance de l'environnement.

Le graphe (Cf. Figure 3) illustre la place des systèmes de phase I dans un ensemble de biomarqueurs utilisés sur une série de sites aquatiques de l'agglomération d'Amsterdam<sup>9</sup>.

On note l'intérêt de l'analyse multivariée pour interpréter ces données complexes. La modélisation basée sur les facteurs de cette analyse a permis de montrer une corrélation forte entre les réponses des biomarqueurs de phase I et la bioconcentration en composés organochlorés.

## Conclusion

Les outils de l'écotoxicologue sont extrêmement divers et incluent l'écologie, la chimie de l'environnement, l'expérimentation biologique, la biochimie et la physiologie. Il faut y ajouter la modélisation sous la forme essentiellement de statistiques uni et multidimensionnelles ainsi que les modèles physiologiques et les modèles thermodynamiques.

Le but étant de déterminer les risques pour l'environnement liés à l'utilisation des produits chimiques, des données interprétées précises et quantitatives sont nécessaires, ce qui laisse augurer une place grandissante à la modélisation sans toutefois empiéter sur le domaine de l'expérimentation qui constitue, dans la plupart des cas, la source des données.