



HAL
open science

Modélisation mathématique et statistique pour l'évaluation du risque environnemental

Christelle Lopes

► **To cite this version:**

Christelle Lopes. Modélisation mathématique et statistique pour l'évaluation du risque environnemental. Sciences de l'environnement. Université Claude Bernard Lyon 1, 2023. tel-04765985

HAL Id: tel-04765985

<https://hal.science/tel-04765985v1>

Submitted on 4 Nov 2024

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.

Mémoire
présenté devant l'Université Claude Bernard Lyon 1

pour l'obtention de
l'Habilitation à diriger des recherches

par

Christelle LOPES

le 9 juin 2023

Modélisation mathématique et statistique pour l'évaluation du risque environnemental

Composition du jury

Nathalie CHEVRE	Maître d'Enseignement et de Recherche	Univ. Lausanne	Rapporteure
Laure GIAMBERINI	Professeure d'université	Univ. Lorraine	Rapporteure
Jean-Christophe POGGIALE	Professeur d'université	Univ. Aix-Marseille	Rapporteur
Anne-Béatrice DUFOUR	Maître de Conférences	Univ. Lyon 1	Examinatrice
Alain GEFFARD	Professeur d'université	Univ. Reims	Examinateur
Stéphane REYNAUD	Professeur d'université	Univ. Grenoble-Alpes	Examinateur
Sandrine CHARLES	Professeure d'université	Univ. Lyon 1	Invitée



Université Claude Bernard



I	Activités de recherche	9
1	Introduction générale	11
2	La modélisation pour comprendre et décrire la bioaccumulation des contaminants	15
2.1	Contexte	15
2.2	Étude de la bioaccumulation au niveau de l'organisme entier	18
2.2.1	Modèle TK générique et cadre d'inférence associé	19
2.2.2	Étude de la variabilité de bioaccumulation des composés organiques par différents invertébrés aquatiques	23
2.2.3	Étude de la biotransformation des composés organiques	25
2.2.4	Conclusions	26
2.3	Étude de la bioaccumulation au niveau sub-individuel	29
2.3.1	Les modèles TK pour décrire l'organotropisme, le devenir et la gestion des métaux	30
2.3.2	L'organotropisme des métaux chez le gammare	33
2.3.3	Effet de la concentration et de la voie d'exposition sur l'organotropisme et la gestion du cadmium chez le gammare	36
2.3.4	Conclusions	39
2.4	Conclusions générales - Mise à disposition des approches méthodologiques	40
3	La modélisation pour décrire et extrapoler les effets des contaminants à différents niveaux d'organisation biologique	43
3.1	Contexte	43
3.2	Au niveau de l'individu	44
3.3	De l'individu à la population	48
3.4	De la population à la communauté	49
3.4.1	Espèces étudiées et interactions mises en jeu	50
3.4.2	Modélisation et inférence	51
3.4.3	Principaux résultats	53
3.4.4	Conclusions	55
3.5	Conclusions générales - Mise à disposition des approches méthodologiques	56
4	La modélisation pour l'évaluation du risque et le diagnostic de la qualité des milieux aquatiques	57
4.1	Contexte	57
4.2	Utiliser la bioaccumulation pour le diagnostic de la qualité chimique des masses d'eau	58

4.2.1	Définition de valeurs seuil de contamination biodisponible	58
4.2.2	Amélioration des métriques de bioaccumulation	60
4.2.3	Étude de la bioaccumulation le long des chaînes trophiques	62
4.3	Utiliser les effets observés <i>in situ</i> sur le biote pour le diagnostic de la toxicité des milieux aquatiques	65
4.3.1	Définition de valeurs seuil et de valeurs de référence	65
4.3.2	Intégration des facteurs environnementaux	68
4.4	Conclusions	73
5	Perspectives	75
5.1	La bioaccumulation au cœur de l'évaluation du risque environnemental et du diagnostic de la contamination des milieux	75
5.1.1	Amélioration des modèles TKTD actuels	75
5.1.2	Traduction des concentrations bioaccumulées en terme d'effets	77
5.2	Extrapolation au diagnostic de la contamination virale des masses d'eau	78
II	Activités pédagogiques	95
III	<i>Curriculum Vitae</i>	103

REMERCIEMENTS

Je tiens, en premier lieu, à remercier chaleureusement les membres du jury d'avoir accepté de rapporter et examiner ce travail. J'en suis très honorée ! Un merci tout particulier à Anne-Béatrice : tu as été la première à m'encadrer dans un stage de recherche lors de mon TER en maîtrise (2001-2002, et oui, il y a plus de 20 ans déjà). J'ai ensuite eu la chance de te côtoyer au quotidien et de partager avec toi la responsabilité du parcours BISM. Merci pour tout ce que tu m'as apporté : ton soutien, ta sagesse, ta bienveillance et ton amitié.

Je voudrais ensuite dire un grand MERCI à Sandrine, qui m'a initié en DEUG à la modélisation en biologie, en DEA à la recherche et m'a permis de connaître ce domaine qu'est l'écotox. Merci pour ça, pour ton soutien inconditionnel, ta bonne humeur quotidienne, tes recettes et tout le reste !

Merci à tous les membres du LBBE en général pour ce cadre et cette agréable ambiance quotidienne de travail. Un merci particulier à Dominique Mouchiroud pour la confiance qu'elle m'a témoignée ; à Nathalie, Odile et Laetitia pour leur bonne humeur, leur efficacité et les bons moments partagés ; et merci à mes deux "acolytes" Laurence et Isabelle sans qui le quotidien au labo serait quand même un peu plus fade.

Tout ce que je vais vous présenter n'aurait pas été possible sans ceux avec qui j'ai (eu) la chance de travailler, notamment l'INRAE Lyon (Olivier, Marc, Arnaud, Jeanne, Hervé, Adeline, Davide...), l'université de La Rochelle (Thomas, Paco, Sophie), l'université de Reims (Alain, Odile, Mélissa) et l'ENTPE (Bernard). Merci à vous pour ces précieuses collaborations. Et bien sûr un énorme merci à tous les étudiants que j'ai (eu) la chance d'encadrer (je ne sais pas s'ils en diront autant...) : Dominique, Aude et Ophélie, mes 3 thésardes qui ont maintenant pris leur envol ; Julie et Marjorie (qui m'initient à la contamination virale) ; tous les M2 (Isis, Jérémie, Théo, Florence...) et les autres.

Et évidemment, les mots ne sont pas assez forts pour remercier mes proches : Marie qui égaie ma vie chaque jour, mes parents (mes plus fidèles supporters depuis mon plus jeune âge), ma famille, ma belle-famille (dont certains sont déjà cités avant), mes "beaux-enfants" Arthur, Clémentine et Manon, et bien sûr Olivier, avec qui j'ai la chance inouïe de partager ma vie.

J'ai débuté mes travaux de recherche en modélisation mathématique appliquée à l'écotoxicologie en 2002, lors de mon stage de DEA dans le cadre d'une collaboration entre le LBBE et le Cemagref (devenu ensuite IRSTEA puis INRAE). J'ai ensuite effectué ma thèse de doctorat à AgroParisTech Paris (2003-2007), au sein d'une unité INRA (USC 1285), sur une problématique agronomique : j'ai développé des modèles de dynamique de populations en interaction pour évaluer l'efficacité de différentes stratégies de lutte biologique, basées sur l'utilisation d'insectes parasitoïdes, contre les pucerons ravageurs de cultures. Je suis ensuite revenue, lors de mon année d'ATER à l'université Lyon 1 (2007-2008), à l'écotoxicologie que je n'ai plus quittée, avec mes post-docs à IRSTEA (2008-2012) et mon recrutement en tant que Maître de Conférences au LBBE (en 2012). Ce manuscrit retrace une partie de mes travaux de modélisation en écotoxicologie. Mes travaux de thèse, ainsi que les travaux en cours sur des problématiques plus écologiques, ne seront pas détaillés ici.

Ce manuscrit est composé de trois grandes parties : la première, scientifique, concerne mes activités de recherche, visant principalement à développer des approches mathématiques et statistiques pour mieux comprendre et prédire l'exposition des organismes aquatiques aux contaminants chimiques, ainsi que leurs effets à différentes échelles d'organisation biologique : sub-individuelle, individuelle, populationnelle et communautaire. La seconde partie de ce manuscrit est dédiée à mes activités pédagogiques (enseignements, formations, responsabilités) et la dernière à mon *Curriculum Vitae* (formation, parcours professionnel, publications scientifiques, communications, encadrements, projets de recherche et activités d'expertise).

Première partie
Activités de recherche

Les milieux aquatiques sont reconnus pour être le réceptacle ultime de nombreux contaminants, dont l'origine peut être naturelle ou anthropique. Pendant longtemps, l'écotoxicologie s'est limitée à l'étude de la dangerosité des substances susceptibles d'être retrouvées dans l'environnement, ceci à partir de tests de toxicité en laboratoire basés sur des organismes d'espèces modèles (bioessais monospécifiques). Depuis les années 2000, l'écotoxicologie se questionne d'avantage sur la pertinence écologique des approches utilisées en évaluation du risque [Chapman, 2002, Van Straalen, 2003]. Ceci a conduit à de nouvelles réglementations nationales et européennes, comme REACH (enRegistration, Evaluation, Autorisation des substances CHimiques) et la DCE (Directive Cadre sur l'Eau), qui nécessitent le développement d'outils de prédiction de l'impact des contaminants et de diagnostic de la toxicité chimique des milieux aquatiques. Un des verrous est de décrire, caractériser et formaliser les liens entre l'exposition aux contaminants et les réponses biologiques observées sur les organismes, et d'extrapoler et interpréter ces réponses aux échelles supérieures de la population et de la communauté, plus pertinentes d'un point de vue écologique. Pour cela, différents dispositifs expérimentaux peuvent être mis en place selon le niveau d'organisation biologique étudié, allant des tests monospécifiques au laboratoire (bioessais), aux études *in situ* (Figure 1.1). Plus le dispositif est représentatif d'un écosystème naturel, plus sa complexité augmente, plus les expérimentations sont difficiles à reproduire et plus les mécanismes observés sont difficiles à comprendre et interpréter (du fait des interactions biotiques et abiotiques impliquées).

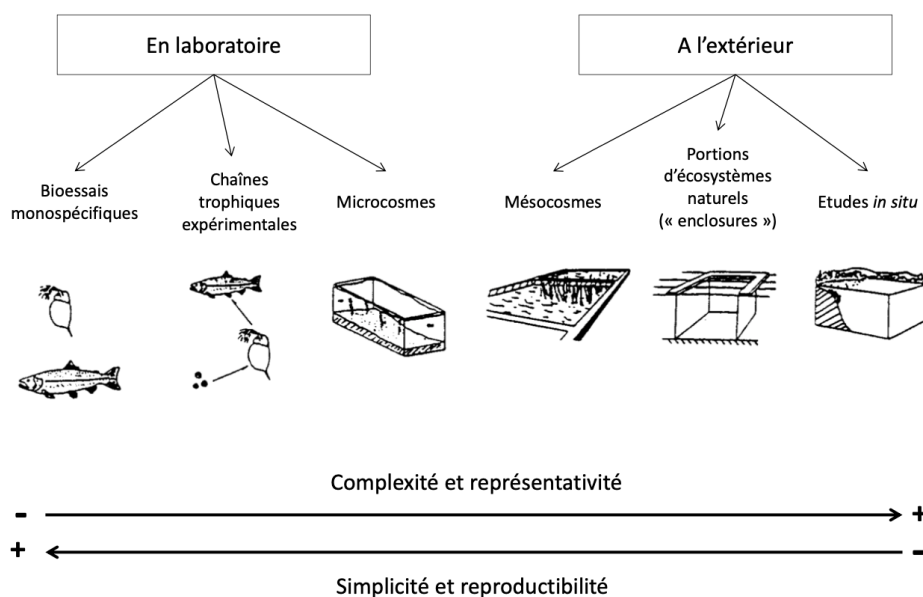



FIGURE 1.1 – Classification des différents dispositifs expérimentaux utilisés en écotoxicologie (d'après [Caquet *et al.*, 1996])

La modélisation mathématique et les statistiques sont incontournables pour (i) décrire, formaliser et prédire le transfert de contaminants et les effets associés sur les réponses biologiques mesurées au niveau sub-individuel et/ou individuel; (ii) caractériser et quantifier la variabilité de ces réponses; (iii) extrapoler et prédire leurs conséquences à des niveaux d'organisation biologiques supérieurs, comme la population et/ou la communauté; et (iv) interpréter et décrire les effets observés à des niveaux supérieurs en démêlant les effets combinés et/ou en cascade qui peuvent survenir quand les espèces sont en interaction. Les instances réglementaires reconnaissent aujourd'hui les modèles toxico-cinétiques et toxico-dynamiques (abrégés TKTD pour "toxico-kinetic and toxico-dynamic") comme une approche complémentaire à la pratique courante pour l'évaluation des risques liés à la présence de substances chimiques dans l'environnement [Ockleford *et al.*, 2018]. Ces modèles formalisent le lien entre (i) la concentration d'exposition et la concentration bioaccumulée par les organismes (partie toxico-cinétique, TK); et (ii) la concentration du contaminant bioaccumulée dans l'organisme et sa toxicité (partie toxico-dynamique, TD). Cette dernière étape est cruciale car les gestionnaires évaluent le risque à partir de la caractérisation des effets. Pendant longtemps, l'évaluation des effets s'est faite directement à partir de la concentration d'exposition, négligeant ainsi toute notion de biodisponibilité des contaminants¹. Aujourd'hui, la préconisation des modèles TKTD dans la législation met l'accent sur la nécessité de bien comprendre et caractériser l'exposition, via l'étude de la bioaccumulation des contaminants par le biote² (partie TK), pour mieux décrire, comprendre et prédire les effets (partie TD).

Ma thématique de recherche se place dans un contexte d'évaluation du risque environnemental et du diagnostic de la qualité des écosystèmes aquatiques. Mes activités visent principalement à développer et proposer des approches de modélisation pour (i) mieux comprendre et prédire l'exposition et les effets de contaminants chimiques sur les organismes aquatiques (principalement invertébrés), et ce à différents niveaux d'organisation biologique à l'aide d'expérimentations réalisées en laboratoire (bioessais et microcosmes); et (2) aider au diagnostic de la qualité des milieux aquatiques à partir d'études *in situ*, ce qui nécessite d'intégrer la variabilité des réponses due aux facteurs environnementaux autres que la contamination.

L'organisation générale de mes activités de recherche est schématisée sur la Figure 1.2, dont les principaux résultats seront présentés en trois grands axes (i) l'étude et la formalisation des processus de bioaccumulation des contaminants (toxico-cinétique) à l'échelle de l'organisme entier et au niveau des organes; (ii) la description et la prédiction des effets à différents niveaux d'organisation biologique (individu, population, communauté); et (iii) l'amélioration du diagnostic *in situ* de la qualité des milieux aquatiques. Cette partie scientifique se terminera par des perspectives. Par ailleurs, une part de mes activités est consacrée à la mise à disposition de toutes les approches développées, que ce soit mathématiques (modèles) et/ou statistiques (inférence), via le développement de packages  ou encore de la plateforme en ligne d'analyse de données écotoxicologiques MOSAIC (<https://mosaic.univ-lyon1.fr>). Ceci sera détaillé au fur et à mesure du manuscrit.

Les publications en liens avec mes différents travaux sont citées en bleu et référencées (de [A1](#) à [A37](#)) selon la numérotation utilisée dans la liste de mes publications détaillée dans mon CV à la fin du manuscrit.

1. seule la fraction biodisponible des contaminants est accumulée par les organismes et est potentiellement toxique

2. organismes vivants

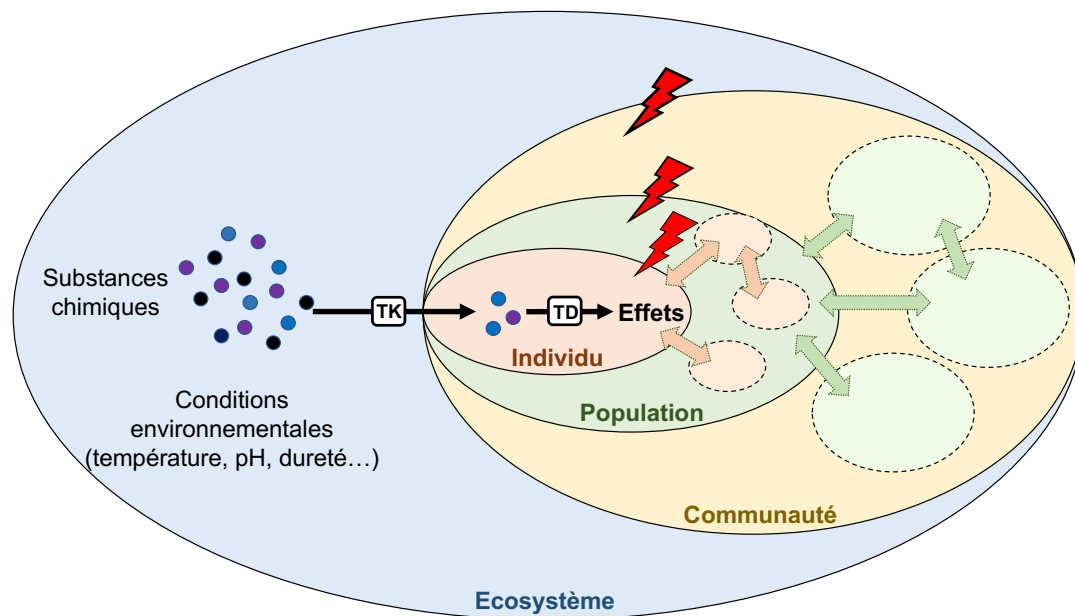


FIGURE 1.2 – Schéma global dans lequel se place mes activités de recherche. Les éclairs rouges symbolisent les effets des contaminants aux différents niveaux d'organisation biologiques.

CHAPITRE 2

LA MODÉLISATION POUR COMPRENDRE ET DÉCRIRE LA BIOACCUMULATION DES CONTAMINANTS

2.1 Contexte

La bioaccumulation est la capacité des organismes à absorber et concentrer des contaminants dans tout ou partie de leur corps. L'étude de la bioaccumulation permet de comprendre le lien entre la concentration d'exposition et les effets toxiques engendrés. La bioaccumulation a donc une place centrale dans l'étude de l'effet des contaminants sur les organismes (Figure 2.1).

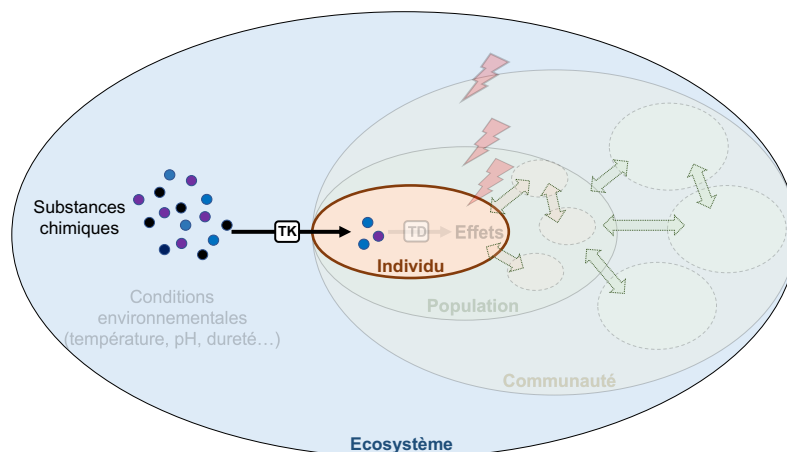


FIGURE 2.1 – Place de la bioaccumulation dans le schéma global de mes activités.

La bioaccumulation met en jeu différents processus regroupés sous le terme ADME (Absorption, Distribution, Métabolisation, Élimination) [Ockleford *et al.*, 2018, Wang et Tan, 2019a], qui dépendent des propriétés physico-chimiques des contaminants, de l'espèce considérée et des conditions environnementales (*i.e.* pH, température, concentration en Ca^{2+} ...) [Luoma et Rainbow, 2005, Pellet *et al.*, 2009, Dutton et Fisher, 2011, Besse *et al.*, 2012]. Les modèles toxico-cinétiques (TK) permettent de formaliser et décrire ces processus, que ce soit à l'échelle de l'organisme entier (modèles TK à un compartiment) [Luoma et Rainbow, 2005, Wang et Tan, 2019a] ou à l'échelle plus fine des organes/tissus (modèles TK multi-compartiments) [Stadnicka *et al.*, 2012, Grech *et al.*, 2016, Zhang *et al.*, 2019]. Aujourd'hui, l'étude des processus ADME chez les organismes aquatiques est principalement menée sur organismes entiers. Néanmoins, des travaux récents chez le poisson [Grech *et al.*, 2016, Zhang *et al.*, 2019, Mit *et al.*, 2022] ont montré la valeur ajoutée d'une exploration à une échelle plus fine, au niveau de différents organes/tissus choisis sur des bases physiologiques.

L'étude de la bioaccumulation se fait à partir d'expérimentations, le plus souvent au laboratoire, généralement menées en deux phases : une phase d'accumulation pendant laquelle les organismes sont exposés à un (des) contaminant(s) ; puis une phase de dépuration où les

organismes sont placés dans un milieu propre, *i.e.*, sans contaminant. Les données issues de ces expérimentations sont les concentrations en contaminants mesurées dans l'organisme entier ou les organes d'intérêt à différents pas de temps pendant les deux phases. Lorsque la métabolisation du contaminant est étudiée, s'ajoutent aux données de concentrations du composé parent celles du (des) métabolite(s). A ces données de bioaccumulation peuvent également être couplées des données de croissance si l'organisme grandit significativement pendant l'expérimentation et que l'on souhaite prendre en compte la dilution que celle-ci entraîne comme un processus d'élimination supplémentaire du contaminant. Les modèles TK permettent donc de formaliser ces cinétiques de bioaccumulation observées, en prenant en compte les différents processus mis en jeu. L'estimation des paramètres correspondants (*i.e.*, taux d'accumulation, d'élimination, de croissance, de métabolisation...) se fait alors par ajustement du modèle TK (et du modèle de croissance s'il y a) aux données observées à l'aide de méthodes d'inférence.

Deux guides européens [OCDE, 2008, OCDE, 2012] donnent des recommandations pour estimer les paramètres TK, selon une régression non linéaire en plusieurs étapes (estimation séquentielle) ou une estimation simultanée. De nos jours, deux méthodes d'inférence sont utilisées : l'inférence fréquentiste, historiquement plus utilisée car facile à implémenter ; et l'inférence bayésienne, techniquement plus compliquée à mettre en place. Les limites méthodologiques rencontrées lors de l'estimation fréquentiste sont : **(i)** la nécessité de fixer certains paramètres lorsque tous ne peuvent pas être estimés simultanément, induisant un biais si ceux-ci sont corrélés. Ainsi, certains auteurs dissocient les données des phases d'accumulation et de dépuración : ils estiment le taux d'élimination sur les données de la phase de dépuración, puis le fixe pour estimer le taux d'accumulation sur les données de la phase d'accumulation. Cette estimation séquentielle pose problème dans le sens où l'incertitude autour du taux d'élimination n'est pas prise en compte pour estimer le taux d'accumulation alors même que ces deux paramètres sont corrélés de manière structurelle dans le modèle. Cette nécessité de fixer certains paramètres provient principalement du fait qu'il est très compliqué en fréquentiste de prendre en compte simultanément des données de nature différente auxquelles sont ajustés des modèles différents (*e.g.*, aux données d'accumulation est ajusté un modèle prenant en compte toutes les voies d'accumulation et tous les processus d'élimination, alors que le modèle ajusté aux données de dépuración ne considère que les processus d'élimination) ; **(ii)** certains paramètres peuvent être estimés à des valeurs négatives, ce qui n'est pas biologiquement réaliste [Arnot *et al.*, 2008] ; et **(iii)** l'incertitude sur les paramètres du modèle, et donc sur ses prédictions, est reconstruite *a posteriori* par approximation, ce qui explique qu'elle ne soit que très rarement quantifiée alors que c'est un point crucial en évaluation du risque [Ockleford *et al.*, 2018].

L'inférence bayésienne permet de pallier ces limites [Bernillon et Bois, 2000] : (i) elle permet l'estimation simultanée de tous les paramètres à partir de données de nature différente ; (ii) elle utilise l'information disponible *a priori* sur les paramètres (littérature, expériences préliminaires ou avis d'expert), ce qui garantit une estimation biologiquement réaliste ; et (iii) elle fournit la distribution jointe des paramètres estimés simultanément (incertitude prenant en compte les corrélations éventuelles), de laquelle peut être extraite la distribution marginale *a posteriori* de chaque paramètre. Depuis les années 2010, l'inférence bayésienne est de plus en plus utilisée grâce à la mise à disposition d'outils informatiques permettant de l'implémenter plus facilement, comme BUGS [Lunn *et al.*, 2009] ou JAGS [Plummer, 2009]. Nous avons été, dans notre équipe, les pionniers quant à son développement et son utilisation en écotoxicologie [Billoir *et al.*, 2008, Forfait-Dubuc *et al.*, 2012, Billoir *et al.*, 2012, Delignette-Muller *et al.*, 2014, Buffet *et al.*, 2015]. Je ne rentrerai pas ici dans les débats de la comparaison fréquentiste/bayésien mais me contenterai de présenter le principe de l'inférence bayésienne (dans l'encadré ci-après) étant donné que c'est la méthode que j'ai utilisée dans la plupart de mes travaux.

Principe de l'inférence bayésienne

Le principe général de l'inférence Bayésienne, résumé sur la Figure 2.2, repose sur le théorème de Bayes :

$$P(\theta/Y) = \frac{P(\theta) \times P(Y/\theta)}{P(Y)} \Rightarrow P(\theta/Y) \propto P(\theta) \times P(Y/\theta) \quad (2.1)$$

avec $P(\theta/Y)$ la probabilité *a posteriori* des paramètres θ sachant les données Y , *i.e.*, celle que l'on souhaite maximiser ; $P(\theta)$ la probabilité *a priori* des paramètres ; $P(Y/\theta)$ la probabilité des données sachant les paramètres, *i.e.* la vraisemblance que les observations proviennent effectivement d'un échantillon de la loi de probabilité $P(\theta)$; et $P(Y)$ la probabilité des données observées. De ce théorème, on peut donc dire que la probabilité *a posteriori* des paramètres est proportionnelle au produit de la probabilité *a priori* des paramètres et de la vraisemblance des données (Eq. (2.1), droite).

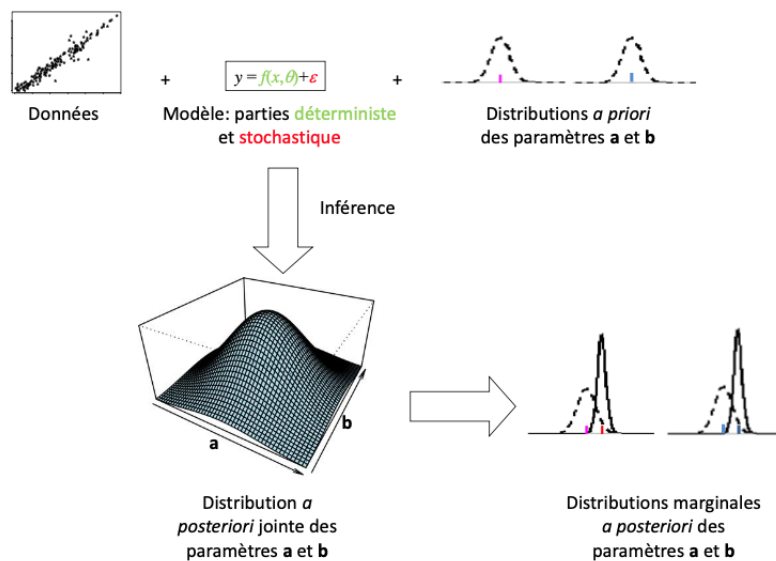


FIGURE 2.2 – Résumé du principe de l'inférence bayésienne.

L'inférence bayésienne fournit *in fine* un échantillon de la distribution jointe *a posteriori* des paramètres, qui donne l'estimation simultanée de tous les paramètres, en prenant en compte la corrélation entre eux. De cette distribution jointe peut être extraite la distribution marginale *a posteriori* de chaque paramètre, que l'on peut résumer par sa moyenne, sa médiane et/ou ses quantiles à 2.5% et 97.5% pour définir son intervalle de crédibilité à 95%. Plus la distribution *a posteriori* est resserrée, plus l'estimation du paramètre est précise. En fréquentiste, on parle d'intervalle de confiance à 95%, c'est-à-dire que si on constituait un grand nombre d'échantillons à partir des données, et que pour chacun d'eux on estimait le paramètre et son intervalle de confiance, 95% des intervalles de confiance calculés contiendraient la vraie valeur du paramètre. En bayésien, l'interprétation de l'intervalle de crédibilité à 95% est beaucoup plus intuitive : il y a 95% de chance que la vraie valeur du paramètre se trouve dans son intervalle de crédibilité à 95%.

Pour effectuer l'inférence bayésienne à partir des données, du modèle et des distributions *a priori* sur les paramètres, on utilise classiquement des chaînes de Markov (MCMC, "Monte Carlo Markov Chain") dont les algorithmes sont déjà implémentés dans des logiciels tels que JAGS [Plummer, 2003]. Plusieurs chaînes MCMC sont généralement nécessaires pour s'assurer de la convergence de l'algorithme. Nos modèles ont tous été implémentés avec JAGS sous R (*via* le package *rjags*) [Plummer, 2009].

2.2 Étude de la bioaccumulation au niveau de l'organisme entier

L'étude des processus ADME à l'échelle de l'organisme entier se formalise à l'aide d'un modèle TK mono-compartiment qui part de l'hypothèse que la cinétique de bioaccumulation nette résulte de trois processus concurrents [Landrum *et al.*, 1998, Mackay *et al.*, 2009, Luoma et Rainbow, 2005] : l'absorption sous forme dissoute, l'absorption par voie alimentaire, et les pertes. Ces dernières peuvent provenir de l'excrétion, de la dilution par la croissance (biodilution, [Spacie et Hamelink, 1982]) et de processus métaboliques modifiant la structure du contaminant (*i.e.* biotransformation, [Kühnert *et al.*, 2013]). Ce modèle repose implicitement sur deux hypothèses : (i) quelle que soit la voie d'exposition, l'accumulation est due à une diffusion passive à travers une membrane (branchiale, digestive) ; et (ii) la répartition du contaminant est uniforme dans l'organisme (le compartiment unique). Chez les invertébrés benthiques, ces modèles TK mono-compartiment ont été développés initialement pour étudier les métaux [Luoma et Rainbow, 2005], même si plus récemment de plus en plus d'études concernent les composés organiques, tels que les polychlorobiphényles (PCB) [McLeod *et al.*, 2008, Janssen *et al.*, 2010], ou les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) [Bourgeault et Gourlay-Francé, 2013]. Peu de ces modèles TK concernent les espèces d'eau douce : *Hyalella azteca* [Schuler *et al.*, 2003, Schuler *et al.*, 2009], *Gammarus pulex* [Ashauer *et al.*, 2012] ou *Daphnia magna* [Massarin *et al.*, 2011]. Une des limitations importantes des modèles TK est que les voies d'accumulation (dissoute et trophique) sont rarement prises en compte simultanément, la voie dissoute étant la principale voie étudiée chez les organismes aquatiques. Pour autant, la voie trophique est d'une importance non négligeable pour les contaminants organiques hydrophobes du fait de leur forte capacité d'adsorption sur la matière organique et la nourriture [Gross-Sorokin *et al.*, 2003]. D'autre part, le processus de biotransformation des composés organiques (métabolisation) est à considérer, puisque ce phénomène conduit à la diminution de la concentration du composé parent, et les métabolites produits peuvent potentiellement provoquer des effets toxiques sur les organismes. Aujourd'hui, moins d'une dizaine d'études reportent des données TK de composés organiques parents et de leurs métabolites chez les invertébrés [Ashauer *et al.*, 2012, Fu *et al.*, 2018].

Ces questions de bioaccumulation de composés organiques et leur biotransformation ont été abordées lors de la thèse d'Aude Ratier (2016-2019), que j'ai co-encadrée avec Marc Babut (INRAE Lyon), dans le cadre du projet "BIOACC" financé par l'Agence Française pour la Biodiversité (2016-2018). Les objectifs étaient (1) d'étudier la variabilité de bioaccumulation de plusieurs composés organiques (PCB153, BDE99 et pyrène) par des espèces d'invertébrés aux modes de vie différents (gammare, radix et larves de chironomes), tout en considérant les différentes voies possibles d'exposition (dissoute, trophique et/ou sédimentaire) et les différents processus d'élimination (excrétion, dilution par la croissance et/ou biotransformation) ; et (2) de développer un cadre générique de modélisation et d'inférence associée pour décrire et prédire la bioaccumulation de ces contaminants par les différentes espèces, en s'adaptant pour chaque couple contaminant/espèce aux voies de contamination et processus d'élimination mis en jeu.

Je commencerai ici par présenter brièvement le cadre théorique de modélisation TK et d'inférence associée que nous avons développé, et j'illustrerai ensuite la plus-value de cette approche en vous présentant les résultats de son application pour (i) comparer les capacités de bioaccumulation des composés organiques testés par les différentes espèces d'invertébrés ; et (ii) étudier spécifiquement le processus de biotransformation.

2.2.1 Modèle TK générique et cadre d'inférence associé

La bioaccumulation à l'échelle de l'organisme entier correspond à la différence nette entre un ou plusieurs flux entrants dans l'organisme (voies d'absorption), et un ou plusieurs flux sortants de l'organisme (processus d'élimination). Ceci peut être formalisé par deux équations différentielles génériques de premier ordre ([Ratier *et al.*, 2019], A19) pour décrire la variation de la concentration dans l'organisme pendant les deux phases expérimentales : la phase d'accumulation durant laquelle ont lieu les flux entrants et sortants (Eq. (2.2)a), et la phase de dépuración au cours de laquelle seuls les processus d'élimination agissent (Eq. (2.2)b).

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dC(t)}{dt} = \sum_{i=1}^n [k_i \times C_i(t)] - \sum_{j=1}^p [k_j \times C(t)] \quad \text{si } 0 < t \leq t_c \\ \frac{dC(t)}{dt} = - \sum_{j=1}^p [k_j \times C(t)] \quad \text{si } t > t_c \end{array} \right. \quad (2.2a)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dC(t)}{dt} = \sum_{i=1}^n [k_i \times C_i(t)] - \sum_{j=1}^p [k_j \times C(t)] \quad \text{si } 0 < t \leq t_c \\ \frac{dC(t)}{dt} = - \sum_{j=1}^p [k_j \times C(t)] \quad \text{si } t > t_c \end{array} \right. \quad (2.2b)$$

où $C(t)$ est la concentration en contaminant à l'intérieur de l'organisme (ici en $ng.g^{-1}$ de poids frais), n est le nombre de sources différentes de contamination pour l'organisme, k_i correspond au taux d'accumulation (en $jour^{-1}$) de la substance selon la voie d'exposition i à la concentration $C_i(t)$ (en $ng.g^{-1}$ de poids sec pour une contamination par voie trophique ou en $ng.ml^{-1}$ pour une contamination par voie dissoute) dans l'environnement au temps t (en jours), p est le nombre de processus d'élimination, k_j correspond au taux d'élimination (en $jour^{-1}$) de la substance selon le processus j et t_c correspond à la durée de la phase d'accumulation (en jours).

Ce modèle générique peut être adapté au cas par cas, en fonction des connaissances et données disponibles sur l'organisme (mode de vie, d'alimentation) et le contaminant étudiés. Par exemple, pour un organisme pouvant se contaminer par l'eau et la nourriture, avec l'excrétion comme seule voie d'élimination, le modèle s'écrit :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dC(t)}{dt} = k_w \times C_w(t) + k_f \times C_f(t) - k_e \times C(t) \quad \text{si } 0 < t \leq t_c \\ \frac{dC(t)}{dt} = -k_e \times C(t) \quad \text{si } t > t_c \end{array} \right. \quad (2.3a)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dC(t)}{dt} = k_w \times C_w(t) + k_f \times C_f(t) - k_e \times C(t) \quad \text{si } 0 < t \leq t_c \\ \frac{dC(t)}{dt} = -k_e \times C(t) \quad \text{si } t > t_c \end{array} \right. \quad (2.3b)$$

où k_w est le taux d'accumulation par l'eau (en $jour^{-1}$), C_w la concentration en contaminant dans l'eau (en $ng.ml^{-1}$), k_f le taux d'accumulation par la nourriture (en $jour^{-1}$), C_f la concentration en contaminant dans la nourriture (en $ng.g^{-1}$) et k_e le taux d'élimination (en $jour^{-1}$).

Pour être accumulé par voie trophique, un contaminant doit d'abord être ingéré puis assimilé. Le taux d'accumulation par la voie trophique, k_f , correspond donc au produit du taux d'ingestion IR (en $jour^{-1}$) et de l'efficacité d'assimilation de la nourriture considérée AE (sans unité) : $k_f = AE \times IR$. Cependant, les données d' AE et d' IR sont rares car les mesurer nécessite des expérimentations compliquées et lourdes à mettre en place.

Prise en compte de la croissance

La croissance peut être considérée comme un processus d'élimination, dans la mesure où elle conduit à une dilution du contaminant au fur et à mesure que l'organisme grandit. La plupart des études sont réalisées sur des adultes pour lesquels la croissance est négligée sur la durée de l'expérience. Pour les organismes exposés au stade larvaire, ou pour ceux qui grandissent significativement durant l'expérience, la croissance doit être prise en compte et mesurée.

Le modèle le plus utilisé pour décrire la croissance des invertébrés est celui de von Bertalanffy (Eq.(2.4)) :

$$\frac{dL(t)}{dt} = k_g \times (L_{max} - L(t)) \Leftrightarrow L(t) = L_{max} - (L_{max} - L_0) \times e^{-k_g \times t} \quad (2.4)$$

où $L(t)$ est la taille de l'organisme (en mm) au temps t (en jours), L_{max} la taille maximale (en mm), L_0 la taille à la naissance (en mm) et k_g le taux de croissance (en jour⁻¹).

Pour prendre en compte la dilution par la croissance dans la bioaccumulation, il faut donc considérer la croissance comme un des processus j des équations (2.2) et donc le taux de croissance k_g comme un des paramètres k_j . Dans ce cas, le paramètre k_g apparaît dans les équations de bioaccumulation et de croissance [Ratier *et al.*, 2019] (A19).

Prise en compte de la biotransformation

La biotransformation est considérée comme un processus d'élimination du composé parent et peut s'ajouter aux deux précédents (excrétion et croissance). Ainsi, tout ce qui est biotransformé en un métabolite donné est soustrait au composé parent mais ajouté au métabolite en question : le taux de biotransformation du composé parent correspond ainsi au taux d'accumulation du métabolite. Étudier la biotransformation nécessite donc d'avoir des données sur la bioaccumulation du composé parent et du(des) métabolite(s), chacune formalisée par une équation différentielle. Ainsi, il faut considérer la biotransformation comme un des processus j des équations (2.2) du composé parent et donc le taux de biotransformation du composé parent en un métabolite x ($k_{m,x}$) comme un des paramètres k_j pour le composé parent [Ratier *et al.*, 2021a] (A22).

Si on ajoute la dilution par la croissance et la biotransformation aux équations (2.3) prenant en compte une contamination par l'eau et la nourriture et une élimination par excrétion, on obtient pour le composé parent :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dC(t)}{dt} = k_w \times C_w(t) + k_f \times C_f(t) - \left(k_e + k_g + \sum_{x=1}^z k_{m,x} \right) \times C(t) \quad \text{si } 0 < t \leq t_c \end{array} \right. \quad (2.5a)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dC(t)}{dt} = - \left(k_e + k_g + \sum_{x=1}^z k_{m,x} \right) \times C(t) \quad \text{si } t > t_c \end{array} \right. \quad (2.5b)$$

où z est le nombre de métabolites et $k_{m,x}$ le taux de biotransformation du contaminant parent en son métabolite x (en jour⁻¹).

Aux équations du composé parent s'ajoutent les équations du (des) métabolite(s) où le taux de biotransformation $k_{m,x}$ est considéré comme le taux d'accumulation du métabolite x :

$$\frac{dC_x(t)}{dt} = k_{m,x} \times C(t) - k_{e,x} \times C_x(t) \quad \forall t \quad (2.6)$$

où $C_x(t)$ est la concentration du métabolite x (dans la même unité de concentration que le composé parent) dans l'organisme au temps t (en jours) et $k_{e,x}$ est le taux d'excrétion du métabolite x (en jour⁻¹).

Les équations (2.5) et (2.6) peuvent être intégrées analytiquement, de la même façon que les équations (2.2). La résolution analytique est disponible de manière générique, quelles que soient les voies de contaminations considérées et les processus d'élimination pris en compte [Charles *et al.*, 2021] (A26).

Stochasticité

Comme tout modèle mathématique, un modèle TK est constitué de deux parties : une partie déterministe qui décrit comment la concentration interne en contaminant varie en fonction de la concentration d'exposition et le temps (Eq. (2.2)) ; et une partie stochastique qui décrit la variabilité autour de cette tendance moyenne. La loi de probabilité statistique utilisée pour cette partie stochastique dépend de la nature de la variable décrite. Ici, les variables sont les concentrations internes et éventuellement la taille des organismes, qui sont des variables continues : la loi Normale convient donc parfaitement pour décrire la stochasticité. Ainsi, la concentration observée du composé parent dans l'organisme au temps t , notée $C_{obs}(t)$ suit une loi normale dont la moyenne est la concentration prédite par le modèle ($C(t)$), *i.e.* la partie déterministe (Eq. (2.2)), et d'écart-type σ :

$$C_{obs}(t) \sim \mathcal{N}(C(t), \sigma^2) \quad (2.7)$$

où \mathcal{N} correspond à la loi Normale, $C(t)$ la concentration interne en composé parent dans l'organisme au temps t prédite par le modèle selon les équations (2.2) et σ^2 la variance attendue autour de la prédiction moyenne. L'équation (2.7) peut également s'écrire :

$$C_{obs}(t) = C(t) + \epsilon \text{ avec } \epsilon \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2) \quad (2.8)$$

Il en est de même pour la concentration interne observée en métabolite $C_{obs,x}(t)$ (Eq. (2.9)) et la taille des organismes $L_{obs}(t)$ (Eq. (2.10)) :

$$C_{obs,x}(t) = C_x(t) + \epsilon_x \text{ avec } \epsilon_x \sim \mathcal{N}(0, \sigma_x^2) \quad (2.9)$$

où $C_x(t)$ est la concentration interne en métabolite x prédite au temps t par le modèle (Eq. (2.6)) et σ_x^2 la variance autour de la prédiction moyenne.

$$L_{obs}(t) = L(t) + \epsilon_L \text{ avec } \epsilon_L \sim \mathcal{N}(0, \sigma_L^2) \quad (2.10)$$

où $L(t)$ est la taille prédite au temps t par le modèle (Eq. (2.4)) et σ_L^2 la variance autour de la prédiction moyenne.

Inférence Bayésienne et sélection de modèles

Nous avons, pour la première fois, proposé et développé un cadre d'inférence bayésienne pour estimer les paramètres cinétiques des modèles TK présentés précédemment, ajustés simultanément sur toutes les données disponibles : bioaccumulation en phase d'accumulation et de dépuration, croissance [Ratier *et al.*, 2019] (A19) et biotransformation [Ratier *et al.*, 2021a] (A22). Les détails "techniques" pour la mise en œuvre de l'inférence (priors, nombres de chaînes MCMC, critères de convergence...) ne seront pas détaillés ici.

Ce cadre bayésien peut être représenté graphiquement par un DAG (Directed Acyclic Graph), qui illustre les liens déterministes et stochastiques entre les données observées, les variables et les paramètres du modèle. Un exemple de DAG est présenté sur la Figure 2.3 qui considère une exposition par voie dissoute et trophique, une élimination par excrétion et dilution par la croissance, et la biotransformation du composé parent en différents métabolites (Equations (2.5), (2.6) et (2.4) pour la partie déterministe, associées aux Equations (2.8), (2.9) et (2.10) pour la partie stochastique). L'intérêt d'une telle représentation graphique est de montrer la "puissance" du cadre bayésien à se servir de données différentes pour estimer un même

paramètre : par exemple, le paramètre k_g (le taux de croissance) est estimé à partir de l'ajustement du modèle (2.4) aux données de croissance et de l'ajustement du modèle (2.5) aux données de bioaccumulation. Il en est de même pour $k_{m,x}$ (taux de métabolisation du composé parent en métabolite x), qui est estimé grâce à l'ajustement du modèle (2.5) aux données de bioaccumulation du composé parent et du modèle (2.6) aux données de bioaccumulation du métabolite.

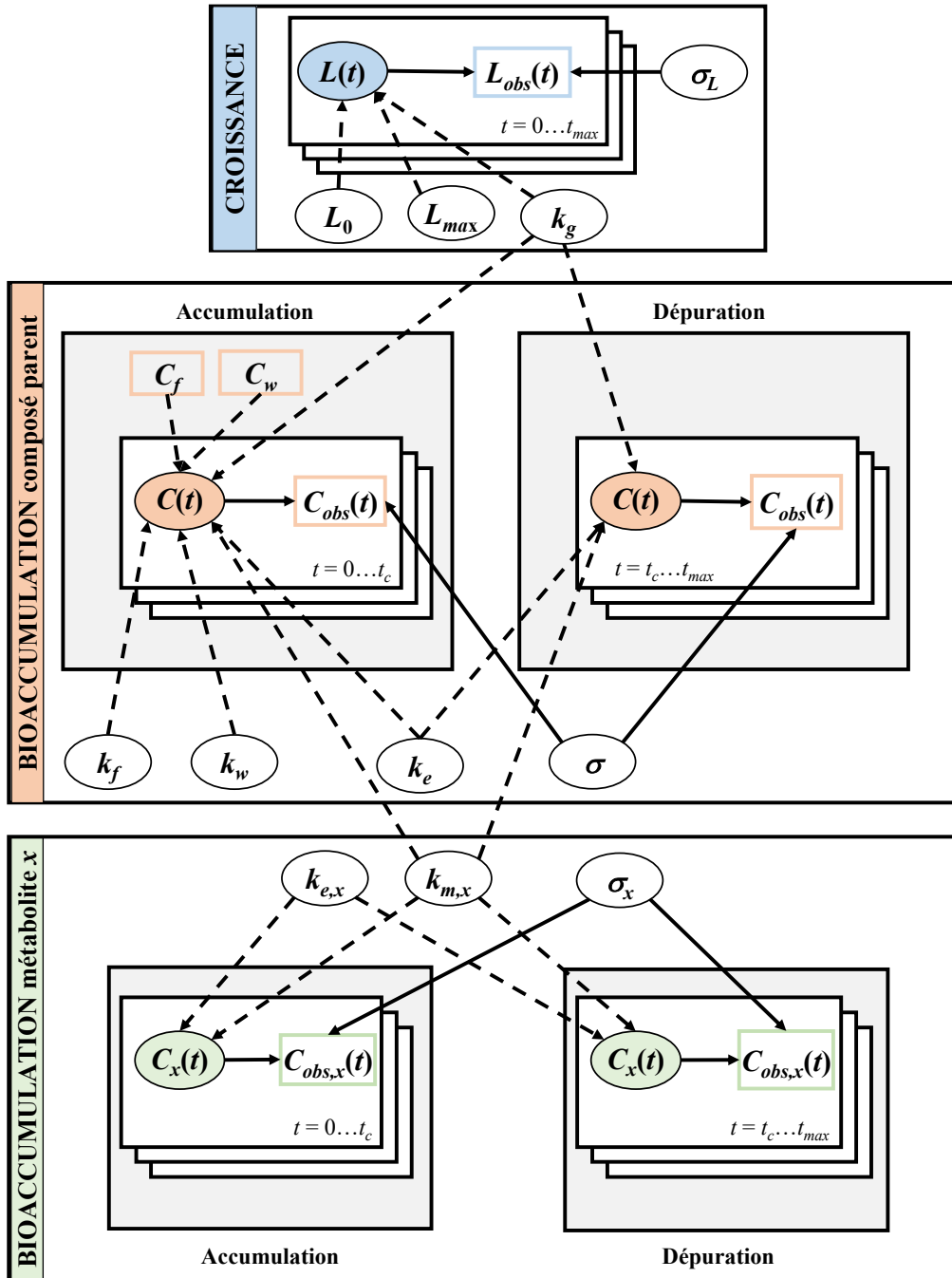


FIGURE 2.3 – DAG du modèle (2.4), (2.5) et (2.6) pour la partie déterministe et (2.10), (2.8) et (2.9) pour la partie stochastique : accumulation par l'eau et une source de nourriture, élimination par excrétion, dilution par la croissance et métabolisation en un métabolite x . Les données observées (ou covariables) sont représentées par des rectangles et les variables et paramètres par des ellipses colorées et vides respectivement. Les flèches en pointillés symbolisent les liens déterministes du modèle et les flèches en trait plein les liens stochastiques.

Quand l’ajustement du modèle générique précédemment présenté aux données observées conduit à l’estimation d’un paramètre proche de 0, alors le sous-modèle où ce paramètre est fixé à 0 a été ajusté à ces mêmes données. Le principe de parcimonie a systématiquement été appliqué, consistant à choisir le modèle qui explique le mieux les données avec le moins de paramètres. Pour cela, la sélection du modèle *in fine* s’est faite sur plusieurs critères : (i) l’indice de Gelman qui assure de la convergence du processus d’inférence [Gelman et Rubin, 1992] ; (ii) la précision des estimations obtenues pour chaque paramètre (distribution *a posteriori* unimodale et resserrée) ; et (iii) la pertinence des prédictions du modèle à travers la valeur du DIC (Deviance Information Criteria), indicateur de la qualité de l’ajustement pénalisant chaque modèle par son nombre de paramètres : le modèle avec la plus faible valeur de DIC est celui qui explique le mieux les données observées [Spiegelhalter *et al.*, 2002].

2.2.2 Étude de la variabilité de bioaccumulation des composés organiques par différents invertébrés aquatiques

Ce cadre de modélisation TK générique, et l’inférence associée, a d’abord été utilisé pour étudier et comparer, pour plusieurs composés organiques, les capacités de bioaccumulation de trois espèces d’invertébrés aquatiques aux modes de vie, et donc d’exposition aux contaminants, différents : le crustacé épibenthique *Gammarus fossarum*, le mollusque dulcicole *Radix auricularia* et les larves de l’insecte *Chironomus riparius*. L’étude de la bioaccumulation chez cette dernière espèce est particulière dans le sens où son cycle larvaire aquatique s’effectue en quatre mues successives sur une durée d’une douzaine de jours à 21°C, suivi d’un stade nymphal qui va émerger pour donner l’insecte adulte aérien [Ali et Morris, 1992]. C’est le stade larvaire aquatique qui est utilisé en écotoxicologie, et du fait de son développement rapide, les expériences de bioaccumulation ne comportent pas de phase de dépuración [Bervoets *et al.*, 2004, Bertin *et al.*, 2014]. Par contre, les larves grandissent beaucoup pendant le cycle et donc, contrairement aux deux autres espèces pour lesquelles les expériences sont menées sur des adultes, il faut, pour le chironome, tenir compte de la dilution par la croissance dans l’étude des cinétiques de bioaccumulation.

Les composés auxquels nous nous sommes intéressés sont des polluants organiques persistants (POP), substances prioritaires dans le cadre de la DCE et dont la bioaccumulation était peu (voire pas) étudiée chez les invertébrés : le PCB153, le BDE99 (Polybromodiphényl éthers) et le pyrène. De par leur propriétés physico-chimiques hydrophobes et lipophiles, ces POP sont plus facilement mesurés dans le biote que dans l’eau. Par ailleurs, ces contaminants peuvent être métabolisés par les organismes (hormis le PCB153), permettant ainsi d’étudier la biotransformation. Plusieurs voies d’exposition ont été testées (dissoute, trophique et sédimentaire) selon les espèces et leur mode de vie. Tous les détails sur les expérimentations sont présentés dans [Ratier *et al.*, 2019, Ratier *et al.*, 2021a] (A19 et A22).

Le modèle TK générique présenté précédemment a été adapté à chaque cas d’étude, selon les processus considérés, et ajusté à toutes les données disponibles simultanément. D’un point de vue méthodologique, notre approche a toujours conduit à de bons ajustements du modèle aux données (exemple sur la Figure 2.4 pour le chironome exposé au PCB153) et des estimations fiables des paramètres (Tableau 2.1) : (i) les taux d’accumulation spécifiques aux différentes voies de contamination considérées sont tous estimés avec précision, permettant de comparer l’importance des différentes voies. Par exemple pour le gammare, on peut voir que les taux d’accumulation du PCB153 et du BDE99 *via* les feuilles (k_f) sont toujours inférieurs aux taux

d'accumulation *via* le sédiment k_s , soulignant la prépondérance de la voie sédimentaire dans la contamination des gammares pour ces substances ; et (ii) les taux d'élimination spécifiques aux différents processus considérés sont toujours bien distinctement et précisément estimés, permettant ainsi de quantifier la part de chaque processus dans l'élimination du contaminant. Par exemple pour le chironome, on peut voir que l'excrétion et la dilution par la croissance contribuent autant à l'élimination du PCB153, ce qui souligne l'importance de considérer la croissance lorsque celle-ci est bien caractérisée (Figure 2.4 droite). D'un point de vue plus écotoxicologique, on peut voir que le chironome est l'espèce qui accumule le plus le PCB153, suivie du radix puis du gammare, alors qu'en terme d'élimination, c'est le gammare qui l'élimine le plus et le radix ne l'élimine pas du tout. Quelle que soit l'espèce, la contamination par voie dissoute est négligeable (k_w fixé à 0) (Tableau 2.1), ce qui est cohérent avec le caractère très hydrophobe de ces substances.

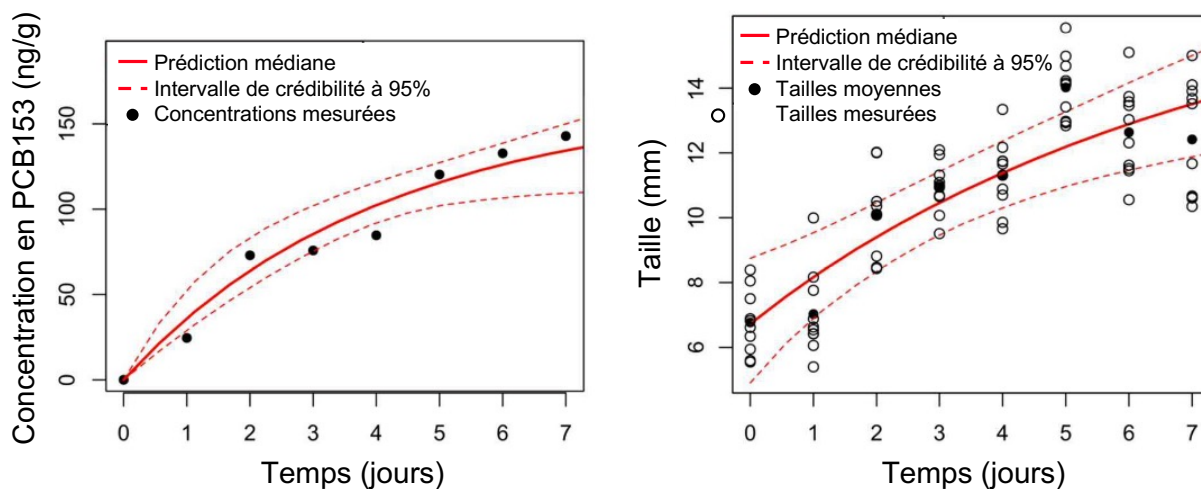


FIGURE 2.4 – Ajustement du modèle de bioaccumulation (à gauche) et de croissance (à droite) pour le chironome exposé au PCB153 par du sédiment contaminé.

TABLE 2.1 – Estimation des paramètres cinétiques pour les couples espèce/contaminant testés, avec k_w le taux d'accumulation par l'eau, k_f le taux d'accumulation par la nourriture, k_s le taux d'accumulation par le sédiment, k_g le taux de croissance, k_e le taux d'excrétion et k_m le taux de biotransformation.

Espèce	Substance	k_w	k_s	k_f	k_g	k_e	k_m
<i>C. riparius</i>	PCB153	0^1	0.47 [0.36 – 0.80]	-	0.12 [0.03 – 0.36]	0.12 [0.04 – 0.39]	-
	PCB153	0^1	0.07 [0.06 – 0.09]	0.013 [0.01 – 0.02]	-	0.18 [0.13 – 0.23]	-
<i>G. fossarum</i>	BDE99	0^1	0.03 [0.02 – 0.04]	0.012 [0.01 – 0.014]	-	0.22 [0.16 – 0.28]	-
	Pyrène	0^1	0.02 [$5 \cdot 10^{-5}$ – 0.5]	0.003 [$2 \cdot 10^{-5}$ – 0.1]	-	0.05 [$2 \cdot 10^{-5}$ – 70]	4.64 [$5 \cdot 10^{-4}$ – 85]
<i>R. auricularia</i>	PCB153	0^1	0.047 [0.04 – 0.05]	-	-	0^1	-
	BDE99	0^1	0.031 [0.026 – 0.035]	-	-	0^1	-

¹le "meilleur" modèle est celui où le paramètre est fixé à 0.

2.2.3 Étude de la biotransformation des composés organiques

Les HAP (Hydrocarbure Aromatique Polycyclique) sont connus pour être biotransformés par les invertébrés aquatiques comme *Hyallela azteca* [Lee *et al.*, 2002], *Gammarus setosus* [Carrasco-Navarro *et al.*, 2015], *Lubriculus variegatus* [Mäenpää *et al.*, 2009] ou encore *Nereis diversicolor* [Giessing *et al.*, 2003]. La plus-value du modèle générique et du cadre d'inférence bayésienne associé a notamment été démontrée en exploitant 22 jeux de données de la littérature dans lesquels soit un seul métabolite était suivi [Giessing *et al.*, 2003, Schuler *et al.*, 2003, Schuler *et al.*, 2009, Mäenpää *et al.*, 2009, Ashauer *et al.*, 2012, Carrasco-Navarro *et al.*, 2015, Miller *et al.*, 2017], soit 2 voire 3 métabolites en plus du composé parent [Ashauer *et al.*, 2012, Miller *et al.*, 2017, Fu *et al.*, 2018]. Ces études regroupent des données de biotransformation de différents composés organiques (le pyrène, des insecticides tels que le carbofuran, le malathion, la séanine ou encore l'azoxystrobine ; et des médicaments comme le propranolol ou le diazépam) par différentes espèces d'invertébrés (gammare, chironomes, hyallèles, annélides) [Ratier *et al.*, 2021a] (A22). Dans certaines de ces études, les paramètres cinétiques avaient été estimés (tous ou en partie) par inférence fréquentiste, ce qui nous permet de les comparer aux estimations que nous avons obtenues par inférence bayésienne. Pour chaque jeu de données, le modèle générique (équations (2.5) et (2.6) couplées aux équations (2.8) et (2.9)) a été adapté selon la voie de contamination et le nombre de métabolites étudiés. Le modèle a ensuite été ajusté par inférence bayésienne à toutes les données simultanément (données en phase d'accumulation et de dépuratation pour le composé parent et son (ses) métabolite(s)).

Pour tous les jeux de données, le processus d'inférence a convergé rapidement, et pour tous les paramètres, des distributions *a posteriori* resserrées ont été obtenues, reflétant le fait que les données étaient suffisamment informatives pour obtenir une estimation relativement précise des paramètres. Contrairement à ce qui a pu être effectué dans les études d'origine, aucun paramètre n'a jamais été fixé, tous ont toujours été estimés. Pour illustrer la plus-value de notre approche, nous avons comparé nos estimations des paramètres à celles obtenues dans les études initiales. Un exemple de résultats est illustré sur la Figure 2.5.

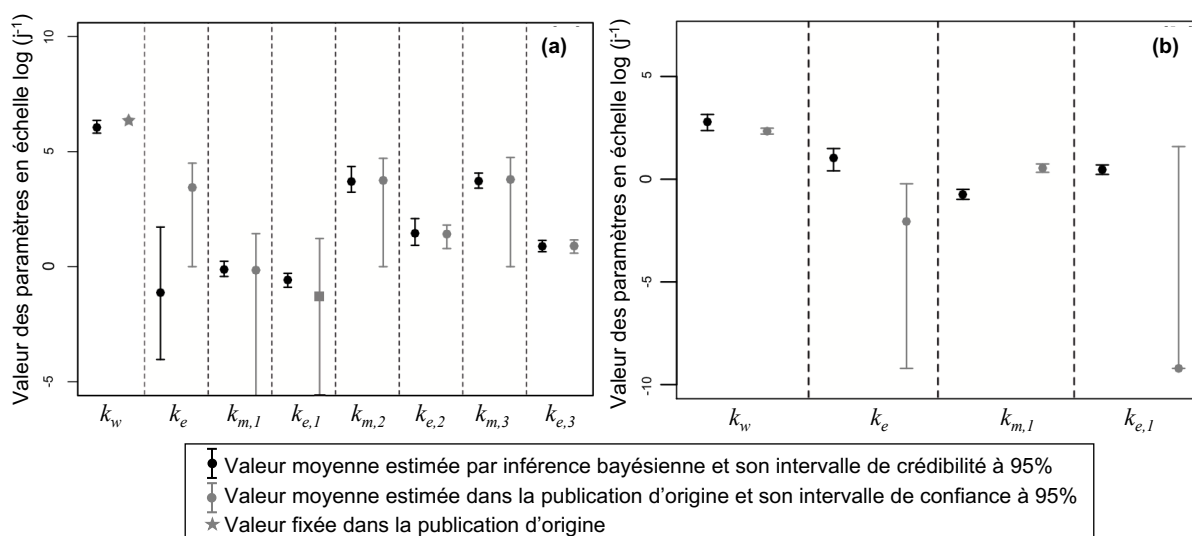


FIGURE 2.5 – Exemples de comparaison des valeurs estimées (en échelle log) avec notre méthode d'inférence bayésienne (en noir) et celles obtenues dans les études d'origine selon différentes méthodes d'inférence fréquentiste (en gris) : (a) *G. pulex* exposé au 4-nitrobenzyl-chloride [Ashauer *et al.*, 2012] et (b) *H. azteca* exposé à l'azoxystrobine [Fu *et al.*, 2018]. Les points représentent les valeurs moyennes et les barres les intervalles de crédibilité ou de confiance à 95%.

De manière générale, les estimations obtenues avec notre approche bayésienne sont toujours plus précises que celles des études originales : nos intervalles de crédibilité à 95% sont plus restreints que les intervalles de confiance à 95% des études d'origine, conduisant à une meilleure prédiction de la bioaccumulation, avec une incertitude réduite. Néanmoins, en terme de moyenne, les estimations des paramètres restent généralement comparables.

Les ajustements des modèles aux données observées sont illustrés sur la Figure 2.6 pour 5 jeux de données. Les prédictions obtenues s'ajustent bien aux données, que ce soit pour le composé parent comme pour son (ses) métabolite(s), même dans le cas où il n'y a pas de données de dépuración (comme pour *N. diversicolor* exposé au pyrène ; Figure 2.6(c)). Les ajustements sur les 22 jeux de données et les valeurs estimées des paramètres sont présentés en détail dans [Ratier *et al.*, 2021a] (A22).

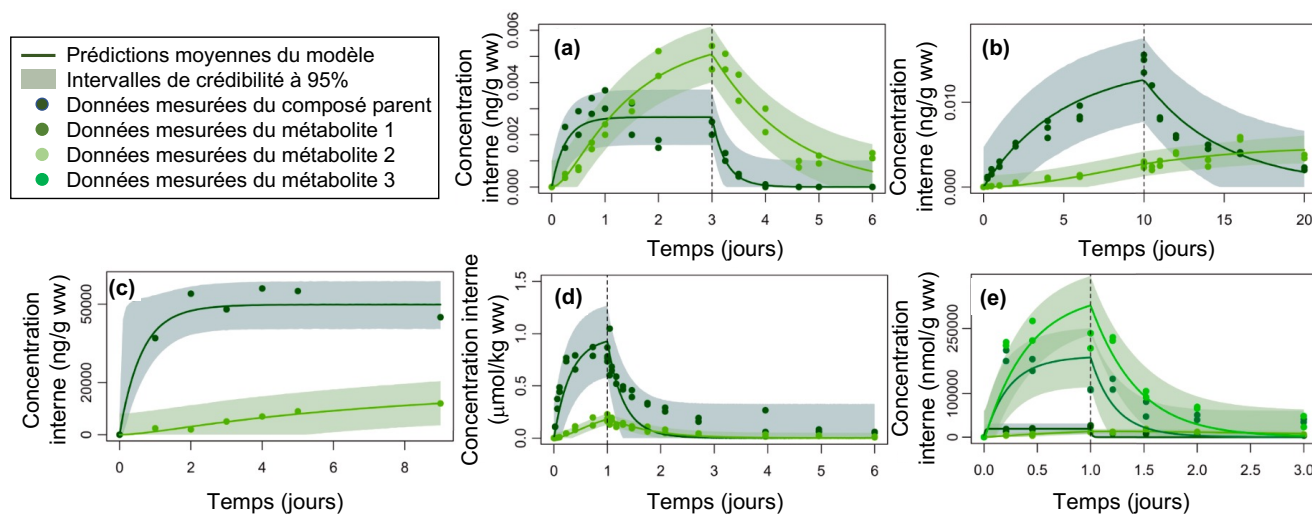


FIGURE 2.6 – Exemples d'ajustements obtenus sur les données observées de bioaccumulation de composé parent (en vert foncé) et du (des) métabolite(s) (en vert clair) au cours du temps (en jours) : (a) *C. tentans* exposé au benzo(a)pyrène [Schuler *et al.*, 2003]; (b) *L. variegatus* exposé au benzo(a)pyrène [Schuler *et al.*, 2003]; (c) *N. diversicolor* exposé au pyrène [Giessing *et al.*, 2003]; (d) *H. azteca* exposé à l'azoxystrobine [Fu *et al.*, 2018] et (e) *G. pulex* exposé au 4-nitrobenzyl-chloride [Ashauer *et al.*, 2012]. Les phases d'accumulation et de dépuración sont séparées par une ligne en pointillé noire verticale.

2.2.4 Conclusions

Ces travaux ont montré que notre approche de modélisation TK à un compartiment et son cadre d'inférence associé peuvent être appliqués et généralisés quelle que soit l'espèce, le contaminant, la voie d'exposition et le nombre de métabolites. Cette approche permet : (i) d'estimer simultanément tous les paramètres à partir de données de nature différente (données d'accumulation et de dépuración selon différentes voies de contamination (eau et/ou sédiment et/ou nourriture), données de croissance, données de biotransformation). Le processus d'inférence a toujours correctement convergé avec des distributions *a posteriori* toujours bien caractérisées, démontrant la robustesse de la méthode. C'est notamment sur l'étude de la biotransformation que notre approche s'est illustrée en estimant tous les paramètres sans avoir à en fixer certains comme c'était fait jusque là ; et (ii) d'estimer l'incertitude autour des prédictions du modèle à partir de la distribution *a posteriori* jointe sur tous les paramètres, y compris le(s) paramètre(s) de la partie stochastique. Ainsi, il est très facile de fournir un intervalle de crédibilité autour

des prédictions. D'un point de vue écotoxicologique, ces travaux ont permis d'apporter des connaissances sur la bioaccumulation et la biotransformation de substances prioritaires chez des invertébrés, mais également d'aborder des questions plus fondamentales sur la variabilité des cinétiques de bioaccumulation de contaminants organiques entre espèces d'eau douce.

Dans une perspective plus appliquée, les modèles TK mono-compartiment tels que ceux présentés ici ont un réel intérêt en évaluation du risque environnemental (ERE) pour les gestionnaires. En effet, aujourd'hui, l'évaluation du risque des substances chimiques se fait à partir de la définition de normes de qualité environnementale (NQE) définies dans l'eau, le sédiment ou le biote de manière indépendante les unes des autres¹. L'intérêt des modèles TK dans ce contexte est, qu'une fois calibrés, ils peuvent être utilisés "dans l'autre sens" pour traduire une teneur accumulée par un organisme en concentration dissoute dans l'eau, pouvant ainsi être comparée directement à la NQE_{eau} . De même, les sédiments sont souvent utilisés dans les réseaux de surveillance des milieux aquatiques pour les substances hydrophobes alors que les NQE associées s'expriment en concentrations dans le biote. Ainsi, de tels modèles permettent soit de transposer la NQE_{biote} au sédiment, soit de prédire le risque de dépassement de la NQE à partir de mesures de concentrations dans le sédiment. En ce qui concerne plus particulièrement les contaminants organiques, les guides réglementaires se restreignent aux composés parents [Kuo et Chen, 2016], alors même que les métabolites peuvent induire une plus forte toxicité sur les organismes. Par exemple, les métabolites du Benzo(a)pyrène (BaP) sont connus pour être très toxiques et mutagène et/ou cancérigène pour les organismes benthiques (USEPA, 2017). En France, la NQE_{biote} pour les invertébrés exposés aux PAH est fixée à 5 ng.g^{-1} de poids sec (Directive 2008/105/EC).

A partir des données de [Schuler *et al.*, 2003] concernant la bioaccumulation du BaP par *C. tentans* et *H. azteca* exposés à du sédiment contaminé (Figure 2.5(a)), nous nous sommes amusés à prendre les estimations des paramètres cinétiques obtenues (ainsi que leur incertitude) pour rétro-calculer (à partir des modèles (2.5) et (2.6)) la concentration maximale dans le sédiment qui conduirait à une concentration dans le biote inférieure à cette NQE pour le BaP et son métabolite. Nous avons également propagé les incertitudes autour des prédictions : les résultats sont présentés sur la Figure 2.7. Pour *C. tentans* (Figure 2.7(a)), on peut voir que la concentration en BaP dans le biote reste en-dessous de la NQE pour une concentration dans le sédiment de 25 ng.g^{-1} de poids sec. Cependant, la concentration en métabolite prédite dans le biote est dans ce cas deux fois plus forte que la NQE, du fait de la forte capacité de *C. tentans* à métaboliser le BaP. Si on veut que la concentration en métabolite dans le biote soit inférieure à la NQE, il faut que la concentration dans le sédiment n'excède pas 11 ng.g^{-1} de poids sec [Ratier *et al.*, 2021a] (A22). Cet exemple illustre bien la problématique d'utiliser les NQE sur le composé parent sans tenir compte de ses métabolites potentiellement plus toxiques. Pour *H. azteca* (Figure 2.7(b) et (c)), seules des données sur le BaP étaient disponibles. Si on reste sur une durée d'exposition de 3 jours, alors la concentration maximale dans le sédiment ne doit pas excéder 19 ng.g^{-1} de poids sec (Figure 2.7(b)) pour que la concentration dans le biote au bout de 3 jours ne dépasse pas la NQE. Cependant, l'état d'équilibre n'est pas atteint en 3 jours, mais en 14 jours selon les valeurs des paramètres. Dans ce cas, la concentration maximale dans le sédiment ne doit pas excéder 13 ng.g^{-1} de poids sec pour que la concentration bioaccumulée n'excède pas la NQE_{biote} à l'état d'équilibre (Figure 2.7(c)).

1. Une NQE est définie pour un polluant ou groupe de polluants comme la concentration dans l'eau, le sédiment ou le biote qui ne doit pas être dépassée afin de protéger la santé humaine et celle des écosystèmes

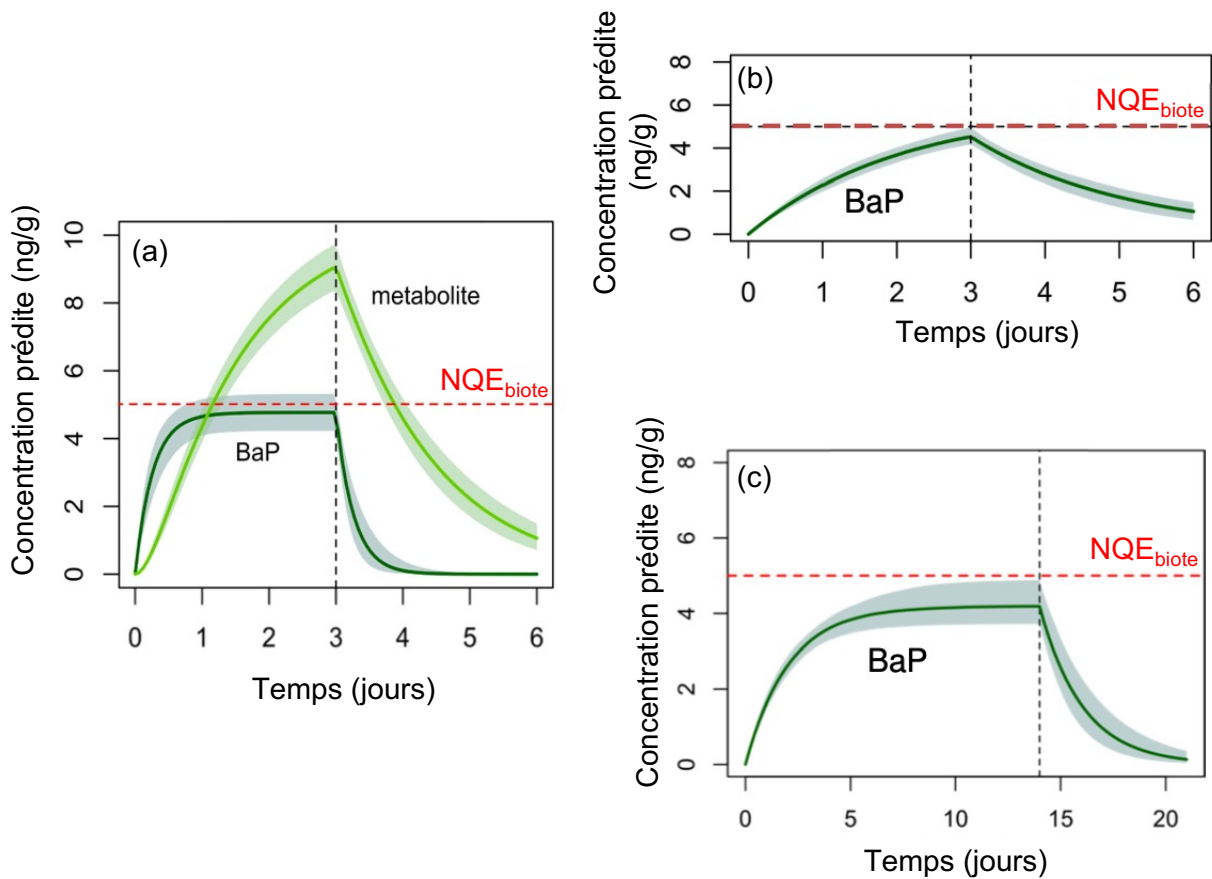


FIGURE 2.7 – Prédications de la bioaccumulation du BaP et d'un de ses métabolite par (a) *C. tentans* exposé pendant 3 jours à 25 ng.g⁻¹ de poids sec de sédiment contaminé; (b) *H. azteca* exposé pendant 3 jours à 19 ng.g⁻¹ de poids sec de sédiment contaminé et (c) *H. azteca* exposé pendant 14 jours à 13.5 ng.g⁻¹ de poids sec de sédiment contaminé. La ligne en pointillé noir représente la fin de la phase d'exposition.

Cet exemple illustre parfaitement l'utilisation que l'on pourrait faire de tels modèles TK pour aider au diagnostic de la qualité des milieux aquatiques à partir des concentrations bioaccumulées par le biote. Cependant cette utilisation indirecte pour revenir aux NQE reste limitée et nous verrons, dans les chapitres 4 et 5, d'autres propositions pour utiliser ces données de bioaccumulation et les modèles TK associés en évaluation du risque.

2.3 Étude de la bioaccumulation au niveau sub-individuel

L'accumulation et le devenir des contaminants dans les organismes gouvernent les effets toxiques. Ainsi, comprendre les processus impliqués dans la bioaccumulation et la gestion des contaminants au niveau des organes/tissus est un enjeu important, notamment lorsque les cinétiques de bioaccumulation diffèrent entre compartiments [Ashauer *et al.*, 2011] et/ou lorsque des organes sont identifiés pour jouer des rôles spécifiques (par exemple, le site dominant d'accumulation, de stockage ou d'élimination) [Stadnicka *et al.*, 2012].

L'étude de la bioaccumulation des contaminants au niveau sub-individuel (dans différents compartiments biologiques) est réalisée chez le poisson depuis plusieurs années, et de nombreux modèles TK multi-compartiments, appelés aussi modèles PBTK (Physiologically Based Toxicokinetic models) ont été développés [Nichols *et al.*, 2004, Grech *et al.*, 2016, Wang et Tan, 2019b, Wang et Tan, 2019a, Grech *et al.*, 2019, Vidal *et al.*, 2019, Armitage *et al.*, 2021, Mit *et al.*, 2021, Mit *et al.*, 2022]. En revanche, elle est inexistante chez les invertébrés aquatiques, seules trois études sont disponibles en milieux marins et concernent des mollusques de grande taille (comme souligné par [Grech *et al.*, 2017]). Ce manque d'études de la bioaccumulation au niveau sub-individuel chez les invertébrés s'explique en partie par les contraintes expérimentales et analytiques liées à leur petite taille : la dissection d'organes est compliquée et la mesure analytique nécessite de pooler un très grand nombre d'organes et/ou de travailler à de fortes concentrations, non réalistes d'un point de vue environnemental. Les radiotraceurs permettent de travailler à des concentrations extrêmement faibles et environnementales, mais seules quelques études les ont utilisés chez des invertébrés marins pour étudier la bioaccumulation [Adam et Baudin, 2000, Seebaugh *et al.*, 2006, Metian *et al.*, 2009, Hédouin *et al.*, 2010, Lacoue-Labarthe *et al.*, 2011, Metian *et al.*, 2016]. Il y a moins de travaux disponibles sur les invertébrés d'eau douce, alors que les outils de radiotraceurs sont adaptés pour suivre la bioaccumulation d'oligo-éléments dans de petits organismes d'intérêt, tels que les daphnies [Adam et Baudin, 2000] ou les gammars [Seebaugh *et al.*, 2006].

Nous avons démontré la faisabilité et la pertinence d'étudier l'organotropisme chez un crustacé d'eau douce, le gammare *Gammarus fossarum*, lors du stage de M2 de Théo Ciccina (2018-2019), que j'ai co-encadré avec Olivier Geffard (INRAE Lyon). Il a notamment mis en place le protocole de dissection, déterminé les poids relatifs des quatre organes sélectionnés (céphalon, caecum - équivalent de l'hépatopancréas, intestin et tissus restants - muscles et cuticule) et testé la faisabilité d'étudier les cinétiques de bioaccumulation lors d'une exposition à $0.27 \pm 0.13 \mu\text{g.L}^{-1}$ de mercure dans l'eau. Le mercure avait été choisi car sa quantification est maîtrisée au laboratoire de Chimie des Milieux Aquatiques (LAMA, INRAE Lyon) avec qui nous avons collaboré. Suite à ces résultats très encourageants, nous avons poursuivi l'étude de l'organotropisme de métaux chez cette espèce, ce qui a fait l'objet de la thèse d'Ophélie Gestin (2019-2022), que j'ai co-encadrée avec Thomas Lacoue-Labarthe (LIENSs La Rochelle) et Olivier Geffard (INRAE Lyon), dans le cadre du projet ANR "APPROve".

Les objectifs étaient ici de (i) comparer l'organotropisme et la gestion de différents métaux par le gammare ; et (ii) tester l'effet de la concentration d'exposition et de la voie d'exposition (dissoute/trophique) sur les cinétiques de bioaccumulation et le devenir des métaux au niveau des organes. Comme pour la thèse d'Aude Ratier sur organisme entier présentée précédemment, la thèse d'Ophélie Gestin a associé un volet expérimental et un volet méthodologique de modélisation. Une première expérimentation a permis de suivre les cinétiques de bioaccumulation des différents organes du gammare suite à une exposition à $11.1 \pm 1.2 \mu\text{g.L}^{-1}$ de cadmium dans l'eau. Des expérimentations ont ensuite été menées en utilisant des radio-éléments du cadmium

(^{109}Cd) et du zinc (^{65}Zn) à des concentrations environnementales de 5, 50 et 500 ng.L^{-1} de cadmium et 400 ng.L^{-1} de zinc. Enfin, une exposition par voie trophique a également été menée avec le cadmium. Ces métaux ont été choisis car (i) ils ont un intérêt d'un point de vue environnemental, comme substances prioritaires dans la DCE; (ii) des radiotraceurs sont disponibles pour ces éléments; (iii) l'un est un élément dit essentiel pour le gammare (Zn) alors que l'autre ne l'est pas. En plus des quatre organes étudiés initialement (céphalon, caecum, intestin et tissus restants), les branchies ont été également isolées des tissus restants. Pour ce qui concerne le volet méthodologique, le challenge était de développer et proposer un modèle TK multi-compartiments réalistes par rapport à la physiologie du gammare, et surtout de proposer une méthodologie d'inférence et de sélection de modèles adaptée pour *in fine* proposer le schéma global de gestion du contaminant le plus probable.

Comme dans la partie précédente, je présenterai d'abord le cadre théorique général de modélisation et d'inférence associé que nous avons développé et ensuite les résultats de son application pour répondre aux objectifs sur l'organotropisme et la gestion de métaux chez cet invertébré d'eau douce.

2.3.1 Les modèles TK pour décrire l'organotropisme, le devenir et la gestion des métaux

Comme pour les expérimentations sur organisme entier, les données de bioaccumulation dans chaque organe ont été acquises à partir d'individus exposés pendant une durée déterminée puis placés en eau propre pour dépurier. A intervalle de temps régulier pendant ces deux phases, des gammares ont été prélevés et disséqués, et les organes d'intérêt analysés par γ -spectrométrie. A ces données ont été ajustés (i) des modèles à un compartiment pour comparer les capacités d'accumulation et de dépuration de chaque organe, indépendamment les uns des autres; et (ii) un (des) modèle(s) multi-compartiments pour décrire le devenir et proposer une hypothèse sur la gestion générale du métal au cours du temps, dans tous les organes simultanément.

Modèles TK à un compartiment

La modélisation TK à un compartiment (Eq. (2.2) et (2.7)), ainsi que le cadre d'inférence associé présenté dans la partie précédente, ont été ici appliqués à l'échelle de l'organe pour une contamination par voie dissoute :

$$\begin{cases} \frac{dC_i(t)}{dt} = k_{u,i} \times C_w(t) - k_{e,i} \times C(t) & \text{si } 0 < t \leq t_c \\ \frac{dC_i(t)}{dt} = -k_{e,i} \times C(t) & \text{si } t > t_c \end{cases} \quad (2.11a)$$

$$\begin{cases} \frac{dC_i(t)}{dt} = -k_{e,i} \times C(t) & \text{si } t > t_c \end{cases} \quad (2.11b)$$

où $C_i(t)$ est la concentration (ici en $\mu\text{g.g}^{-1}$) dans l'organe i au temps t (en jours), $k_{u,i}$ le taux d'accumulation par l'eau de l'organe i (en jour^{-1}), C_w la concentration en contaminant dans l'eau (en ng.L^{-1}), $k_{e,i}$ le taux d'élimination de l'organe i (en jour^{-1}) et t_c la durée de la phase d'accumulation (en jours). L'indice i vaut $i = 1$ pour l'intestin, $i = 2$ pour le caecum, $i = 3$ pour le céphalon, $i = 4$ pour les restes et $i = 5$ pour les branchies. A ce modèle déterministe est associée une partie stochastique gaussienne :

$$C_{obs,i}(t) \sim \mathcal{N}(C_i(t), \sigma_i^2) \quad (2.12)$$

où $C_{obs,i}(t)$ est la concentration observée dans l'organe i au temps t , $C_i(t)$ la concentration prédite (Eq. (2.11)) et σ_i^2 la variance autour de la prédiction moyenne pour l'organe i .

Modèles TK multi-compartiments

Pour comprendre et décrire la gestion des métaux chez *Gammarus fossarum*, nous avons développé un modèle TK multi-compartiments où tous les organes étudiés sont potentiellement reliés entre eux. Par défaut, pour une contamination par voie dissoute, tous les organes considérés ici sont potentiellement reliés à l'eau et sont donc une voie d'entrée et/ou de sortie du contaminant. Pour une contamination par voie trophique, seul l'intestin est la voie d'entrée, mais tous les organes sont une potentielle voie d'élimination. Une représentation schématique est présentée sur la Figure 2.8.

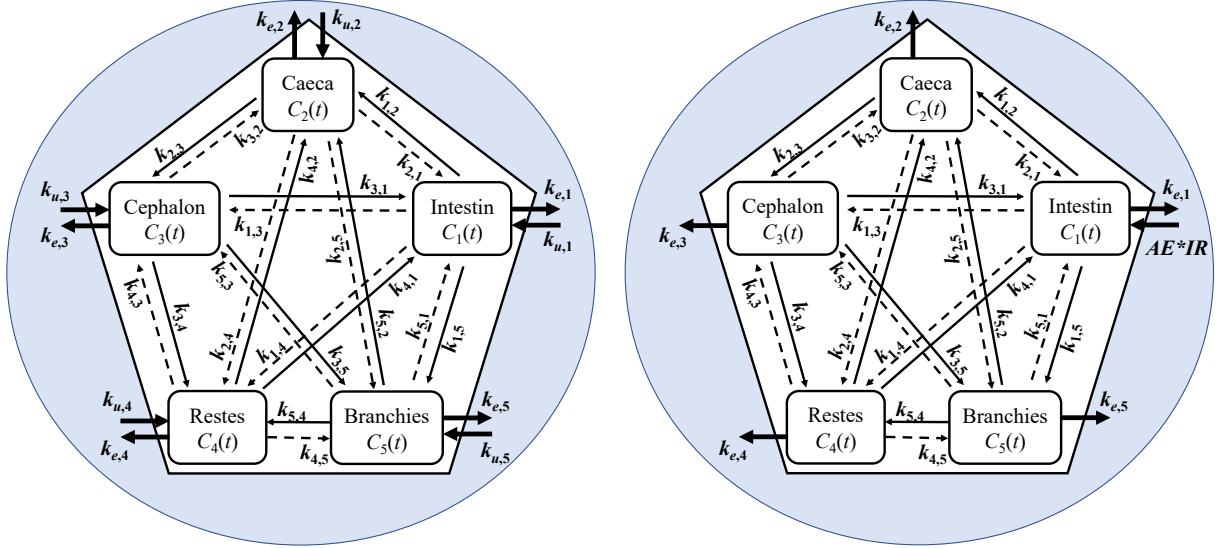


FIGURE 2.8 – Schéma du modèle TK multi-compartiments complet, pour une contamination par voie dissoute à gauche et par voie trophique à droite, où tous les organes sont reliés à l'eau et connectés entre eux, le contaminant pouvant donc passer d'un organe i à un organe j avec un taux $k_{i,j}$.

La concentration dans un organe varie donc au cours du temps en fonction de ce qui arrive de la (les) source(s) de contamination (eau et/ou nourriture) et/ou des autres organes et de ce qui est éliminé dans l'eau et/ou transféré vers les autres organes. Pour une contamination par voie dissoute, on peut écrire :

$$\begin{cases} \frac{dC_i(t)}{dt} = k_{u,i} \times C_w(t) + \sum_{j \neq i} k_{ji} \times C_j(t) - \sum_{j \neq i} k_{ij} \times C_i(t) - k_{e,i} \times C_i(t) & \text{si } 0 < t \leq t_c \quad (2.13a) \\ \frac{dC_i(t)}{dt} = \sum_{j \neq i} k_{ji} \times C_j(t) - \sum_{j \neq i} k_{ij} \times C_i(t) - k_{e,i} \times C_i(t) & \text{si } t > t_c \quad (2.13b) \end{cases}$$

où k_{ji} correspond au taux de transfert (en jours⁻¹) de l'organe j vers l'organe i et k_{ij} le taux de transfert (en jours⁻¹) de l'organe i vers l'organe j .

Pour les cinq organes considérés, cela revient donc à un système de 10 équations différentielles inter-dépendantes les unes des autres. Le modèle multi-compartiments, dans sa version complète et pour une concentration d'exposition dans l'eau constante au cours du temps, a été intégré analytiquement pour un nombre illimité de compartiments, le rendant ainsi plus générique et utilisable dans d'autres contextes. Disposer de la solution analytique du modèle multi-compartiments facilite son ajustement aux données observées et permet de gagner en

précision et en temps d'inférence en évitant l'étape d'intégration numérique. Tous les développements mathématiques relatifs à la résolution analytique de ce modèle ont été publiés dans [Charles *et al.*, 2022] (A31).

Pour une contamination par voie trophique, le contaminant va entrer uniquement par l'intestin, et potentiellement être éliminé vers l'eau par tous les organes (Fig. 2.8 droite). Ainsi, pour la voie trophique, l'équation de la phase d'accumulation pour l'intestin sera différente de celle des autres organes, pour qui la bioaccumulation ne se fera qu'à partir de ce qui va transiter :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dC_1(t)}{dt} = AE \times IR(t) \times C_f(t) + \sum_{j \neq 1} k_{j1} \times C_j(t) - \sum_{j \neq 1} k_{1j} \times C_1(t) - k_{e,1} \times C_1(t) \quad \text{si } 0 < t \leq t_c \end{array} \right. \quad (2.14a)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dC_i(t)}{dt} = \sum_{j \neq i} k_{ji} \times C_j(t) - \sum_{j \neq i} k_{ij} \times C_i(t) - k_{e,i} \times C_i(t) \quad \text{si } 0 < t \leq t_c \text{ et pour } i = 2..5 \end{array} \right. \quad (2.14b)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dC_i(t)}{dt} = \sum_{j \neq i} k_{ji} \times C_j(t) - \sum_{j \neq i} k_{ij} \times C_i(t) - k_{e,i} \times C_i(t) \quad \text{si } t > t_c \forall i \end{array} \right. \quad (2.14c)$$

où AE est l'efficacité d'assimilation de la nourriture ingérée (sans unité), $IR(t)$ est le taux d'ingestion (en jours⁻¹) au temps t (en jours) et $C_f(t)$ la concentration en cadmium dans la nourriture ($\mu\text{g.g}^{-1}$).

Cadre d'inférence et sélection de modèles

Les modèles TK à un compartiment ont été ajustés aux données observées dans chaque organe indépendamment par inférence bayésienne selon la méthodologie détaillée précédemment dans le paragraphe 2.2.1 [Ratier *et al.*, 2019] (A19). Pour le modèle multi-compartiments, à partir du modèle complet (Equations (2.13) pour une contamination par voie dissoute et (2.14) pour une contamination par voie trophique; Figure 2.8), une méthodologie itérative de sélection de modèles a été proposée pour *in fine* retenir le "meilleur" modèle (*i.e.*, le modèle le plus parcimonieux), à savoir celui qui décrit le mieux les données mesurées simultanément dans tous les organes au cours du temps avec le moins de paramètres possibles (*i.e.* le moins de flèches possibles dans le schéma général de la Figure 2.8). L'inférence a donc été réalisée en premier lieu avec la version complète du modèle, considérant tous les liens possibles entre organes et avec l'eau. Le(s) paramètre(s) estimé(s) à des valeurs proches de 0 ont été successivement fixés à 0. Les ajustements successifs ont été comparés sur plusieurs critères : (i) la valeur du critère de Gelman [Gelman *et al.*, 1996], (ii) la robustesse et la précision des estimations de chaque paramètre, avec notamment la représentation de la forme de la distribution *a posteriori* obtenue (unimodale resserée); et (iii) la pertinence des prédictions du modèle, jugée non seulement visuellement en superposant les prédictions médianes (et intervalle de crédibilité à 95%) aux données observées pour chaque organe, mais également et surtout de manière quantitative à travers la valeur du DIC [Spiegelhalter *et al.*, 2002]. *In fine*, le modèle multi-compartiments sélectionné a été celui qui optimise tous les critères de sélection avec le moins de paramètres possibles : il permet donc de décrire simultanément les données de bioaccumulation observées dans tous les organes et reflète ainsi le schéma de gestion le plus probable (et donc les processus physiologiques sous-jacents). Nous sommes ainsi partis sans *a priori* sur le schéma général de gestion (contrairement à ce qui est fait classiquement chez le poisson où le schéma est fixé), mais avons néanmoins imposé des contraintes liées à la physiologie du gammare (comme par exemple l'impossibilité de supprimer les liens entre intestin et caecum étant donné qu'ils sont physiquement liés).

2.3.2 L'organotropisme des métaux chez le gammare

Les cinétiques de bioaccumulation du mercure, cadmium et zinc dans les différents organes suite à une exposition par voie dissoute sont présentées sur la Figure 2.9 pour les 4 organes exposés à $0.27 \pm 0.13 \mu\text{g.L}^{-1}$ de mercure et à $11.1 \pm 1.2 \mu\text{g.L}^{-1}$ de Cd [Gestin *et al.*, 2021] (A24) ; et sur la Figure 2.10 pour les 5 organes (quand les branchies ont été isolées des tissus restants) exposés à 50 ng.L^{-1} de cadmium et 400 ng.L^{-1} de zinc [Gestin *et al.*, 2022] (A28). Les résultats montrent que, quel que soit le métal, les organes qui concentrent le plus sont le caecum, l'intestin et les branchies, alors qu'ils ne représentent respectivement que 5%, 2.2% et 1.3% du poids total du gammare ! Ceci illustre bien l'importance de s'intéresser à l'organotropisme. En revanche, les cinétiques de bioaccumulation sont différentes à la fois entre organes pour un même métal, mais également entre les métaux pour un même organe. Ce que l'on peut mettre en avant, ce sont des cinétiques particulières : (i) l'intestin bioaccumule très vite quel que soit le métal et dépure rapidement mais pas totalement, un plateau semblant toujours persister en fin de phase de dépuraction (Figures 2.9 (a1) et (a3) et Figures 2.10 (a1) et (a3)). L'intestin joue donc un rôle de transit pour les métaux, ce plateau en fin de dépuraction pouvant provenir de la dépuraction des autres organes dans les intestins ; (ii) les branchies qui ne dépurent pas le cadmium et donc constituent un organe de stockage (Figures 2.10 (e1) et (e2)) ; et (iii) pour le mercure, c'est le céphalon qui ne le dépure pas mais le stocke (Figure 2.9 (c1)).

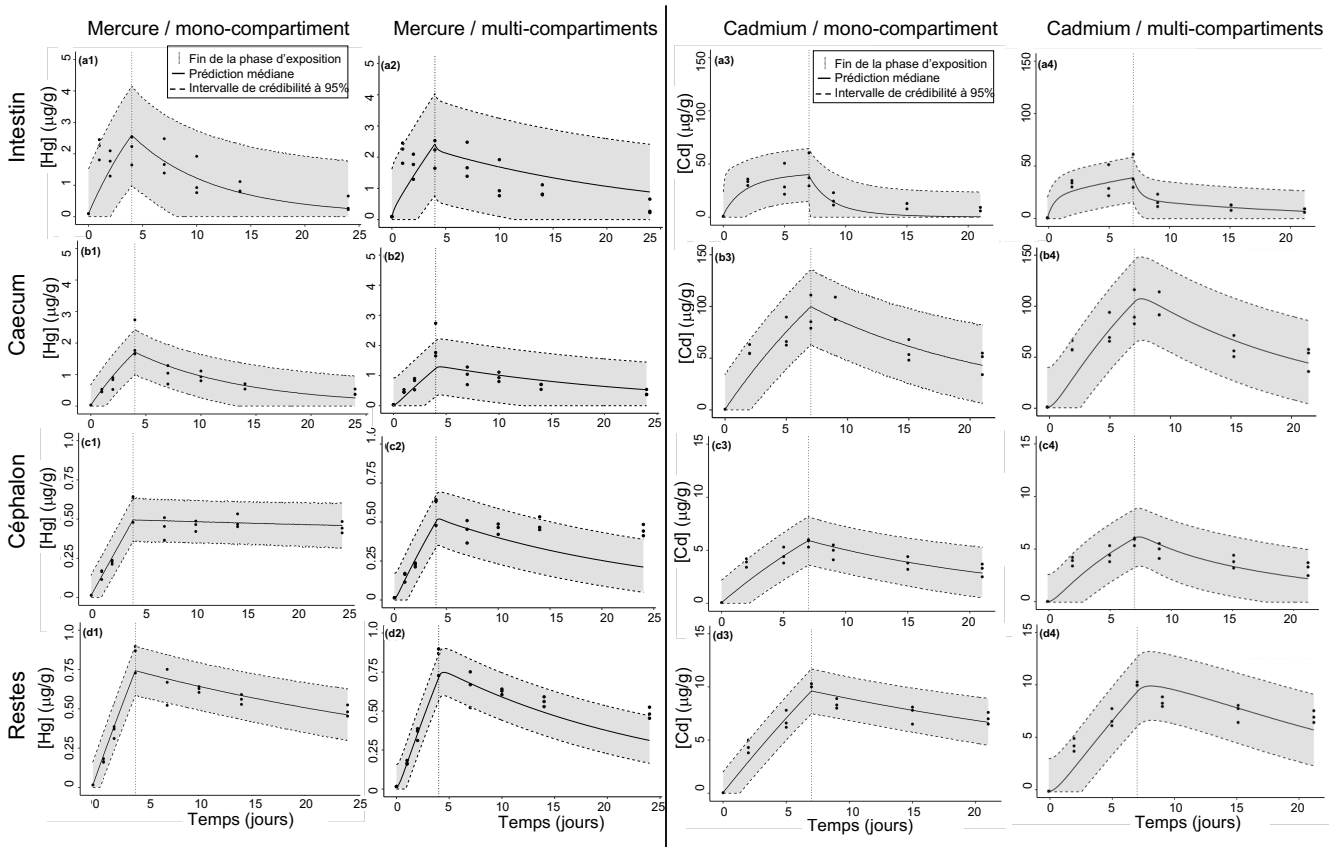


FIGURE 2.9 – Ajustements des modèles mono (Eq. (2.11)) et multi-compartiments (Eq. (2.13)) aux données observées dans chacun des organes exposés à $0.27 \pm 0.13 \mu\text{g.L}^{-1}$ de mercure (à gauche, colonnes 1 et 2) et à $11.1 \pm 1.2 \mu\text{g.L}^{-1}$ de cadmium (à droite, colonne 3 et 4) : (a) intestin ; (b) caecum ; (c) céphalon et (d) restes. Les points correspondent aux données observées, la courbe en trait plein et l'intervalle gris autour à la prédiction médiane et son intervalle de crédibilité à 95%, et la barre verticale en pointillé correspond à la transition entre la phase d'accumulation et la phase de dépuraction. Attention, les échelles sont différentes entre Cd et Hg et entre intestin/caecum et céphalon/restes.

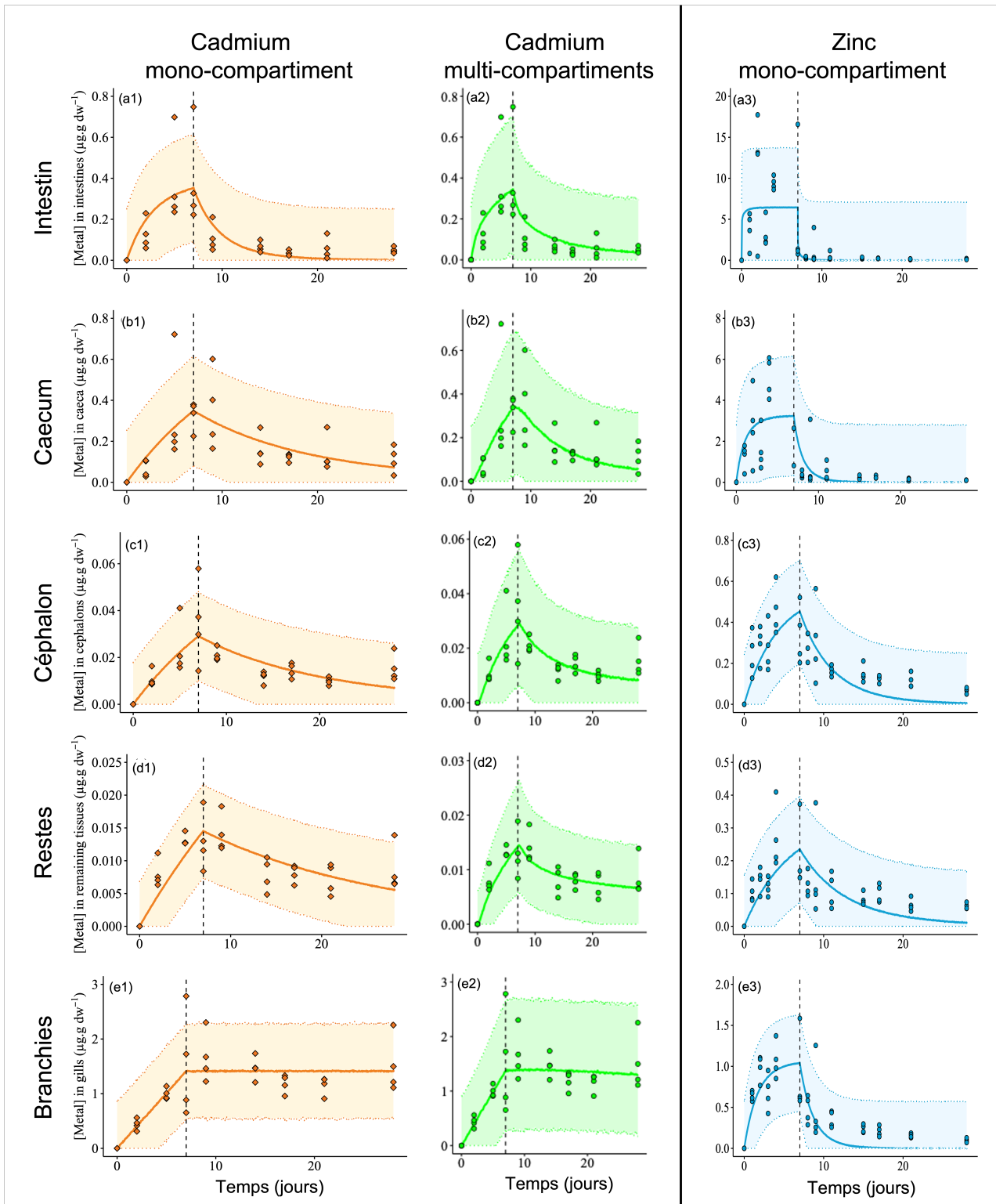


FIGURE 2.10 – Ajustements des modèles mono (Eq. (2.11)) et multi-compartiments (Eq. (2.13)) aux données observées dans chacun des organes exposés au cadmium dans l'eau à 50 ng.L^{-1} (colonne 1 et 2 en orange et vert) et ajustements du modèle mono-compartment (2.11) aux données observées dans chacun des organes exposés au zinc à 400 ng.L^{-1} (colonne 3 en bleu) : (a) intestin ; (b) caecum ; (c) céphalon, (d) restes et (e) branchies. Les points correspondent aux données observées, la courbe en trait plein et l'intervalle coloré autour à la prédiction médiane et son intervalle de crédibilité à 95%, et la barre verticale en pointillé correspond à la transition entre la phase d'accumulation et la phase de dépurat. Attention, les échelles sont différentes entre métaux et entre organes.

La cinétique de bioaccumulation du zinc apparait différente de celle des deux autres métaux (Figure 2.10, colonne 3), avec une cinétique d'accumulation et de dépuration extrêmement rapide. Le zinc étant un élément essentiel qui intervient dans de nombreuses fonctions physiologiques et métaboliques, il est bien connu qu'il est fortement régulé par l'organisme. On voit d'ailleurs qu'en phase de dépuration, l'élimination est très rapide mais partielle, avec pour chaque organe une concentration en zinc radiomarqué intégrée dans les tissus.

A toutes ces données observées ont d'abord été ajustés des modèles mono-compartiment pour chaque organe et chaque métal (Eq. (2.11)). Pour tous les organes et les métaux, l'inférence a convergé rapidement et des distributions *a posteriori* resserrées ont été obtenues pour chaque paramètre, suggérant qu'il y a assez d'informations dans les données pour estimer de manière précise les paramètres. Les taux d'accumulation ($k_{u,i}$), traduisant la capacité à accumuler, sont pour tous les organes plus forts pour le zinc, puis le mercure et le cadmium. Les taux d'élimination ($k_{e,i}$), traduisant la capacité à éliminer, sont du même ordre de grandeur pour le mercure et le cadmium, et beaucoup plus grands pour le zinc. Les seules exceptions concernent le céphalon qui ne dépure pas le mercure et les branchies qui ne dépurent pas le cadmium comme vu précédemment. Les valeurs estimées des paramètres, ainsi que leurs intervalles de crédibilité à 95% sont détaillées dans [Gestin *et al.*, 2021, Gestin *et al.*, 2022] (A24, A28). Afin de comprendre et décrire le devenir et la gestion de ces métaux dans les différents organes du gammare, nous avons ensuite ajusté, pour chaque métal, le modèle multi-compartiments complet (Équations (2.13)) à toutes les données observées simultanément. La procédure de sélection de modèle a ensuite été appliquée et le "meilleur" modèle retenu dans chaque cas. Il s'avère que le modèle retenu est le même pour le cadmium et le mercure (sans distinction des branchies) (Figure 2.11 gauche) [Gestin *et al.*, 2021] (A24). Ainsi, pour une exposition par voie dissoute, le mercure et le cadmium rentrent dans l'organisme uniquement par l'intestin à travers l'ingestion d'eau, ils sont ensuite redistribués aux autres organes et éliminés uniquement par l'intestin. Le modèle obtenu avec les branchies suite à une exposition au cadmium (Figure 2.11 droite) ([Gestin *et al.*, 2022] (A28)) montre globalement un même schéma de gestion mais souligne le rôle primordial des branchies comme voie d'entrée et de stockage. La seule voie d'élimination du cadmium vers le milieu extérieur reste l'intestin.

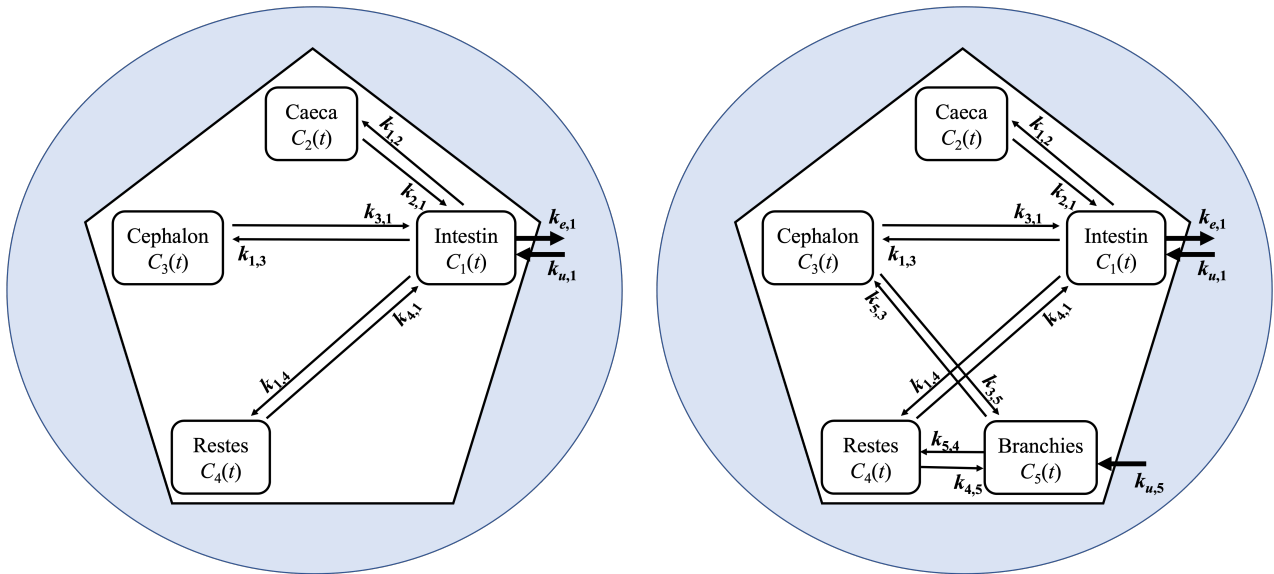


FIGURE 2.11 – Schémas du modèle multi-compartiments retenu pour une contamination par voie dissoute à : (gauche) $0.27 \pm 0.13 \mu\text{g.L}^{-1}$ de mercure et $11.1 \pm 1.2 \mu\text{g.L}^{-1}$ de cadmium (les branchies n'avaient pas été dissociées des tissus restants); et (droite) 50 ng.L^{-1} de cadmium avec les branchies comme un compartiment à part entière.

La plus-value de l'approche multi-compartiments est particulièrement illustrée par les ajustements sur les données de l'intestin pour le cadmium (Figures 2.9 (a3) et (a4) et Figures 2.10 (a1) et (a2)). En effet, le modèle mono-compartiment sous-estime la concentration en cadmium dans l'intestin en fin de phase de dépuración, le modèle prédisant une élimination totale dès J15, alors qu'on voit un plateau autour de $10\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ entre J15 et J21 (Figures 2.9 (a3) et 2.10 (a1)). Cette sous-estimation disparaît avec le modèle multi-compartiments (Figures 2.9 (a4) et 2.10 (a2)), tout en gardant des ajustements aussi bons pour les autres organes. L'intestin élimine rapidement le cadmium mais un seuil minimal persiste, dû aux flux provenant des autres organes (pris en compte uniquement avec le modèle multi-compartiments) [Gestin *et al.*, 2021, Gestin *et al.*, 2022] (A24, A28).

Pour le cas particulier du mercure, même si le modèle multi-compartiments s'ajuste bien aux données observées (Figure 2.9, colonne 2), de meilleurs ajustements sont obtenus avec le modèle mono-compartiment où tous les organes sont indépendants les uns des autres (Figure 2.9, colonne 1) [Gestin *et al.*, 2021] (A24). Ces résultats montrent que le gammare gère le mercure différemment du cadmium, avec un stockage du mercure dans le céphalon comme c'est déjà bien connu dans la littérature pour d'autres espèces [Dutton et Fisher, 2011, Jereb *et al.*, 2003].

2.3.3 Effet de la concentration et de la voie d'exposition sur l'organotropisme et la gestion du cadmium chez le gammare

Parmi les facteurs pouvant influencer la bioaccumulation, la concentration d'exposition en est un puisqu'elle peut conduire à des phénomènes de saturation [Scheibener *et al.*, 2021, Frías-Espericueta *et al.*, 2022]. Cette dépendance à la concentration de la bioaccumulation est une question récurrente dans la littérature [McGeer *et al.*, 2003, Sarabia *et al.*, 2006, Shuhaimi-Othman et Pascoe, 2007, Yen Le *et al.*, 2021]. Si la plupart des études ont été effectuées sur organismes entiers, l'hypothèse d'une dépendance à la concentration au niveau de l'organe peut aussi être faite [Amyot *et al.*, 1996]. En effet, un phénomène de saturation spécifique peut s'effectuer au niveau de certains organes, notamment ceux impliqués dans les mécanismes d'entrée des métaux, comme cela a été montré avec les branchies chez la truite *Oncorhynchus mykiss* [Birceanu *et al.*, 2008]. Ainsi, même si cela n'a pratiquement pas été étudié, il est tout à fait plausible que les organes de transit ou de stockage, comme l'intestin ou les branchies, puissent avoir une capacité de bioaccumulation, ou montrer un devenir différent pour les métaux selon la concentration à laquelle l'organisme est exposé [Vijver *et al.*, 2004, Wang et Rainbow, 2008].

Nous avons donc étudié l'effet de la concentration d'exposition sur l'organotropisme et la gestion du cadmium chez le gammare lors de la thèse d'Ophélie Gestin [Gestin *et al.*, 2023] (A34). Pour cela, nous avons étudié la bioaccumulation du cadmium dans les cinq organes du gammare pour des concentrations environnementales en cadmium dissous : $5\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$, $50\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ (*i.e.*, présentée dans la partie précédente) et $500\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$. Les résultats obtenus sont présentés sur la Figure 2.12. On peut voir que les niveaux de concentrations atteints dans chacun des organes sont d'autant plus élevés que la concentration d'exposition augmente (d'un facteur 10 environ à chaque fois) et que les cinétiques de chaque organe sont qualitativement similaires pour les 3 concentrations d'exposition, ce qui suggère que, pour ces concentrations d'expositions (espacée d'un facteur 10 également), il n'y ait pas de dépendance à la concentration de l'organotropisme. L'ajustement de différents modèles TK mono-compartiments emboîtés ont permis de montrer que pour l'intestin, identifié précédemment comme l'organe qui gouverne

l'entrée et exclusivement la sortie du cadmium, les taux d'accumulation ($k_{u,1}$) et d'élimination ($k_{e,1}$) sont indépendants de la concentration d'exposition [Gestin *et al.*, 2023] (A34). Pour les branchies, les résultats confirment qu'aucune dépuración n'est observée et ce quelle que soit la concentration d'exposition ($k_{e,5} = 0$). L'effet de la concentration d'exposition sur le schéma de gestion du cadmium, défini précédemment pour la concentration de 50 ng.L^{-1} , a été testé en appliquant la procédure d'ajustement du modèle multi-compartiments pour chaque concentration d'exposition. Il s'avère que le "meilleur" modèle retenu pour chaque concentration est le même (Figure 2.11 droite), dont les ajustements sont présentés sur la Figure 2.12 pour les 5 organes et les 3 concentrations d'expositions. Par conséquent, il semblerait que le gammare gère le cadmium de façon similaire quelle que soit la concentration dans l'eau à laquelle il est exposé, pour ces niveaux d'exposition testés [Gestin *et al.*, 2023] (A34).

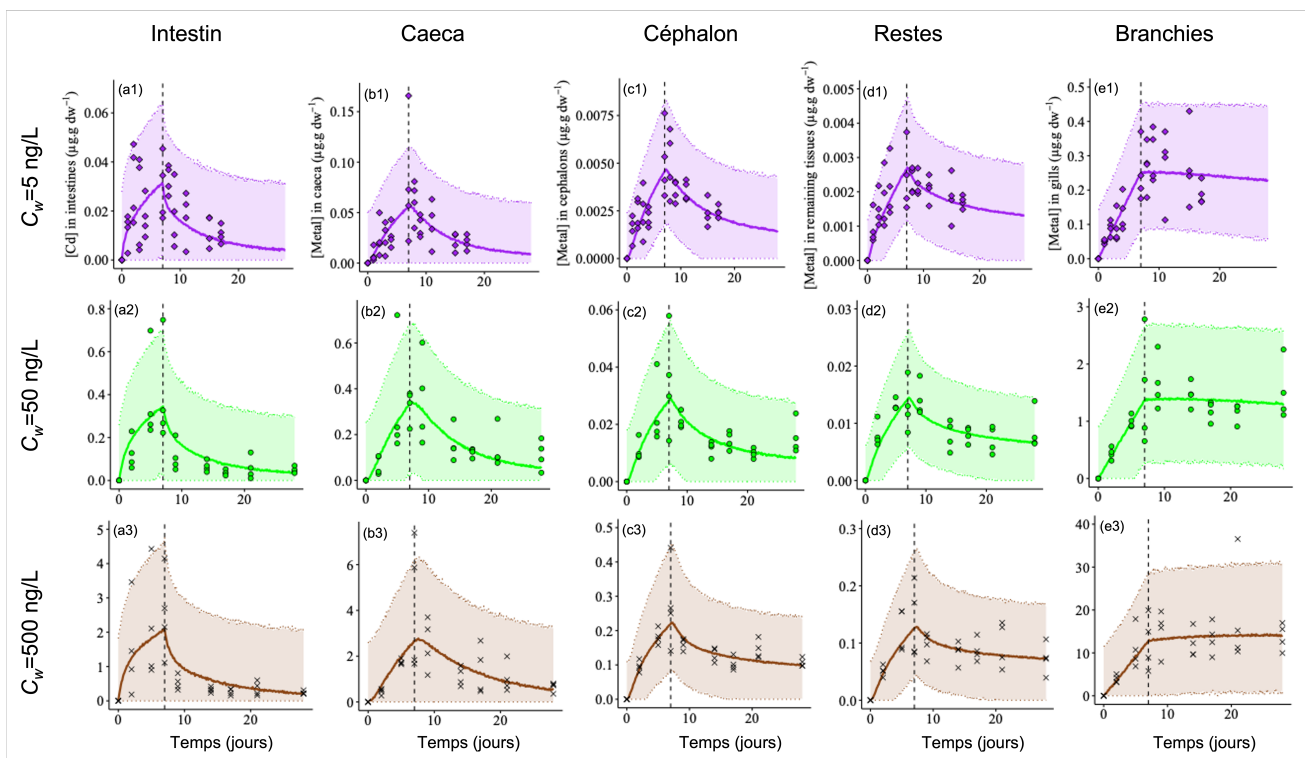


FIGURE 2.12 – Ajustements du modèle multi-compartiments (Eq. (2.13)) sur les données observées dans chacun des organes exposés au Cd dans l'eau à 5 ng.L^{-1} (ligne 1 en violet), 50 ng.L^{-1} (ligne 2 en vert) et 500 ng.L^{-1} (ligne 3 en marron) : (a) intestin ; (b) caecum ; (c) céphalon, (d) restes et (e) branchies. Les points correspondent aux données observées, la courbe en trait plein et l'intervalle coloré autour à la prédiction médiane et son intervalle de crédibilité à 95%, et la barre verticale en pointillé correspond à la transition entre la phase d'accumulation et la phase de dépuración. Attention, les échelles sont différentes entre concentrations et entre organes.

La voie d'exposition des organismes est également un facteur pouvant influencer les capacités de bioaccumulation des métaux. Peu d'études se sont focalisées sur l'importance du régime alimentaire sur la bioaccumulation des métaux [Pellet *et al.*, 2014, Lee *et al.*, 2015], et ont toutes été réalisées sur organisme entier. Le dernier travail réalisé lors de la thèse d'Ophélie Gestin a été d'étudier l'effet de la voie d'exposition sur l'organotropisme et la gestion du cadmium par *G. fossarum* en exposant des gammares à des feuilles d'aulnes contaminées à $585 \mu\text{g.g}^{-1}$. L'efficacité d'assimilation (AE , Eq. (2.14)) a pu être estimée grâce à des données récoltées lors d'une expérimentation préliminaire et le taux d'ingestion au cours du temps ($IR(t)$, Eq. (2.14)) par la mesure du taux d'alimentation au cours de la phase d'accumulation (Figure 2.13). On

peut voir que le taux d'ingestion diminue significativement au cours du temps, les gammars mangeant de moins en moins au fur et à mesure de l'exposition.

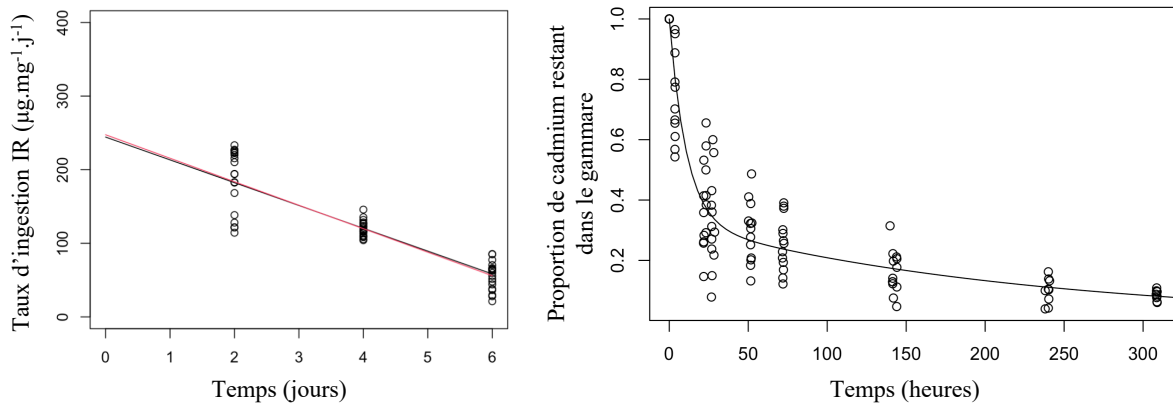


FIGURE 2.13 – Gauche : Taux d'alimentation (IR) mesuré au cours du temps durant la phase d'exposition ; Droite : Proportion de cadmium (p) restant dans le gammare au cours du temps, relativement à ce qu'il avait ingéré après un "pulse-chase feeding" ($t=0$). L'efficacité d'assimilation AE est estimée en ajustant à ces données le modèle suivant $p(t) = (1 - AE) \times \exp(-k_{es} \times t) + AE \times \exp(-k_{el} \times t)$, où k_{es} et k_{el} sont respectivement les taux d'élimination rapide et lent (reflétant respectivement l'élimination rapide de la fraction non assimilée et l'élimination lente de la fraction assimilée)

Toutes ces données ont été prises en compte simultanément lors de l'ajustement du modèle multi-compartiments (Eq. (2.14)). Les ajustements obtenus sont présentés sur la Figure 2.14 (Gauche), et le modèle multi-compartiments retenu pour cette exposition par voie trophique est schématisé sur la Figure 2.14 (Droite).

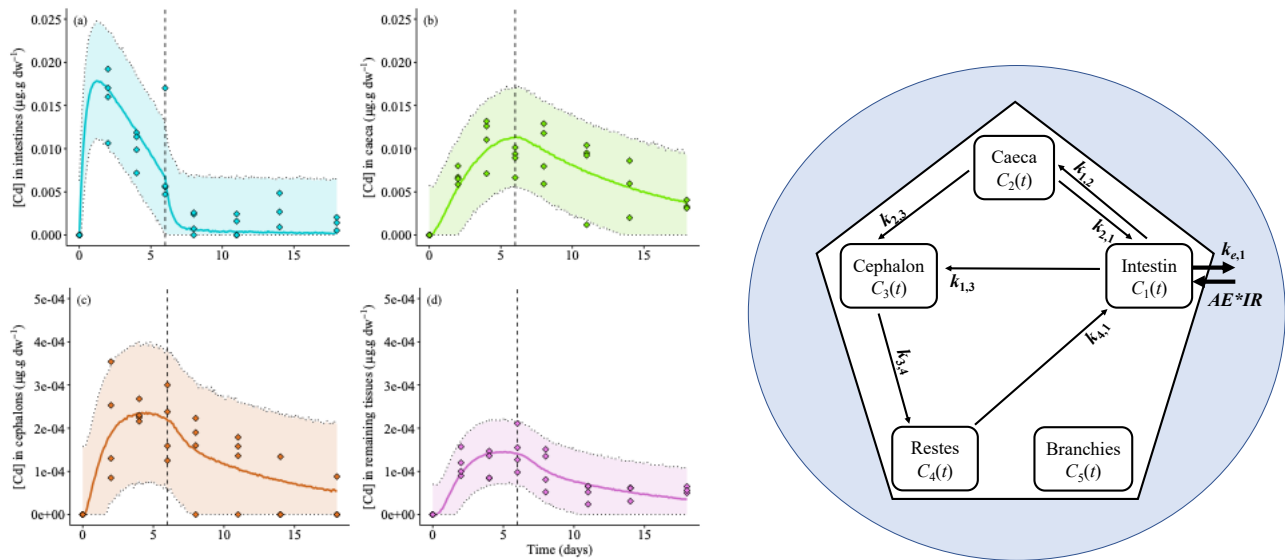


FIGURE 2.14 – Gauche : Ajustements du modèle multi-compartiments retenu pour une contamination par voie trophique (Eq. (2.14)) aux données observées pour (a) l'intestin, (b) le caecum, (c) le céphalon et (d) les restes. Les branchies ne sont pas représentées car la concentration en cadmium était en-dessous de la limite de détection. Droite : Schéma du modèle multi-compartiments retenu.

Le premier résultat marquant de cette exposition par voie trophique est que le cadmium n'est jamais "arrivé" jusqu'aux branchies, aucun échantillon n'ayant été quantifié sur toute l'expérimentation (cadmium non détecté), ce qui confirme qu'elles ne sont pas une voie d'élimination. Par ailleurs, les concentrations observées dans le céphalon et les restes sont extrêmement faibles mais les phases d'accumulation et de dépuración sont néanmoins bien dissociées. Enfin, pour l'intestin, on voit une bioaccumulation très rapide les premiers jours puis une diminution de la concentration bioaccumulée pendant la phase d'accumulation où les gammare sont encore exposés à des feuilles contaminées. Ce résultat s'explique par la chute du taux d'ingestion, qui diminue de plus de 50% entre les jours 2 et 6 (Figure 2.13, Gauche). L'organe "régulateur" apparaît nettement ici être le caecum, qui continue à accumuler le cadmium tout au long de la phase d'accumulation et l'élimine progressivement et significativement pendant la phase de dépuración. Ces travaux montrent pour la première fois chez un invertébré que la gestion du cadmium se fait différemment selon si l'exposition se fait par voie trophique ou dissoute, le schéma retenu étant complètement différent (Figure 2.14 (droite) pour le trophique comparé à Figure 2.11 (droite) pour le dissous).

2.3.4 Conclusions

Ces travaux ont permis de montrer la faisabilité d'étudier la bioaccumulation au niveau des organes chez une espèce d'invertébré aquatique de petite taille comme le gammare, tout en travaillant à des concentrations environnementales grâce à l'utilisation de radio-traceurs. Les résultats obtenus ont mis en évidence un organotropisme et une gestion des métaux qui diffèrent selon le métal et la voie d'exposition, alors que la concentration d'exposition ne semble pas avoir d'influence, tout du moins pour une exposition au cadmium par voie dissoute et aux concentrations testées. D'un point de vue méthodologique, le développement d'un modèle multi-compartiments pour le gammare, ainsi que la procédure d'ajustement et de sélection de modèle associée, ont permis de décrire le devenir des métaux chez le gammare, en identifiant des organes aux rôles clés : l'intestin comme organe de transit (accumulation et élimination) même par voie dissoute et quel que soit le métal ; les branchies comme organe de stockage du cadmium et le céphalon pour le mercure suite à une exposition par voie dissoute ; et enfin le caecum, en relation étroite avec l'intestin, comme organe de gestion/régulation.

L'approche développée ici pour la formalisation et l'inférence des modèles TK multi-compartiments a montré récemment son intérêt et sa puissance à être appliquée dans un autre cadre : l'organotropisme du mercure organique et inorganique chez la seiche *Sepia officinalis*. J'ai été sollicitée par T. Lacoue-Labarthe (LIENSS La Rochelle) pour développer un modèle TK multi-compartiments chez la seiche exposée par voie trophique à du mercure radio-marqué organique et inorganique. Différents radio-isotopes du mercure étaient quantifiés dans le manteau, l'intestin, la glande digestive, les branchies, le céphalon et les restes, et la taille des organismes était suivie durant l'expérimentation. L'ajustement du modèle TK multi-compartiments a permis de mettre en évidence que l'intestin et la glande digestive sont des organes clés pour la diffusion du méthylmercure aux organes de stockage (manteau, céphalon et restes) et pour l'élimination du mercure inorganique (intestin) et sa séquestration (glande digestive). Les branchies sont apparues plus impliquées dans l'élimination du mercure organique et inorganique que dans leur stockage. La déméthylation du mercure organique semble se faire préférentiellement dans la glande digestive (suivie du céphalon), alors que la méthylation du mercure inorganique n'apparaît comme un processus significatif dans aucun organe [Gentes *et al.*, 2023] ([A37](#)).





2.4 Conclusions générales - Mise à disposition des approches méthodologiques


A travers les thèses d'Aude Ratier et d'Ophélie Gestin, de grandes avancées méthodologiques ont été réalisées pour décrire la bioaccumulation des contaminants au niveau individuel et sub-individuel et acquérir des connaissances fondamentales sur les capacités de bioaccumulation et de gestion des contaminants chez une espèce sentinelle des milieux aquatiques d'eau douce. Ces travaux montrent encore une fois toute la puissance du cadre bayésien pour estimer de manière précise et fiable tous les paramètres de modèles plus ou moins complexes en considérant simultanément toutes les données disponibles, même de nature différente. Par ailleurs, à ma connaissance, les travaux réalisés sur l'organotropisme chez le gammare sont les premiers réalisés sur un invertébré, qui plus est à des concentrations environnementales grâce à l'utilisation des radio-éléments.

En parallèle de mes activités de recherche, je participe également activement à la mise à disposition des approches méthodologiques développées, notamment à travers le **développement de packages pour le logiciel \mathbb{R}** , ou encore *via la plateforme web MOSAIC* (MOde ling and StAtistical tools for ecotoxICology) (<https://mosaic.univ-lyon1.fr>). Cette plateforme, dédiée à la mise à disposition d'outils d'analyse de données écotoxicologiques, est un projet fédérateur de notre équipe MEPS au sein du LBBE auquel je participe depuis sa création en 2017.

Toutes les approches méthodologiques développées dans le cadre des modèles TK à un compartiment ont été généralisées et mises à disposition de la communauté scientifique à travers un module de la plateforme MOSAIC : $\text{MOSAIC}_{\text{bioacc}}$ (<https://lbbe-shiny.univ-lyon1.fr/mosaic-bioacc/>). Ce module a été développé par Aude Ratier (lors de son post-doctorat) et Gauthier Multari (étudiant en stage de L3), que j'ai tous deux co-encadrés avec Sandrine Charles, dans le cadre d'un projet financé par l'ANSES (2019-2021). Le **module $\text{MOSAIC}_{\text{bioacc}}$** est un outil "clé en main" permettant à tous d'ajuster des modèles TK à un compartiment sur ses propres données observées sans avoir à maîtriser tous les aspects théoriques, informatiques et techniques sous-jacents. Ce module adapte automatiquement le modèle aux données fournies en entrée par l'utilisateur. Quatre sources de contamination sont possibles (eau, sédiment, nourriture et eau interstitielle), des données de croissance peuvent être ajoutées pour considérer la dilution par la croissance et un nombre illimité de métabolites de phase I peut être considéré pour étudier la biotransformation. Ce module offre également un outil de prédiction de la cinétique de bioaccumulation, qui peut être utilisé lors de la planification de nouvelles expériences pour choisir les concentrations d'exposition et/ou les temps auxquels effectuer les mesures. Un guide complet est disponible ici : https://lbbe-shiny.univ-lyon1.fr/mosaic-bioacc/data/user_guide.pdf et des jeux de données exemple sont à disposition directement sur la plateforme. Par ailleurs, une base de données TK est directement disponible depuis $\text{MOSAIC}_{\text{bioacc}}$: https://lbbe-shiny.univ-lyon1.fr/mosaic-bioacc/data/database/TK_database.html.

Cette mise à disposition d'un modèle TK à un compartiment, générique et adaptable, ainsi que l'inférence de ses paramètres, a nécessité un grand investissement méthodologique en amont pour résoudre analytiquement les équations différentielles génériques telles que présentées dans les Equations (2.5) et (2.6). Ceci permet d'ajuster, dans chaque cas, la solution exacte correspondante et ainsi de faciliter le processus d'inférence et de se garantir de la précision de l'ajustement. La résolution analytique du modèle TK à un compartiment générique (intégrant différentes sources de contamination et différents processus d'élimination) est détaillée dans [Charles *et al.*, 2021] (A26).

Toutes les fonctions utilisées derrière $\text{MOSAIC}_{\text{bioacc}}$ pour ajuster un modèle TK à un compartiment par inférence bayésienne et représenter les données ont été codées avec le logiciel  et ont été implémentées dans un package  disponible indépendamment de la plateforme : le package "**rbioacc : Inference and prediction of ToxicKinetic (TK) model**". Cela permet de fournir à l'utilisateur de $\text{MOSAIC}_{\text{bioacc}}$ le code  qui reproduit ses résultats de façon simplifiée et/ou à un utilisateur familier du langage  d'effectuer lui même l'inférence sur ses propres données et de personnaliser ses représentations graphiques. La vignette du package est disponible sur ce lien : <https://cran.r-project.org/web/packages/rbioacc/index.html> [Ratier *et al.*, 2022a] (A30).

Les approches méthodologiques développées au niveau sub-individuel ont été mises à disposition de la communauté scientifique à travers : (i) le développement d'une application shiny, lors du stage de L3 d'Isis Lorenzo-Colina (2019-2020) que j'ai encadré, qui permet de simuler le modèle multi-compartiments et de représenter les prédictions de cinétiques de bioaccumulation obtenues; (ii) la résolution analytique du modèle multi-compartiments complet, où tous les organes sont reliés entre eux et à l'eau, qui peut s'appliquer à n'importe quelle espèce quel que soit le nombre de compartiments considérés et les liens entre eux [Charles *et al.*, 2022] (A31); et enfin (iii) le développement d'un package  qui permet d'ajuster un modèle TK multi-compartiments par inférence bayésienne, pour n'importe quel nombre de compartiments : le package "**rPBK : Inference and Prediction of Generic Physiologically-Based Kinetic Models**". Il nécessite de définir en amont les liens entre compartiments, en fonction desquels il adapte automatiquement le modèle et l'ajuste aux données observées fournies en entrée. La vignette du package est disponible sur ce lien : <https://cran.r-project.org/web/packages/rPBK/index.html>. D'ici la fin de l'année 2023, nous devrions être en mesure de mettre en ligne une interface web de type R-Shiny de ce package, accessible depuis la plateforme MOSAIC, et permettant d'utiliser ces modèles de façon simple, rapide et conviviale.

CHAPITRE 3

LA MODÉLISATION POUR DÉCRIRE ET EXTRAPOLER LES EFFETS DES CONTAMINANTS À DIFFÉRENTS NIVEAUX D'ORGANISATION BIOLOGIQUE

3.1 Contexte

Initialement, l'écotoxicologie visait à étudier les effets toxiques des substances chimiques sur les organismes. Ainsi, de nombreux tests de laboratoire ont été standardisés pour évaluer les effets de divers composés au niveau sub-individuel (biomarqueurs) et individuel (traits de vie) chez des espèces modèles comme la daphnie, le chironome ou encore le poisson zèbre. Aujourd'hui, l'évaluation du risque lié à la présence de contaminants dans l'environnement doit passer par une meilleure compréhension et formalisation des effets des contaminants sur les individus, et la caractérisation des conséquences fonctionnelles sur la dynamique des populations, des communautés et des écosystèmes. En effet, d'un point de vue environnemental pour la gestion des milieux aquatiques, la prédiction des effets d'une contamination est plus pertinente à ces niveaux supérieurs d'organisation biologique qu'au niveau individuel où néanmoins les effets sont le plus souvent mesurés. Ainsi, mes travaux s'intègrent dans le cadre conceptuel de l'approche AOP ("Adverse Outcome Pathway") décrite par [Kramer *et al.*, 2011] (Figure 3.1) : le niveau individuel représente un niveau d'organisation biologique clé à l'interface entre les niveaux permettant une étude mécaniste de l'action d'un contaminant (niveaux sub-individuel) et ceux permettant une évaluation des impacts écologiques sur l'environnement (niveaux populationnel, communautaire et écosystémique).

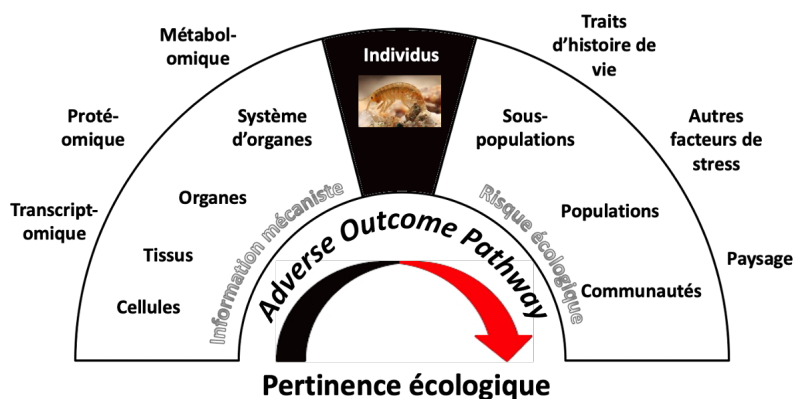


FIGURE 3.1 – Rôle central de l'individu dans l'approche AOP ("Adverse Outcome Pathway"), et intérêt du changement de niveau d'organisation biologique dans l'évaluation du risque environnemental (selon [Kramer *et al.*, 2011]).

Une vision hiérarchique s'impose donc [Newman, 2008] : un processus observé au niveau individuel peut être expliqué par les mécanismes existants au niveau sub-individuel et a des conséquences sur les niveaux supérieurs qu'il est souvent difficile de mesurer. Une partie de mes travaux de recherche, notamment au début de ma carrière, s'est focalisée sur le développement de modèles mathématiques pour non seulement décrire les effets de contaminants sur les traits d'histoire de vie individuels d'organismes aquatiques, mais aussi les extrapoler aux niveaux de la population et de la communauté.

3.2 Au niveau de l'individu

Au niveau individuel, l'effet des contaminants sur les organismes se mesure classiquement sur les traits d'histoire de vie tels que la survie, la croissance et/ou la reproduction mesurés lors d'expérimentations réalisées au laboratoire. Ces bioessais sont réalisés en conditions contrôlées et des protocoles normalisés (ISO, OCDE) existent pour certaines espèces. Ainsi, les individus sont exposés à différentes concentrations de contaminant et les effets sont mesurés pour chacune d'elles à différents pas de temps (Figure 3.2).

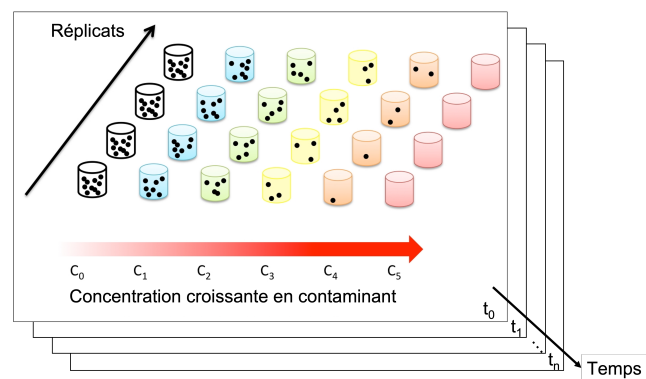


FIGURE 3.2 – Schéma d'un bioessai de laboratoire

Mes premiers travaux se sont focalisés sur la description et la formalisation du lien entre la concentration d'exposition et les effets mesurés au niveau individuel (Figure 3.3), pour différentes catégories de contaminants (insecticide, pesticides, perturbateurs endocriniens, métaux) et différentes espèces d'invertébrés (daphnies, lymnée, gammarus ou encore polychètes) [Lopes *et al.*, 2009, Ducrot *et al.*, 2010, Jubeaux *et al.*, 2012, Fox *et al.*, 2012, Buffet *et al.*, 2014, Delignette-Muller *et al.*, 2014, Buffet *et al.*, 2015] ([A4](#), [A6](#), [A10](#), [A11](#), [A13](#), [A14](#), [A15](#)).

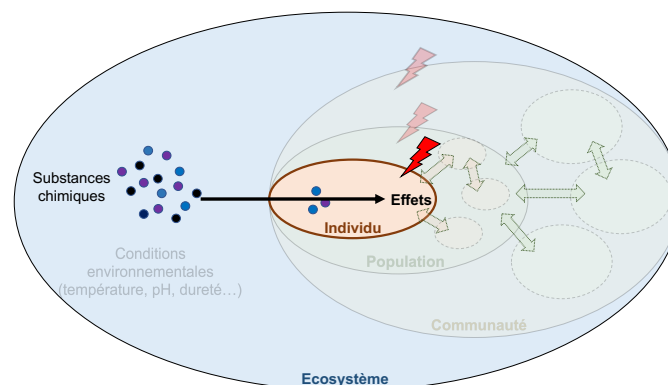


FIGURE 3.3 – Schéma simplifié du lien Exposition - Effets au niveau individuel

Dans la plupart des études menées jusque dans les années 2010, les effets d'une substance sur un trait d'histoire de vie étaient quantifiés seulement sur les données observées à la fin du bioessai à travers l'estimation de NOEC/LOEC ("No Observed Effect Concentration" / "Low Observed Effect Concentration"). Basés sur des tests statistiques, ces indicateurs de toxicité ont été décriés dans la littérature, et notamment dans un de nos articles [Fox *et al.*, 2012] (A11), car (i) ils dépendent étroitement du design expérimental utilisé (ces indicateurs étant forcément une des concentrations testées); (ii) ils sont basés sur une fausse interprétation de la p-value et sont fortement dépendants de la taille de l'échantillon; (iii) ils ne peuvent pas toujours être déterminés (si par exemple un effet est significatif dès la plus faible concentration testée); et (iv) aucune incertitude n'est associée autour de ces indicateurs.

Aujourd'hui, l'alternative recommandée pour étudier les effets en fin d'essai consiste à ajuster un modèle dose-réponse aux données observées pour estimer des EC_x/LC_x ("Effective / Lethal Concentration inducing $x\%$ of effect"). Ces indicateurs d'effets sont aujourd'hui traditionnellement utilisés, avec des EC_{50} et LC_{50} disponibles pour un très grand nombre de contaminants, d'espèces et de traits¹. Ces indicateurs corrigent tous les biais identifiés avec les NOEC/LOEC, mais ils présentent aussi des inconvénients : il faut (i) choisir le modèle dose-réponse à ajuster (log-logistique, Weibull...); (ii) être techniquement capable d'ajuster ce modèle aux données; et (iii) choisir un niveau d'effet critique (le $x\%$ d'effet). Si pour des traits comme la survie et la croissance, la détermination de ces critères est relativement facile et réaliste, elle l'est beaucoup moins pour la reproduction. En effet, traditionnellement, l'effet sur la reproduction était quantifié par le nombre cumulé de néonates durant l'expérimentation, divisé par le nombre de femelles vivantes en fin d'essai quand la reproduction ne pouvait pas être suivie individuellement. Or, une femelle décédée la veille de la fin de l'expérimentation aura participé plus longtemps à la reproduction cumulée qu'une femelle décédée dès le deuxième jour par exemple. Un résultat de mes travaux dans ce domaine a été de proposer un modèle dose-réponse innovant permettant d'estimer des EC_{50} pour la reproduction en prenant en compte la survie des femelles tout au long de l'expérimentation [Delignette-Muller *et al.*, 2014] (A14).

La caractérisation des effets des contaminants à travers ces indicateurs, que ce soit NOEC/-LOEC ou EC_x/LC_x , reste une vision très statique (pour un temps d'exposition donné) et très spécifique, l'effet sur chaque trait étant caractérisé indépendamment les uns des autres. Certaines approches, plus complexes, sont développées depuis une dizaine d'années pour prendre en compte la cinétique des effets observés tout au long de l'expérimentation : c'est ce qu'on appelle les modèles TKTD (toxico-cinétiques, toxico-dynamiques). Aujourd'hui, les modèles GUTS [Jager *et al.*, 2011, Ashauer *et al.*, 2016, Baudrot *et al.*, 2018, Baudrot et Charles, 2019], dédiés aux effets sur la survie au cours du temps, sont les plus aboutis. D'autres types de modèles existent pour décrire et formaliser les effets sur le fonctionnement physiologique global de l'organisme : c'est le cas des modèles DEBtox (Dynamic Energy Budget in toxicology) [Kooijman, 1993, Jager, 2020], dont la conceptualisation remonte aux années 1990 ([Kooijman, 1993, Kooijman et Bedaux, 1996]). Ces modèles, très développés [Péry *et al.*, 2003, Jager *et al.*, 2004, Bodiguel *et al.*, 2009, Sousa *et al.*, 2010], décrivent comment un contaminant peut modifier, selon son mode d'action, l'allocation d'énergie aux différentes fonctions physiologiques de l'organisme (croissance, reproduction et maintenance). Dans ces approches, les effets des contaminants sur les traits d'histoire de vie sont formalisés par des modèles à seuil, avec une seule et même concentration seuil d'effet pour tous les traits considérés, appelée la NEC ("No Effect Concentration"). En dessous de la NEC, le fonctionnement de l'organisme est normal, alors qu'il se "dérègle" une fois cette concentration dépassée, plus ou moins rapidement selon les traits. J'ai utilisé, durant mon DEA, le formalisme des modèles DEBtox pour décrire les

1. <https://www.norman-network.com/nds/ecotox/>

effets du méthiocarbe (pesticide) sur la survie des 5 stades larvaires du chironome (œufs, larves de stades 1 à 4) et des pupes ainsi que sur la fécondité des adultes. Nous avons ainsi observés une diminution de la sensibilité au cours du cycle de vie, la NEC estimée augmentant avec le stade de développement [Lopes *et al.*, 2005] (A1).

Un des plus gros travail que j'ai mené dans ce contexte a été de développer un modèle DEB pour le gammare lors du stage de M2 de Florence Mounier (2013-2014), en collaboration avec A. Chaumot et O. Geffard (INRAE Lyon). Chez *G. fossarum*, la reproduction est discontinue et synchronisée avec la mue. Nous avons donc proposé un modèle mécaniste, spécifique au gammare, pour décrire la gestion d'allocation d'énergie aux différentes fonctions physiologiques durant un cycle de mue, et ce pour trois conditions de nourriture disponible (*ad libitum*, une restriction de 55% et de 80%). Le cycle de mue de la femelle se fait en deux phases : durant la première, la vitellogenèse (maturation des ovocytes) se met en place. Le mâle va alors venir se fixer sur la femelle (amplexus) et la phase II commence, pendant laquelle la femelle va cesser de se nourrir mais devra préparer sa nouvelle cuticule. Arrivent alors la mue et la ponte simultanément, mettant fin à l'amplexus. Un nouveau cycle commence alors. Le modèle DEB proposé pour formaliser l'allocation d'énergie aux différents fonctions pendant un cycle est représenté sur la Figure 3.4 (haut), et les équations correspondantes sur la Figure 3.4 (bas).

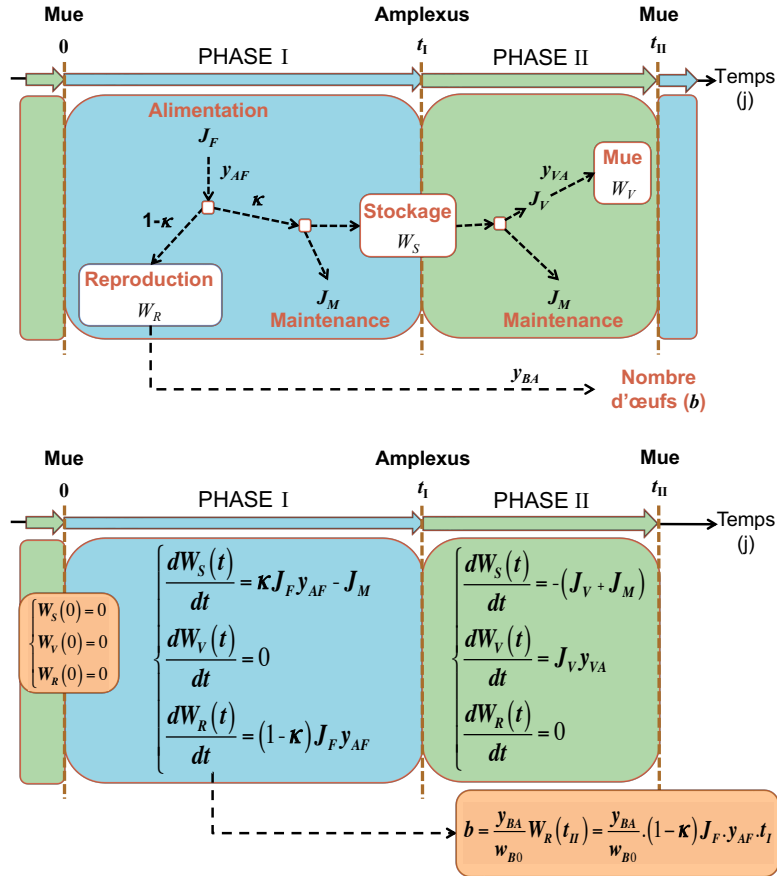


FIGURE 3.4 – Représentation schématique (haut) et équations correspondantes (bas) du modèle DEB proposé pour le gammare, avec W_S , W_R et W_V la biomasse assimilée dans le buffer de stockage, de reproduction et de mue respectivement ; J_F , J_M et J_V les flux de biomasse ingérée (taux d'alimentation), ceux dédiés à la maintenance et aux structure de mue respectivement ; κ la fraction du flux d'assimilation dédiée au soma ; y_{AF} , y_{BA} et y_{VA} le coefficient de conversion de biomasse nutritive en biomasse assimilée, de biomasse assimilée en biomasse d'œufs et de biomasse assimilée en biomasse structurelle de mue respectivement ; b le nombre d'œufs observés ; W_{B0} la biomasse assimilée contenue dans un œuf nouvellement pondu, t_I la durée de la phase I et t_{II} la durée totale du cycle

Pour chaque condition de nourriture (*ad libitum*, réduction de 55% et 80%), le taux d'alimentation de chaque femelle (J_F) a été mesuré et le nombre d'œufs pondus quantifié (b). Ce modèle a été ajusté à ces données par inférence bayésienne (Figure 3.5(a)). Tous les paramètres ont été précisément estimés, et notamment le paramètre κ , qui représente la fraction de l'énergie non allouée à la reproduction (Figure 3.5(c)). En condition *ad libitum*, on peut voir que la femelle allouerait moins de 12% de son énergie à la reproduction, alors qu'elle en allouerait autour de 20% pour une restriction alimentaire de 55% et autour de 50% pour une restriction alimentaire de 80%. En condition de privation alimentaire (stress), les femelles augmentent donc significativement leur pourcentage d'allocation d'énergie à la reproduction, maintenant en fait toujours la même quantité d'énergie allouée à la reproduction quelle que soit la nourriture disponible (Figure 3.5(b)).

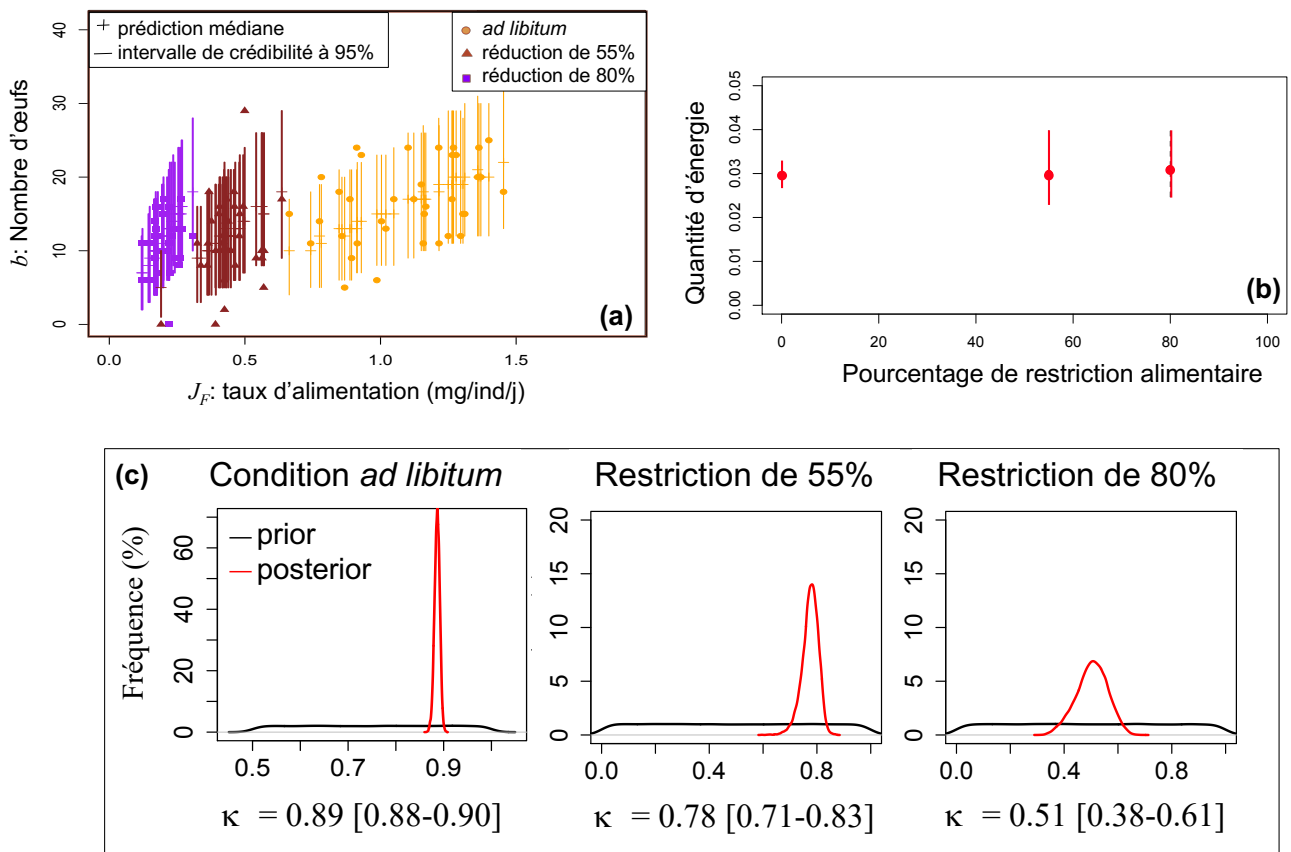


FIGURE 3.5 – (a) Ajustements du modèle DEB aux données observées ; (b) Quantité d'énergie allouée à la reproduction selon le pourcentage de restriction alimentaire ; (c) Distribution *a posteriori* de l'estimation du paramètre κ dans chaque condition de nourriture.

3.3 De l'individu à la population

Mesurer directement les effets d'un contaminant sur les caractéristiques démographiques d'une population est difficile car cela nécessite de gros dispositifs expérimentaux (tels que les microcosmes ou les mésocosmes, Figure 1.1) et un suivi sur le long terme. C'est pourquoi des approches mathématiques sont développées pour extrapoler les effets observés au niveau individuel à ce niveau d'organisation biologique supérieur (Figure 3.6).

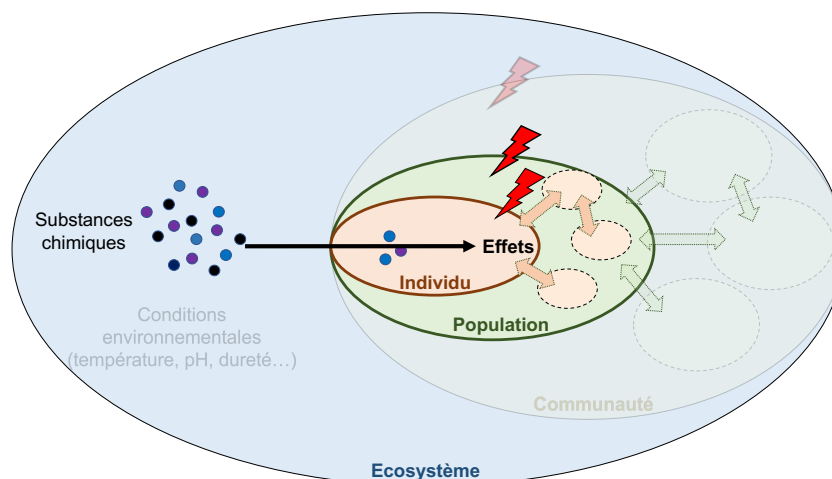


FIGURE 3.6 – Schéma simplifié de l'extrapolation des effets individuels au niveau populationnel.

Les modèles matriciels de dynamique de populations sont des approches couramment utilisées pour décrire les populations structurées en différentes classes (âge, stade de développement...) [Caswell, 2001]. Ces modèles sont basés sur des équations de récurrence permettant de décrire les effectifs de chaque classe à un temps donné comme une fonction linéaire des effectifs de ces mêmes classes le temps précédent. La matrice permettant de faire le lien entre le vecteur populationnel à un temps donné et celui du temps précédent synthétise donc, à travers ses coefficients, les différents taux vitaux (survie, croissance, reproduction) qui vont régir la dynamique de la population. Ce formalisme matriciel a de nombreux avantages, et notamment en terme d'interprétation : il est facile d'en extraire les caractéristiques démographiques propres de la population comme le taux d'accroissement, la vitesse de convergence vers un état stable (qui peut être l'extinction de la population), la structure de la population à tout moment, ou encore la sensibilité de la dynamique de population aux variations des taux vitaux.

Le modèle DEBtox développé chez le chironome pour décrire les effets observés du méthiocarbe sur ses traits d'histoire de vie (mentionné dans la section précédente) a été intégré dans un modèle matriciel de population de type Leslie, pour prédire les effets sur le taux d'accroissement de la population, et identifier les stades les plus vulnérables pour la population. Les principaux résultats sont présentés sur la Figure 3.7. On voit qu'en l'absence de contaminant, la population "se porte bien" avec un taux d'accroissement de 1.28 qui se traduit par une augmentation de 28% de l'effectif total de la population sur un cycle (Fig. 3.7 gauche). Lorsque la concentration en contaminant augmente, le taux d'accroissement diminue, jusqu'à passer en-dessous de la valeur fatidique de 1 pour une concentration de $21\mu\text{g.L}^{-1}$. Cela signifie que pour une concentration supérieure à ce seuil, la population est vouée à disparaître. Les stades qui influencent le plus le taux d'accroissement de la population sont les œufs, les larves de stade 1 et les pupes (Fig. 3.7 droite), qui apparaissent comme les stades les plus sensibles [Lopes *et al.*, 2005] (A1). Ce travail a été pionnier dans le domaine car c'est la première fois qu'un modèle TKTD de type

DEBtox décrivant les effets individuels a été intégré dans un modèle de dynamique de population. Il montre tout l'intérêt de la modélisation, non seulement pour formaliser les effets au niveau individuel, mais aussi pour prédire les conséquences au niveau supérieur de la population.

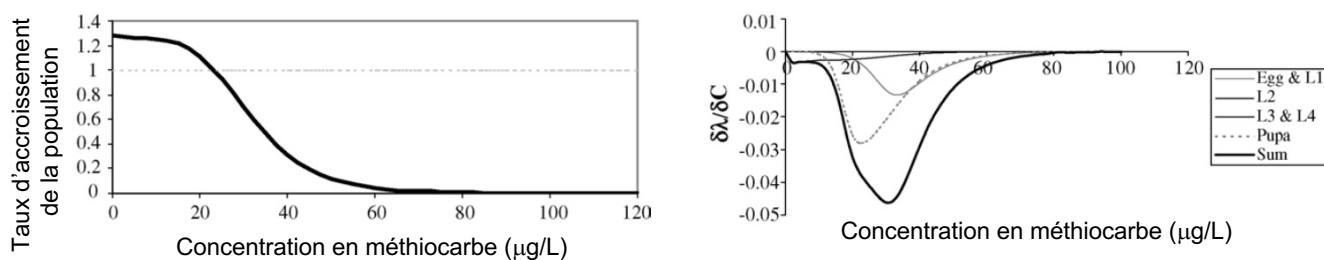


FIGURE 3.7 – Gauche : Effet de la concentration en méthiocarbe sur le taux d'accroissement de la population de chironome ; Droite : Influence de chaque stade sur la réponse populationnelle.

3.4 De la population à la communauté

Extrapoler les effets d'un contaminant du niveau individuel au niveau populationnel comme on l'a vu précédemment ne permet pas d'appréhender les effets sur les interaction biotiques (prédation, compétition...) qui sous-tendent le fonctionnement des écosystèmes (Figure 3.8). En effet, une évaluation pertinente du risque écotoxicologique nécessite non seulement de prendre en compte les effets individuels et populationnels, mais aussi de quantifier les effets sur les interactions biotiques.

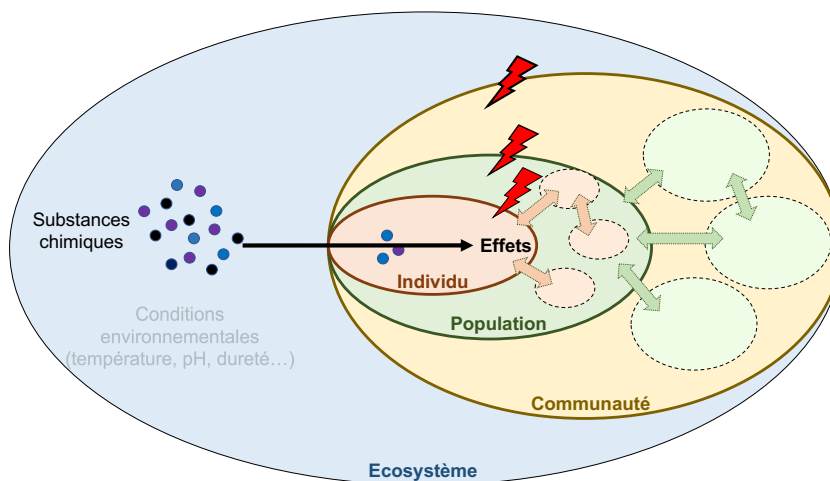


FIGURE 3.8 – Schéma simplifié de l'extrapolation des effets au niveau de la communauté.

Parmi les différents dispositifs expérimentaux (Figure 1.1), les microcosmes de laboratoire sont un bon compromis entre représentativité, complexité, simplicité et reproductibilité. Ces micro-écosystèmes reconstitués, utilisés en conditions contrôlées de laboratoire, permettent d'étudier les effets d'une contamination sur les traits d'histoire de vie et la dynamique de populations tout en prenant en compte les interactions écologiques entre espèces et en s'affranchissant de la variabilité induite par les facteurs abiotiques. Dans ce contexte, la modélisation

permet de distinguer les effets directs d'un contaminant sur les espèces présentes, et les effets indirects sur leurs interactions. J'ai abordé cette thématique à travers la thèse de Dominique Lamonica (2013-2016), qui a étudié et formalisé l'effet du cadmium sur trois espèces exposées simultanément dans un microcosme. Ayant été recrutée en 2012, ce fut la première thèse que j'ai co-encadrée avec Sandrine Charles (LBBE, UMR 5558, Université Lyon 1) et Bernard Clément (ENTPE-LEHNA, UMR 5023, Université Lyon 1).

3.4.1 Espèces étudiées et interactions mises en jeu

L'effet du cadmium a été étudié sur trois espèces exposées simultanément dans un microcosme [Clément et Cadier, 1998] : des microalgues (*Pseudokirchneriella subcapitata*, phytoplancton unicellulaire), des lentilles d'eau (*Lemna minor*, macrophytes flottantes) et des daphnies (*Daphnia magna*, zooplancton). Le fonctionnement de ce microcosme est régi par différents processus, schématisés sur la Figure 3.9 : certains processus sont intrinsèques à chaque espèce (croissance, survie, sédimentation), et d'autres reflètent les interactions (compétition entre algues et lentilles pour les nutriments, et consommation des algues par les daphnies).

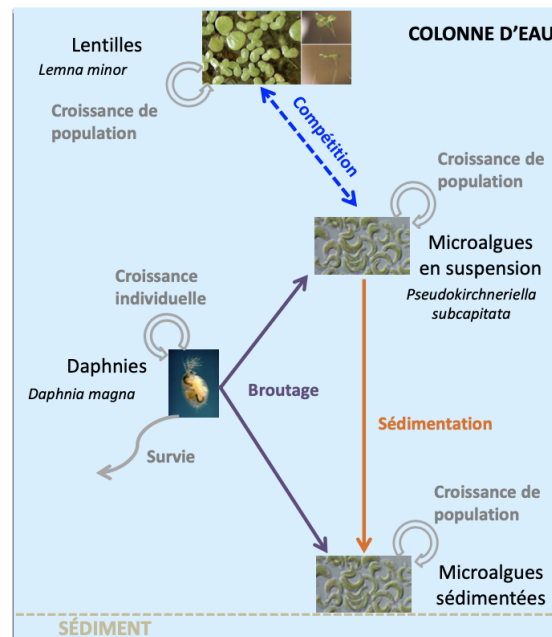


FIGURE 3.9 – Schéma du microcosme étudié et des processus impliqués

Le fonctionnement du microcosme a tout d'abord été étudié en condition non contaminée, puis les effets du cadmium ont été explorés. Pour bien comprendre et "décortiquer" le fonctionnement du microcosme, plusieurs expérimentations ont été menées avec et sans cadmium : algues seules, lentilles seules, algues et lentilles, algues et daphnies et enfin le microcosme complet avec les trois espèces. Couplée à ce volet expérimental, un volet poussé de modélisation et d'inférence associée a été développé pour décrire le fonctionnement du microcosme et démêler les effets directs du cadmium sur les processus intrinsèques de chaque espèce, des effets indirects sur leurs interactions.

3.4.2 Modélisation et inférence

Le fonctionnement du microcosme a été modélisé par des équations différentielles décrivant la dynamique de la population algale, de la population de lentilles, la croissance des daphnies et leur survie selon la concentration d'exposition en cadmium. Ces équations sont couplées du fait des interactions entre espèces :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dN_1(t, C_j)}{dt} = r_a(C_j) \times N_1(t, C_j) \times \left(1 - \frac{N_1(t, C_j)}{K_1(0) \times \exp(-s \times t)} \right) - s \times N_1(t, C_j) \\ \quad - \eta(C_j) \times N_1(C_j) \times N_d(t, C_j) - D_1(t, C_j) \times g_1(t, C_j) \end{array} \right. \quad (3.1a)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dN_2(t, C_j)}{dt} = r_a(C_j) \times N_2(t, C_j) \times \left(1 - \frac{N_2(t, C_j)}{K_2} \right) + s \times N_1(t, C_j) \\ \quad - (D_s(t, C_j) - D_1(t, C_j)) \times g_2(t, C_j) \end{array} \right. \quad (3.1b)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dN_d(t, C_j)}{dt} = r_d(C_j) \times N_d(t, C_j) \times \left(1 - \frac{N_d(t, C_j)}{K_d} \right) - \beta(C_j) \times N_1(C_j) \times N_d(t, C_j) \end{array} \right. \quad (3.1c)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} L(t, C_j) = L_\infty - (L_\infty - L_0) \times \exp(-k(C_j) \times t) \end{array} \right. \quad (3.1d)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} S(t, C_j) = \exp(-(m_0 + k_s \times \max(0, C_j - NEC)) \times t) \end{array} \right. \quad (3.1e)$$

où $N_1(t, C_j)$ et $N_2(t, C_j)$ sont respectivement le nombre d'algues en suspension dans la colonne d'eau et sédimentées au fond du b cher au temps t et à la concentration C_j en cadmium. Chaque "population" d'algues a une croissance de type logistique, avec un taux d'accroissement $r_a(C_j)$ qui varie avec la concentration en cadmium et une capacité limite K_1 pour N_1 qui va diminuer au cours du temps à cause de la sédimentation (qui se fait avec un taux s) et une capacité limite K_2 pour N_2 .

Les algues dans la colonne d'eau sont broutées par les $D_1(t, C_j)$ daphnies qui se trouvent dans la colonne d'eau au temps t selon le taux d'ingestion $g_1(t, C_j)$, alors que les algues sédimentées au fond du b cher sont broutées selon un taux d'ingestion $g_2(t, C_j)$ par les daphnies restantes (soit $D_s(t, C_j) - D_1(t, C_j)$, $D_s(t, C_j)$ étant le nombre total de daphnies vivantes dans la b cher au temps t pour la concentration C_j).

$N_d(t, C_j)$ est le nombre de lentilles au temps t et à la concentration C_j en cadmium, dont la dynamique intrinsèque est logistique avec un taux de croissance $r_d(C_j)$ qui varie avec la concentration en cadmium et une capacité limite K_d . La compétition des lentilles avec les algues en suspension se fait selon une intensité dépendante de la concentration en cadmium $\eta(C_j)$ sur les algues et $\beta(C_j)$ sur les lentilles.

Enfin, $L(t, C_j)$ et $S(t, C_j)$ correspondent respectivement à la taille des daphnies et leur probabilité de survie au temps t et à la concentration C_j . La croissance est décrite par le modèle de Von Bertalanffy, avec L_∞ et L_0 la taille maximum et la taille à la naissance respectivement et $k(C_j)$ le taux de croissance à la concentration C_j . La fonction décrivant la probabilité de survie est un modèle à seuil, avec m_0 la mortalité naturelle instantanée, k_s la pente de la fonction de stress caractérisant l'intensité de l'effet et la NEC la concentration en cadmium à partir de laquelle le cadmium a un effet significatif sur la survie des daphnies.

Nous avons considéré un effet du cadmium sur le taux de survie des daphnies, le taux de croissance des algues, des lentilles et des daphnies, ainsi que sur l'intensité de la compétition entre les algues et la lentilles selon un modèle log-logistique qui s'écrit, de façon générale :

$$q(C_j) = \frac{q_0}{1 + \left(\frac{C_j}{E_q}\right)^{b_q}} \quad (3.2)$$

où q représente un paramètre quelconque, q_0 représente la valeur du paramètre en question dans le témoin, E_q la concentration en cadmium pour laquelle $q(E_q) = \frac{q_0}{2}$, ce qui est équivalent à une EC_{50} , et b_q la courbure de la fonction reflétant l'intensité de l'effet.

A ces liens déterministes sont associées des parties stochastiques Gaussiennes pour toutes les variables, sauf le nombre de daphnies vivantes qui est décrit par un processus binomial. Ce modèle a donc été ajusté simultanément à toutes les données observées par inférence bayésienne. Le DAG est présenté sur la Figure 3.10. Il illustre bien les dépendances entre les variables et la trentaine de paramètres à estimer dans la version complète du modèle.

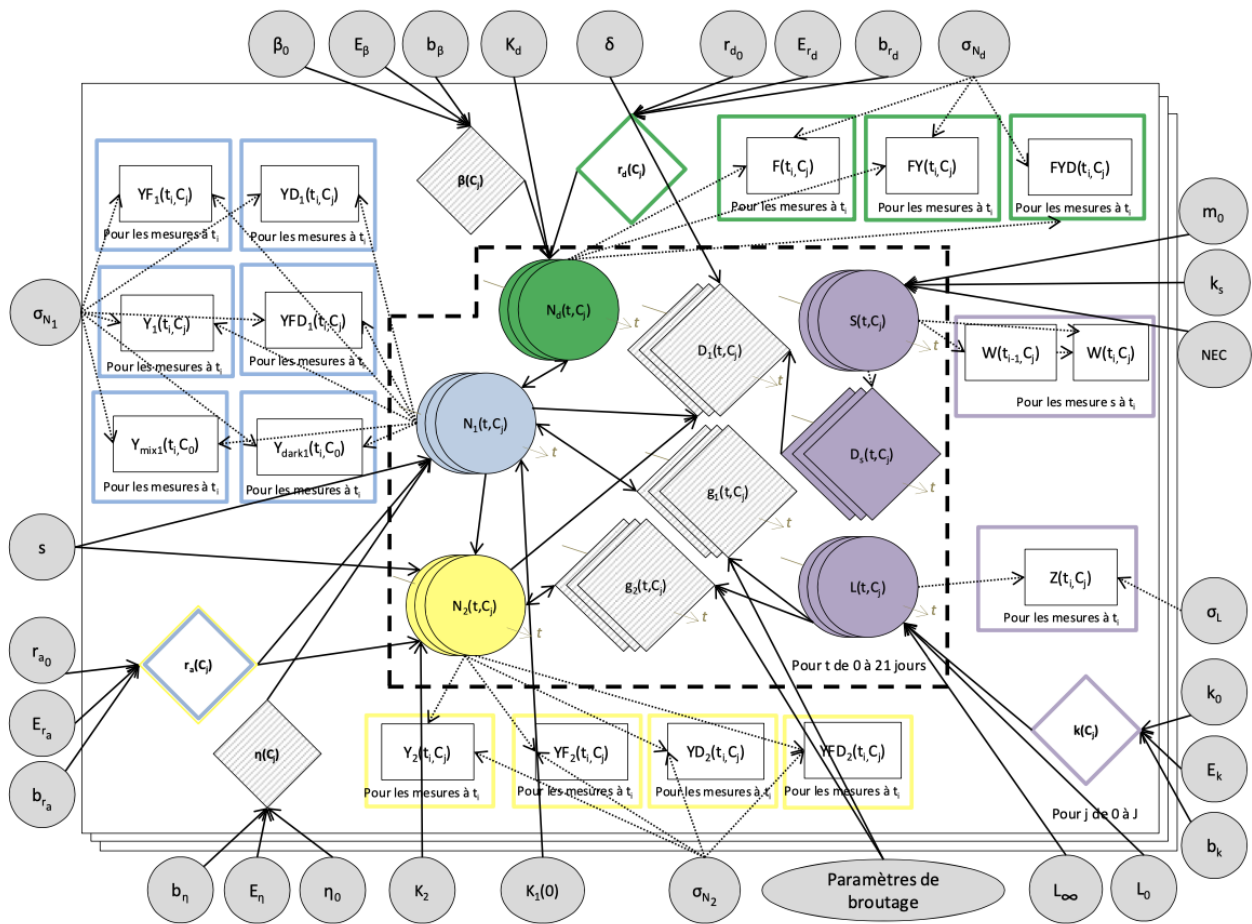


FIGURE 3.10 – DAG du modèle décrivant le fonctionnement du microcosme et liens aux données observées. Les ronds colorés représentent les variables d'état, les losanges les variables intermédiaires, les rectangles les données et les petits ronds gris les paramètres. Le code couleur est : bleu pour ce qui concerne les algues dans la colonne d'eau, jaune pour les algues sédimentées, vert pour les lentilles et violet pour les daphnies. Les variables hachurées correspondent aux processus d'interaction (brouillage et compétition). Les flèches continues caractérisent les liens déterministes et les flèches pointillées les liens stochastiques. Les flèches fines grises représentent la dépendance au temps des variables. Les feuillets indiquent la hiérarchie de la concentration en cadmium.

3.4.3 Principaux résultats

La première étape a été d'étudier l'interaction algues-daphnies en l'absence de contaminant [Lamonica *et al.*, 2016b] (A16) pour décrire et formaliser avec précision : (i) le processus de sédimentation des algues (Fig. 3.11(a)); (ii) les processus de croissance et de survie des daphnies (Fig. 3.11(d) et (e)) et (iii) l'interaction entre les deux liée au broutage des algues par les daphnies (Fig. 3.11(b) et (c)). On voit d'ailleurs très bien que les daphnies influencent significativement la dynamique des algues en suspension alors qu'elles semblent avoir peu d'effet sur les algues sédimentées. L'ajustement du modèle (3.1) sans contaminant aux différents types de données observées est présenté sur la Figure 3.11. Ces bons ajustements, et le fait que tous les paramètres aient été estimés avec précision, montrent que tous les processus impliqués dans l'interaction algues-daphnies sont très bien décrits. Cette étude a ainsi permis de poser les jalons méthodologiques sur la structure du modèle.

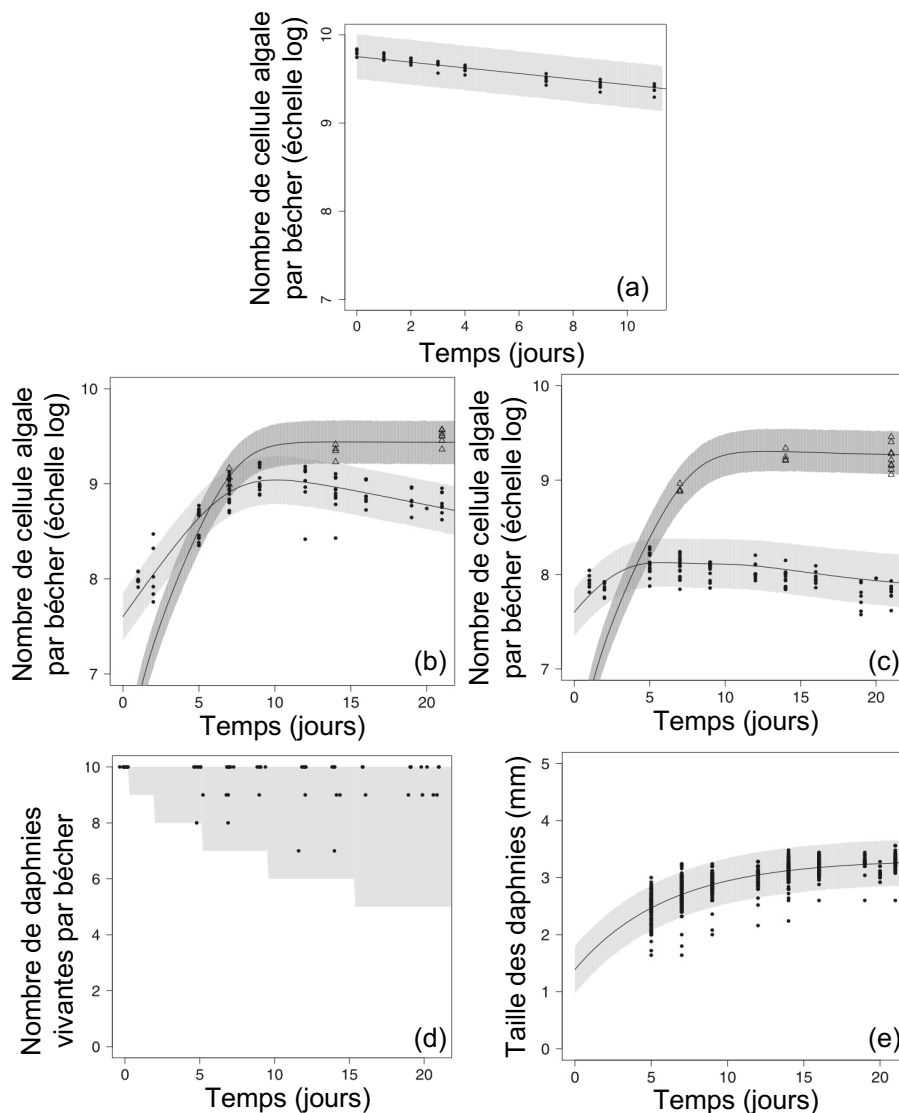


FIGURE 3.11 – Données observées en l'absence de cadmium et modèles ajustés pour : (a) la dynamique des algues en suspension dans la colonne d'eau seules ; (b) et (c) la dynamique des algues en suspension dans la colonne d'eau (ronds noirs) et sédimentées (triangles) sans et avec daphnies respectivement ; (d) la survie des daphnies ; et (e) la croissance des daphnies. Dans chaque cas, la courbe en trait plein correspond à l'ajustement médian du modèle (3.1) sans contaminant et la bande grise autour l'intervalle de crédibilité à 95% des prédictions.

L'étape suivante a consisté à étudier l'effet du cadmium sur la compétition entre les algues et les lentilles [Lamonica *et al.*, 2016a] (A17). Les résultats ont permis de : (i) montrer, contre toute attente, que la compétition était unilatérale, seules les lentilles étant affectées par la présence des algues ; (ii) quantifier les effets du cadmium sur la dynamique des deux espèces seules et leur interaction. Les effets directs et indirects du cadmium ont ainsi pu être discriminés : trois effets directs ont été identifiés (sur le taux de croissance de chacune des espèces et sur l'intensité de la compétition), ainsi que l'effet indirect positif sur la population de lentilles dû à la baisse du nombre d'algues en compétition induite par l'effet direct du cadmium sur la croissance algale. Enfin, le fonctionnement du microcosme complet sans et avec cadmium (à 4 concentrations différentes en plus du contrôle) a été décrit et l'ajustement du modèle complet (Eq. (3.1)) a été réalisé simultanément sur toutes les données récoltées durant la thèse : suivis sur 21 jours de microcosmes avec algues seules, avec lentilles seules, avec algues et daphnies, avec algues et lentilles, avec lentilles et daphnies et avec les trois espèces simultanément [Lamonica *et al.*, 2023] (A35). Les différents ajustements aux données sont présentés sur la Figure 3.12.

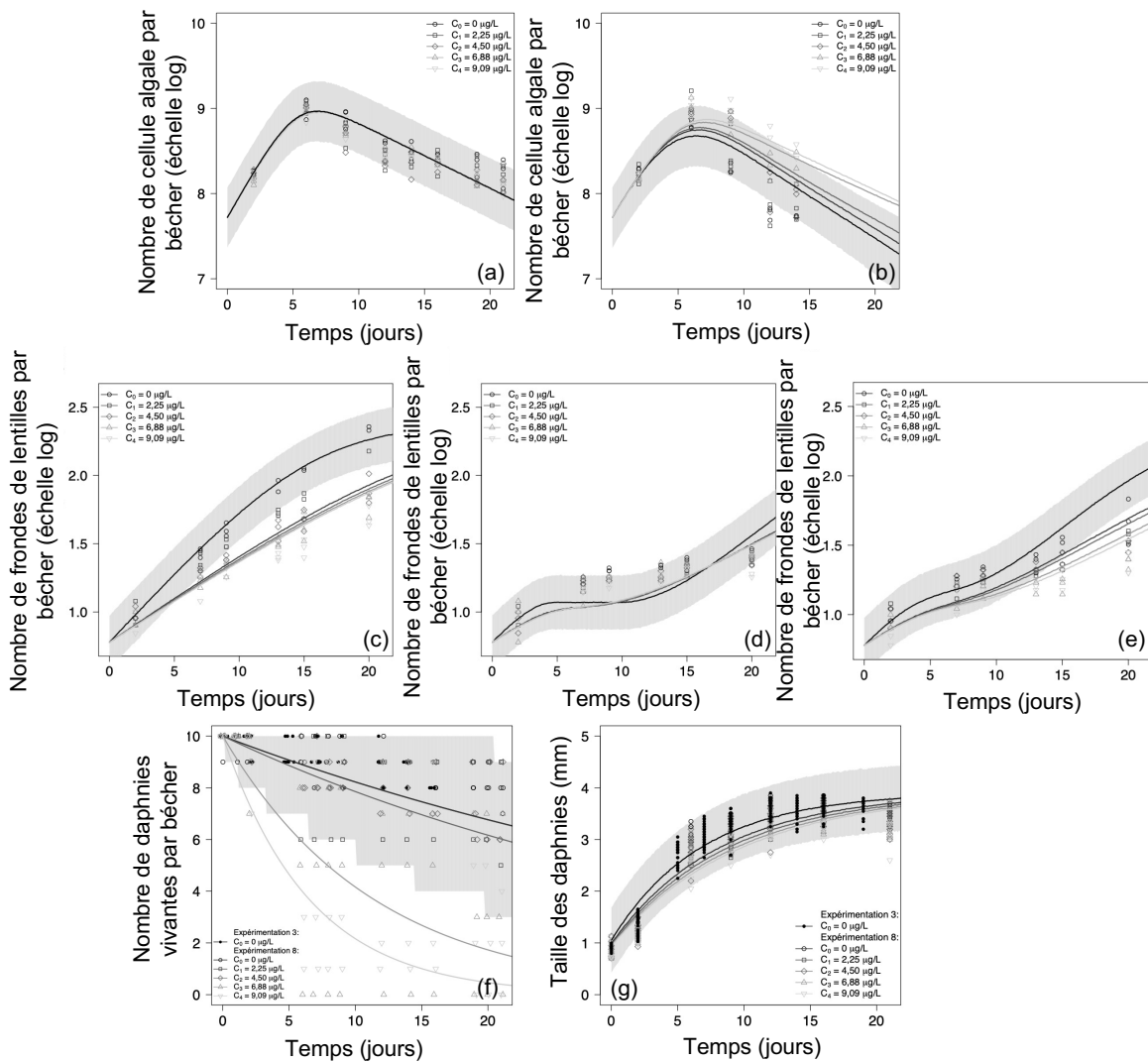


FIGURE 3.12 – Données observées en présence de cadmium à différentes concentrations et modèles ajustés pour : la dynamique des algues en suspension dans la colonne d'eau en présence de lentilles (a) et en présence de lentilles et de daphnies (b) ; la dynamique des lentilles seules (c), en présence d'algues (d) et en présence d'algues et de daphnies (e) ; la survie (f) et la croissance (g) des daphnies au cours du temps. Dans chaque cas, la courbe en trait plein correspond à l'ajustement médian du modèle (3.1) avec contaminant et la bande grise autour l'intervalle de crédibilité à 95% des prédictions.

On peut voir que les ajustements sont très satisfaisants, une légère sur-estimation est observée pour les algues et les lentilles en présence de daphnies (Fig. 3.12(b) et (e)). L'estimation simultanée des 28 paramètres du modèle s'est avérée relativement précise pour chacun d'entre eux, suggérant que les données étaient suffisamment informatives et soulignant, là aussi, l'intérêt de l'inférence bayésienne pour estimer tous les paramètres simultanément. Les interactions et les effets ainsi identifiés sont résumés et schématisés sur les Figures 3.13 (sans cadmium à gauche et avec cadmium à droite). Nous avons ainsi pu mettre en évidence les effets directs sur les traits d'histoire de vie des différentes espèces (croissance et survie), mais aussi les effets indirects sur les interactions, avec des effets en cascade : l'effet du cadmium sur la croissance et la survie des daphnies induit une diminution du broitage des algues et diminue ainsi la pression de compétition des algues sur les lentilles.

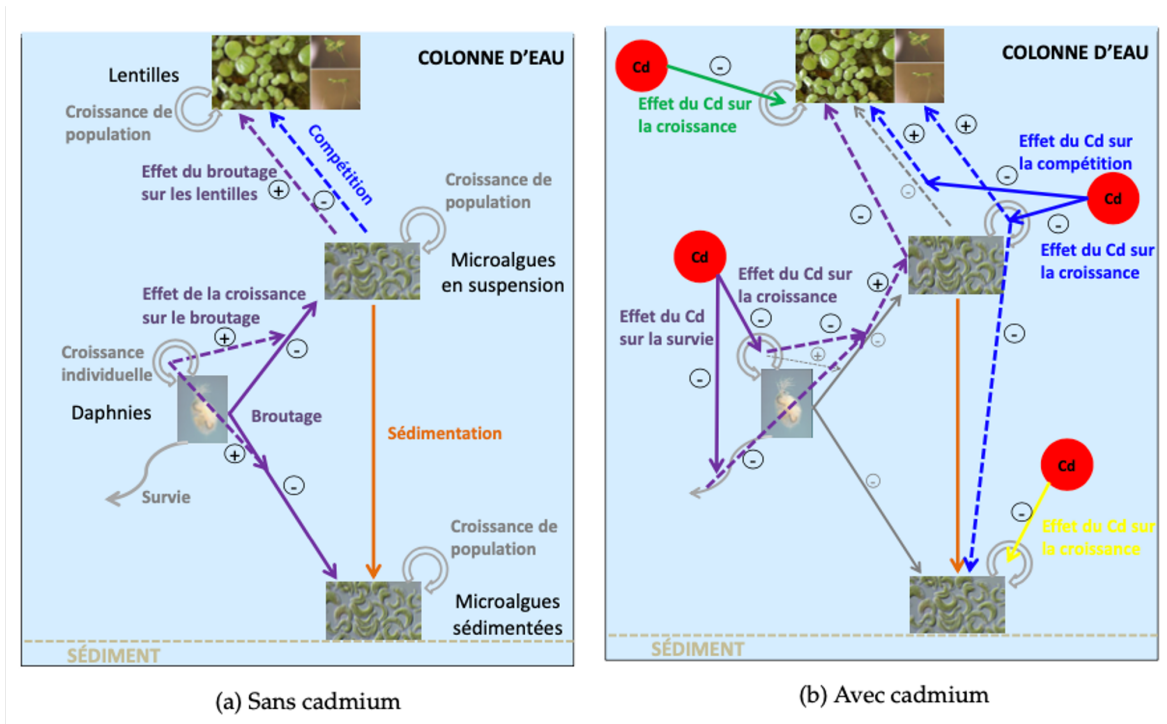



FIGURE 3.13 – Schéma du fonctionnement du microcosme complet sans (a) et avec (b) cadmium. Les flèches circulaires représentent le processus de croissance de chaque espèce et la flèche sortante la survie des daphnies. Les flèches pleines représentent les interactions directes et les flèches pointillées les effets indirects. Les symboles positifs et négatifs indiquent que l'effet ou l'interaction engendre une augmentation ou une diminution, respectivement, du récepteur (*i.e.* l'intensité de l'interaction ou du nombre d'individus de l'espèce). La cascade d'effets du cadmium sur le broitage des algues sédimentées n'est pas représentée sur la figure (b) pour des raisons de lisibilité, mais elle est identique à celle des effets sur le broitage des algues en suspension.

3.4.4 Conclusions

La modélisation successive des différents microcosmes, tout d'abord en condition non contaminée, puis en présence du contaminant, a permis de démêler les effets directs et indirects du cadmium sur une communauté simplifiée. Des concentrations critiques d'effet ont été estimées ainsi que leurs incertitudes pour chacun des processus affectés par le cadmium, en incluant les effets sur les interactions. Ainsi, la dynamique globale de chaque espèce au sein du microcosme a pu être décrite, avec et sans contaminant. L'inférence bayésienne dans ce contexte a montré tout son intérêt et sa puissance à estimer les paramètres d'un tel modèle multi-espèces.


3.5 Conclusions générales - Mise à disposition des approches méthodologiques

Les différents travaux présentés dans cette partie, principalement menés au début de ma carrière, illustrent l'intérêt de la modélisation pour décrire les effets des contaminants à différents niveaux d'organisation biologique, à partir d'expérimentations menées au laboratoire. Les approches développées au niveau individuel ont été mises à disposition sur notre plateforme d'analyse de données MOSAIC (<https://mosaic.univ-lyon1.fr>), en créant différents nouveaux modules, et ont été à l'origine du développement d'un nouveau package .

Le **module MOSAIC_{surv}** (<https://mosaic.univ-lyon1.fr/survival>) propose tous les développements relatifs à l'étude des effets des contaminants sur la survie des organismes. Ce module est subdivisé en trois sous-modules : le premier appelé **Standard** est dédié à l'ajustement de modèles dose-réponse aux données de survie de tests standard et à l'estimation de LC_x ; les deux autres, appelés **GUTS-fit** et **GUTS-predict** sont dédiés respectivement à l'ajustement et la prédiction de modèle TKTD de type GUTS.

Le **module MOSAIC_{repro}** (<https://mosaic.univ-lyon1.fr/repro>), est dédié à l'ajustement de modèles dose-réponse à des données de reproduction, et propose la méthode innovante publiée dans [Delignette-Muller *et al.*, 2014] ([A14](#)) pour estimer des EC_x pour la reproduction tout en prenant en compte la survie des organismes au cours de l'expérimentation.

Enfin, le **module MOSAIC_{growth}** (<https://lbbe-shiny.univ-lyon1.fr/mosaic-growth/>) permet d'estimer des EC_x pour la croissance par ajustement de modèles dose-réponse de type log-logistique. Ce module intègre un outil de prédiction de la cinétique de croissance en fonction de la concentration d'exposition, pouvant être utilisé, entre autres, lors de la planification de nouvelles expériences pour choisir les concentrations testées et/ou les temps d'observations.

Tous les développements et les fonctions utilisées dans MOSAIC_{surv} et MOSAIC_{repro} ont été implémentés dans un nouveau package  : le **package "morse : Modelling Reproduction and Survival Data in Ecotoxicology"**. Ce package propose des outils de modélisation pour ajuster, par inférence bayésienne, des modèles dose-réponse à des données de reproduction et de survie récoltées lors d'essais standardisés au laboratoire. La vignette de ce package est disponible sur ce lien <https://cran.r-project.org/web/packages/morse/morse.pdf>.

LA MODÉLISATION POUR L'ÉVALUATION DU RISQUE ET LE DIAGNOSTIC DE LA QUALITÉ DES MILIEUX AQUATIQUES

4.1 Contexte

Le dernier chapitre de la partie scientifique de ce manuscrit porte sur les travaux que j'ai menés dans une perspective beaucoup plus appliquée *via* le développement d'approches d'aide au diagnostic de la qualité des milieux aquatiques d'eau douce. Les approches précédemment présentées décrivent la bioaccumulation et la toxicité de substances chimiques à partir d'expérimentations menées au laboratoire, où les conditions biotiques et abiotiques sont contrôlées. La réalité du terrain est plus compliquée, de nombreux facteurs agissant *in situ* sur les organismes et leurs réponses (température, pH, conductivité, contaminants en mélange...).

La DCE impose aux états membres de l'Union Européenne de suivre le niveau de contamination des masses d'eau et d'en assurer un bon état. Ceci nécessite la mise en place d'un réseau de surveillance basé sur l'utilisation de méthodes fiables en terme de détection des contaminants et reproductibles pour la comparaison des données dans le temps et l'espace. Aujourd'hui, la bio-surveillance des milieux aquatiques passe par l'utilisation d'espèces sentinelles soit directement prélevées sur le terrain (biomonotoring passif), soit encagées dans le milieu (biomonitoring actif) [Besse *et al.*, 2012]. Utiliser le biote comme sonde plutôt que des mesures dans l'eau et/ou le sédiment est beaucoup plus intégrateur dans le temps et permet de ne considérer que la fraction biodisponible des contaminants, *i.e.* la fraction potentiellement toxique. Les études basées sur la biosurveillance active se développent de plus en plus depuis une dizaine d'années [Weisbrod *et al.*, 2009, Coulaud *et al.*, 2011, Palais *et al.*, 2011, Besse *et al.*, 2012, Bourgeault et Gourlay-Francé, 2013, Dedourge-Geffard *et al.*, 2013, Gillis *et al.*, 2014, Urien *et al.*, 2015, Hadji *et al.*, 2016, Alric *et al.*, 2019, Bashnin *et al.*, 2019, Delahaut *et al.*, 2019, Catteau *et al.*, 2021]. Contrairement au biomonitoring passif, (i) l'encagement peut être déployé partout, dans les petits et grands cours d'eau ; et (ii) les organismes exposés peuvent être choisis et calibrés, permettant de s'affranchir des facteurs biotiques confondants liés à la physiologie de l'organisme (taille, sexe, statut reproducteur...). Cependant, l'interprétation des données observées suite à l'encagement *in situ* d'organismes reste compliquée à cause des facteurs environnementaux qui peuvent notamment agir sur la physiologie des organismes (et donc leurs réponses). Ainsi, diagnostiquer la qualité d'un milieu aquatique à partir de mesures réalisées sur des organismes encagés nécessite d'être capable de quantifier dans quelle mesure ce qu'on observe est normal ou le reflet d'une contamination significative, étant donné les conditions environnementales dans lesquelles les organismes ont été exposés.

Classiquement, les études *in situ* sont utilisées pour diagnostiquer la toxicité d'une source potentielle de contamination, en comparant la réponse observée sur des organismes engagés en amont à celle observée sur des organismes engagés en aval de la source identifiée. Dans ce contexte, de nombreuses études ont été menées sur les rejets de station d'épuration [Lefebvre *et al.*, 2017, Lazaro-Côte *et al.*, 2018, Catteau *et al.*, 2020, Catteau *et al.*, 2021] ou de sites industriels [Coulaud *et al.*, 2011, Besse *et al.*, 2013, Bertin *et al.*, 2014]. Ces approches permettent de rester dans des conditions environnementales similaires et donc de comparer directement les résultats obtenus. Cependant, elles restent associées au diagnostic d'une source identifiée et à la nécessité de définir *a priori* un site contrôle, non contaminé, ce qui est loin d'être aisé car il est généralement lui-même en aval d'une autre source de contamination, ponctuelle ou diffuse [Chaumot *et al.*, 2015, Catteau *et al.*, 2021]. De plus, ce type d'approche ne peut pas être utilisée à large échelle, sur un grand nombre de sites déconnectés, comme l'impose la surveillance. Une solution proposée pour remédier à cela et s'affranchir de définir un site témoin est de définir des valeurs de référence et des valeurs seuil à partir desquelles la bioaccumulation et/ou les effets mesurés sont significativement différents de ce qui est attendu en situation normale (*i.e.*, sans effet significatif de la contamination), tout en tenant compte de la variabilité naturelle et de l'effet que les facteurs environnementaux peuvent avoir sur la mesure.

Une partie de mes activités porte donc sur le développement d'outils d'aide au diagnostic et à la détermination de la qualité des milieux aquatiques, en proposant notamment des méthodes pour définir des valeurs seuils de contamination biodisponible et des approches de modélisation permettant de définir des valeurs seuils pour les réponses biologiques qui intègrent les effets de facteurs environnementaux confondants et reflètent donc uniquement l'effet de la contamination. Je commencerai par vous présenter les méthodes que j'ai développées pour interpréter la bioaccumulation des contaminants comme indicateur de la qualité d'un milieu, et ensuite celles proposées pour interpréter les effets observés au niveau individuel.

4.2 Utiliser la bioaccumulation pour le diagnostic de la qualité chimique des masses d'eau

Comme vu précédemment, la bioaccumulation des contaminants permet de faire le lien entre l'exposition et les effets engendrés (Fig. 1.2). Elle reflète la biodisponibilité des substances et donc la fraction potentiellement toxique. Dans ce contexte, j'ai travaillé à (1) proposer une méthode permettant de définir des valeurs seuils de contamination biodisponible pour aider au diagnostic des niveaux de contamination des milieux aquatiques à partir de la concentration bioaccumulée par le biote; (2) mettre à disposition des méthodes améliorées pour estimer le potentiel de bioaccumulation des contaminants à travers l'estimation des métriques de bioaccumulation utilisées par les gestionnaires du risque (*i.e.* facteur de bioconcentration (BCF), facteur d'accumulation biote-sédiment (BSAF) et facteur de bioamplification (BMF)); et (3) étudier la bioamplification le long des chaînes trophiques et proposer des méthodes permettant de définir des seuils de concentration à ne pas dépasser dans le milieu afin de limiter les risques pour les consommateurs des niveaux trophiques supérieurs.

4.2.1 Définition de valeurs seuil de contamination biodisponible

L'utilisation du biote pour suivre les niveaux de contamination des masses d'eau est actuellement largement utilisée, dans la mesure où il constitue une matrice intégrative dans le temps, et dans laquelle il est plus facile de quantifier certains contaminants que dans l'eau (les substances hydrophobes par exemple). Cependant, utiliser les concentrations en contami-

nants bioaccumulées par les organismes engagés *in situ* pour définir la qualité chimique d'un milieu aquatique nécessite de pouvoir quantifier si ce qu'on observe reflète un milieu pas, peu, moyennement, ou beaucoup contaminé. Pour ceci, il est essentiel de disposer d'un référentiel de contamination biodisponible, dont les gestionnaires pourraient se servir pour qualifier et prioriser leurs sites d'étude.

C'est dans ce contexte que j'ai participé à un projet financé par l'ONEMA (devenu OFB) (2011-2014) dont l'objectif était de définir, pour des substances prioritaires, une valeur seuil de contamination biodisponible pour le gammare engagé permettant de qualifier un site comme étant significativement contaminé ou pas. Ces valeurs seuils, que nous avons appelées BBAC ("Bioavailable Background Assessment Concentration") représentent donc, pour chaque substance, la concentration au-dessus de laquelle une concentration mesurée chez les organismes engagés peut être interprétée comme une contamination significative d'origine anthropique. Ainsi, des gammares calibrés ont été engagés pendant 7 jours sur une trentaine de sites différents de la région Rhône-Alpes, et la concentration bioaccumulée a été mesurée pour 8 métaux (Cd, Pb, Hg, Ni, As, Cr, Cu et Zn) et 28 substances organiques hydrophobes (HAP, PCB, PBDE, et pesticides organochlorés) appartenant à la liste des substances prioritaires. A partir de ces données, nous avons proposé deux méthodologies pour estimer la BBAC de chaque substance [Besse *et al.*, 2013] (A12). L'approche retenue est basée sur l'hypothèse que les concentrations bioaccumulées par les organismes engagés pendant 7 jours sont distribuées selon une loi Normale uniquement sur les sites dépourvus d'une contamination biodisponible. Ainsi, pour chaque substance, les concentrations mesurées sur tous les sites ont été classées par ordre croissant (Figure 4.1 A). Un test de Shapiro-Wilk a été effectué sur l'ensemble du jeu de données pour tester si celui-ci suit une distribution gaussienne. Si non, la valeur la plus élevée a été retirée du jeu de données, et la normalité a été testée à nouveau. Ce processus itératif a été mené jusqu'à l'obtention d'un jeu de données distribué selon une loi Normale. La valeur seuil, permettant de définir une bioaccumulation significative, a alors été définie comme le 95^{ème} percentile de cette distribution gaussienne obtenue (Figure 4.1 B). Les BBAC ainsi obtenues permettent d'interpréter les concentrations bioaccumulées par des gammares engagés sur n'importe quels sites, déconnectés les uns des autres, et ainsi d'identifier les contaminants problématiques pour un site donné et/ou de classer les sites selon les contaminants biodisponibles.

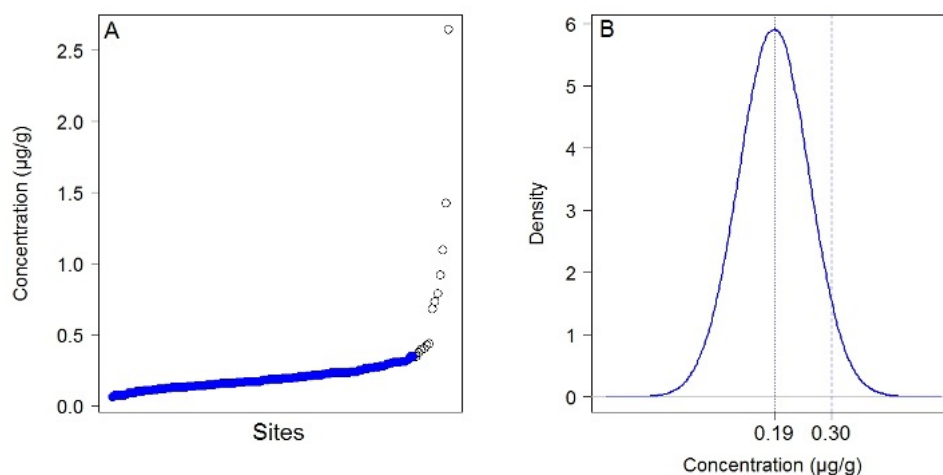


FIGURE 4.1 – Illustration de la détermination de la valeur seuil de contamination biodisponible : (A) Représentation des concentrations mesurées pour chaque site, triées par ordre croissant. Les points bleus correspondent au plus grand ensemble de données qui suit une distribution Gaussienne, représentée sur le schéma de droite (B), où la valeur seuil est représentée en pointillé (95^{ème} percentile).

Cette approche a été ensuite améliorée et les valeurs seuils pour ces substances confirmées au niveau national. Les BBAC d'autres substances ont également été déterminées et un gradient de niveau de contamination a été défini pour quantifier le degré de contamination d'un site. Aujourd'hui, ces indicateurs de contamination biodisponible sont utilisés par les gestionnaires de l'eau (notamment les agences de l'eau), et permettent de représenter les niveaux de contamination des masses d'eau à l'échelle du territoire national (Figure 4.2) [Alric *et al.*, 2019].

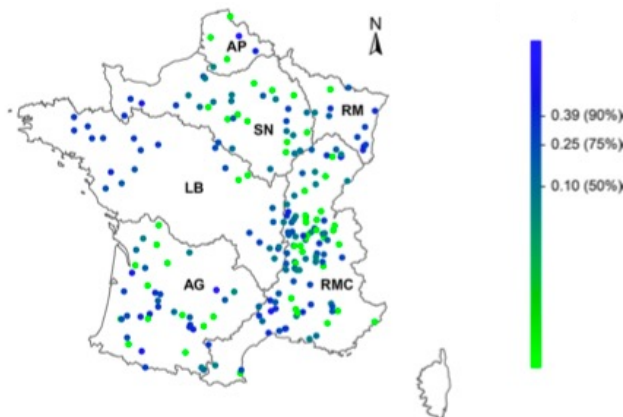


FIGURE 4.2 – Représentation, à l'échelle nationale, des niveaux de contamination biodisponible en métaux déterminés à partir de gammarees encagés sur 218 sites (d'après [Alric *et al.*, 2019]).

4.2.2 Amélioration des métriques de bioaccumulation

Aujourd'hui, la mise sur le marché des substances chimiques exige d'identifier et de gérer les risques associés, et notamment d'évaluer leur toxicité sur le biote et leur capacité potentielle à être bioaccumulée. La réglementation REACH évalue la capacité de bioaccumulation des substances chimiques à partir de l'estimation de métriques. Ce terme générique englobe tous les facteurs de bioaccumulation traditionnellement estimés : les facteurs de bioconcentration (BCF) si l'exposition se fait par l'eau, les facteurs d'accumulation biote-sédiment (BSAF) si l'exposition se fait *via* le sédiment et les facteurs de bioamplification (BMF) si l'exposition se fait par la nourriture. La plupart des pays européens classe ainsi les substances chimiques comme non bioaccumulables si leurs métriques sont inférieures à 1000, faiblement bioaccumulables si elles sont comprises entre 1000 et 2000, bioaccumulables entre 2000 et 5000 et très bioaccumulables au-dessus de 5000 [European Commission, 2006, Wassenaar *et al.*, 2020, Hartmann *et al.*, 2014].

La détermination de ces métriques se fait traditionnellement à partir d'expérimentations en laboratoire telle que celles présentées dans le Chapitre 2, où les concentrations bioaccumulées par un organisme sont mesurées à différents pas de temps pendant la phase d'exposition au contaminant étudié et la phase de dépuración en milieu propre. A ces données, un modèle TK à un compartiment (Eq. (2.2)) peut être ajusté et la métrique est alors estimée comme le ratio entre les taux d'accumulation et le taux d'élimination (i.e. k_w/k_e par exemple pour une contamination par l'eau). Cependant, jusqu'à récemment, l'estimation de ces métriques était réduite à une valeur, en ne considérant qu'une seule voie d'exposition et d'élimination. Nous avons donc proposé une amélioration de l'estimation de ces métriques de bioaccumulation, permettant de fournir une estimation moyenne mais aussi l'incertitude autour, à partir de l'ajustement d'un modèle générique permettant de prendre en compte différentes voies d'exposition (dissoute/trophique) et différents processus d'élimination (excrétion, dilution par la croissance, métabolisation) [Ratier *et al.*, 2021b] (A23).

Nous avons ensuite montré l'intérêt de considérer, en évaluation du risque, l'incertitude autour de ces métriques en proposant une amélioration dans la manière d'identifier la capacité de bioaccumulation des substances chimiques [Ratier *et al.*, 2022b] (A29). Une méta-analyse d'une base de données TK¹ a été réalisée, et les incertitudes autour des métriques de bioaccumulation estimées pour un grand nombre de couples contaminant/espèce (211 jeux de données). Nos résultats sont apparus assez robustes statistiquement pour proposer le remplacement de la médiane, classiquement utilisée pour assigner une substance à une des classes définies ci-dessus, par le 75^{ème} percentile de l'intervalle d'incertitude autour de la métrique. En effet, ce critère plus protecteur est apparu comme plus approprié dans 90% des cas, évitant les faux négatifs, *i.e.* classer une substance comme non bioaccumulable alors qu'elle a 75% de chance de l'être...

Les développements méthodologiques pour l'estimation de ces métriques de bioaccumulation et leur incertitude associée sont disponibles dans le module (MOSAIC_{bioacc}) de la plateforme en ligne d'analyse de données écotoxicologiques MOSAIC (<https://mosaic.univ-lyon1.fr>). La mise à disposition a été réalisée par Aude Ratier lors de son post-doctorat que j'ai co-encadrée avec Sandrine Charles (2020-2021). Ainsi, le module propose, à partir de l'ajustement d'un modèle TK à un compartiment s'adaptant automatiquement aux données disponibles, l'estimation de la métrique de bioaccumulation correspondante ainsi que l'incertitude associée. Des jeux de données exemple sont disponibles sur la plateforme. Une illustration de MOSAIC_{bioacc} est présentée sur la Figure 4.3.

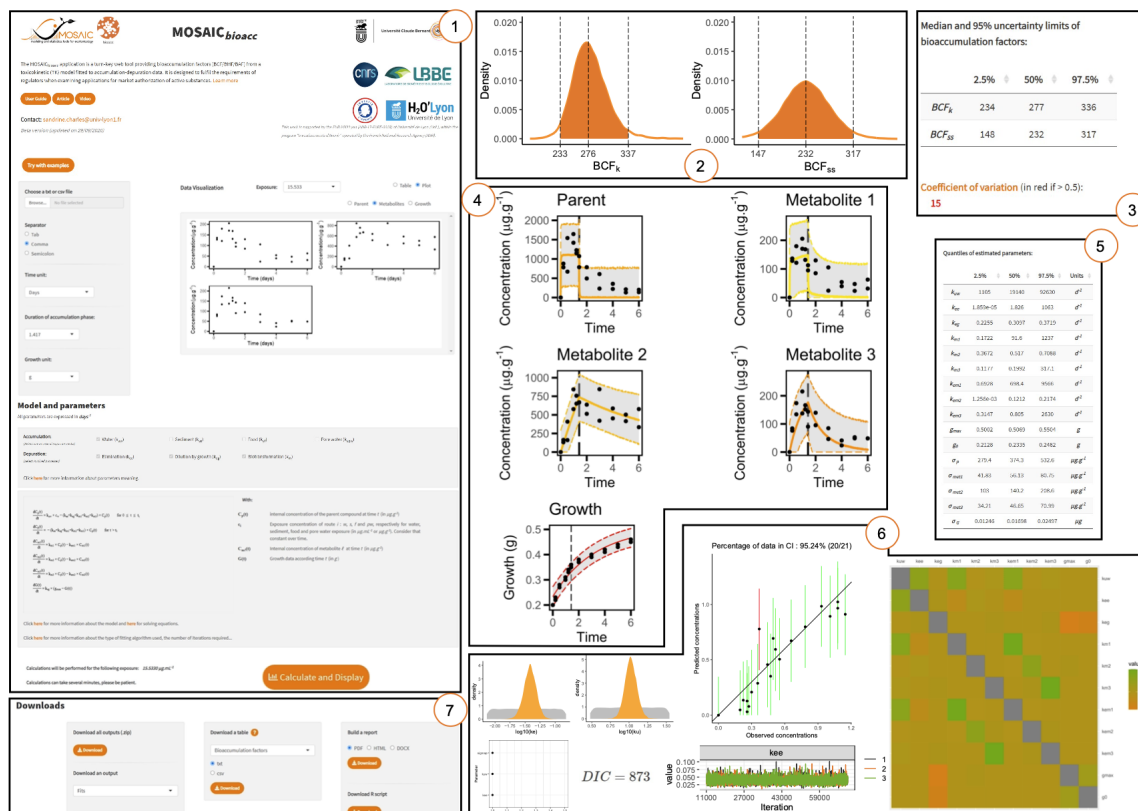


FIGURE 4.3 – Illustration des étapes réalisées sur MOSAIC_{bioacc} : (1) Téléchargement des données, résumé du modèle TK ajusté et définition des paramètres estimés ; (2) Distribution estimée des métriques de bioaccumulation ; (3) Résumé des métriques estimées : médiane et intervalle de crédibilité à 95% ; (4) Ajustements du modèle TK aux données et intervalle de crédibilité à 95% ; (5) Résumé de l'estimation des paramètres : médiane et intervalle de crédibilité à 95% ; (6) Critères de "goodness-of-fit" (DIC, PPC, Corrélations...); et (7) Téléchargement des résultats (rapport complet, code R...).

1. https://lbbe-shiny.univ-lyon1.fr/mosaic-bioacc/data/database/TK_database.html

4.2.3 Étude de la bioaccumulation le long des chaînes trophiques

La bioaccumulation des contaminants par les organismes aquatiques intéresse particulièrement les pouvoirs publics pour tout ce qui est consommé par l'Homme, et notamment les organismes consommés qui sont en bout de chaîne trophique. En effet, il est bien connu que par bioamplification ("biomagnification" en anglais), on observe une augmentation des concentrations d'une substance persistante le long des réseaux trophiques (Figure 4.4) [Córdoba-Tovar *et al.*, 2022], les maillons en bout de chaînes pouvant concentrer jusqu'à 1000 fois plus que les premiers maillons.

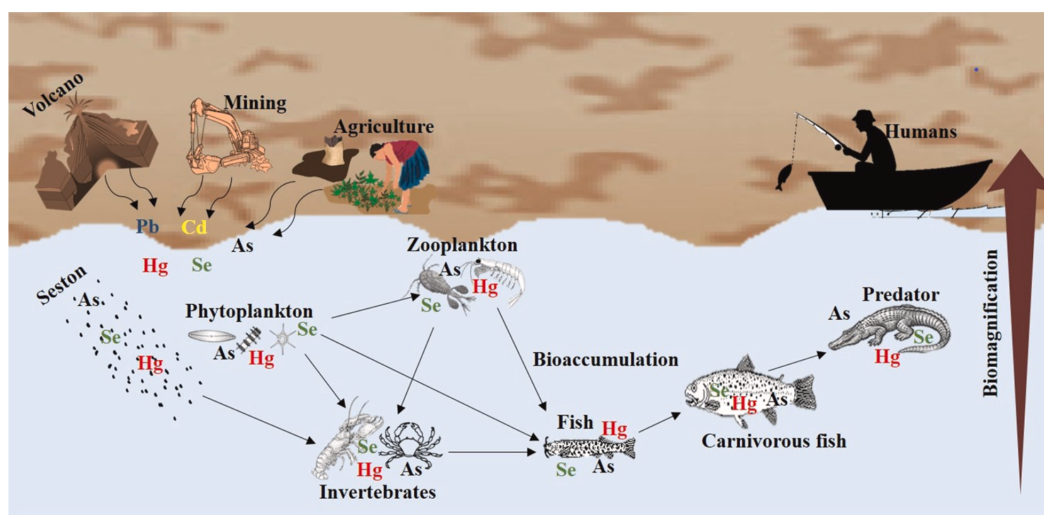



FIGURE 4.4 – Illustration de la bioamplification le long d'une chaîne trophique (d'après [Córdoba-Tovar *et al.*, 2022])

J'ai travaillé, durant mon post-doctorat à INRAE, à comprendre les facteurs affectant la contamination des poissons aux polychlorobiphényles (PCB), ceci afin de prédire et évaluer les risques pour les consommateurs des niveaux trophiques supérieurs, dont l'Homme. Ce projet se plaçait dans le cadre du plan national d'actions sur les PCB, adopté en février 2008, mis en place suite à la révision, par l'Union Européenne, des concentrations maximales admissibles en PCB dans les poissons destinés à la consommation humaine. Ce renforcement des normes sanitaires a conduit localement à des interdictions de pêche et/ou de commercialisation de poissons en vue de leur consommation, notamment sur le fleuve Rhône, ce qui a causé de graves conséquences financières pour tous les professionnels. Les autorités françaises ont donc fait des efforts considérables pour rechercher des stratégies de remédiation des sédiments et développer des approches pour évaluer la qualité des sédiments afin de protéger la santé des consommateurs. Le projet TSIP-PCB, financé par l'agence de l'eau Rhône-Méditerranée-Corse et l'ONEMA (devenu OFB), répondait à la première action du plan national qui visait à renforcer les connaissances et la compréhension des relations entre la contamination des sédiments et celle des poissons du Rhône. Il s'agissait de proposer un modèle cinétique de bioaccumulation qui permette entre autres (i) de déterminer un niveau seuil de PCB dans les sédiments au-dessus duquel les poissons ne seraient pas conformes au seuil réglementaire de 8 pg TEQ.g^{-1} de poids frais, et enfin (ii) de déterminer les tendances temporelles et spatiales de la contamination des poissons à partir de celle des sédiments.

Sur trois sites le long du Rhône (la Morte en amont, Grand Large et île du Beurre en aval), trois espèces de poisson (la brème commune *Abramis brama*, le barbeau *Barbus barbus* et le chevaine *Squalius cephalus*) ont été capturés, ainsi que les invertébrés constituant la base de

leur alimentation, à savoir des larves de chironomes, gammare, éphémères, et mollusques bivalves (corbicules et pisidium). L'ensemble de ces échantillons a fait l'objet d'analyses d'isotopes froids du carbone (δ^{13C}) et de l'azote (δ^{15N}), ainsi que de PCB, 7 à 18 congénères selon le type d'échantillon. Les caractéristiques biométriques des poissons (taille, masse, âge) ont également été relevées, et le contenu stomacal de chaque individu a été analysé. La position trophique a été estimée à partir d'une approche innovante que j'ai développée, basée sur les analyses en isotopes stables et l'inférence bayésienne, en prenant en compte à la fois la variabilité des données isotopiques (et notamment celle des lignes de base utilisées) et l'incertitude sur les paramètres [Lopes *et al.*, 2011] (A7). Cette méthode d'estimation de la position trophique a ensuite été mise à disposition via le développement du package  "tRophicPosition"² en collaboration avec des collègues internationaux [Quezada-Romegialli *et al.*, 2018] (A18). A partir de toutes ces données, nous avons tenté d'identifier les voies de contamination qui pourraient expliquer la variabilité intra- et inter-espèces des niveaux de contamination en PCB. J'ai ainsi développé un modèle de régression log-linéaire visant à expliquer la contamination de la chair des poissons, et un modèle linéaire généralisé, visant à estimer la probabilité de dépasser le seuil sanitaire [Lopes *et al.*, 2011] (A7). Par régression pas à pas descendante, seules les variables significatives ont été conservées : le meilleur modèle log-linéaire, qui explique 78% de la variabilité totale de la contamination, toutes espèces confondues sur l'ensemble des sites, est obtenu avec seulement trois variables : la taille des poissons, la proportion de carbone d'origine détritique dans leur alimentation, et la concentration maximale dans le sédiment à laquelle ils ont été exposés durant leur vie. Le modèle linéaire généralisé estimant la probabilité de dépasser le seuil explique quant à lui 70% de la variabilité avec les trois mêmes variables. Ces résultats ont confirmé le rôle prédominant du compartiment sédimentaire dans le processus de contamination des poissons [Lopes *et al.*, 2011] (A7).

Un modèle de bioaccumulation à base physiologique a ensuite été développé (pour le congénère PCB153) à partir des données expérimentales recueillies, de données historiques sur la température de l'eau du Rhône, et d'informations collectées dans la littérature sur la physiologie des poissons ou la cinétique d'accumulation des PCB par les invertébrés [Lopes *et al.*, 2012] (A9). Ce modèle est basé sur le formalisme des modèles TK à un compartiment présenté précédemment (Equations 2.2), avec des équations décrivant les concentrations en PCB dans les invertébrés couplées à des équations décrivant celles dans les différentes espèces de poissons (les invertébrés étant une source de nourriture, et donc de contamination, des poissons). Pour chaque espèce de poissons, le modèle a été discrétisé en 13 classes d'âge pour prédire au mieux les niveaux de contamination en fonction de l'âge des poissons (étant donné que les poissons pour lesquels des données avaient été récoltées avaient entre 2 et 15 ans). A ces équations TK étaient couplées un modèle de croissance. Ce modèle, ajusté à toutes les données observées par inférence bayésienne, a prédit de fortes variations saisonnières du niveau de contamination de chaque individu, qu'il a été impossible de vérifier expérimentalement. La comparaison des concentrations prédites par le modèle à celles observées dans les poissons (Figure 4.5) montre qu'il est assez robuste, avec un seul faux négatif sur 114 cas (c'est-à-dire dont la prédiction est en-dessous du seuil réglementaire de 8 pg TEQ.g⁻¹ de poids frais, alors que l'observation est au-dessus). La proportion de faux positifs (prédiction au-dessus du seuil réglementaire alors que l'observation est en-dessous), moins problématique pour les gestionnaires qui appliquent le principe de précaution, est cependant plus élevée, essentiellement à cause d'une des trois espèces, le chevaine, pour lequel le modèle sur-estime globalement les niveaux de contamination (Figure 4.5). Cela peut s'expliquer en partie par le fait que dans le modèle le régime alimentaire de chaque espèce est fixe quel que soit l'âge de l'individu, alors que le chevaine est particulièrement

2. La vignette du package est disponible sur ce lien : <https://cran.r-project.org/web/packages/tRophicPosition/tRophicPosition.pdf>.

opportuniste. L'analyse de sensibilité montre qu'aucun paramètre de ce modèle n'influence la proportion de faux négatifs, et que les paramètres influençant le plus la qualité d'ajustement sont ceux décrivant la voie trophique (efficacité d'assimilation, préférences alimentaires vis à vis de certaines proies, concentrations dans les proies, concentrations dans le sédiment), ainsi que le taux d'excrétion [Lopes *et al.*, 2012] (A9).

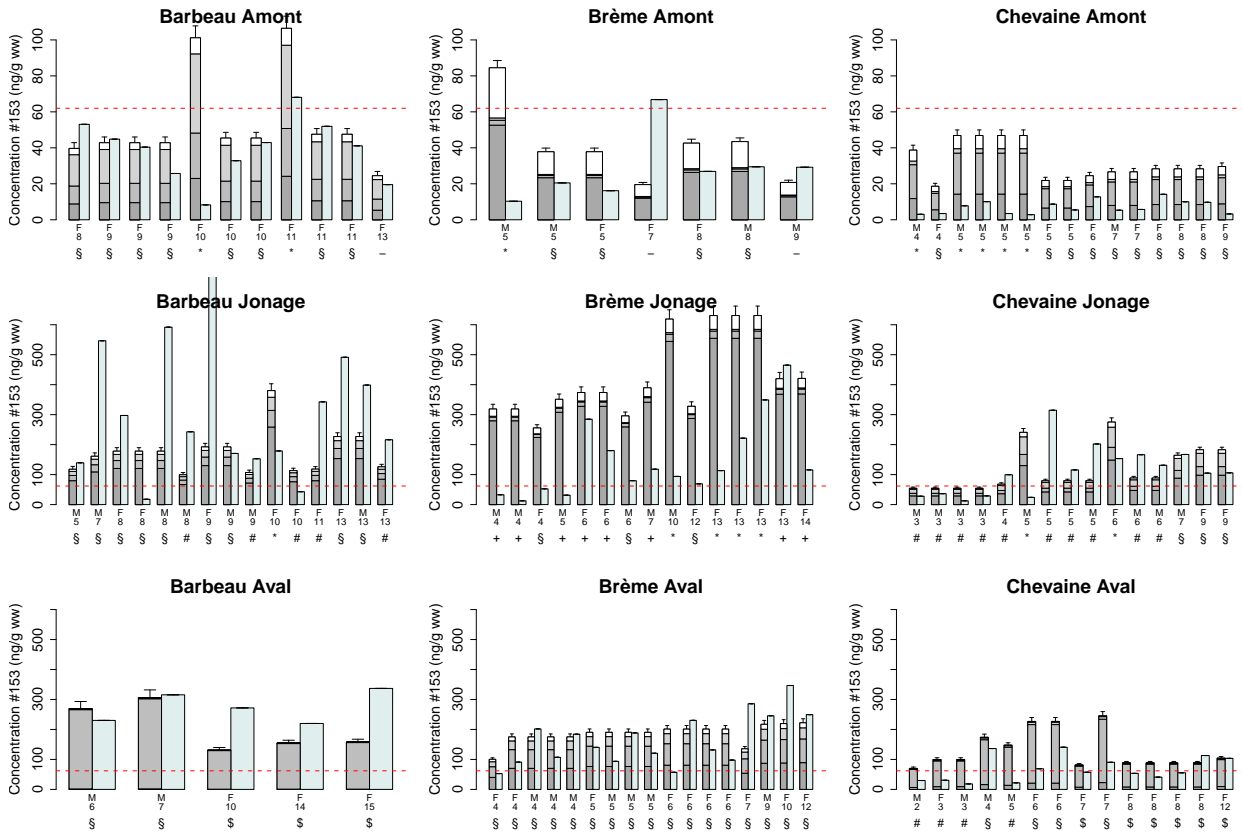


FIGURE 4.5 – Comparaison des concentrations en PCB153 prédites par le modèle (selon une contamination par l'eau en noir, en chironomes en gris foncé, en gammares en gris, en éphéméroptères en gris clair et en corbicules en blanc) et celles observées (en bleu-gris) pour chaque individu de chaque espèce de poisson sur chaque site. La ligne horizontale en pointillé rouge représente la limite réglementaire pour la consommation des poissons. En-dessous de chaque individu est indiqué son sexe (M pour mâle et F pour femelle) et son âge (en années). Les symboles en-dessous identifient des dates de pêche différentes entre août 2008 et janvier 2009.

Ces deux approches de modélisation [Lopes *et al.*, 2011, Lopes *et al.*, 2012] (A7 et A9) ont été utilisées pour déterminer des concentrations seuil dans le sédiment au-dessus desquelles les poissons ne seraient pas conformes au seuil réglementaire de consommation. Avec le modèle statistique (log-linéaire) [Lopes *et al.*, 2011] (A7), 90% des poissons de notre jeu de données seraient conformes si la somme des concentrations des PCB indicateurs dans le sédiment était inférieure à 5.9 ng.g⁻¹ (poids sec). En contraignant le modèle à base physiologique de façon à ce que les poissons ne dépassent jamais le seuil réglementaire [Lopes *et al.*, 2012] (A9), les concentrations seuil obtenues varient entre 2.6 et 14 ng.g⁻¹ (poids sec) selon l'espèce et le site, ce qui est convergent avec l'approche statistique.

4.3 Utiliser les effets observés *in situ* sur le biote pour le diagnostic de la toxicité des milieux aquatiques

Diagnostiquer la toxicité d'un milieu est l'étape qui suit l'évaluation de sa qualité chimique. Cependant, interpréter des réponses (*i.e.* biomarqueurs et/ou traits d'histoire de vie) mesurées sur des organismes exposés *in situ* reste difficile dans la mesure où les conditions environnementales (notamment la température de l'eau, le pH ou encore la conductivité) peuvent naturellement influencer la physiologie des organismes. Ainsi, pendant longtemps, les approches d'écotoxicologie *in situ* se sont limitées aux comparaisons de type amont/aval d'une source de contamination ponctuelle, faisant ainsi l'hypothèse que les sites présentent, hormis la contamination, les mêmes conditions environnementales. Pour mieux discriminer et qualifier la toxicité des cours d'eau à large échelle, et ainsi associer la modulation d'une réponse à la présence de contaminant(s), il faut donc non seulement caractériser la variabilité naturelle de la réponse attendue en condition non contaminée (par la définition de valeurs de référence et de valeurs seuil comme cela a été fait pour la bioaccumulation), mais également quantifier l'impact des facteurs abiotiques confondants (température, pH, conductivité...) sur cette variabilité pour éventuellement les prendre en compte lors de l'interprétation.

4.3.1 Définition de valeurs seuil et de valeurs de référence

Utiliser les réponses biologiques mesurées chez des organismes engagés *in situ* comme marqueurs de toxicité pour déterminer si un site est significativement contaminé ou impacté nécessite de comparer ce qu'on observe à un référentiel, *i.e.* la valeur des réponses en condition non contaminée pour les mêmes conditions environnementales d'exposition. Dans le cadre du projet EQUAL (Agence de l'Eau Rhin-Meuse) (2016-2020), j'ai développé une approche, sur la base de celle proposée pour les BBAC [Besse *et al.*, 2013] (A12) (Section 4.2.1), visant à déterminer les valeurs de référence et les valeurs seuils pour des réponses biologiques mesurées chez des organismes engagés *in situ*. Ceci a été possible grâce au jeu de données exceptionnel récolté lors de ce projet où 48 biomarqueurs ont été mesurés sur des moules (*Dreissena polymorpha*) et des gammarus (*Gammarus fossarum*) engagés sur une centaine de sites, nous permettant ainsi de caractériser leur variabilité [Leprêtre *et al.*, 2022] (A32). La première étape a été de vérifier l'effet des facteurs confondants abiotiques (température de l'eau, conductivité, pH et niveaux d'oxygène dissous) et de ne garder que les biomarqueurs sur lesquels ces facteurs n'avaient pas d'effet. Nous avons ensuite déterminé une valeur de référence et une valeur seuil pour chacun des biomarqueurs (8 biomarqueurs biochimiques, cellulaires et moléculaires pour la moule et 25 biomarqueurs peptidiques pour le gammarus). Pour cela, j'ai dû adapter la méthodologie précédemment proposée pour les BBAC aux mesures de biomarqueurs, qui peuvent être induits et/ou inhibés.

Pour les biomarqueurs dont l'effet d'une contamination se traduit par une inhibition (1 biomarqueur cellulaire et 6 biomarqueurs de réserve énergétique chez la moule), les données acquises sur tous les sites ont été classées par ordre décroissant cette fois (Figure 4.6 A). La même procédure itérative que celle pour les BBAC a alors été utilisée mais c'est la valeur la plus basse qui a été successivement retirée du jeu de données jusqu'à obtenir un jeu de données distribué de manière gaussienne. La valeur de référence et la valeur seuil d'inhibition ont alors été définies, à partir de la distribution gaussienne obtenue *in fine*, comme la moyenne et le 95^{ème} percentile respectivement (Figure 4.6 B).

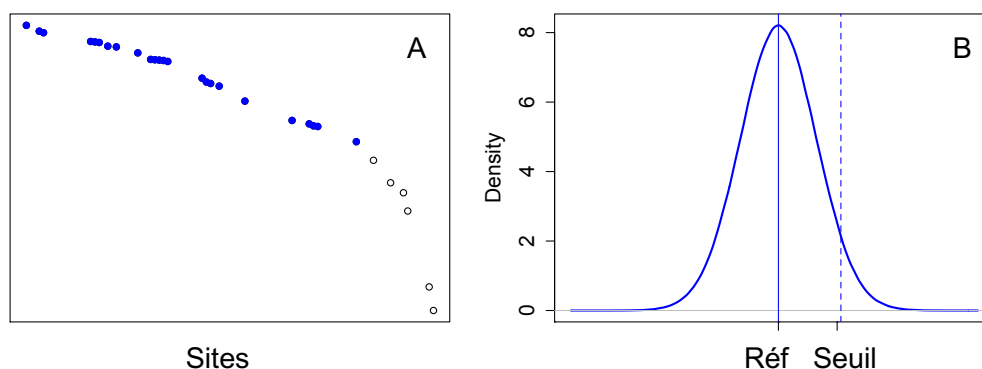


FIGURE 4.6 – Illustration de la détermination de la valeur de référence et de la valeur seuil pour un biomarqueur inhibé par la contamination : (A) Représentation des données triées par ordre décroissant. Les points bleus correspondent au plus grand ensemble de données qui suit une distribution Gaussienne, représentée sur le schéma de droite (B) : en trait plein, la valeur de référence (moyenne), et en pointillés la valeur seuil (95^{ème} percentile).

Pour les biomarqueurs dont l'effet se caractérise par une inhibition et une induction (5 biomarqueurs d'activité enzymatique chez la moule et les 25 biomarqueurs peptidiques chez le gammare), nous avons utilisé les 2 méthodes précédemment décrites pour estimer de manière séparée le seuil d'induction et le seuil d'inhibition. Nous avons tout d'abord classé par ordre décroissant les données du jeu de données initial complet (Figure 4.7 C). Nous avons ensuite constitué 1) le sous-jeu de données « induites » en éliminant les données les plus faibles constituant les $q = 35$ derniers percentiles; et 2) le sous-jeu de données « inhibées » en éliminant les données les plus fortes constituant les $q = 35$ premiers percentiles. Ainsi, les données médianes caractérisant la valeur de référence se retrouvent dans les deux sous-jeux de données. Des procédures bootstrap pour déterminer les seuils d'induction et d'inhibition (et la valeur de référence) ont donc été appliquées aux jeux de données « induites » et « inhibées » respectivement. Différentes valeurs de q ont été testées; celle retenue garantit 1) la robustesse de la méthode et donc des valeurs seuils obtenues, et 2) une valeur de référence similaire selon qu'on utilise le sous-jeu de données « inhibées » ou « induites ». Un exemple de résultats obtenus est présenté sur la Figure 4.7 [Leprêtre *et al.*, 2022] (A32) pour un marqueur induit (Figure 4.7 A), un marqueur inhibé (Figure 4.7 B) et un marqueurs induit et inhibé (Figure 4.7 C).

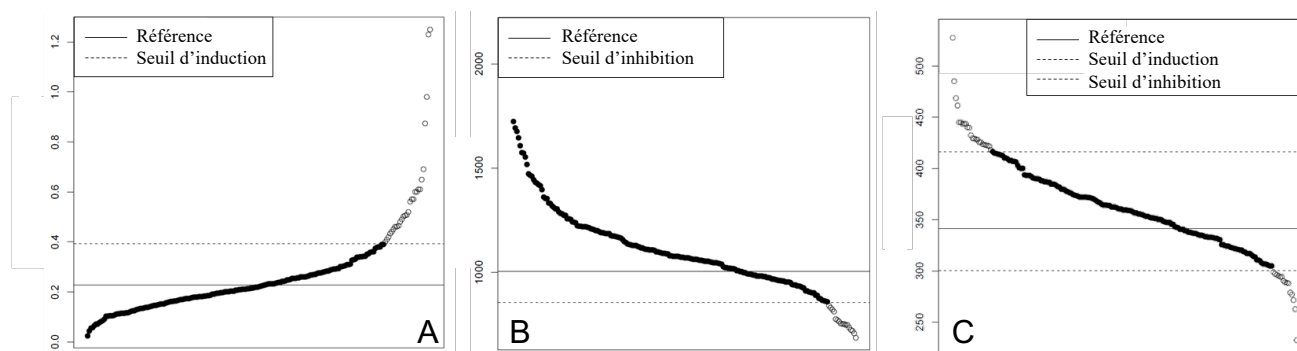


FIGURE 4.7 – Exemple de représentation des données observées et des valeurs de référence et seuils obtenus, dans la cas d'une induction (A), d'une inhibition (B) ou les deux (C).

Ces valeurs seuils ont ensuite été appliquées sur un autre jeu de données où ces biomarqueurs ont été mesurés sur des organismes encagés en amont et en aval de trois stations de traitement (Charleroi, Charleville-Mézières et Namur) pour caractériser la potentielle contamination due à ces stations d'épuration à partir de la modulation observée de ces biomarqueurs. Un exemple pour deux biomarqueurs différents est présenté sur la Figure 4.8. Pour le biomarqueur 1 (Figure 4.8 gauche), on voit que les valeurs mesurées en amont et en aval des stations d'épuration de Charleroi et Charleville-Mézières sont entre les seuils d'induction et d'inhibition définis pour ce biomarqueur, ne montrant donc aucun impact de la station. Pour Namur, en l'absence de ces seuils et en comparant juste les valeurs amont-aval, nous aurions pu conclure à une inhibition à l'aval. Or les valeurs en aval sont majoritairement entre les deux seuils, c'est-à-dire dans la gamme de variabilité naturelle définie pour ce biomarqueur en l'absence de contamination. Par contre, les valeurs en amont sont au-dessus du seuil d'induction, suggérant une contamination significative en amont qui entraînerait une induction de ce biomarqueur. Par contre, pour le biomarqueur 2 (Figure 4.8 droite), l'inhibition observée en aval à Charleroi semble en être réellement une. On voit donc à travers cet exemple que les valeurs de référence et les valeurs seuils permettent d'éviter les biais d'interprétation réalisés traditionnellement dans les approches amont/aval, qui considèrent l'amont comme la référence...

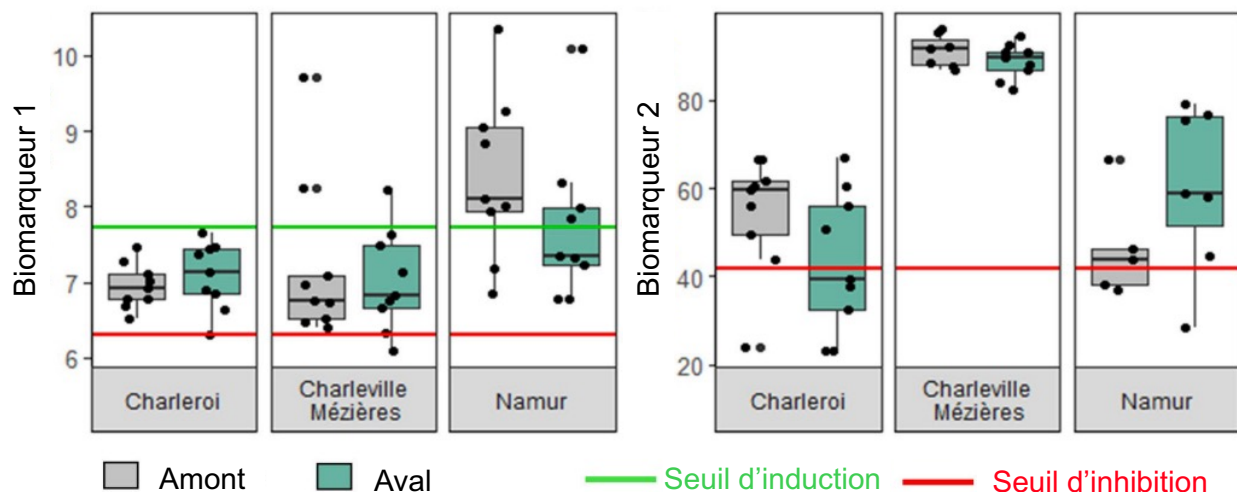


FIGURE 4.8 – Exemple de deux biomarqueurs mesurés sur des moules encagées en amont (boxplot gris) et en aval (boxplot verts) de trois stations d'épuration (Charleroi, Charleville-Mézières et Namur). La ligne rouge représente le seuil d'inhibition et la ligne verte le seuil d'induction pour chaque biomarqueur [Leprêtre *et al.*, 2022] (A32).

Ces résultats, publiés dans [Leprêtre *et al.*, 2022] (A32), montrent la plus-value à déterminer des valeurs seuil et des valeurs de référence sur des traits biologiques mesurés *in situ*, améliorant ainsi le diagnostic de la contamination des sites et la qualification des milieux aquatiques. Cependant, les traits biologiques utilisés ici sont ceux sur lesquels nous avons vérifié, au préalable, que les facteurs environnementaux (température, pH, conductivité...) n'avaient pas d'effet significatif pour la gamme des conditions environnementales testées.

4.3.2 Intégration des facteurs environnementaux

L'utilisation de réponses biologiques mesurées sur des organismes engagés pour évaluer la toxicité du milieu aquatique reste cependant encore limitée car elle est confrontée à la difficulté de les déployer et les interpréter correctement à large échelle et dans des conditions environnementales contrastées. En effet, à chaque espèce correspond des conditions environnementales optimales nécessaires à son bon développement et une plasticité associée qui lui permet de (plus ou moins) s'adapter à d'autres conditions. De même, chaque trait biologique pour une espèce donnée réagit de manière spécifique aux conditions environnementales, certains étant plus impactés que d'autres ou différenciellement impactés selon le facteur abiotique (température, pH, conductivité...). Ainsi, utiliser les réponses biologiques d'organismes engagés pour faire du diagnostic de la qualité des milieux aquatiques à large échelle, à n'importe quelle saison et sur n'importe quel site, nécessite de bien caractériser l'effet des facteurs environnementaux sur ces réponses (et leur variabilité) pour le prendre en compte lors de l'interprétation. L'objectif ici est de bien dissocier, dans la modulation de la réponse observée, ce qui est expliqué par les facteurs environnementaux de ce qui ne l'est pas et qui peut être associé à la contamination.

J'ai ainsi travaillé à proposer une approche innovante permettant d'intégrer l'effet des facteurs confondants sur l'avancement dans le cycle de mue du gammare mesuré *in situ* après encagement. *G. fossarum* a un cycle de mue avec 5 stades (B, C1, C2, D1, D2), la mesure de la mue étant un indicateur de la perturbation endocrine lorsque celle-ci est inhibée [Geffard *et al.*, 2010]. La première étape a été d'évaluer et de modéliser la variabilité du cycle de mue des femelles en fonction de la température et de la dureté de l'eau en condition contrôlée de laboratoire [Chaumot *et al.*, 2020] (A20). Différentes femelles ont été exposées à trois températures au laboratoire (température maintenue constante) et à deux niveaux de conductivité. Leur stade de mue a été déterminé à différentes dates à partir de leur mue initiale (tous les 2 jours), en sacrifiant 6 femelles pour chaque date. Ainsi, nous avons identifié la température comme le seul facteur abiotique gouvernant l'avancement dans le cycle de mue de cette espèce (Figure 4.9(A)) : plus la température d'exposition augmente, plus le cycle est court. Un modèle linéaire généralisé (lien logistique, erreur binomiale) a été paramétré sur ces données pour chacune des transitions entre stades (cinq modèles au total), permettant ainsi d'estimer la probabilité pour une femelle d'avoir réalisé chacune des transitions entre stades pour un temps post-mue donné selon la température d'exposition :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \alpha_j + \beta_{1,j} \times t + \beta_{2,j} \times \Theta + \gamma_j \times t \times \Theta \quad (4.1)$$

où p est la probabilité d'avoir réalisé la transition entre deux stades donnés, t le temps (exprimé en jours depuis la dernière mue) et Θ la température (en °C). Les paramètres α_j , $\beta_{1,j}$, $\beta_{2,j}$ et γ ont été estimés pour chaque transition j ($j = 1$ pour la transition de B à C1, $j = 2$ de C1 à C2, $j = 3$ de C2 à D1 et $j = 4$ de D1 à D2). A partir de ces modèles, on peut aussi estimer les temps médians du passage entre deux stades selon la température (constante) d'exposition, *i.e.* le nombre de jours d'exposition post-mue nécessaires pour passer entre ces deux stades à une température donnée (Figure 4.9(B)) :

$$T_{50,j}(\Theta) = -\frac{\alpha_j + \beta_{2,j} \times \Theta}{\beta_{1,j} + \gamma_j \times \Theta} \quad (4.2)$$

où $T_{50,j}(\Theta)$ correspond au temps médian (en jours) de la transition j pour des femelles exposées à la température Θ (en °C). Les valeurs des paramètres sont celles estimées précédemment à partir de l'équation (4.1). Ainsi, plus la température augmente et plus le passage entre chaque stade est rapide. Cependant, nous avons pu remarquer que la durée des quatre premiers

stades, relativement à la durée totale du cycle, était constante quelle que soit la température d'exposition : le stade B représente en moyenne 34% de la durée des quatre premiers stades, le stade C1 37%, le stade C2 18% et le stade D1 11% (Figure 4.9(C)). La durée total des quatre premier stades correspond en fait au temps médian de la transition D1/D2, $T_{50,4}$, estimée à partir de l'équation (4.2).

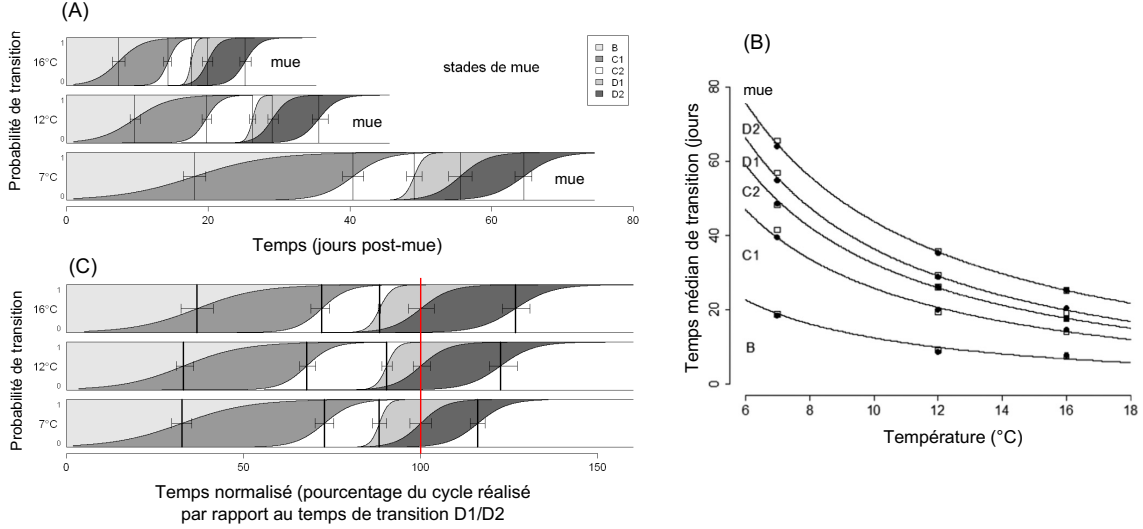


FIGURE 4.9 – Effet de la température de l'eau sur la probabilité de transition (A) et le temps de transition (B) entre les différents stades de mue du gammare; (C) Proportion relative des différents stades jusqu'à la transition D1/D2.

La seconde étape [Lopes *et al.*, 2020] (A21) a été d'adapter ce modèle pour prédire les stades de mue attendus chez des organismes engagés *in situ* et donc soumis à des températures variables au cours du temps. Pour cela, nous avons défini, à partir de l'équation (4.1), la probabilité pour une femelle d'atteindre au temps t chacun des quatre premiers stades, indépendamment de la température d'exposition, selon la proportion du cycle réalisé (*i.e.* le temps depuis la mue précédente normalisé par la durée totale des quatre premiers stades) :

$$p(j, t) = \frac{\exp(\alpha_j + \beta_{1,j} \times Z(t))}{1 + \exp(\alpha_j + \beta_{1,j} \times Z(t))} \quad (4.3)$$

où $p(j, t)$ est la probabilité d'avoir atteint la transition j au temps t , et $Z(t)$ est la proportion de la durée totale des quatre premiers stades réalisée au temps t :

$$Z(t) = \frac{t}{T_{50,4}(\Theta)} \quad (4.4)$$

Durant les engagements de gammars *in situ*, la température de l'eau est enregistrée chaque heure h . Ainsi, le pourcentage du cycle réalisé au temps t , $Z(t)$, peut être calculé de manière séquentielle en considérant que la température reste constante à l'échelle de l'heure. La progression dans le cycle réalisé pendant une heure peut donc être calculée à partir de l'équation (4.2) en sommant les progressions réalisées chaque heure jusqu'au temps t (exprimé en heures) :

$$Z(t) = \sum_{h=1}^t \frac{1}{24 \times T_{50,4}(\Theta(h))} \quad (4.5)$$

où $\Theta(h)$ est la température (en °C) à l'heure h et $T_{50,4}(\Theta(h))$ la durée totale moyenne des quatre premiers stades (en jours) à la température Θ à l'heure h .

A partir des équations (4.3) et (4.5), on peut donc prédire la probabilité d'être dans chacun des stades :

$$\begin{cases} p_B(t) = 1 - p(1, t) & (4.6a) \\ p_{C1}(t) = p(1, t) - p(2, t) & (4.6b) \\ p_{C2}(t) = p(2, t) - p(3, t) & (4.6c) \\ p_{D1}(t) = p(3, t) - p(4, t) & (4.6d) \\ p_{D2}(t) = p(4, t) & (4.6e) \end{cases}$$

Pour chaque exposition *in situ*, les données collectées sont le nombre de femelles dans chacun des stades de mues à la fin de l'encagement et le profil de températures auxquelles elles ont été exposées. Ainsi, à partir des températures d'exposition, de l'équation (4.6) et du nombre total de femelles observées à la fin de l'exposition, N_{tot} , on peut prédire le nombre de femelles attendu dans chacun des stades à la fin de l'exposition, par échantillonnage aléatoire dans une loi multinomiale :

$$N_i(t_f) = \mathcal{M}(N_{tot}, p_i(t_f)) \quad (4.7)$$

où $N_i(t_f)$ est le nombre de femelles au stade i au temps final t_f de l'exposition ($i = 1$ pour le stade B, $i = 2$ pour C1, $i = 3$ pour C2, $i = 4$ pour D1 et $i = 5$ pour D2), \mathcal{M} correspond à la loi multinomiale de paramètres N_{tot} le nombre total de femelles observées à la fin de l'exposition et $p_i(t_f)$ la probabilité d'être au stade i au temps final t_f . Dans chaque cas, nous avons réalisé 10000 échantillonnages aléatoires dans la loi multinomiale selon le profil de température enregistré durant l'exposition. Afin de faciliter la comparaison entre les prédictions du modèle et les observations, et les résultats obtenus entre différents sites, nous avons défini un indicateur, I_p , correspondant au pourcentage moyen du cycle de mue réalisé par les femelles :

$$I_p = \sum_{i=1}^5 \frac{N_i \times r_i}{N_{tot}} \quad (4.8)$$

où N_i est le nombre de femelles au stade i observé ou prédit par le modèle selon la température d'exposition (Equation (4.7)) à la fin de l'exposition, et r_i le pourcentage médian du cycle complet réalisé à 12°C par une femelle au stade i :

$$r_i = \left(t_{i-1} + \frac{1}{2} \times \frac{(t_i - t_{i-1})}{t_5} \right) \times 100 \quad (4.9)$$

où t_i est la durée médiane du stade i (*i.e.* le temps médian de transition entre les stades i et $i+1$, soit $T_{50,j}$ estimé à partir de l'équation (4.2)). La référence choisie ici est les temps médians de transition (en jours) à 12°C estimés précédemment : $t_1 = 8.7[7.4 - 10.2]$, $t_2 = 20[19 - 20.9]$, $t_3 = 26.1[26 - 27]$, $t_4 = 28.8[27.9 - 30]$ et la durée totale du cycle est $t_5 = 35.2[33.2 - 37.4]$ jours. Cela implique que le pourcentage médian du cycle réalisé par une femelle est : $r_1 = 12.4\%[0 - 24.7]$ pour le stade B, $r_2 = 40.8\%[24.7 - 56.8]$ pour le stade C1, $r_3 = 65.5\%[56.8 - 74.1]$ pour le stade C2, $r_4 = 78\%[74.1 - 82]$ pour le stade D1, et $r_5 = 90.9\%[82 - 100]$ pour le stade D2. Pour prendre en compte l'incertitude autour de l'estimation des temps médian de transition, nous avons réalisé 10000 simulations bootstrap en échantillonnant dans l'intervalle de confiance à 95% des temps médians de transition.

Ce modèle a été validé comme référence pour les études *in situ*, en testant sa capacité à prédire les stades de mue attendus chez des organismes encagés sur 9 sites non impactés et à différentes saisons, donc soumis à des profils de température très variés (Figure 4.10). Ces 9 sites du bassin du Rhône avaient été qualifiés par l'OFB comme des sites témoins,

dépourvus de toute contamination. Sur 2 de ces sites, des engagements avaient été réalisés à quatre périodes différentes de l'année pour tester la robustesse du pouvoir prédictif de notre modèle pour des températures d'exposition très contrastées. Les résultats des observations et prédictions du modèle, ainsi que les profils de température et les temps d'exposition pour chaque site sont présentés sur la Figure 4.10. On peut voir que pour les 15 études réalisées, les prédictions et les observations ne sont pas statistiquement différentes, démontrant ainsi la robustesse des prédictions de notre modèle, faisant ainsi office de référence attendue en condition non contaminée [Lopes *et al.*, 2020] (A21).

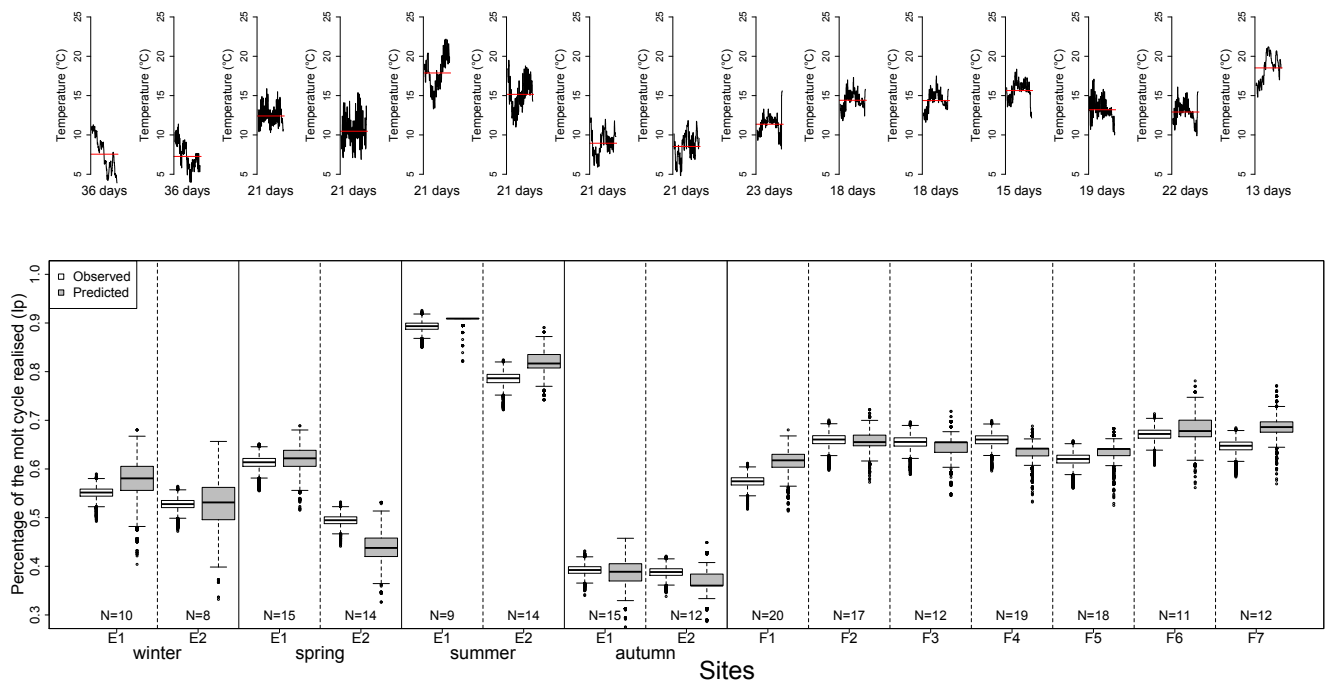


FIGURE 4.10 – Pourcentage du cycle de mue réalisé observé (en blanc) et prédit par le modèle (en gris) selon les profils d'exposition présentés au-dessus de chacun des 9 sites témoin. Une différence significative entre observation et prédiction dans la progression du cycle de mue selon la température est mentionnée par une étoile au-dessus du boxplot de prédiction (aucune ici). Le nombre N mentionné sous chaque boxplot correspond au nombre de femelles observées. La durée d'exposition est mentionnée sous chaque profils de températures (en jours). Les sites E sont des sites de la région Rhône-Alpes suivis sur 4 saisons (E1 la Bourbre et E2 l'Ardières). Les sites F sont des sites du bassin du Rhône.

La pertinence et la plus-value de ce modèle ont ensuite été illustrées par son application pour interpréter les données observées lors de 5 études amont/aval : une étude sur 3 sites près de Paris, une étude sur 8 sites dans le Lot, et 3 études de stations d'épurations (STEP) (Figures 4.11). Les résultats montrent la puissance de notre démarche en mettant en évidence les faux-négatifs (conclure à une absence d'effet entre amont et aval alors qu'il y en a un) et faux-positifs (conclure à une effet entre amont et aval alors qu'il n'y en a pas) déduits de l'approche classique qui compare simplement les observations entre amont et aval, sans prendre en compte les écarts, même faibles, de température entre sites. Par exemple I1 et I2 illustrent bien un faux-positif : une simple comparaison des observations montre une différence et donc un effet entre l'amont et l'aval avec un cycle de mue accéléré en aval. Or, la comparaison de ces observations avec les prédictions de notre modèle qui intègrent les températures de chaque site montre en réalité aucune différence : ce qui est observé en aval (I2), n'est en fait que uniquement dû à la température d'exposition (plus élevée à I2). Notre approche a ainsi permis d'éviter 5 faux-positifs sur 14.

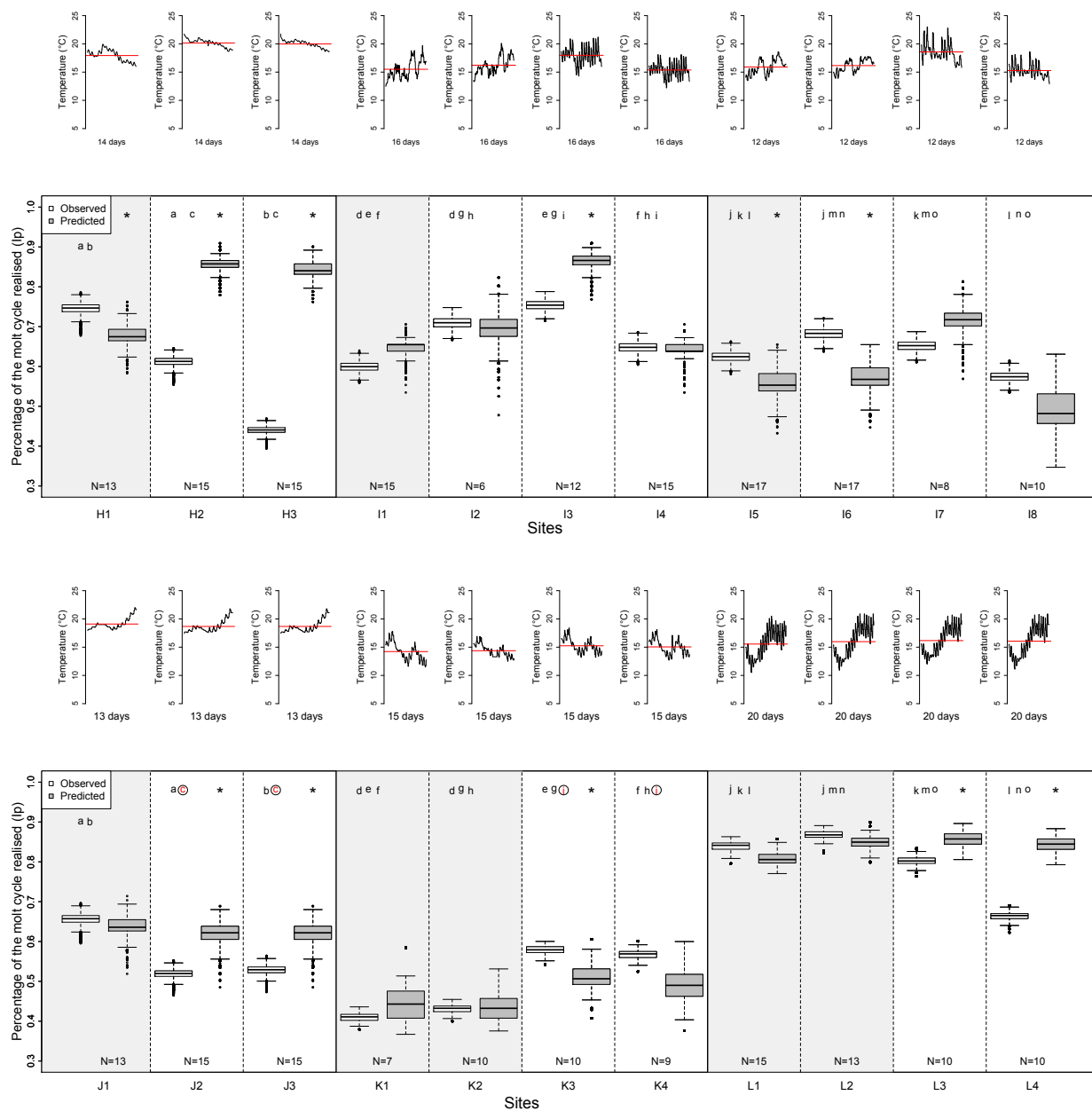


FIGURE 4.11 – Pourcentage du cycle de mue réalisé observé (en blanc) et prédit par le modèle (en gris) selon les profils d'exposition présentés au-dessus de chacun des sites amont/aval étudiés. Les cadres grisés correspondent aux sites en amont. Une différence significative entre observation et prédiction dans la progression du cycle de mue selon la température est mentionné par une étoile au-dessus du boxplot de prédiction. Les lettres au-dessus des boxplot d'observations représentent la comparaison entre observations respectives : une lettre entourée mentionne une absence de différence alors qu'une lettre non entourée représente une différence significative. Le nombre N mentionné sous chaque boxplot correspond au nombre de femelles observées. La durée d'exposition est mentionnée sous chaque profils de températures (en jours). Dans la figure du haut : les sites H sont ceux étudiés près de Paris : H1 est "Marnay", H2 "Bougival" et H3 "Triel"; et les sites I sont ceux étudiés sur le Lot : I1 et I5 est le site en amont en 2009 et 2010 respectivement, I2 et I6 le site aval en 2009 et 2010 respectivement, I3 et I7 le site de Decazeville en 2009 et 2010 respectivement, et I4 et I8 le Riou Viou en 2009 et 2010 respectivement. Le graphe du bas présente les résultats sur les différentes STEP étudiées : les sites J sont ceux de la STEP de Fontaines sur la Saône; les sites K ceux de la STEP de Bourgoin sur la Bourbre et les sites L ceux de la STEP de Beaujeu sur l'Ardière.

Enfin, notre outil a pu être utilisé pour le diagnostic *in situ* à large échelle, sans définition *a priori* de sites de référence, sur 12 sites déconnectés les uns des autres (Figure 4.12). Sans les prédictions de notre modèle, il serait alors impossible de comparer les sites les uns par rapport aux autres étant donné leurs profils différents de température. Ces résultats montrent que 8 des 12 sites apparaissent impactés, 6 avec un ralentissement du cycle de mue (P2, P3, P5, P7, P8 et P11) et 2 avec une accélération (P4 et P10).

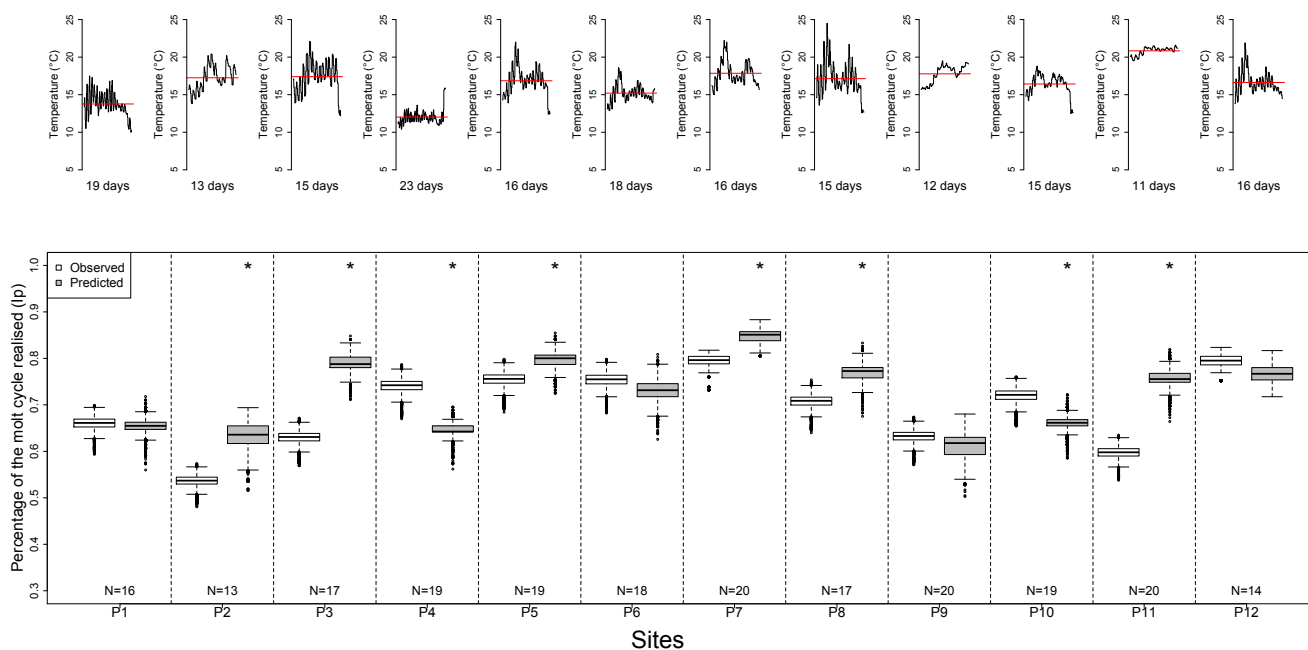


FIGURE 4.12 – Pourcentage du cycle de mue réalisé observé (en blanc) et prédit par le modèle (en gris) selon les profils d’exposition présentés au-dessus de chacun des 12 sites étudiés sur le Rhône. Une différence significative entre observation et prédiction dans la progression du cycle de mue selon la température est mentionnée par une étoile au-dessus du boxplot de prédiction. Le nombre N mentionné sous chaque boxplot correspond au nombre de femelles observées. La durée d’exposition est mentionnée sous chaque profil de températures (en jours).

4.4 Conclusions

Ces travaux plus appliqués montrent tout l’intérêt de la modélisation pour la diagnostic de la qualité et de la toxicité des milieux aquatiques, et l’aide qu’elle peut apporter aux autorités de régulation et aux décideurs pour une meilleure caractérisation et évaluation des effets des substances chimiques. En effet, dans ce contexte, la plus-value indéniable de la modélisation est qu’elle permet de définir un référentiel (pour les concentrations bioaccumulées ou les réponses biologiques mesurées *in situ*), qui peut intégrer l’effet des facteurs confondants tout en considérant la variabilité naturelle. Ainsi, il devient possible de caractériser la qualité chimique et la toxicité des masses d’eau à large échelle, sur un grand nombre de sites représentatifs déconnectés, comme l’impose aujourd’hui la réglementation pour la surveillance.

5.1 La bioaccumulation au cœur de l'évaluation du risque environnemental et du diagnostic de la contamination des milieux

5.1.1 Amélioration des modèles TKTD actuels

Les modèles d'effets létaux de type GUTS

L'évaluation du risque environnemental rentre aujourd'hui dans une nouvelle ère, où la modélisation est indispensable pour que les évaluations soient non seulement plus écologiques, mais aussi plus intégratives. Les instances réglementaires, telles que l'EFSA et l'OCDE (Organisation de Coopération pour l'Économie et le Développement), reconnaissent aujourd'hui les modèles mécanistes de type TKTD ("ToxicoKinetic-ToxicoDynamic") comme une approche méthodologique indispensable pour l'évaluation des risques liés à la présence de substances chimiques dans l'environnement [Ockleford *et al.*, 2018]. La force de ces modèles est de formaliser le lien entre l'exposition à un contaminant et ses effets sur les traits d'histoire de vie de l'organisme au cours du temps. Parmi les modèles TKTD, les modèles GUTS ("General Unified Threshold models of Survival"), qui permettent de décrire les effets sur la survie des organismes [Jager *et al.*, 2011, Ashauer *et al.*, 2016], sont les plus aboutis. Ces modèles sont constitués : (i) d'une partie TK ("toxico-kinetic") qui relie la concentration d'exposition en contaminants à la concentration interne dans l'organisme ; (ii) et d'une partie TD ("toxico-dynamic") qui fait le lien entre cette concentration bioaccumulée par l'organisme et les effets. Cependant, du fait du manque de données observées sur les concentrations bioaccumulées dans les organismes, ces modèles ont une partie TK réduite (d'où leur appellation "GUTS-RED"), normalisée par rapport à la concentration d'exposition, ce qui revient à considérer que le contaminant entre et sort de l'organisme avec un même taux (sans faire la distinction entre les taux d'accumulation et d'élimination).

Lors du stage de M2 de Jérémie Brusset (2021-2022), que j'ai co-encadré avec Sandrine Charles, nous avons testé si une telle simplification de la partie TK des modèles GUTS génère ou non des biais de prédiction de la survie au cours du temps. Pour cela, nous avons proposé une revisite des modèles GUTS en considérant une partie TK non réduite, sur organisme entier, mais en différenciant les taux d'accumulation et d'élimination (version "FULL-GUTS"). Pour comparer les prédictions de ces modèles, nous avons utilisé un même jeu de données sur lequel les deux modèles concurrents ("GUTS-RED" et "FULL-GUTS") ont été ajustés dans un cadre inférentiel bayésien. Ce jeu de données rassemble des données de bioaccumulation et de survie chez des mâles de l'espèce sentinelle *Gammarus fossarum* exposés à plusieurs concentrations

en cadmium pendant 7 jours. La concentration bioaccumulée par individu ainsi que le nombre de survivants ont été suivis à intervalles de temps réguliers. En complément, ces modèles ont été comparés sur d'autres jeux de données tests (ne comportant que des données de bioaccumulation sur organisme entier) afin de mettre en évidence une réelle plus-value à complexifier la partie TK des modèles GUTS, au regard de ce qui est actuellement recommandé par les instances réglementaires. Nous avons ainsi observé que le modèle "FULL-GUTS" complet permet (i) de corriger les problèmes de corrélation entre les paramètres rencontrés avec les versions réduites, et (ii) de fournir des estimations plus précises des paramètres, bien que différentes. Notamment, sur le jeu de données testé, nous avons observé que l'approche utilisée aujourd'hui avec une version réduite de la partie TK sous-estime, d'un facteur 2, le paramètres d'intérêt en évaluation des risques, à savoir la NEC ("No Effect Concentration"). Ces résultats préliminaires ont été présentés à la SEFA l'an dernier (N37) et sont actuellement en cours de publication. Ce travail offre de nombreuses perspectives qui seront poursuivies : (i) tester les différents jeux de données de bioaccumulation disponibles chez le gammare dans différents organes, organe par organe, pour identifier un ou plusieurs organe(s) qui serai(en)t prioritairement touché(s) ; (ii) élargir à d'autres jeux de données (espèces/métaux) ; et (iii) complexifier encore la partie TK en subdivisant l'organisme en plusieurs compartiments correspondants à des organes cibles pour permettre une description, sur des bases physiologiques, des voies internes de contamination (i.e. organotropisme, [Gestin *et al.*, 2021]).

La preuve de concept de ce nouveau type de modèles, appelés PBTkTD ("Physiologically Based Toxicokinetic Toxicodynamic models"), est actuellement proposée dans le cadre du projet international TKplate 2.0, financé par l'EFSA (OC/EFSA/SCER/2021/07), et auquel je participe en collaboration notamment avec plusieurs universités européennes (Utrecht et Nijmegen aux Pays-Bas, Parme et Turin en Italie, Osnabrück en Allemagne), et deux agences nationales de sécurité sanitaire (ANSES en France et l'équivalent WFSR en Allemagne). Ce projet porte sur l'évaluation du risque environnemental lié aux pesticides sur les organismes qui figurent dans la chaîne alimentaire humaine, comme les animaux de la ferme et les volailles. Plus spécifiquement, l'axe 2 auquel je participe propose de : (i) développer de nouveaux modèles de type PBTkTD capables de prédire et d'évaluer les risques à long terme chez cinq espèces cibles d'oiseaux, afin de proposer des solutions préventives chez ces espèces ; (ii) caractériser les risques pour la santé humaine et les écosystèmes, y compris pour de faibles niveaux de contamination et des expositions mixtes (contaminant chimiques / facteurs environnementaux). Une des sorties majeures de ce projet sera la mise à disposition du formalisme des modèles PBTkTD, ainsi que la procédure d'inférence associée, ce qui constituera des outils novateurs pour l'évaluation du risque.

Les modèles d'effets sub-létaux de type DEBtox

Les modèles TKTD de type DEBtox permettent de décrire, de façon intégrée, les effets sur la croissance et la reproduction simultanément [Jager, 2020], en décrivant comment un contaminant modifie l'allocation d'énergie aux différentes fonctions physiologiques. Contrairement aux modèles GUTS, aujourd'hui reconnus comme prêts à l'emploi en évaluation du risque [Ockleford *et al.*, 2018], les modèles DEBtox ("Dynamic Energy Budget theory for ecoTOXicology") ne le sont pas encore. Ceci est dû à la complexité de ces modèles (de fortes linéarités dans les équations et un grand nombre de paramètres) et donc à la difficulté d'inférer leurs paramètres. Néanmoins, dans une perspective AOP (Figure 3.1), ces modèles sont particulièrement intéressants pour extrapoler les effets individuels au niveau supérieur et ainsi prédire les conséquences de la contamination sur les paramètres démographiques de la population. A plus long terme,

mon objectif est de poursuivre mes premiers travaux (Section 3.2) sur le développement d'un modèle DEBtox chez le gammare. L'intérêt de cette espèce, comme vous avez pu le voir tout au long de ce manuscrit, est qu'elle est largement reconnue et utilisée en surveillance pour caractériser la toxicité des milieux, sa physiologie étant bien connue. L'idée serait de (i) décrire la gestion d'allocation chez le gammare, en considérant plusieurs cycle de mue, qui servirait de référence; (ii) formaliser comment la contamination modifie cette gestion énergétique et (iii) extrapoler ces effets individuels sur la fitness pour prédire les effets au niveau populationnel.

5.1.2 Traduction des concentrations bioaccumulées en terme d'effets

La directive 2013/39/UE privilégie l'utilisation du biote à celle de l'eau ou du sédiment pour la surveillance chimique des milieux. En effet, la mesure de la bioaccumulation intègre non seulement la contamination dans le temps, mais aussi les facteurs qui gouvernent la bio-disponibilité des contaminants (*i.e.*, dureté de l'eau, compétition) et s'affranchit ainsi de la potentielle compétition entre substances en mélange pour franchir les barrières de l'organisme. Ainsi, ce sont ces concentrations des différentes substances bioaccumulées qui sont toxiques et peuvent expliquer les effets observés sur les organismes. Depuis 2018, une méthode de biosurveillance active, basée sur la mesure de la bioaccumulation des contaminants chez des gammarés engagés *in situ*, est utilisée par les agences de l'eau pour la surveillance. A l'heure actuelle, plus de 3500 déploiements ont été réalisés sur 700 stations réparties en France pour lesquelles la teneur dans les gammarés d'une soixantaine de contaminants sont référencées et disponibles¹. Si les données actuellement obtenues permettent d'identifier les niveaux de contamination par comparaison aux BBAC définies pour ces substances (*cf* Section 4.2.1), elles ne permettent pas, en revanche, de renseigner sur leur dangerosité (*i.e.*, leur toxicité).

Comme mentionné précédemment, les modèles GUTS offrent un formalisme théorique et opérationnel pour décrire la survie des organismes en fonction de la concentration d'exposition. Cependant, tels qu'ils sont proposés aujourd'hui, ces modèles GUTS ne considèrent pas une « vraie » partie TK mais une partie TK normalisée (*i.e.* réduite) et de ce fait la partie TK et la partie TD ne sont pas dissociées : ils ne peuvent donc être utilisés qu'en fournissant en entrée la concentration d'exposition, pour une seule substance. Or, lors d'engagement de gammarés *in situ*, les concentrations d'exposition pour chacune des substances n'est pas connue, seule les concentrations bioaccumulées par les gammarés sont mesurées dans un milieu où ils sont exposés aux substances en mélange. Par ailleurs, l'utilisation des modèles GUTS en mélange est aujourd'hui très limitée : seules deux études existent pour des mélanges binaires sur des données de laboratoire [Bart *et al.*, 2021, Bart *et al.*, 2022] et font l'hypothèse (très forte) de l'absence d'interaction entre les substances pour l'entrée dans l'organisme (du fait de la non dissociation entre les parties TK et TD).

J'ai déposé cette année un projet au Programme National de Recherche "Environnement-Santé-travail" (PNR EST) de l'ANSES, dont la lettre d'intention a été acceptée; le projet est donc en cours d'évaluation. Ce projet (TOX-MIX) vise à développer des modèles toxicodynamique (TD) pour interpréter les données de bioaccumulation issues des réseaux de biosurveillance en terme de toxicité sub-létale et létale. L'idée est d'utiliser le cadre conceptuel et le formalisme des modèles GUTS, mais en s'affranchissant de la partie TK et en adaptant la partie TD pour prédire les effets au cours du temps à partir des données de concentrations bioaccumulées par les gammarés engagés *in situ*, indicatrices de l'exposition aux mélanges et

1. <https://naiades.eaufrance.fr>

caractérisant la fraction biodisponible potentiellement toxique. Nous pourrions ainsi tester et montrer la puissance de ce type de modèles en conditions réelles pour établir les liens entre les mélanges de contaminants accumulés dans les gammars encagés et leurs effets sur la survie et la reproduction (*via* le proxy du nombre de jeunes vivants dans le marsupium). Comme preuve de concept, ce travail se focalisera sur les 9 métaux (Cd, Pb, Hg, Ni, Zn, Cu, Ag, As et Co), tous mesurés dans les gammars encagés pour la surveillance. Les modèles ainsi développés permettront d'interpréter les données de bioaccumulations mesurées *in situ* en terme d'effets toxiques des mélanges et constitueront un outil original et innovant d'aide au diagnostic de la qualité des milieux aquatiques pour les acteurs de l'eau. Ils permettront d'aller plus loin que l'évaluation des niveaux de contamination métallique des milieux actuellement menée, en prédisant non seulement les effets toxiques engendrés par les mélanges auxquels les organismes sont exposés, mais aussi en identifiant les contaminants les plus impliqués dans ces effets et donc les plus problématiques pour l'environnement, point crucial pour les gestionnaires.

5.2 Extrapolation au diagnostic de la contamination virale des masses d'eau

Tous mes travaux réalisés jusque là étaient focalisés sur la contamination chimique des milieux aquatiques. Cependant, les approches développées, notamment dans le cadre de la bioaccumulation des contaminants (modèles TK, Chapitre 2), peuvent être étendues et utilisées pour d'autres problématiques environnementales, et notamment en évaluation des risques sanitaires pour caractériser la contamination fécale et/ou virale des masses d'eau. En effet, les rejets animaux et humains contaminent l'ensemble des milieux par une variété de microorganismes (virus, bactéries et parasites). Ainsi, la contamination fécale du milieu aquatique représente une source de pollution diffuse, difficile à caractériser, pouvant être la cause de pathologies sévères après contact direct ou indirect (*via* les loisirs ou l'irrigation). Ces dangers restent cependant mal compris et représentent des défis particuliers pour les autorités chargées de maintenir la qualité des eaux de surface. Parmi eux, les virus représentent une menace importante, puisqu'à exposition hydrique similaire, le risque infectieux d'origine virale est 10 à 10 000 fois supérieur au risque bactérien [Haas *et al.*, 1993]. Parmi les virus entériques², les norovirus humains (NoV) sont la principale cause mondiale d'épidémies de gastro-entérites virales, causant une importante mortalité dans les pays en voie de développement et engendrant de fortes pertes économiques pour les pays développés [Razafimahefa *et al.*, 2020].

La recherche de tous les pathogènes, et notamment des virus, susceptibles de contaminer les matrices hydriques n'est pas envisageable en routine (limite technique, coût...), c'est pourquoi l'utilisation d'indicateurs robustes est essentielle pour estimer le danger associé à la pollution virale. Parmi l'ensemble des microorganismes composant la flore intestinale, *Escherichia coli* est aujourd'hui considéré par l'OMS comme l'indicateur le plus précis pour estimer la pollution fécale de l'environnement et donc la contamination des milieux aquatiques par les microorganismes pathogènes. Cependant, utiliser des indicateurs bactériens comme indicateurs de contamination virale est problématique dans la mesure où il est aujourd'hui largement décrit que ces indicateurs bactériens présentent un comportement très différent de celui des virus entériques dans l'environnement, en particulier si on s'intéresse à leur survie (*i.e.* résistance aux traitements des eaux usées ou aux facteurs d'inactivation en milieu naturel : température, rayonnement UV) [Hartard *et al.*, 2018]. Les virus étant plus résistants que les bactéries, il y a un

2. ensemble des virus capables d'infecter et de se multiplier dans les cellules du tractus gastro-intestinal de l'Homme [Westrell *et al.*, 2010]

manque de corrélation entre la présence des indicateurs bactériens et celle des virus entériques pathogènes [Doré *et al.*, 2000, Mocé-Llivina *et al.*, 2003]. Cependant, la recherche directe des virus dans l'eau reste encore très délicate à cause de la grande variabilité des échantillonnages et de leurs faibles concentrations (due à l'impossibilité pour les virus de se multiplier dans l'eau). Dans ce contexte, il est proposé d'utiliser d'autres indicateurs présents en plus grande quantité pour estimer le risque viral lié à une contamination fécale, tels que les bactériophages ARN F-spécifiques (FRNAPH) [Hartard *et al.*, 2016, Hartard *et al.*, 2018] et les coliphages somatiques de type Microviridae (CS-MV). Ces phages sont des virus nus, non pathogènes pour l'Homme, capables de se multiplier en infectant certaines bactéries du tractus digestif des animaux à sang chaud. De structures génétiques et morphologiques similaires à celles des virus entériques pathogènes, ils semblent plus adaptés à signaler la présence des virus dans l'environnement. Excrétés naturellement dans les selles des individus, les FRNAPH sont retrouvés dans les eaux usées du monde entier et constituent alors de véritables indicateurs de la pollution fécale et virale. Ces phages sont présents dans les eaux de surface à des concentrations rapportées dans la littérature couvrant une gamme assez étendue pouvant aller de l'absence à une concentration de 105 UFP (Unités Formant Plage)/100 mL [Hartard *et al.*, 2016, Fauvel *et al.*, 2017]. De plus, contrairement aux indicateurs bactériens, l'estimation du danger viral à l'aide des FRNAPH non pathogènes permettrait également de déterminer l'origine de la pollution fécale des eaux (les FRNAPH de type II étant caractéristiques d'une contamination fécale d'origine humaine alors que ceux de type I d'une contamination fécale mixte humaine et animale), ce qui contribuerait à la protection de la ressource.

L'état des lieux des différentes charges virales (NoVs, FRNAPH et CS-MV) dans les hydro-systèmes dépend de nombreux facteurs environnementaux liés aux conditions hydro-climatologiques [Fauvel *et al.*, 2016, Fauvel *et al.*, 2017]. Il apparaît clairement qu'une stratégie de suivi basée sur des prélèvements ponctuels d'eau n'intègre pas les fortes variabilités spatiales et temporelles. Pour répondre à ces attentes, une solution serait de s'appuyer sur les caractéristiques physiologiques d'invertébrés aquatiques qui en font de bons bioaccumulateurs de contaminants chimiques [Bervoets *et al.*, 2004, Besse *et al.*, 2013] et dont certains sont utilisés dans les réseaux de surveillance.

J'ai commencé une collaboration avec l'université de Reims (UMR SEBIO) sur cette problématique, dans le cadre du projet SENTINEL, porté par M. Palos-Ladeiro et financé par l'ANSES intitulé "Surveillance des norovirus humains et des indicateurs de la contamination virale dans un contexte de santé publique : développement d'une approche d'engagement d'invertébrés couplée à de la modélisation" (Figure 5.1). Ce projet propose une approche originale basée sur la biosurveillance active recourant à l'utilisation d'invertébrés : la dreissène *Dreissena polymorpha*, dont l'intérêt comme matrice de mesure de pathogènes (*i.e.* protozoaires) a récemment été montré en condition de laboratoire et *in situ* [Palos Ladeiro *et al.*, 2014, Kerambrun *et al.*, 2016]) et le gammare *Gammarus fossarum*, couplée à la définition de modèles cinétiques de bioaccumulation. Ce projet a pour ambition de proposer un outil de diagnostic de la contamination virale des masses d'eau *via* la conversion des teneurs en NoV et/ou de ses indicateurs potentiels (FRNAPH-II et CS-MV) mesurés dans les organismes engagés en terme de charges du milieu aquatique. Le projet SENTINEL vise à lever spécifiquement deux verrous pour pouvoir appliquer cette nouvelle démarche de diagnostic en surveillance : i) quantifier et formaliser la cinétique de bioaccumulation des charges virales par les invertébrés en fonction des niveaux d'exposition dans l'eau et ii) démontrer la pertinence des indicateurs de contamination virale (FRNAPH-II et CS-MV) comme proxy pour estimer la contamination en NoV au sein des tissus d'organismes invertébrés. A ce projet est adossée la thèse de Julie Do Nascimento, pour laquelle je fais partie de l'équipe encadrante, et qui se focalise sur la pertinence de la dreissène comme

bio-intégrateur des FRNAPH infectieux (cf. partie identifiée par un carré bleu sur la Figure 5.1).

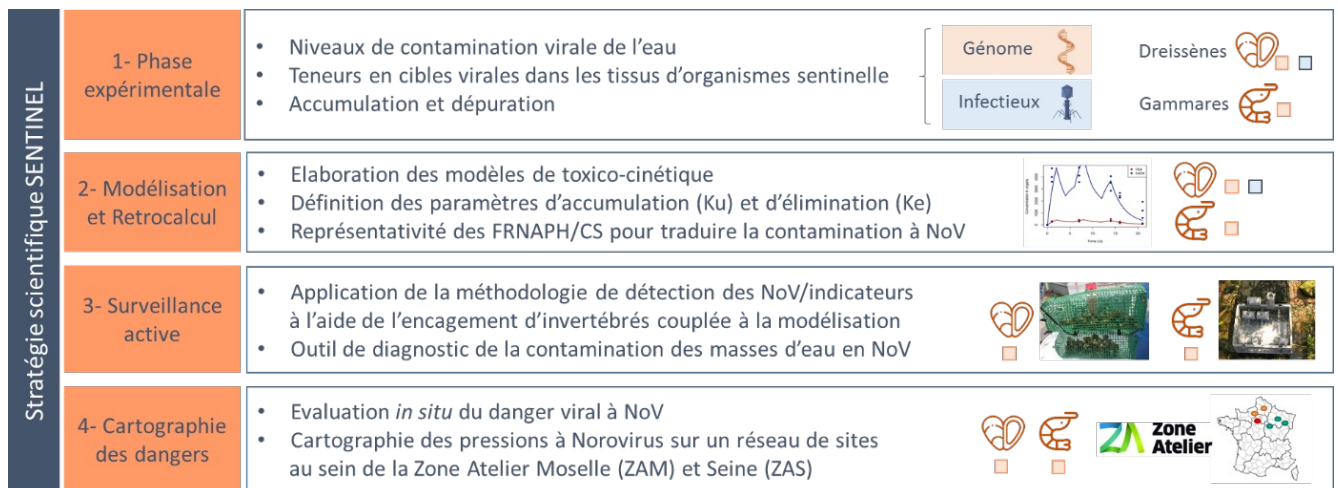


FIGURE 5.1 – Stratégie scientifique du projet SENTINEL

Les premiers résultats sont très encourageants : la dreissène est apparue comme un très bon accumulateur de phages, contrairement au gammare. La limite de détection au laboratoire pour des expositions de FRNAPH par des dreissènes a été estimée à 5 UFP/ml. Une perte de l'infectiosité des phages dans les tissus de la dreissène a été mise en évidence, liée à la persistance de génomes et à une diminution de l'infectiosité. Le formalisme des modèles TK et la méthode d'inférence associée, développés pour décrire la bioaccumulation des contaminants (Chapitre 2), ont été utilisés ici. Les premiers ajustements réalisés sont bons et permettent de décrire avec précision les bioaccumulations en phages observées dans la dreissène en fonction de la concentration d'exposition en phages lors d'expérimentations réalisées au laboratoire. Ces résultats préliminaires semblent montrer que l'élimination (*i.e.* la perte du caractère infectieux) ne dépend pas de la concentration d'exposition, contrairement au taux de bioaccumulation qui augmente avec la concentration dans l'eau et permet donc à la dreissène de se mettre toujours aussi rapidement à l'équilibre avec son milieu. Beaucoup de travail reste encore à faire dans ce projet, mais nous envisageons d'ors-et-déjà de continuer à collaborer sur cette question et à mettre à disposition les méthodes développées dans ce contexte.

- [Adam et Baudin, 2000] ADAM, C. et BAUDIN, J. P. (2000). Kinetics of ^{110}mAg , ^{60}Co , ^{137}Cs and ^{54}Mn bioaccumulation from water and depuration by the crustacean *Daphnia magna*. *Water, Air, and Soil Pollution*, 125:171–188.
- [Ali et Morris, 1992] ALI, A. et MORRIS, C. (1992). Management of non-biting aquatic midges. Rapport technique, FAS, University of Florida.
- [Alric *et al.*, 2019] ALRIC, B., GEFFARD, O., CHANDESRI, A., FERRÉOL, M., FRANÇOIS, A., PERCEVAL, O., PIFFADY, J., VILLENEUVE, B. et CHAUMOT, A. (2019). Multisubstance indicators based on caged *Gammarus* bioaccumulation reveal the influence of chemical contamination on stream macroinvertebrate abundances across France. *Environmental Science and Technology*, 53(10):5906–5915.
- [Amyot *et al.*, 1996] AMYOT, M., PINEL-ALLOUL, B., CAMPBELL, P. G. et DÉSY, J. C. (1996). Total metal burdens in the freshwater amphipod *Gammarus fasciatus* : Contribution of various body parts and influence of gut contents. *Freshwater Biology*, 35(2):363–373.
- [Armitage *et al.*, 2021] ARMITAGE, J. M., HUGHES, L., SANGION, A. et ARNOT, J. A. (2021). Development and intercomparison of single and multicompartiment physiologically-based toxicokinetic models : Implications for model selection and tiered modeling frameworks. *Environment International*, 154:106557.
- [Arnot *et al.*, 2008] ARNOT, J. a., MACKAY, D., PARKERTON, T. E. et BONNELL, M. (2008). A database of fish biotransformation rates for organic chemicals. *Environmental toxicology and chemistry / SETAC*, 27(11):2263–70.
- [Ashauer *et al.*, 2016] ASHAUER, R., ALBERT, C., AUGUSTINE, S., CEDERGREEN, N., CHARLES, S., DUCROT, V., FOCKS, A., GABSI, F., GERGS, A., GOUSSEN, B., JAGER, T., KRAMER, N. I., NYMAN, A.-M., POULSEN, V., REICHENBERGER, S., SCHÄFER, R. B., VAN DEN BRINK, P. J., VELTMAN, K., VOGEL, S., ZIMMER, E. I. et PREUSS, T. G. (2016). Modelling survival : exposure pattern, species sensitivity and uncertainty. *Nature Scientific Report*, 6:29178.
- [Ashauer *et al.*, 2012] ASHAUER, R., HINTERMEISTER, A., O’CONNOR, I., ELUMELU, M., HOLLENDER, J. et ESCHER, B. I. (2012). Significance of xenobiotic metabolism for bioaccumulation kinetics of organic chemicals in *Gammarus pulex*. *Environmental Science & Technology*, 46(6):3498–3508.
- [Ashauer *et al.*, 2011] ASHAUER, R., HINTERMEISTER, A., POTTHOFF, E. et ESCHER, B. I. (2011). Acute toxicity of organic chemicals to *Gammarus pulex* correlates with sensitivity of *Daphnia magna* across most modes of action. *Aquatic Toxicology*, 103(1-2):38–45.

- [Bart *et al.*, 2021] BART, S., JAGER, T., ROBINSON, A., LAHIVE, E., SPURGEON, D. J. et ASHAUER, R. (2021). Predicting mixture effects over time with toxicokinetic-toxicodynamic models (guts) : Assumptions, experimental testing, and predictive power. *Environmental Science and Technology*, 55(4):2430–2439.
- [Bart *et al.*, 2022] BART, S., SHORT, S., JAGER, T., EAGLES, E. J., ROBINSON, A., BADDER, C., LAHIVE, E., SPURGEON, D. J. et ASHAUER, R. (2022). How to analyse and account for interactions in mixture toxicity with toxicokinetic-toxicodynamic models. *Science of the Total Environment*, 843(April):157048.
- [Bashnin *et al.*, 2019] BASHNIN, T., VERHAERT, V., DE JONGE, M., VANHAECKE, L., TEUCHIES, J. et BERVOETS, L. (2019). Relationship between pesticide accumulation in transplanted Zebra mussel (*Dreissena polymorpha*) and community structure of aquatic macroinvertebrates. *Environmental Pollution*, 252(2019):591–598.
- [Baudrot et Charles, 2019] BAUDROT, V. et CHARLES, S. (2019). Recommendations to address uncertainties in environmental risk assessment using toxicokinetic-toxicodynamic models. *Scientific Reports*, 9(1):1–14.
- [Baudrot *et al.*, 2018] BAUDROT, V., VEBER, P., GENGE, G. et CHARLES, S. (2018). Fit reduced GUTS models online : from theory to practice. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 14(5):625–630.
- [Bernillon et Bois, 2000] BERNILLON, P. et BOIS, F. Y. (2000). Statistical issues in toxicokinetic modeling : a bayesian perspective. *Environmental health perspectives*, 108(5):883–93.
- [Bertin *et al.*, 2014] BERTIN, D., FERRARI, B. J., LABADIE, P., SAPIN, A., GARRIC, J., BUDZINSKI, H., HOUDE, M. et BABUT, M. (2014). Bioaccumulation of perfluoroalkyl compounds in midge (*Chironomus riparius*) larvae exposed to sediment. *Environmental Pollution*, 189:27–34.
- [Bervoets *et al.*, 2004] BERVOETS, L., MEREGALLI, G., DE COOMAN, W., GODDEERIS, B. et BLUST, R. (2004). Caged midge larvae (*Chironomus riparius*) for the assessment of metal bioaccumulation from sediments *in situ*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23(2):443–454.
- [Besse *et al.*, 2013] BESSE, J.-P., COQUERY, M., LOPES, C., CHAUMOT, A., BUDZINSKI, H., LABADIE, P. et GEFFARD, O. (2013). Caged *Gammarus fossarum* (Crustacea) as a robust tool for the characterization of bioavailable contamination levels in continental waters : towards the determination of threshold values. *Water research*, 47(2):650–60.
- [Besse *et al.*, 2012] BESSE, J.-p., GEFFARD, O., COQUERY, M., BESSE, J.-p. et COQUERY, M. (2012). Relevance and applicability of active biomonitoring in continental waters under the Water Framework Directive. *Trends in Analytical Chemistry*, 36:113–127.
- [Billoir *et al.*, 2012] BILLOIR, E., DELHAYE, H., FORFAIT, C., CLÉMENT, B., TRIFFAULT-BOUCHET, G., CHARLES, S. et DELIGNETTE-MULLER, M. L. (2012). Comparison of bioassays with different exposure time patterns : The added value of dynamic modelling in predictive ecotoxicology. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 75(1):80–86.
- [Billoir *et al.*, 2008] BILLOIR, E., DELIGNETTE-MULLER, M. L., PÉRY, A. R. R. et CHARLES, S. (2008). A Bayesian approach to analyzing ecotoxicological data. *Environmental science & technology*, 42(23):8978–8984.

- [Birceanu *et al.*, 2008] BIRCEANU, O., CHOWDHURY, M. J., GILLIS, P. L., MCGEER, J. C., WOOD, C. M. et WILKIE, M. P. (2008). Modes of metal toxicity and impaired branchial ionoregulation in rainbow trout exposed to mixtures of Pb and Cd in soft water. *Aquatic Toxicology*, 89(4):222–231.
- [Bodiguel *et al.*, 2009] BODIGUEL, X., MAURY, O., MELLON-DUVAL, C., ROUPSARD, F., LE GUELLEC, A.-M. et LOIZEAU, V. (2009). A dynamic and mechanistic model of PCB bioaccumulation in the European hake (*Merluccius merluccius*). *Journal of Sea Research*, 62(2-3):124–134.
- [Bourgeault et Gourlay-Francé, 2013] BOURGEAULT, A. et GOURLAY-FRANCÉ, C. (2013). Monitoring PAH contamination in water : Comparison of biological and physico-chemical tools. *Science of the Total Environment*, 454-455:328–336.
- [Buffet *et al.*, 2014] BUFFET, P. E., POIRIER, L., ZALOUK-VERGNOUX, A., LOPES, C., AMIARD, J. C., GAUDIN, P., RISSO-DE FAVERNEY, C., GUIBBOLINI, M., GILLILAND, D., PERREIN-ETTAJANI, H., VALSAMI-JONES, E. et MOUNEYRAC, C. (2014). Biochemical and behavioural responses of the marine polychaete *Hediste diversicolor* to cadmium sulfide quantum dots (CdS QDs) : Waterborne and dietary exposure. *Chemosphere*, 100:63–70.
- [Buffet *et al.*, 2015] BUFFET, P. E., ZALOUK-VERGNOUX, A., POIRIER, L., LOPES, C., RISSO-DE FAVERNEY, C., GUIBBOLINI, M., GILLILAND, D., PERREIN-ETTAJANI, H., VALSAMI-JONES, E. et MOUNEYRAC, C. (2015). Cadmium sulfide quantum dots induce oxidative stress and behavioral impairments in the marine clam *Scrobicularia plana*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 34(7):1659–1664.
- [Caquet *et al.*, 1996] CAQUET, T., LAGADIC, L., JONOT, O., BATURO, W., KILANDA, M., SIMON, P., LE BRAS, S., ECHAUBARD, M. et RAMADE, F. (1996). Outdoor experimental ponds (mesocosms) designed for long-term ecotoxicological studies in aquatic environment. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 34(2):125–133.
- [Carrasco-Navarro *et al.*, 2015] CARRASCO-NAVARRO, V., JÆGER, I., HONKANEN, J. O., KUKKONEN, J. V., CARROLL, J. L. et CAMUS, L. (2015). Bioconcentration, biotransformation and elimination of pyrene in the arctic crustacean *Gammarus setosus* (Amphipoda) at two temperatures. *Marine Environmental Research*, 110:101–109.
- [Caswell, 2001] CASWELL, H. (2001). *Matrix population models - Construction, analysis, and interpretation*. Sunderlands, Massachussets.
- [Catteau *et al.*, 2020] CATTEAU, A., BADO-NILLES, A., BEAUDOUIN, R., JOACHIM, S., PALLUEL, O., TURIÈS, C., GALET, C., GEFFARD, A. et PORCHER, J. M. (2020). An active biomonitoring approach using three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*, L.) to assess the efficiency of a constructed wetland as tertiary treatment of wastewater. *Ecological Indicators*, 114.
- [Catteau *et al.*, 2021] CATTEAU, A., BADO-NILLES, A., BEAUDOUIN, R., TEBBY, C., JOACHIM, S., PALLUEL, O., TURIÈS, C., CHRÉTIEN, N., NOTT, K., RONKART, S., GEFFARD, A. et PORCHER, J. M. (2021). Water quality of the Meuse watershed : Assessment using a multi-biomarker approach with caged three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus* L.). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 208(October 2020).
- [Chapman, 2002] CHAPMAN, P. M. (2002). Integrating toxicology and ecology : Putting the 'eco' into ecotoxicology. *Marine Pollution Bulletin*, 44(1):7–15.

- [Charles *et al.*, 2022] CHARLES, S., GESTIN, O., BRUSET, J., LAMONICA, D., BAUDROT, V., CHAUMOT, A., GEFFARD, O., LACOUÉ-LABARTHE, T. et LOPES, C. (2022). Generic solving of physiologically-based kinetic models in support of next generation risk assessment due to chemicals. *Journal of Exploratory Research in Pharmacology*, 000(000):000–000.
- [Charles *et al.*, 2021] CHARLES, S., RATIER, A. et LOPES, C. (2021). Generic solving of one-compartment toxicokinetic models. *Journal of Exploratory Research in Pharmacology*, submitted.
- [Chaumot *et al.*, 2020] CHAUMOT, A., COULAUD, R., ADAM, O., QUÉAU, H., LOPES, C. et GEFFARD, O. (2020). *In situ* reproductive bioassay with caged *Gammarus fossarum* (Crustacea) : Part 1—Gauging the confounding influence of temperature and water hardness. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 39(3):667–677.
- [Chaumot *et al.*, 2015] CHAUMOT, A., GEFFARD, O., MALTBY, L. et ARMENGAUD, J. (2015). Gammarids as reference species for freshwater monitoring. In AMIARD-TRIQUET, C., AMIARD, J. et MOUNEYRAC, C., éditeurs : *Aquatic Ecotoxicology : Advancing tools for dealing with emerging risks*, pages 253–280.
- [Clément et Cadier, 1998] CLÉMENT, B. et CADIER, C. (1998). Development of a new laboratory freshwater/sediment microcosm test. *Ecotoxicology*, 7:279–290.
- [Córdoba-Tovar *et al.*, 2022] CÓRDOBA-TOVAR, L., MARRUGO-NEGRETE, J., BARÓN, P. R. et DÍEZ, S. (2022). Drivers of biomagnification of Hg, As and Se in aquatic food webs : A review. *Environmental Research*, 204(July 2021).
- [Coulaud *et al.*, 2011] COULAUD, R., GEFFARD, O., XUEREBO, B., LACAZE, E., QUÉAU, H., GARRIC, J., CHARLES, S. et CHAUMOT, A. (2011). *In situ* feeding assay with *Gammarus fossarum* (Crustacea) : modelling the influence of confounding factors to improve water quality biomonitoring. *Water Research*, 45:6417–6429.
- [Dedourge-Geffard *et al.*, 2013] DEDOURGE-GEFFARD, O., CHARRON, L., HOFBAUER, C., GAILLET, V., PALAIS, F., LACAZE, E., GEFFARD, A. et GEFFARD, O. (2013). Ecotoxicology and environmental safety temporal patterns of digestive enzyme activities and feeding rate in gammarids (*Gammarus fossarum*) exposed to inland polluted waters. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 97:139–146.
- [Delahaut *et al.*, 2019] DELAHAUT, V., DAELEMANS, O., SINHA, A. K., DE BOECK, G. et BERVOETS, L. (2019). A multibiomarker approach for evaluating environmental contamination : Common carp (*Cyprinus carpio*) transplanted along a gradient of metal pollution. *Science of the Total Environment*, 669(2019):481–492.
- [Delignette-Muller *et al.*, 2014] DELIGNETTE-MULLER, M. L., LOPES, C., VEBER, P. et CHARLES, S. (2014). Statistical handling of reproduction data for exposure-response modeling. *Environmental Science and Technology*, 48(13):7544–7551.
- [Doré *et al.*, 2000] DORÉ, W. J., HENSHILWOOD, K. et LEES, D. N. (2000). Evaluation of F-specific RNA bacteriophage as a candidate human enteric virus indicator for bivalve molluscan shellfish. *Applied and Environmental Microbiology*, 66(4):1280–1285.
- [Ducrot *et al.*, 2010] DUCROT, V., TEIXEIRA-ALVES, M., LOPES, C., DELIGNETTE-MULLER, M.-L., CHARLES, S. et LAGADIC, L. (2010). Development of partial life-cycle experiments to assess the effects of endocrine disruptors on the freshwater gastropod *Lymnaea stagnalis* : a case-study with vinclozolin. *Ecotoxicology (London, England)*, 19(7):1312–21.

- [Dutton et Fisher, 2011] DUTTON, J. et FISHER, N. S. (2011). Bioaccumulation of As, Cd, Cr, Hg(II), and MeHg in killifish (*Fundulus heteroclitus*) from amphipod and worm prey. *Science of the Total Environment*, 409(18):3438–3447.
- [European Commission, 2006] EUROPEAN COMMISSION (2006). Commission Regulation (EU) No. 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Dire. Rapport technique.
- [Fauvel *et al.*, 2016] FAUVEL, B., CAUCHIE, H. M., GANTZER, C. et OGORZALY, L. (2016). Contribution of hydrological data to the understanding of the spatio-temporal dynamics of F-specific RNA bacteriophages in river water during rainfall-runoff events. *Water Research*, 94:328–340.
- [Fauvel *et al.*, 2017] FAUVEL, B., GANTZER, C., CAUCHIE, H. M. et OGORZALY, L. (2017). *In situ* dynamics of F-Specific RNA bacteriophages in a small river : new way to assess viral propagation in water quality studies. *Food and Environmental Virology*, 9(1):89–102.
- [Forfait-Dubuc *et al.*, 2012] FORFAIT-DUBUC, C., CHARLES, S., BILLOIR, E. et DELIGNETTE-MULLER, M. L. (2012). Survival data analyses in ecotoxicology : Critical effect concentrations, methods and models. What should we use ? *Ecotoxicology*, 21(4):1072–1083.
- [Fox *et al.*, 2012] FOX, D. R., BILLOIR, E., CHARLES, S., DELIGNETTE-MULLER, M. L. et LOPES, C. (2012). What to do with NOECS/NOELS-prohibition or innovation ? *Integrated Environmental Assessment and Management*, 8(4):764–766.
- [Frías-Espericueta *et al.*, 2022] FRÍAS-ESPERICUETA, M. G., BAUTISTA-COVARRUBIAS, J. C., OSUNA-MARTÍNEZ, C. C., DELGADO-ALVAREZ, C., BOJÓRQUEZ, C., AGUILAR-JUÁREZ, M., ROOS-MUÑOZ, S., OSUNA-LÓPEZ, I. et PÁEZ-OSUNA, F. (2022). Metals and oxidative stress in aquatic decapod crustaceans : A review with special reference to shrimp and crabs. *Aquatic Toxicology*, 242(November 2021).
- [Fu *et al.*, 2018] FU, Q., RÖSCH, A., FEDRIZZI, D., VIGNET, C. et HOLLENDER, J. (2018). Bioaccumulation, biotransformation, and synergistic effects of binary fungicide mixtures in *Hyalella azteca* and *Gammarus pulex* : How different/similar are the two species ? *Environmental Science and Technology*, 52(22):13491–13500.
- [Geffard *et al.*, 2010] GEFFARD, O., XUEREB, B., CHAUMOT, A., GEFFARD, A., BIAGIANTI, S., NOËL, C., ABBACI, K., GARRIC, J., CHARMANTIER, G. et CHARMANTIER-DAURES, M. (2010). Ovarian cycle and embryonic development in *Gammarus fossarum* : Application for reproductive toxicity assessment. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 29(10):2249–2259.
- [Gelman *et al.*, 1996] GELMAN, A., BOIS, F. et JIANG, J. (1996). Physiological pharmacokinetic analysis using population modeling in informative prior distributions. *Journal of the American Statistical Association*, 91(436):1400–1412.
- [Gelman et Rubin, 1992] GELMAN, A. et RUBIN, D. B. (1992). Inference from iterative simulation using multiple sequences. *Statistical Science*, 7(4):457–472.
- [Gestin *et al.*, 2021] GESTIN, O., LACOUÉ-LABARTHE, T., COQUERY, M., DELORME, N., GARNERO, L., DHERRET, L., CICCIA, T., GEFFARD, O. et LOPES, C. (2021). One and multi-compartments toxico-kinetic modeling to understand metals’ organotropism and fate in *Gammarus fossarum*. *Environment International*, 156.

- [Gestin *et al.*, 2023] GESTIN, O., LACOUÉ-LABARTHE, T., DELORME, N., GARNERO, L., GEFFARD, O. et LOPES, C. (2023). Influence of the exposure concentration of dissolved cadmium on its organotropism, toxicokinetic and fate in *Gammarus fossarum*. *Environment International*, 171(July 2022).
- [Gestin *et al.*, 2022] GESTIN, O., LOPES, C., DELORME, N., GARNERO, L., GEFFARD, O. et LACOUÉ-LABARTHE, T. (2022). Organ-specific accumulation of cadmium and zinc in *Gammarus fossarum* exposed to environmentally relevant metal concentrations. *Environmental Pollution*, 308(February).
- [Giessing *et al.*, 2003] GIESSING, A. M., MAYER, L. M. et FORBES, T. L. (2003). Synchronous fluorescence spectrometry of 1-hydroxypyrene : A rapid screening method for identification of PAH exposure in tissue from marine polychaetes. *Marine Environmental Research*, 56(5):599–615.
- [Gillis *et al.*, 2014] GILLIS, P. L., GAGNÉ, F., MCINNIS, R., HOOEY, T. M., CHOY, E. S., ANDRÉ, C., HOQUE, M. E. et METCALFE, C. D. (2014). The impact of municipal wastewater effluent on field-deployed freshwater mussels in the Grand River (Ontario, Canada). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 33(1):134–143.
- [Grech *et al.*, 2016] GRECH, A., BROCHOT, C., DORNE, J.-L., QUIGNOT, N., BOIS, F. Y. et BEAUDOUIN, R. (2016). Toxicokinetic models and related tools in environmental risk assessment of chemicals. *Science of the Total Environment*.
- [Grech *et al.*, 2017] GRECH, A., BROCHOT, C., DORNE, J. L., QUIGNOT, N., BOIS, F. Y. et BEAUDOUIN, R. (2017). Toxicokinetic models and related tools in environmental risk assessment of chemicals. *Science of the Total Environment*, 578:1–15.
- [Grech *et al.*, 2019] GRECH, A., TEBBY, C., BROCHOT, C., BOIS, F. Y., BADO-NILLES, A., DORNE, J. L., QUIGNOT, N. et BEAUDOUIN, R. (2019). Generic physiologically-based toxicokinetic modelling for fish : Integration of environmental factors and species variability. *Science of the Total Environment*, 651:516–531.
- [Gross-Sorokin *et al.*, 2003] GROSS-SOROKIN, M., GRIST, E., COOKE, M. et CRANE, M. (2003). Uptake and depuration of 4-nonylphenol by the benthic invertebrate *Gammarus pulex* : how important is feeding rate? *Environmental Science & Technology*, 37(10):2236–2241.
- [Haas *et al.*, 1993] HAAS, C. N., ROSE, J. B., GERBA, C. et REGLI, S. (1993). Risk assessment of virus in drinking water. *Risk Analysis*, 13(5):545–552.
- [Hadji *et al.*, 2016] HADJI, R., URIEN, N., UHER, E., FECHNER, L. C. et LEBRUN, J. D. (2016). Contribution of aqueous and dietary uptakes to lead (Pb) bioaccumulation in *Gammarus pulex* : From multipathway modeling to in situ validation. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 129:257–263.
- [Hartard *et al.*, 2016] HARTARD, C., BANAS, S., LOUTREUL, J., RINCÉ, A., BENOIT, F., BOUDAUD, N. et GANTZERA, C. (2016). Relevance of F-specific RNA bacteriophages in assessing human norovirus risk in shellfish and environmental waters. *Applied and Environmental Microbiology*, 82(18):5709–5719.
- [Hartard *et al.*, 2018] HARTARD, C., LECLERC, M., RIVET, R., MAUL, A., LOUTREUL, J., BANAS, S., BOUDAUD, N. et GANTZERA, C. (2018). F-specific RNA bacteriophages, especially members of subgroup II, should be reconsidered as good indicators of viral pollution of oysters. *Applied and Environmental Microbiology*, 84(1).

- [Hartmann *et al.*, 2014] HARTMANN, N. B., GOTTARDO, S. et SOKULL-KLUTTGEN, B. (2014). Review of available criteria for non-aquatic organisms within PBT/vPvB frameworks. Part II, Toxicity assessment. Rapport technique, European Commission, Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection.
- [Hédouin *et al.*, 2010] HÉDOUIN, L., METIAN, M., LACOUÉ-LABARTHE, T., FICHEZ, R., TEYS-SIÉ, J. L., BUSTAMANTE, P. et WARNAU, M. (2010). Influence of food on the assimilation of selected metals in tropical bivalves from the New Caledonia lagoon : Qualitative and quantitative aspects. *Marine Pollution Bulletin*, 61(7-12):568–575.
- [Jager, 2020] JAGER, T. (2020). Revisiting simplified DEBtox models for analysing ecotoxicity data. *Ecological Modelling*, 416(November 2019):108904.
- [Jager *et al.*, 2011] JAGER, T., ALBERT, C., PREUSS, T. G. et ASHAUER, R. (2011). General unified threshold model of survival - A toxicokinetic-toxicodynamic framework for ecotoxicology. *Environmental Science and Technology*, 45(7):2529–2540.
- [Jager *et al.*, 2004] JAGER, T., CROMMENTUIJN, T., van GESTEL, C. a. M. et KOOIJMAN, S. a. L. M. (2004). Simultaneous modeling of multiple end points in life-cycle toxicity tests. *Environmental science & technology*, 38(10):2894–900.
- [Janssen *et al.*, 2010] JANSSEN, E. M.-L., CROTEAU, M.-N., LUOMA, S. N. et LUTHY, R. G. (2010). Measurement and modeling of polychlorinated biphenyl bioaccumulation from sediment for the marine polychaete *Neanthes arenaceodentata* and response to sorbent amendment. *Environmental science & technology*, 44(8):2857–63.
- [Jereb *et al.*, 2003] JEREB, V., HORVAT, M., DROBNE, D. et PIHLAR, B. (2003). Transformations of mercury in the terrestrial isopod *Porcellio scaber* (Crustacea). *Science of the Total Environment*, 304(1-3):269–284.
- [Jubeaux *et al.*, 2012] JUBEAUX, G., SIMON, R., SALVADOR, A., LOPES, C., LACAZE, E., QUÉAU, H., CHAUMOT, A. et GEFFARD, O. (2012). Vitellogenin-like protein measurement in caged *Gammarus fossarum* males as a biomarker of endocrine disruptor exposure : Inconclusive experience. *Aquatic Toxicology*, 122-123:9–18.
- [Kerambrun *et al.*, 2016] KERAMBRUN, E., PALOS LADEIRO, M., BIGOT-CLIVOT, A., DEDOURGE-GEFFARD, O., DUPUIS, E., VILLENA, I., AUBERT, D. et GEFFARD, A. (2016). Zebra mussel as a new tool to show evidence of freshwater contamination by waterborne *Toxoplasma gondii*. *Journal of Applied Microbiology*, 120(2):498–508.
- [Kooijman et Bedaux, 1996] KOOIJMAN, S. A. et BEDAUX, J. J. (1996). Analysis of toxicity tests on *Daphnia* survival and reproduction. *Water Research*, 30(7):1711–1723.
- [Kooijman, 1993] KOOIJMAN, S. a. L. M. (1993). *Dynamic Energy Budgets in Biological Systems. Theory and applications in ecotoxicology*. Cambridge University Press.
- [Kramer *et al.*, 2011] KRAMER, V. J., ETTERTSON, M. a., HECKER, M., MURPHY, C. a., ROE-SIJADI, G., SPADE, D. J., SPROMBERG, J. a., WANG, M. et ANKLEY, G. T. (2011). Adverse outcome pathways and ecological risk assessment : Bridging to population-level effects. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 30(1):64–76.
- [Kühnert *et al.*, 2013] KÜHNERT, A., VOGS, C., ALTEN BURGER, R. et KÜSTER, E. (2013). The internal concentration of organic substances in fish embryos—A toxicokinetic approach. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 32:1819–1827.

- [Kuo et Chen, 2016] KUO, D. T. F. et CHEN, C. C. (2016). Deriving *in vivo* biotransformation rate constants and metabolite parent concentration factor/stable metabolite factor from bioaccumulation and bioconcentration experiments : An illustration with worm accumulation data. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35(12):2903–2909.
- [Lacoue-Labarthe et al., 2011] LACOUÉ-LABARTHE, T., VILLANUEVA, R., ROULEAU, C., OBERHÄNSLI, F., TEYSSIE, J. L., JEFFREE, R. et BUSTAMANTE, P. (2011). Radioisotopes demonstrate the contrasting bioaccumulation capacities of heavy metals in embryonic stages of cephalopod species. *PLoS ONE*, 6(11).
- [Lamonica et al., 2023] LAMONICA, D., CHARLES, S., CLÉMENT, B. et LOPES, C. (2023). Chemical effects on ecological interactions within a model-experiment loop. *Peer Community journal, Section Ecotoxicology and Environmental Chemistry*.
- [Lamonica et al., 2016a] LAMONICA, D., CLÉMENT, B., CHARLES, S. et LOPES, C. (2016a). Modelling algae–duckweed interaction under chemical pressure within a laboratory microcosm. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 128:252–265.
- [Lamonica et al., 2016b] LAMONICA, D., HERBACH, U., ORIAS, F., CLÉMENT, B., CHARLES, S. et LOPES, C. (2016b). Mechanistic modelling of daphnid-algae dynamics within a laboratory microcosm. *Ecological Modelling*, 320:213–230.
- [Landrum et al., 1998] LANDRUM, P. F., GOSSIAUX, D., DRISCOLL, S. K., TIGUE, E., GEDEON, M. et ADLER, M. (1998). Toxicokinetics of polychlorinated biphenyl congeners by *Diporeia* spp. : effects of temperature and organism size. Rapport technique, Great Lakes Environmental Research Laboratory.
- [Lazaro-Côte et al., 2018] LAZARO-CÔTE, A., SADOUL, B., JACKSON, L. J. et VIJAYAN, M. M. (2018). Acute stress response of fathead minnows caged downstream of municipal wastewater treatment plants in the Bow River, Calgary. *PLoS ONE*, 13(6):1–15.
- [Lee et al., 2015] LEE, J. H., BIRCH, G. F., CRESSWELL, T., JOHANSEN, M. P., ADAMS, M. S. et SIMPSON, S. L. (2015). Dietary ingestion of fine sediments and microalgae represent the dominant route of exposure and metal accumulation for Sydney rock oyster (*Saccostrea glomerata*) : A biokinetic model for zinc. *Aquatic Toxicology*, 167:46–54.
- [Lee et al., 2002] LEE, J. H., LANDRUM, P. et KOH, C. (2002). Toxicokinetics and time-dependent PAH toxicity in the amphipod *Hyaella azteca*. *Environmental Science & Technology*, 36:3124–3130.
- [Lefebvre et al., 2017] LEFEBVRE, C., KIMPE, L. E., METCALFE, C. D., TRUDEAU, V. L. et BLAIS, J. M. (2017). Bioconcentration of polycyclic musks in fathead minnows caged in a wastewater effluent plume. *Environmental Pollution*, 231:1593–1600.
- [Leprêtre et al., 2022] LEPRÊTRE, M., GEFFARD, A., PALOS LADEIRO, M., DEDOURGE-GEFFARD, O., DAVID, E., DELAHAUT, L., BONNARD, I., BARJHOUX, I., NICOLAÏ, M., NOURY, P., ESPEYTE, A., CHAUMOT, A., DEGLI-ESPOSTI, D., GEFFARD, O. et LOPES, C. (2022). Determination of biomarkers threshold values and illustration of their use for the diagnostic in large-scale freshwater biomonitoring surveys. *Environmental Sciences Europe*, 34(1).
- [Lopes et al., 2005] LOPES, C., a.R.R. PÉRY, CHAUMOT, a. et CHARLES, S. (2005). Ecotoxicology and population dynamics : Using DEBtox models in a Leslie modeling approach. *Ecological Modelling*, 188(1):30–40.

- [Lopes *et al.*, 2009] LOPES, C., CHARLES, S., VOLLAT, B. et GARRIC, J. (2009). Toxicity of ivermectin on cladocerans : comparison of toxic effects on *Daphnia* and *Ceriodaphnia* species. *Environmental toxicology and chemistry / SETAC*, 28(10):2160–6.
- [Lopes *et al.*, 2020] LOPES, C., CHAUMOT, A., XUEREB, B., COULAUD, R., JUBEAUX, G., QUÉAU, H., FRANÇOIS, A. et GEFFARD, O. (2020). *In Situ* reproductive bioassay with caged *Gammarus fossarum* (Crustacea) : Part 2—Evaluating the relevance of using a molt cycle temperature-dependent model as a reference to assess toxicity in freshwater monitoring. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 39(3):678–691.
- [Lopes *et al.*, 2011] LOPES, C., PERGA, M.-E., PERETTI, a., ROGER, M.-C., PERSAT, H. et BABUT, M. (2011). Is PCBs concentration variability between and within freshwater fish species explained by their contamination pathways? *Chemosphere*, 85(3):502–8.
- [Lopes *et al.*, 2012] LOPES, C., PERSAT, H. et BABUT, M. (2012). Transfer of PCBs from bottom sediment to freshwater river fish : a food-web modelling approach in the Rhône River (France) in support of sediment management. *Ecotoxicology and environmental safety*, 81:17–26.
- [Lunn *et al.*, 2009] LUNN, D., SPIEGELHALTER, D. J., THOMAS, A. et BEST, N. (2009). The BUGS project : Evolution, critique and future directions. *Statistics in medicine*, 28:3049–3067.
- [Luoma et Rainbow, 2005] LUOMA, S. N. et RAINBOW, P. S. (2005). Why is metal bioaccumulation so variable? Biodynamics as a unifying concept. *Environmental Science and Technology*, 39(7):1921–1931.
- [Mackay *et al.*, 2009] MACKAY, D., ARNOT, J. A., PETKOVA, E. P., WALLACE, K. B., CALL, D. J., BROOKE, L. T. et VEITH, G. D. (2009). The physicochemical basis of QSARs for baseline toxicity. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 20(3-4):393–414.
- [Mäenpää *et al.*, 2009] MÄENPÄÄ, K., LEPPÄNEN, M. T. et KUKKONEN, J. V. (2009). Sublethal toxicity and biotransformation of pyrene in *Lumbriculus variegatus* (Oligochaeta). *Science of the Total Environment*, 407(8):2666–2672.
- [Massarin *et al.*, 2011] MASSARIN, S., BEAUDOUIN, R., ZEMAN, S., FLORIANI, M., GILBIN, R., ALONZO, F. et PERY, A. R. (2011). Biology-based modeling to analyze uranium toxicity data on *Daphnia magna* in a multigeneration study. *Environmental Science & Technology*, 45(9):4151–4158.
- [McGeer *et al.*, 2003] MCGEER, J. C., BRIX, K. V., SKEAFF, J. M., DEFOREST, D. K., BRIGHAM, S. I., ADAMS, W. J. et GREEN, A. (2003). Inverse relationship between bioconcentration factor and exposure concentration for metals : Implications for hazard assessment of metals in the aquatic environment. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22(5):1017–1037.
- [McLeod *et al.*, 2008] MCLEOD, P. B., LUOMA, S. N. et LUTHY, R. G. (2008). Biodynamic modeling of PCB uptake by *Macoma balthica* and *Corbicula fluminea* from sediment amended with activated carbon. *Environmental Science and Technology*, 42(2):484–490.
- [Metian *et al.*, 2009] METIAN, M., BUSTAMANTE, P., HÉDOUIN, L., OBERHÄNSLI, F. et WARNAU, M. (2009). Delineation of heavy metal uptake pathways (seawater and food) in the variegated scallop *Chlamys varia*, using radiotracer techniques. *Marine Ecology Progress Series*, 375:161–171.

- [Metian *et al.*, 2016] METIAN, M., POUIL, S., HÉDOUIN, L., OBERHÄNSLI, F., TEYSSIÉ, J. L., BUSTAMANTE, P. et WARNAU, M. (2016). Differential bioaccumulation of ^{134}Cs in tropical marine organisms and the relative importance of exposure pathways. *Journal of Environmental Radioactivity*, 152:127–135.
- [Miller *et al.*, 2017] MILLER, T. H., BURY, N. R., OWEN, S. F. et BARRON, L. P. (2017). Uptake, biotransformation and elimination of selected pharmaceuticals in a freshwater invertebrate measured using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Chemosphere*, 183:389–400.
- [Mit *et al.*, 2022] MIT, C., BADO-NILLES, A., DANIELE, G., GIROUD, B., VULLIET, E. et BEAUDOUIN, R. (2022). The toxicokinetics of bisphenol A and its metabolites in fish elucidated by a PBTK model. *Aquatic Toxicology*, 247(February).
- [Mit *et al.*, 2021] MIT, C., TEBBY, C., GUEGANNO, T., BADO-NILLES, A. et BEAUDOUIN, R. (2021). Modeling acetylcholine esterase inhibition resulting from exposure to a mixture of atrazine and chlorpyrifos using a physiologically-based kinetic model in fish. *Science of the Total Environment*, 773:144734.
- [Mocé-Llivina *et al.*, 2003] MOCÉ-LLIVINA, L., MUNIESA, M., PIMENTA-VALE, H., LUCENA, F. et JOFRE, J. (2003). Survival of bacterial indicator species and bacteriophages after thermal treatment of sludge and sewage. *Applied and Environmental Microbiology*, 69(3): 1452–1456.
- [Newman, 2008] NEWMAN, M. (2008). “What exactly are you inferring? A closer look at hypothesis testing. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 27(5):1013–1019.
- [Nichols *et al.*, 2004] NICHOLS, J. W., FITZSIMMONS, P. N. et WHITEMAN, F. W. (2004). A physiologically based toxicokinetic model for dietary uptake of hydrophobic organic compounds by fish : II. simulation of chronic exposure scenarios. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 77(2):219–29.
- [OCDE, 2008] OCDE (2008). Test No. 315 : Bioaccumulation in Sediment-dwelling Benthic Oligochaetes. Rapport technique.
- [OCDE, 2012] OCDE (2012). Essai no.305 : Bioaccumulation chez le poisson : exposition via le milieu aquatique et via la voie alimentaire. Rapport technique.
- [Ockleford *et al.*, 2018] OCKLEFORD, C., ADRIAANSE, P., BERNY, P., BROCK, T., DUQUESNE, S., GRILLI, S., HERNANDEZ-JEREZ, A. F., BENNEKOU, S. H., KLEIN, M., KUHL, T., LASKOWSKI, R., MACHERA, K., PELKONEN, O., PIEPER, S., SMITH, R. H., STEMMER, M., SUNDH, I., TIKTAK, A., TOPPING, C. J., WOLTERINK, G., CEDERGREEN, N., CHARLES, S., FOCKS, A., REED, M., ARENA, M., IPPOLITO, A., BYERS, H., TEODOROVIC, I. et EFSA PPR PANEL (2018). Scientific Opinion on the state of the art of Toxicokinetic/Toxicodynamic (TKTD) effect models for regulatory risk assessment of pesticides for aquatic organisms. *EFSA Journal*, 16(8):5377.
- [Palais *et al.*, 2011] PALAIS, F., MOUNEYRAC, C., DEDOURGE-GEFFARD, O., GIAMBÉRINI, L., BIAGIANTI-RISBOURG, S. et GEFFARD, A. (2011). One-year monitoring of reproductive and energy reserve cycles in transplanted zebra mussels (*Dreissena polymorpha*). *Chemosphere*, 83(8):1062–1073.
- [Palos Ladeiro *et al.*, 2014] PALOS LADEIRO, M., AUBERT, D., VILLENA, I., GEFFARD, A. et BIGOT, A. (2014). Bioaccumulation of human waterborne protozoa by zebra mussel (*Dreissena polymorpha*) : Interest for water biomonitoring. *Water Research*, 48(1):148–155.

- [Pellet *et al.*, 2014] PELLET, B., AYRAULT, S., TUSSEAU-VUILLEMIN, M. H. et GOURLAY-FRANCÉ, C. (2014). Quantifying diet-borne metal uptake in *Gammarus pulex* using stable isotope tracers. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 110:182–189.
- [Pellet *et al.*, 2009] PELLET, B., GEFFARD, O., LACOUR, C., KERMOAL, T., GOURLAY-FRANCÉ, C. et TUSSEAU-VUILLEMIN, M. H. (2009). A model predicting waterborne cadmium bioaccumulation in *Gammarus pulex* : the effects of dissolved organic ligands, calcium, and temperature. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28(11):2434–2442.
- [Péry *et al.*, 2003] PÉRY, A. R., DUCROT, V., MONS, R., MIÈGE, C., GAHOU, J., GORINI, D. et GARRIC, J. (2003). Survival tests with *Chironomus riparius* exposed to spiked sediments can profit from DEBtox model. *Water Research*, 37(11):2691–2699.
- [Plummer, 2003] PLUMMER, M. (2003). *JAGS : A Program for Analysis of Bayesian Graphical Models Using Gibbs Sampling*. Vienna, Autriche.
- [Plummer, 2009] PLUMMER, M. (2009). rjags : Bayesian graphical models using mcmc.
- [Quezada-Romegialli *et al.*, 2018] QUEZADA-ROMEGLIALLI, C., JACKSON, A. L., HAYDEN, B., KAHILAINEN, K. K., LOPES, C. et HARROD, C. (2018). tRophicPosition, an R package for the Bayesian estimation of trophic position from consumer stable isotope ratios. *Methods in Ecology and Evolution*, 9(6):1592–1599.
- [Ratier *et al.*, 2022a] RATIER, A., BAUDROT, V., KAAG, M., SIBERCHICOT, A., LOPES, C. et CHARLES, S. (2022a). rbioacc : An R-package to analyze toxicokinetic data. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 242(February):0–3.
- [Ratier *et al.*, 2022b] RATIER, A., LOPES, C. et CHARLES, S. (2022b). Improvements in estimating bio-accumulation metrics in the light of toxicokinetics models and Bayesian inference. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*.
- [Ratier *et al.*, 2021a] RATIER, A., LOPES, C., GEFFARD, O. et BABUT, M. (2021a). The added value of Bayesian inference for estimating biotransformation rates of organic contaminants in aquatic invertebrates. *Aquatic Toxicology*, 234(October 2020):1–8.
- [Ratier *et al.*, 2019] RATIER, A., LOPES, C., LABADIE, P., BUDZINSKI, H., DELORME, N., QUÉAU, H., PELUHET, L., GEFFARD, O. et BABUT, M. (2019). A Bayesian framework for estimating parameters of a generic toxicokinetic model for the bioaccumulation of organic chemicals by benthic invertebrates : Proof of concept with PCB153 and two freshwater species. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 180(April):33–42.
- [Ratier *et al.*, 2021b] RATIER, A., LOPES, C., MULTARI, G., MAZEROLLES, V., CARPENTIER, P. et CHARLES, S. (2021b). New perspectives on the calculation of bioaccumulation metrics for active substances in living organisms. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 18(1):10–18.
- [Razafimahefa *et al.*, 2020] RAZAFIMAHEFA, R. M., LUDWIG-BEGALL, L. F. et THIRY, E. (2020). Cockles and mussels, alive, alive, oh—The role of bivalve molluscs as transmission vehicles for human norovirus infections. *Transboundary and Emerging Diseases*, 67(S2):9–25.
- [Sarabia *et al.*, 2006] SARABIA, R., VARÓ, I., AMAT, F., PASTOR, A., DEL RAMO, J., DÍAZ-MAYANS, J. et TORREBLANCA, A. (2006). Comparative toxicokinetics of cadmium in *Artemia*. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 50(1):111–120.

- [Scheibener *et al.*, 2021] SCHEIBENER, S., SONG, Y., TOLLEFSEN, K. E., SALBU, B. et TEIEN, H. C. (2021). Uranium accumulation and toxicokinetics in the crustacean *Daphnia magna* provide perspective to toxicodynamic responses. *Aquatic Toxicology*, 235(April):105836.
- [Schuler *et al.*, 2009] SCHULER, L., WHEELER, M., BAILER, A. J. et LYDY, M. (2009). Toxicokinetics of sediment-sorbed benzo[a]pyrene and hexachlorobiphenyl using the freshwater invertebrates *Hyalella azteca*, *Chironomus tentans*, and *Lumbriculus variegatus*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22:439–449.
- [Schuler *et al.*, 2003] SCHULER, L. J., WHEELER, M., BAILER, A. J. et LYDY, M. J. (2003). Toxicokinetics of sediment-sorbed benzo[a]pyrene and hexachlorobiphenyl using the freshwater invertebrates *Hyalella azteca*, *Chironomus tentans*, and *Lumbriculus variegatus*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22(2):439–449.
- [Seebaugh *et al.*, 2006] SEEBAUGH, D. R., ESTEPHAN, A. et WALLACE, W. G. (2006). Relationship between dietary cadmium absorption by grass shrimp (*Palaemonetes pugio*) and trophically available cadmium in amphipod (*Gammarus lawrencianus*) prey. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 76(1):16–23.
- [Shuhaimi-Othman et Pascoe, 2007] SHUHAIMI-OTHMAN, M. et PASCOE, D. (2007). Bioconcentration and depuration of copper, cadmium, and zinc mixtures by the freshwater amphipod *Hyalella azteca*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 66(1):29–35.
- [Sousa *et al.*, 2010] SOUSA, T., DOMINGOS, T., POGGIALE, J. et KOUIJMAN, S. A. L. M. (2010). Dynamic energy budget theory restores coherence in biology. pages 3413–3428.
- [Spacie et Hamelink, 1982] SPACIE, A. et HAMELINK, J. (1982). Alternative models for describing the bioconcentration of organics in fish. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 1:309–320.
- [Spiegelhalter *et al.*, 2002] SPIEGELHALTER, D. J., BEST, N., CARLIN, B. et van der LINDE, A. (2002). Bayesian measure of model complexity and fit. *The Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, 64(2):583–639.
- [Stadnicka *et al.*, 2012] STADNICKA, J., SCHIRMER, K. et ASHAUER, R. (2012). Predicting concentrations of organic chemicals in fish by using toxicokinetic models. *Environmental Science & Technology*, 46(6):3273–3280.
- [Urien *et al.*, 2015] URIEN, N., UHER, E., BILLOIR, E., GEFFARD, O., FECHNER, L. C. et LEBRUN, J. D. (2015). A biodynamic model predicting waterborne lead bioaccumulation in *Gammarus pulex* : Influence of water chemistry and *in situ* validation. *Environmental Pollution*, 203:22–30.
- [Van Straalen, 2003] VAN STRAALLEN, N. M. (2003). Ecotoxicology becomes stress ecology. *Environmental science & technology*, 37(17):324A–330A.
- [Vidal *et al.*, 2019] VIDAL, A., BABUT, M., GARRIC, J. et BEAUDOUIN, R. (2019). Elucidating the fate of perfluorooctanoate sulfonate using a rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) physiologically-based toxicokinetic model. *Science of the Total Environment*, 691:1297–1309.
- [Vijver *et al.*, 2004] VIJVER, M. G., VAN GESTEL, C. A., LANNO, R. P., VAN STRAALLEN, N. M. et PEIJNENBURG, W. J. (2004). Internal metal sequestration and its ecotoxicological relevance : A review. *Environmental Science and Technology*, 38(18):4705–4712.

- [Wang et Rainbow, 2008] WANG, W. X. et RAINBOW, P. S. (2008). Comparative approaches to understand metal bioaccumulation in aquatic animals. *Comparative Biochemistry and Physiology - C Toxicology and Pharmacology*, 148(4):315–323.
- [Wang et Tan, 2019a] WANG, W. X. et TAN, Q. G. (2019a). Applications of dynamic models in predicting the bioaccumulation, transport and toxicity of trace metals in aquatic organisms. *Environmental Pollution*, 252:1561–1573.
- [Wang et Tan, 2019b] WANG, W. X. et TAN, Q. G. (2019b). Applications of dynamic models in predicting the bioaccumulation, transport and toxicity of trace metals in aquatic organisms. *Environmental Pollution*, 252:1561–1573.
- [Wassenaar *et al.*, 2020] WASSENAAR, P. N., VERBRUGGEN, E. M., CIERAAD, E., PEIJNENBURG, W. J. et VIJVER, M. G. (2020). Variability in fish bioconcentration factors : Influences of study design and consequences for regulation. *Chemosphere*, 239:1–9.
- [Weisbrod *et al.*, 2009] WEISBROD, A. V., WOODBURN, K. B., KOELMANS, A. a., PARKERTON, T. F., MCELROY, A. E. et BORGÅ, K. (2009). Evaluation of bioaccumulation using *in vivo* laboratory and field studies. *Integrated environmental assessment and management*, 5(4):598–623.
- [Westrell *et al.*, 2010] WESTRELL, T., DUSCH, V., ETHELBERG, S., HARRIS, J., HJERTQVIST, M., da SILVA, N. J., KOLLER, A., LENGLET, A., LISBY, M. et VOLD, L. (2010). Norovirus outbreaks linked to oyster consumption in the United Kingdom, Norway, France, Sweden and Denmark, 2010. *Eurosurveillance*, 15(12):7–10.
- [Yen Le *et al.*, 2021] YEN LE, T. T., GRABNER, D., NACHEV, M., GARCÍA, M. R., BALSACANTO, E., PEIJNENBURG, W. J., HENDRIKS, A. J. et SURES, B. (2021). Development of a toxicokinetic-toxicodynamic model simulating chronic copper toxicity to the Zebra mussel based on subcellular fractionation. *Aquatic Toxicology*, 241:106015.
- [Zhang *et al.*, 2019] ZHANG, Y., FENG, J., GAO, Y., LIU, X., QU, L. et ZHU, L. (2019). Physiologically based toxicokinetic and toxicodynamic (PBTk-TD) modelling of Cd and Pb exposure in adult zebrafish *Danio rerio* : Accumulation and toxicity. *Environmental Pollution*, 249:959–968.

Deuxième partie


Activités pédagogiques


Enseignements

Depuis mon recrutement, je suis en sur-service et réalise entre 200 et 240 h équivalent-TD d'enseignements par an. J'interviens principalement en Licence Sciences de la Vie (SV) et en Master Biodiversité, Écologie, Évolution (BEE) à l'université Claude Bernard Lyon 1, ainsi qu'à l'INSA de Lyon, dans la filière Bio-Informatique et Modélisation (BIM).

Mes enseignements peuvent varier d'une année sur l'autre, mais en moyenne mon service se décompose comme suit :

Matière	Niveau	Filière	Type	Volume (Eq. TD)
Mathématiques pour les Sciences de la Vie	L1	Licence SV	TD/TP	40
Biologie et Modélisation	L2	Licence SV	CM/TP	16
Agriculture et Agronomie	L2	Licence SV	CM	7
Bio-Mathématique et Modélisation	L3	Licence SV	TD	18
Mathématiques Appliquées à la Biologie	L3	Licence SV	TD	27
Biostatistiques	Eq. L3	3 ^{ème} année INSA BIM	CM/TP	10
Équations différentielles ordinaires et modélisation	Eq. L3	3 ^{ème} année INSA BIM	TP	12
Bio-Informatique et Modélisation en Écologie	M1	Master BEE	CM/TD/TP	42
Écologie et Évolution Quantitatives	M1	Master BEE	CM/TP	20
Algèbre linéaire	M1	Master Bio-Informatique Moléculaire	CM	6
Modélisation en écotoxicologie	M2	Master international IWS	CM/TP	15
Théorie des Jeux	Eq. M1	4 ^{ème} année INSA BIM	CM	14
Algèbre linéaire et analyse matricielle	Eq. M1	4 ^{ème} année INSA BIM	TP	12

Tous mes enseignements portent sur l'utilisation et l'application des mathématiques, des statistiques et de la simulation numérique en biologie en général. J'enseigne l'analyse des systèmes dynamiques (Equations Différentielles Ordinaires principalement), l'algèbre linéaire et les systèmes matriciels, ainsi que les tests statistiques classiques et la régression non linéaire. J'aborde les parties théoriques, mais aussi pratiques avec leur implémentation dans le logiciel . Je veille particulièrement à toujours faire le lien entre la théorie mathématique, statistique et/ou informatique et la problématique biologique à laquelle on s'intéresse. Ce que j'aime particulièrement, c'est montrer aux étudiants l'intérêt de la méthodologie dans un cadre biologique appliqué, que ce soit pour formaliser des hypothèses biologiques et/ou étudier des processus, mais surtout interpréter les résultats.

J'ai élaboré et/ou mis à jour la plupart des enseignements de Bio-Mathématiques et Modélisation (L2, L3 et M1 : cours magistraux, TD et TP avec le logiciel ) , élaboré des enseignements autour de la modélisation en écotoxicologie, notamment dans la cadre du Master international IWS et en version plus allégée en L2 pour l'UE « Ecologie et Informatique » (qui a ouvert au printemps 2020 pour la première fois), pour laquelle nous utilisons la plateforme MOSAIC.

Formations

J'ai organisé, et participé en tant que formatrice, à plusieurs types de formation :

- Ecole thématique internationale CNRS/SETAC appelée "PREDITOX - Ecotoxicology and predictive modeling". Cette école thématique, que nous organisons avec Sandrine Charles, est destinée à un large public, que ce soit des chercheurs du monde académique, des évaluateurs du risque ou des agents R & D de la sphère privée industrielle. Elle a pour but d'améliorer leurs compétences en modélisation et en inférence statistique pour, entre autres, une meilleure analyse de leurs données expérimentales de bioessais. Plusieurs éditions de cette école ont déjà eu lieu : juillet 2014, juillet 2017, janvier 2020, juillet 2021 et janvier 2023. Nous prévoyons de l'adosser à une formation initiale en master.
- Journées de formation aux modèles TKTD au sein du GDR Ecotoxicologie Aquatique. Ces journées sont destinées aux chercheurs du GDR qui souhaitent s'initier et/ou se perfectionner en modélisation TKTD. Deux journées ont déjà été réalisées suite aux journées plénières du GDR en décembre 2018 et décembre 2019.

RESPONSABILITÉS ET IMPLICATION PÉDAGOGIQUE

Depuis mon recrutement en 2012, j'ai beaucoup investi dans l'enseignement. Je suis notamment co-responsable d'un parcours de licence, référent pédagogique et responsable de différentes UE.

Co-responsable du parcours BISM (L2-L3)

Je suis co-responsable (avec Anne-Béatrice Dufour) du parcours Bio-Informatique, Statistique et Modélisation (BISM) de la licence Sciences de la Vie (L2 et L3) depuis 2013. Je m'occupe principalement de la L2 et A-B Dufour de la L3. Ce parcours est particulier dans le sens où il est à l'interface entre le portail Sciences de la Vie et le portail Maths/Info de l'université Lyon 1. Ainsi, nous accueillons chaque année environ 70 étudiants aux profils tous différents à l'interface entre la Biologie, l'Informatique, les Mathématiques et les Statistiques.

La responsabilité de ce parcours est particulièrement chronophage car elle nécessite un suivi individuel des étudiants : le socle "commun" concerne essentiellement des UE méthodologiques et le domaine d'application est choisi par chaque étudiant selon son projet. Par conséquent, nous sommes constamment en interaction avec nos collègues responsables d'UE et de parcours en licence SV car nos étudiants choisissent leurs UE "biologiques" dans le socle commun des autres parcours de la licence. Nous sommes aussi régulièrement en interaction avec nos collègues du portail Maths/Info car nos étudiants suivent des UE d'informatique dans ce portail, et nous recevons également des étudiants du portail Maths-Info dans des UE de notre parcours BISM.

En vue de la prochaine accréditation, nous sommes en discussions avec nos collègues mathématiciens pour la création d'une double licence "Biologie/Maths-Info".

Référent pédagogique

Je suis référente pédagogique pour les étudiants de L1 et L2 de la Licence Sciences de la Vie à l'Université Lyon 1 depuis 2013. Chaque étudiant de licence inscrit à l'université Lyon 1 est assigné à un référent pédagogique qui devient son interlocuteur privilégié à l'université, que ce soit pour répondre aux questions usuelles de fonctionnement de l'université (notamment à leur arrivée), mais aussi pour les conseiller, notamment dans leurs choix d'UE optionnelles en L2 lors des inscriptions pédagogiques. J'assure donc le suivi d'environ 100 étudiants par an, avec au moins 30 néo-bacheliers et une cinquantaine d'étudiants en L2, tous parcours confondus. Je m'occupe évidemment des étudiants qui choisissent le parcours BISM en L2, mais aussi

d'étudiants qui sont dans les autres parcours de L2 de la licence SV. Je réalise des entretiens individuels au moins une fois dans l'année pour faire le point et les conseiller éventuellement dans leurs choix d'orientation. Cette activité est prise en compte dans mon service d'enseignements à hauteur de 30h Eq.TD par an.

J'ai pris cette fonction l'année suivante de mon recrutement, notamment pour assurer le suivi des étudiants du parcours BISM en L2 car il nécessite une connaissance spécifique des UEs d'informatique proposées et des applications et poursuite d'étude dans ce domaine pluridisciplinaire. Cela m'a notamment permis de bien comprendre la structuration de la licence SV en particulier (contenu des UEs, articulation des UEs entre elles, diversité des parcours...) mais aussi des différents portails de formation et des composantes de l'université.

Responsable d'UE

Je suis responsables de différentes UEs, que ce soit en licence Sciences de la Vie , en master "Biodiversité, Écologie, Évolution" ou à l'INSA :

- Biologie et Modélisation : UE de L2 mutualisée entre le parcours BISM de la Licence SV et de la Licence Maths/Infos - environ 60 étudiants par an.
- Bio-Mathématiques et Modélisation : UE de L3 mutualisée entre le parcours BISM de la Licence SV et de la Licence Maths/Infos - environ 40 étudiants par an.
- Bio-Informatique et Modélisation en Écologie : UE de M1 du Master Biodiversité, Écologie, Évolution - environ 20 étudiants par an.
- Théorie des jeux : UE mutualisée entre le M1 du Master Biodiversité, Écologie, Évolution de l'université Lyon 1 et la 4ème année d'INSA de Lyon, filière Bio-Informatique et Modélisation (BIM) - environ 50 étudiants par an.

Participations aux jurys et évaluation de rapports de stage de recherche

- Participation aux jurys : je suis membre des jurys de L2 et L3 de la Licence SV, du M1 du Master Biodiversité, Écologie, Évolution (BEE) et des 3ème et 4ème années de l'INSA de Lyon (filiale BIM)
- Examinatrice de stages de recherche (M1 et M2 du Master BEE, 4ème et 5ème année de l'INSA de Lyon (filiale BIM)) : je rapporte environ 10 rapports de stage par an et participe en général aux oraux associés.

INVESTISSEMENTS COLLECTIFS AUTRES

Au niveau du LBBE, j'ai été élue début 2021 représentante des cadres B au conseil d'UMR. Nous sommes, à l'échelle du laboratoire, 5 représentants. Notre mission consiste à préparer, avec les cadres B du laboratoire (MCU et CR CNRS), les conseils d'UMR qui ont lieu tous les 2 mois et à représenter au mieux leurs voix en séance.

Au niveau de l'université Lyon 1, je suis, depuis l'année dernière, expert représentant du LBBE pour la section locale traitant des promotions des EC en sections CNU 67 et 68 de l'UFR Biosciences. J'ai également intégré début 2022 le conseil pédagogique et d'orientation (CPO) de l'école doctorale E2M2, et le comité de pilotage de l'École Universitaire de Recherche (EUR) des Sciences de l'Eau et des Hydrosystèmes (H2O'Lyon).

Par ailleurs, j'ai été experte, de 2015 à 2018, au comité de pilotage de l'IXXI (Institut Rhônalpin des systèmes complexes) pour instruire et évaluer les projets scientifiques financés par l'IXXI.

Au niveau national, j'ai participé à 2 jurys de concours MCU (Université de Reims). J'ai participé à l'évaluation de projets de recherche en 2021 pour l'Appel à Propositions de Recherche (APR) IMPACTS de l'Agence de la transition écologique (ADEME), où j'étais membre du Conseil Scientifique et Technique. J'ai été sollicitée à nouveau cette année pour la troisième édition.

Troisième partie
Curriculum Vitae

Christelle LOPES

Née le 10 mai 1980 à Mâcon (71)

Maître de Conférences depuis le 01/09/2012

Université Claude Bernard Lyon 1 (Campus de la Doua, Villeurbanne)

Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive (UMR CNRS 5558)

Equipe "Modélisation et Ecotoxicologie PredictiveS" dirigée par S. Charles

Coordonnées : christelle.lopes@univ-lyon1.fr - 04 72 44 80 51

Cursus universitaire (Université Lyon 1)

1998 - 2000	DEUG	Sciences de la Vie et de la Terre, spécialité "Bio-Mathématiques" (mention Assez Bien)
2000 - 2001	Licence	Biologie des Organismes, spécialité "Mathématiques Appliquées à la Biologie" (mention Assez Bien)
2001 - 2002	Maîtrise	Biologie des Populations et des Ecosystèmes, spécialité "Mathématiques et Informatique Appliquées à la Biologie" (mention Bien) Stage TER : Étude statistique de la latéralité chez deux populations par analyse d'un questionnaire recensé. Encadrement : Anne-Béatrice Dufour
2002 - 2003	DEA	Analyse et Modélisation des Systèmes Biologiques (mention Bien) Titre : Expérimentations et Analyse des impacts d'un pesticide sur une population de chironomes, au niveau individuel (par des modèles non linéaires) et populationnel (par intégration de modèles DEBtox dans un modèle matriciel de Leslie). Encadrement : Sandrine Charles et Alexandre Péry

Parcours professionnel

2003 - 2007	Doctorat	AgroParisTech, Paris (USC INRA) Titre : Rôle de l'hétérogénéité spatiale sur la dynamique d'un système hôte-parasitoïde et test de stratégies de lutte biologique par une approche spatialement implicite. Encadrement : Roger Arditi et Thierry Spataro
2007 - 2008	ATER	Université Claude Bernard Lyon 1 (UMR CNRS 5558, LBBE) Titre : Effets comparés de l'ivermectine sur la survie, la croissance et la reproduction de <i>Daphnia magna</i> et <i>Ceriodaphnia dubia</i> .
2009 - 2012	Post-doctorats	Cemagref/Irstea (devenu INRAE) Lyon Titre : Transfert des PCBs dans le Rhône du sédiment au biote : développement d'un modèle de bioaccumulation dans une perspective de gestion. Titre : Analyse de données écotoxicologiques pour le développement d'outils de diagnostic de la qualité des eaux
Depuis 2012	Maître de conférences	Université Claude Bernard Lyon 1 (UMR CNRS 5558, LBBE)

Ma page ORCID est la suivante : <https://orcid.org/0000-0001-7689-2234>.

L'évolution du nombre de publications et de citations par an est présentée sur la figure ci-dessous :

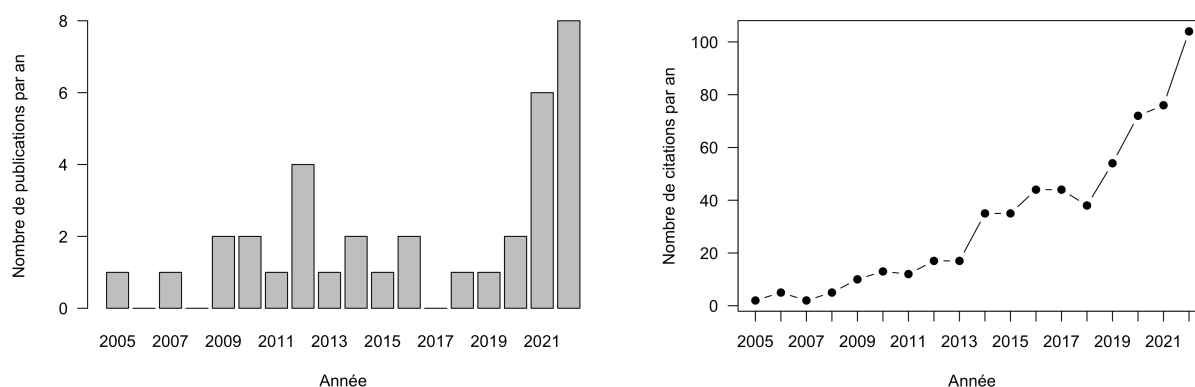



FIGURE 2 – Bibliométrie depuis ma première publication en 2005

Sur toute ma carrière, j'ai participé à 37 publications internationales indexées au JCR (h-index : 14 ; Nombre de citations : 722 en constante augmentation), 5 chapitres de livre, 80 présentations de travaux de recherche (40 nationales et 40 internationales). J'ai par ailleurs participé au développement de 4 packages pour le logiciel  et au développement de la plateforme d'analyse de données écotoxicologiques MOSAIC (<https://mosaic.univ-lyon1.fr>).

La liste exhaustive des publications (A), chapitres de livres (C) et communications (internationales I et nationales N) est détaillée ci-dessous. Mon nom apparaît en gras et le nom des étudiants que j'ai encadré est souligné.

Publications

- A1** Lopes C., Péry A.R.R., Chaumot A., Charles S. (2005). Ecotoxicology and Population Dynamics: using DEBtox models in a Leslie modelling approach. *Ecological Modelling* 188 : 30 – 40
- A2** Lopes C., Spataro T., Lapchin L., Doursat C., Arditi R. (2007). An implicit approach to model plant infestation by insect pests. *Journal of Theoretical Biology* 248(1) : 164 – 178
- A3** Lopes C., Spataro T., Lapchin L., Arditi R. (2009a). Optimal release strategies for the biological control of aphids in melon greenhouse. *Biological control* 48 : 12 – 21
- A4** Lopes C., Charles S., Vollat B., Garric J. (2009b). Toxicity of ivermectin on Cladocerans : comparison of toxic effects on *Daphnia* and *Ceriodaphnia* species. *Environmental Toxicology and Chemistry* 28 (10): 2160 – 2166
- A5** Lopes C., Spataro T., Lapchin L., Arditi R. (2010). Comparison of spatially implicit and explicit approaches to model plant infestation by insect pests. *Ecological Complexity* 7: 1 – 12
- A6** Ducrot V., Teixeira-Alves M., Lopes C., Delignette-Muller M-L., Charles S., Lagadic L. (2010). Development of partial life-cycle experiments to assess the effects of endocrine disruptors on the freshwater gastropod *Lymnaea stagnalis*: a case-study with vinclozolin. *Ecotoxicology* 19 (7): 1312 – 1321
- A7** Lopes C., Perga M-E, Roy A., Roger, M-C., Persat H., Babut M. (2011). Is PCBs concentration variability between and within freshwater fish species explained by their contamination pathways? *Chemosphere* 85: 502 – 508
- A8** Babut M., Lopes C., Pradelle S., Persat H., Badot P-M. (2012). Determination of BSAFs for freshwater fish and subsequent determination of sediment guidelines for PCBs in sediments. *Journal of Soils and Sediments* 12 (2): 241-251
- A9** Lopes C., Babut M., Persat H. (2012). Transfer of PCBs from bottom sediment to freshwater river fish: A food-web modelling approach in the Rhône River (France) in support of sediment management. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 81: 17~26
- A10** Jubeaux G., Simon R., Salvador A., Lopes C., Lacaze E., Quéau H., Chaumot A., Geffard O. (2012). Vitellogenin-like measurement in caged *Gammarus fossarum* males as a biomarker of endocrine disruptors exposure : intrinsic variability and relevance for field survey. *Aquatic toxicology* 122-123: 9~18
- A11** Fox D.R., Billoir E., Charles S., Delignette-Muller M.-L., Lopes C. (2012). What to do with NOECs / NOELs – Prohibition or Innovation? *Integrated Environmental Assessment and Management* 8: 764 – 766
- A12** Besse J-P, Coquery M., Lopes C., Chaumot A., Budzinski H., Labadie P., Geffard O. (2013). Caged *Gammarus fossarum* (Crustacea) as a robust tool for the characterization of bioavailable contamination levels in continental waters : Towards the determination of threshold values. *Water Research* 47: 650 – 660

- A13** Buffet P-E., Poirier L., Zalouk-Vergnoux A., **Lopes C.**, Amiard J-C., Gaudin P., Rissode Favorney C., Guibbolini M., Gilliland D. , Perrein-Ettajani H., Valsami-Jones E., Mouneyrac C. (2014). Biochemical and behavioural responses of the marine polychaete *Hediste diversicolor* to cadmium sulfide quantum dots (CdS QDs) : waterborne and dietary exposure. *Chemosphere* 100: 63 – 70
- A14** Delignette-Muller M.L., **Lopes C.**, Veber P., Charles S. (2014). Statistical handling of reproduction data for exposure-response modelling. *Environmental Science and Technology* 48: 7544 – 51
- A15** Buffet P-E., Zalouk-Vergnoux A., Poirier L., **Lopes C.**, Rissode Favorney C., Guibbolini M., Gilliland D. , Perrein-Ettajani H., Valsami-Jones E., Mouneyrac C. (2015). Cadmium sulfide quantum dots induce oxidative stress and behavioral impairments in the marine clam *Scrobicularia plana*. *Environmental Toxicology and Chemistry* 34 (7) : 1659 - 1664
- A16** Lamonica D., Herbach U., Orias F., Clément B., Charles S., **Lopes C.** (2016a). Mechanistic modelling of daphnid-algae dynamics within a laboratory microcosm. *Ecological Modelling* 320: 213 – 230
- A17** Lamonica D., Clément B., Charles S., **Lopes C.** (2016b). Modelling algae-duckweed interaction under chemical pressure within a laboratory microcosm. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 128: 252-265
- A18** Quezada-Romegialli C., Jackson A., Hayden B., Kahilainen K., **Lopes C.**, Harrod C. (2018). tRophicPosition, an R package for the Bayesian estimation of trophic position from consumer stable isotope ratios. *Methods in Ecology and Evolution* 9: 1592-1599
- A19** Ratier A., **Lopes C.**, Labadie P. , Budzinski H., Delorme N., Quéau H. , Peluhet L., Geffard O., Babut M. (2019). A Bayesian framework for estimating parameters of a generic toxicokinetic model for the bioaccumulation of organic chemicals by benthic invertebrates : Proof of concept with PCB153 and two freshwater species. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 180: 30-42
- A20** Chaumot A., Adam O., Coulaud R., **Lopes C.**, Quéau H., Geffard O. (2020). *In situ* reproductive bioassay with caged *Gammarus fossarum* (Crustacea) : Part 1 - gauging the confounding influence of non-toxic environmental factors. *Environmental Toxicology and Chemistry* 39 (3): 667-677
- A21** **Lopes C.**, Chaumot A., Xuereb B., Coulaud R., Jubeaux G., Quéau H., François A., Geffard O. (2020). *In situ* reproductive bioassay with caged *Gammarus fossarum* (Crustacea) : Part 2 – evaluating the relevance of using a molt cycle temperature-dependent model as reference to assess toxicity in freshwater monitoring. *Environmental Toxicology and Chemistry* 39 (3): 678-691
- A22** Ratier A., **Lopes C.**, Geffard O., Babut M. (2021). The added value of Bayesian inference for estimating biotransformation rates of organic contaminants in aquatic invertebrates. *Aquatic toxicology* : 234 : 105811
- A23** Ratier A., **Lopes C.**, Multari G., Carpentier P., Mazerolles V., Charles S. (2021). New perspectives on the calculation of bioaccumulation metrics for active substances in living organisms. *Integrated Environmental Assessment and Management*

- A24** Gestin O., Lacoue-Labarthe T., Coquery M., Delorme N., Garnero L., Dherret L., Cicia T., Geffard O., **Lopes C.** (2021). Organotropism of metals in aquatic invertebrates : from bioaccumulation experiments to the development of a multi-compartments toxicokinetic model in *Gammarus fossarum*. *Environment International* 156, 106625
- A25** Charles S., Ratier A., Siberchicot A., Baudrot V., **Lopes C.** (2021). Taking full advantage of modelling to better assess environmental risk due to xenobiotics - - the all-in-one facility MOSAIC. *Environmental Science and Pollution Research*.
- A26** Charles S., Ratier A., **Lopes C.** (2021). Generic solving of one-compartment toxicokinetic models. *Journal of Exploratory Research in Pharmacology* 6(4) : 158-167.
- A27** Catteau A., Porcher J-M, Bado-Nilles A., Bonnard I., Bonnard M., Chaumot A., David E., Dedourge-Geffard O., Delahaut L., Delorme N., François A., Garnero L., **Lopes C.**, Nott K., Noury P., Palluel O., Palos-Ladeiro M., Quéau H., Ronkart S., Sossey-Alaoui K., Turiès C., Tychon B., Geffard O., Geffard A. (2021). Interest of a multispecies approach in active biomonitoring : Application in the Meuse watershed. *Science of the Total Environment* 808, 152148.
- A28** Gestin O., **Lopes C.**, Delorme N., Garnero L., Geffard O., Lacoue-Labarthe T. (2022). Organotropism of cadmium and zinc in *Gammarus fossarum*, at environmentally relevant concentrations. *Environmental Pollution*
- A29** Ratier A., **Lopes C.**, Charles S. (2022). Improvements in estimating bioaccumulation metrics in the light of toxicokinetics models and Bayesian inference. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*
- A30** Ratier A., Baudrot V., Kaag M., Siberchicot A., **Lopes C.**, Charles S. (2022). ‘rbioacc’ : an ‘R’-package to analyze toxicokinetic data. *Ecotoxicology and Environmental Safety*
- A31** Charles S., Gestin O., Bruset J., Lamonica D., Baudrot V., Chaumot A., Geffard O., Lacoue-Labarthe T., **Lopes C.** (2022). Generic solving of physiologically-based kinetic models in support of next generation risk assessment due to chemicals. *Journal of Exploratory Research in Pharmacology*
- A32** Leprêtre M., Geffard A., Palos-Ladeiro M., Dedourge-Geffard O., David E., Delahaut L., Bonnard I., Barjhoux I., Nicolaï M., Noury P., Espeyte A., Chaumot A., Degli-Esposti D., Geffard O., **Lopes C.** (2022). Determination of biomarkers threshold values and illustration of their use for the diagnostic in large-scale freshwater biomonitoring surveys. *Environmental Science Europe*
- A33** Di Nicola M. R., Cattaneo I., Nathanail A. V., Carnesecchi E., Chiara Astuto M., Steinbach M., Williams A. J., Charles S., Gestin O., **Lopes C.**, Lamonica D., Tarazona J. V. (2022). The use of new approach methodologies for the environmental risk assessment of food and feed chemicals. *Current Opinion in Environmental Science and Health*
- A34** Gestin O., Lacoue-Labarthe T., Delorme N., Garnero L., Geffard O., **Lopes C.** (2023). Influence of the exposure concentration of dissolved cadmium on its organotropism, toxicokinetic and fate in *Gammarus fossarum*. *Environment International*.

- A35** Lamonica D., Charles S., Clément B., **Lopes C.** (2023). Chemical effects on ecological interactions within a model-experiment loop. *Peer Community Journal*, 3 : e3.
- A36** Gentès S., Minet A., **Lopes C.**, Tessier E., Gassie C., Guyoneaud R., Swarzenski P.W., Bustamante P., Metian M., Amouroux D., Lacoue-Labarthe T. (2023). *In vivo* mercury (de)methylation metabolism in cephalopods under elevated pCO_2 . *Environmental Science and Technology*
- A37** Catteau A., Le Guernic A., Palos-Ladeiro M., dedourge-Geffard O., Bonnard M., Bonnard I., Delahaut L., Bado-Nilles A., Procher J.M., **Lopes C.**, Geffard O., Geffard A. (2023). Integrative Biomarkers Responses – Threshold (IBR-T) : Refinement of IBRv2 to consider threshold values and biological significance. *Journal of Environmental Management*

Chapitres de livre

- C1 Charles S., Billoir E., **Lopes C.**, Chaumot A. (2009). Matrix population models as relevant modelling tools in Ecotoxicology. In J. Devillers Ed.: *Ecotoxicology modeling*. ISBN 978-1-4419-0196-5.
- C2 Babut M., **Lopes C.**, Desmet M. (2011). PCB, sédiments, poisons : un trio à risque. Dans Rhône-Alpes et Environnement : 100 questions pour la recherche.
- C3 Babut M., Persat H., Desmet M., **Lopes C.**, Mourier B., Tronczynski J. (2016). Les PCB dans le Rhône. In: Amiard, J.-C., Meunier, T., Babut, M. (Eds.). PCB : environnement et santé. Lavoisier, Paris, pp. 473-498.
- C4 Clément B., Lamonica D., Charles S., **Lopes C.** (2017). L'étude des contaminants en microcosmes de laboratoire : de l'expérimentation à la modélisation. In: Ecotoxicologie des communautés et impacts sur les fonctions des écosystèmes. ISTE Editions, Londres, pp.
- C5 Astuto M.C., Di Nicola M.R., Tarazona J.V., Devos Y., Liem A.K.D., Kass G.E.N., Bastaki M., Schoonjans R., Maggiore A., Charles S., Ratier A., **Lopes C.**, Gestin O., Roncaglioni A., Robinson T., Carnesecchi E., Dorne J.L.C.M. (2021). *In silico* methods for Ecological risk assessment : principles, tiered approaches, applications and future perspectives. *Methods in Molecular Biology*.

Communications nationales et internationales

- I1** Charles S., **Lopes C.**, Ferreol M., Chaumot A., et Péry A. R. R. (2003). Food availability and pollutant effects on population dynamics of the midge *Chironomus riparius*. In Alcalá Second International Conference on Mathematical Ecology (AICME II), Alcalá de Henares (Espagne). **Oral**
- N1** **Lopes C.** (2004). Modélisation de la dynamique d'une population de chironomes exposée à un pesticide. Colloque du GDR « CoReV », Paris (France). **Oral**
- I2** **Lopes C.**, Spataro T. and Arditi R. (2005). A spatially implicit host-parasitoid model for the biological control of pests in vegetable greenhouses. X. European Ecological Congress, Kusadasi (Turquie). **Oral**
- N2** **Lopes C.**, Spataro T. et Arditi R. (2005). Modélisation spatialement implicite du système *Aphis gossypii* – *Lysiphlebus testaceipes* en serre de melons. Colloque du GDR « CoReV », Paris (France). **Oral**
- N3** **Lopes C.**, Spataro T. et Arditi R. (2005). Modélisation d'une stratégie de lutte biologique contre le puceron *Aphis gossypii* par le parasitoïde *Lysiphlebus testaceipes* en serre de melons. 33èmes journées des Entomophagistes, Gif-sur-Yvette (France). **Oral**
- N4** **Lopes C.**, Spataro T. et Arditi R. (2006). Un modèle hôte-parasitoïde implicitement spatialisé pour le contrôle biologique des pucerons en serre de melons. Les rencontres de l'INA, 3ème journée scientifique interdisciplinaire, INAP-G Paris (France). **Poster**
- N5** **Lopes C.** (2006). Lutte biologique et modèles hôte-parasitoïde implicitement spatialisés : le cas de *Aphis gossypii*-*Lysiphlebus testaceipes* en serre de melons. Séminaire invité du Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, Lyon (France). **Oral**
- N6** **Lopes C.**, Spataro T. et Arditi R. (2006). Un modèle hôte-parasitoïde implicitement spatialisé pour évaluer l'efficacité du contrôle biologique des pucerons en serres de melons. 34èmes journées des Entomophagistes, Lyon (France). **Oral**
- I3** **Lopes C.**, Charles S., Chaumot A., Vollat B., Garric J. (2008). Chronic effects of ivermectin on *Daphnia magna* and *Ceriodaphnia dubia*: between-species and between-strains comparisons. 18th SETAC Europe annual meeting, Varsovie (Pologne), 25 au 29 mai 2008. **Poster**
- I4** **Lopes C.**, Teixeira-Alves M., Billoir E., Garric J., Charles S. (2009). A combination of DEBtox and Leslie models to quantify ivermectin impacts on cladoceran species. DEB symposium, Brest (France), 19 au 22 avril 2009. **Oral**
- I5** **Lopes C.**, Roy A., Roger M-C., Babut M., Persat H. (2009). Identification of food webs for freshwater river fishes for food-web modelling purposes. 14th International Symposium on toxicity Assessment, Metz (France), 31 août au 04 septembre 2009. **Poster**
- N7** **Lopes C.**, Roy A., Persat H., Desmet M., Perga M.-E. et Babut M. La contamination du Rhône moyen aux PCB : le compartiment biotique. Séminaire publique « Transfert des PCB du Sédiment aux Invertébrés et aux Poissons », Lyon, 14 décembre 2009. **Oral**

- N8** **Lopes C.**, Roy A., Persat H., Desmet M., Perga M.-E. et Babut M. (2009). Composition des réseaux trophiques du barbeau, du chevaie et de la brème commune dans le Rhône moyen. Séminaire publique « Transfert des PCB du Sédiment aux Invertébrés et aux Poissons », Lyon, 14 décembre 2009. **Oral**
- N9** **Lopes C.** (2010). La contamination du Rhône moyen aux PCBs : le transfert du sédiment au biote. Séminaire du Cluster Environnement, Lyon (France), 4-5 mars 2010. **Oral**
- N10** **Lopes C.** (2010). La contamination du Rhône moyen aux PCBs : le transfert du sédiment au biote. Séminaire du laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, Lyon (France), 18 mars 2010. **Oral**
- I6** **Lopes C.**, Roy A., Roger M-C., Persat H., Perga M-E., Babut M. (2010). Transfer of PCB from sediment to biota in the Rhône river: effects of foraging behaviours. 20th SETAC Europe annual meeting, Séville (Espagne), 23 au 27 mai 2010. **Poster**
- I7** **Lopes C.** (2010). Transfer of PCB from sediment to biota in the Rhône river : contamination pathways and trophic transfer in a risk assessment perspective. Séminaire de Modélisation du Vivant, Lyon (France), 07 septembre 2010. **Oral**
- I8** Babut M., **Lopes C.**, Pradelle S., Persat H. et Badot P.-M. (2010). BSAFs for freshwater fish and derivation of sediment standards for PCBs : an ongoing case study of the Rhone basin, France. Multilateral meeting on setting EQS, Paris (France), 16 septembre 2010. **Oral**
- N11** **Lopes C.** (2010). Transfert des PCBs du sédiment au biote dans le Rhône : développement « d'outils » dans une perspective de gestion. Séminaire de l'atelier Modélisation du Cluster Environnement, Lyon (France), 07 octobre 2010. **Oral**
- N12** **Lopes C.**, Roy A., Persat H., Desmet M., Perga M.-E. et Babut M. (2011). Le transfert des PCBs du sédiment au biote dans le Rhône. Séminaire publique « Transfert des PCB du Sédiment aux Invertébrés et aux Poissons », Lyon (France), 06 janvier 2011. **Oral**
- N13** **Lopes C.**, Roy A., Persat H., Desmet M., Perga M.-E. et Babut M. (2011). La contamination du Rhône moyen aux PCB : voies de contamination et facteurs de contrôle. Séminaire publique « Transfert des PCB du Sédiment aux Invertébrés et aux Poissons », Lyon (France), 06 janvier 2011. **Oral**
- N14** Babut M., **Lopes C.** (2011). Relations entre contamination des sédiments et des poissons d'eau douce par les PCB dans le bassin du Rhône. Groupe Scientifique et Technique du plan national PCB, DREAL Rhône Alpes, Lyon (France), 14 janvier 2011. **Oral**
- N15** Babut M., Roy A. et **Lopes C.** (2011). Comment les poissons se contaminent par les PCB? Eléments de réponse pour quelques espèces d'eau douce. 3ème conférence Eau et Santé, Lyon (France), 20 janvier 2011. **Oral**
- N16** **Lopes C.** (2011). La contamination du Rhône moyen aux PCBs : facteurs de contrôle et transfert du sédiment au biote. Journée de travail SA5 du GIP Seine-Aval, Rouen (France), 24 mars 2011. **Oral**

- I9** Babut M, **Lopes C.**, Pradelle S., Persat H. et Badot P-M (2011). Determination of BSAFs for freshwater fish and derivation of a sediment standard for PCBs: a case study of the Rhone basin. SedNet conference, Venise (Italie), 6-8 avril 2011. **Oral**
- I10** Lopes C., Roy A., Persat H., Desmet M., Perga M.-E. et Babut M. (2011). Transfer of PCBs from sediment to biota in the Rhône river : contamination pathways and trophic transfer in a risk assessment perspective. 21st SETAC Europe Annual Meeting, Milan (Italie), 15-19 mai 2011. **Oral**
- I11** Besse J.-P., Coquery M., **Lopes C.**, Chaumot A. , Geffard O. (2011). Caged *Gammarus fossarum* to improve the characterization of contamination levels in continental waters – toward the determination of threshold values. 12th European Meeting on Environmental Chemistry, Clermont-Ferrand (France), 7 au 10 décembre 2011. **Poster**
- I12** Charles S., **Lopes C.**, Billoir E., Fox D., Forfait C., Mariani L. and Delignette-Muller M.-L. (2012). Estimation of critical effect concentrations : when choosing the right stochastic part matters. 22nd SETAC Europe Annual Meeting / 6th SETAC World Congress, Berlin (Allemagne), 20-24 mai 2012. **Oral**
- N17** **Lopes C.**, Charles S., Billoir E., Fox D., Forfait C., Mariani L. et Delignette-Muller M.-L. (2012). La face cachée de l'estimation des concentrations critiques d'effet : le modèle d'erreur. Colloque de la Société Française d'Ecotoxicologie Fondamentale et Appliquée, Lyon (France), 4-5 juillet 2012. **Oral**
- N18** Forfait-Dubuc C., Delignette-Muller M.-L., **Lopes C.**, Billoir E. et Charles S. (2012). Evaluation statistique des plans d'expérience en vue de l'utilisation d'un modèle concentration-réponse. Colloque de la Société Française d'Ecotoxicologie Fondamentale et Appliquée, Lyon (France), 4-5 juillet 2012. **Oral**
- N19** Besse J.-P., Coquery M., **Lopes C.**, Chaumot A. et Geffard O. (2012). Caractérisation de la contamination chimique des eaux continentales par une approche de bio-surveillance active sur le macro-invertébré *Gammarus fossarum* – vers la détermination de valeurs seuil de contamination. Colloque de la Société Française d'Ecotoxicologie Fondamentale et Appliquée, Lyon (France), 4-5 juillet 2012. **Oral**
- I13** **Lopes C.**, Geffard O., Xuereb B., Coulaud R., Jubeaux G., Quéau H., François A. et Chaumot A. (2013). *In situ* reproductive bioassay with caged *Gammarus fossarum* (Crustacea): a tool to diagnose toxicity of wastewater effluents. 23rd SETAC Europe Annual Meeting, Glasgow (Grande-Bretagne), 12-16 mai 2013. **Oral**
- I14** Clément B., Herbach U., Lamonica D., Orias D., **Lopes C.**, Nezondet F., Charles S. (2013). Towards ecotoxicological modelling in a laboratory microcosm : a first step focused on daphnid-algae interactions. 23rd SETAC Europe Annual Meeting, Glasgow (Grande-Bretagne), 12-16 mai 2013. **Poster**
- N20** Delignette-Muller M.-L., **Lopes C.** et Charles S. (2013). Prise en compte de la variabilité inter-individus ou inter-réplicats dans la modélisation de l'effet des polluants sur la reproduction d'invertébrés d'eau douce. Rencontres AppliBugs, Paris, 20 juin 2013. **Oral**

- N21** Charles S. et **Lopes C.** (2013). Modélisation dynamique des processus physiologiques liés à la gestion de l'énergie chez les invertébrés aquatiques, pour une meilleure évaluation du risque environnemental. Journée de rencontres scientifiques de la Faculté de Sciences et Technologies de l'Université de Lyon, Lyon, 26 juin 2013. **Oral**
- I15** Besse J.-P., Coquery M., **Lopes C.**, Chaumot A. et Geffard O. (2013). Caged gamma-rids for the characterization of contamination levels in continental waters. 29th International conference of the society for environmental geochemistry and health, Toulouse (France), 8-12 juillet 2013. **Oral**
- I16** Lamonica D., Clément B., Charles S., **Lopes C.** (2013). Dynamic modeling and mechanistic effect models to analyse ecological interactions and toxic effects within a microcosm. The 19th biennial ISEM Conference - Ecological Modelling for Ecosystem Sustainability in the context of Global Change, Toulouse (France), 28-31 octobre 2013. **Oral**
- I17** Lamonica D., Clément B., Charles S., **Lopes C.** (2014). Dynamic modelling and mechanistic effect models to analyse ecological interactions and toxic effects within a microcosm. 24th SETAC Europe Annual Meeting, Bâle (Suisse), 12-15 mai 2014. **Oral**
- I18** Lamonica D., Clément B., Charles S., **Lopes C.** (2014). Dynamic modelling and mechanistic effect models to analyse ecological interactions and toxic effects within a microcosm. LyonSysBio 2014, Systems Biology, Villeurbanne (France), 19-21 novembre 2014. **Oral**
- N22** Lamonica D., Clément B., Charles S., **Lopes C.** (2014). Estimation des paramètres d'un modèle mécaniste d'une communauté d'espèces aquatiques à partir d'expériences en microcosme. Rencontres AppliBugs, Paris (France), 28 novembre 2014. **Oral**
- I19** **Lopes C.**, Mounier F., Charles S., Chaumot A., Geffard O. (2015). Dynamic modeling of physiological processes related to energy management in crustaceans : a case study with *Gammarus fossarum*. 25nd SETAC Europe Annual Meeting, Barcelone (Espagne), 3-7 mai 2015. **Poster**
- N23** **Lopes C.**, Mounier F., Charles S., Chaumot A., Geffard O. (2015). Modélisation dynamique des processus physiologiques liés à la gestion de l'énergie chez *Gammarus fossarum*. Conférence invitée à MB2 : Journées de Modélisation BioMathématique de Besançon, Metabief (France), 7-10 juillet 2015. **Conférence invitée**
- N24** Lamonica D., Clément B., Charles S., **Lopes C.** (2015). Etude de la relation trophique algues-daphnies au sein d'un microcosme. MB2 : Journées de Modélisation BioMathématique de Besançon, Metabief (France), 7-10 juillet 2015. **Oral**
- I20** Charles S., **Lopes C.** (2015). Dynamic modelling of physiological processes related to energy allocation in aquatic invertebrates : Towards a better environmental risk assessment. Séminaire de Modélisation du Vivant, Grenoble (France), 21 octobre 2015. **Oral**

- N25** Lopes C., Charles S., Babut M., Chaumot A., Geffard O. (2016). De la bioaccumulations aux effets écotoxicologiques : Comment modéliser le cycle de vie de *Gammarus fossarum* pour prédire et évaluer l'impact d'une contamination sur les populations d'une espèce sentinelle en biosurveillance ? Colloque SEFA, Reims (France), 29-30 juin 2016. **Oral**
- I21** Clément B., Lamonica D., Charles S., Lopes C. (2016). Coupling microcosm experiments to modeling in order to understand ecological impact of stressors. AERC-IUR Workshop on Integration of Ecosystem Research into Radioecology, Aiken (Etats-Unis), 2-5 Octobre 2016. **Oral**
- I22** Billoir E., Lopes C., Charles S. (2017). Modelling population dynamics and food webs together with biostatistics. 27th SETAC Europe Annual Meeting, Bruxelles (Belgique), 7-11 mai 2017. **Oral**
- N26** Ratier A., Lopes C., Budzinski H., Labadie P., Geffard O., Babut M. (2017). Modélisation biodynamique de l'accumulation de composés organiques persistants par des invertébrés benthiques d'eau douce. Colloque SEFA, Lille (France), 29-30 juin 2017. **Poster**
- I23** Charles S., Baudrot V., Lopes C., Focks A. (2018). Toxicokinetic-Toxicodynamic models as new tools for Environmental Risk Assessment. 28th SETAC Europe Annual Meeting, Rome (Italie), 13-17 mai 2018. **Oral**
- I24** Ratier A., Lopes C., Budzinski H., Labadie P., Geffard O., Babut M. (2018). A Bayesian approach to estimate biodynamic model parameters : bioaccumulation of PCB153 by the freshwater crustacean *Gammarus fossarum*. 28th SETAC Europe Annual Meeting, Rome (Italie), 13-17 mai 2018. **Poster**
- I25** Charles S., Lopes C., Baudrot V. (2018). Mathematical modelling in Ecotoxicology : an overview. 3rd Mathematical Biology Modelling Days, Besançon (France), 18-22 juin 2018. **Oral**
- N27** Ratier A., Lopes C., Budzinski H., Labadie P., Geffard O., Babut M. (2018). Approche Bayésienne pour estimer les paramètres d'un modèle biodynamique chez les invertébrés benthiques d'eau douce. Colloque de la Société Française d'Ecotoxicologie Fondamentale et Appliquée (SEFA), Montpellier, France, 27-28 juin 2018. **Oral**
- I26** Ratier A., Lopes C., Budzinski H., Labadie P., Geffard O., Babut M. (2019). Accounting for biotransformation in toxico-kinetic models : a case study with invertebrate species. 29th SETAC Europe Annual Meeting, Helsinki (Finlande), 27-30 mai 2019. **Oral**
- I27** Ratier A., Lopes C., Budzinski H., Labadie P., Geffard O., Babut M. (2019). Bioaccumulation of brominated flame retardants (BFRs) by two freshwater invertebrates exposed to different routes. 29th SETAC Europe Annual Meeting, Helsinki (Finlande), 27-30 mai 2019. **Poster**
- N28** Ratier A., Lopes C., Budzinski H., Labadie P., Geffard O., Babut M. (2019). Prise en compte de la biotransformation dans un modèle toxico-cinétique générique appliqué aux invertébrés aquatiques. Colloque de la Société Française d'Ecotoxicologie Fondamentale et Appliquée (SEFA), Lyon, France, 25 juin 2019. **Oral**

- N29** **Lopes C.**, Ciccia T., Coquery M., Geffard O. (2019). Accumulation et devenir du mercure chez *Gammarus fossarum* : de l'expérimentation au développement d'un modèle toxico-cinétique multi-compartiments. Colloque du GDR Ecotoxicologie Animale, Bordeaux, France, 19 et 20 novembre 2019. **Oral**
- I28** Ratier A., **Lopes C.**, Charles S., Casado-Martinez C. Budzinski H., Geffard O., Babut M. (2019). Application of toxico-kinetic (TK) models on freshwater invertebrates in a regulation perspective. 30th SETAC Europe Annual Meeting, Visio conference, 4-7 mai 2020. **Poster**
- I29** Ratier A., **Lopes C.**, Multari G., Babut M., Mazerolles V., Charles S. (2020) A ready-to-use online tool to calculate the BCF of active substances : MOSAICbioacc. 30th SETAC Europe Annual Meeting, Visio conference, 4-7 mai 2020. **Poster**
- N30** Ratier A., **Lopes C.**, Multari G., Mazerolles V., Carpentier P., Charles S. (2020). Un nouvel outil pour le calcul des facteurs de bioaccumulation des substances actives dans les organismes vivants : MOSAICbioacc. Webinaire ECOTOX INRAE, 16 et 17 novembre 2020. **Oral**
- N31** Charles S. et **Lopes C.** (2020). Ecotoxicologie 2.0 : Modéliser pour mieux évaluer. Webinaire ECOTOX INRAE, 16 et 17 novembre 2020. **Conférence invitée**
- N32** Ratier A., **Lopes C.**, Multari G., Mazerolles V., Carpentier P., Charles S. (2021). Nouvelles perspectives sur le calcul des facteurs de bioaccumulation (BCF/BSAF/BMF) des substances actives dans les organismes vivants. Groupe Français de recherche sur les Pesticides, 20 et 27 mai 2021. **Oral**
- I30** Ratier A., **Lopes C.**, Multari G., Mazerolles V., Carpentier P., Charles S. (2021). Facilitating the calculation of bioaccumulation factors of active substances within living organisms. 31th SETAC Europe Annual Meeting (virtual conference), 03-06 mai 2021. **Oral**
- I31** Gestin O., Lacoue-Labarthe T., Coquery M., Delorme N., Dherret L., Ciccia T., Geffard O., **Lopes C.** (2021). Use of one and multi-compartments toxico-kinetic modelling to understand Cd and Hg's organotropism and fate in *Gammarus fossarum*. 31th SETAC Europe Annual Meeting (virtual conference), 03-06 mai 2021. **Oral**
- I32** Gestin O., **Lopes C.**, Bourlier V., Delorme N., Garnero L, Geffard O., Lacoue-Labarthe T. (2021). One-compartment toxicokinetic models to predict metals organotropism in *Gammarus fossarum*, at environmental concentrations. 31th SETAC Europe Annual Meeting (Visio conference), 03-06 mai 2021. **Poster**
- I33** Gestin O., **Lopes C.**, Bourlier V., Delorme N., Garnero L, Geffard O., Lacoue-Labarthe T. (2021). La modélisation toxico-cinétique pour comprendre et formaliser le devenir de métaux au sein des organes d'un invertébré aquatique, *Gammarus fossarum*. ECOTOQ (virtual conference), 31 mai – 03 juin 2021. **Oral**
- I34** Ratier A., **Lopes C.**, Multari G., Mazerolles, V., Carpentier, P., Charles, S. - New perspectives on the calculation of Biota Sediment Accumulation Factor (BSAF) – ContaSed (virtual conference), University of Bern, Switzerland, 09-12 juin 2021. **Oral**

- N33** Ratier A., **Lopes C.**, Multari G., Mazerolles V., Carpentier P., Charles S. (2021). Nouvelles perspectives sur le calcul des facteurs de bioaccumulation (BCF/BSAF/BMF) des substances actives dans les organismes vivants. SEFA, Versailles, 28-29 juin 2021. **Oral**
- N34** Gestin O., **Lopes C.**, Delorme N., Garnero L., Bourlier V., Geffard O., Lacoue-Labarthe T. (2021). Utilisation de modèles toxico-cinétiques à un ou plusieurs compartiments afin de déterminer l'organotropisme de métaux chez *Gammarus fossarum* à des concentrations environnementales. SEFA Versailles, 28-29 juin 2021. **Oral**
- I35** Ratier A., **Lopes C.**, Multari G., Mazerolles V., Carpentier P., Charles S. (2021). Facilitating the calculation of bioaccumulation factors of active substances within living organisms. SETAC American Annual Meeting (virtual conference), Novembre 2021. **Oral**
- N35** Gestin O., Lacoue-Labarthe T., Geffard O., **Lopes C.** (2021) Effet de la concentration d'exposition en cadmium (Cd) sur son organotropisme, sa toxico-cinétique et son devenir chez *Gammarus fossarum*. GDR Ecotoxicologie Aquatique, Rennes, France, 23-24 novembre 2021. **Oral**
- I36** Do Nascimento J., Palos Ladeiro M. , **Lopes C.**, Boudaud N., Gantzer G., Geffard A. Utilisation d'une espèce sentinelle de bivalve d'eau douce pour mesurer le risque viral dans les masses d'eau continentales. ECOBIM, Namur (Belgique), 11-13 mai 2022. **Oral**
- I37** Gestin O., **Lopes C.**, Delorme N., Garnero L., Geffard O., Lacoue-Labarthe T. (2022). Organotropism, bioaccumulation and fate of cadmium (Cd) and zinc (Zn) in *Gammarus fossarum*, after exposure to environmentally relevant concentrations. 32th SETAC Europe Annual Meeting, Copenhagen, Danemark, 16-19 mai 2022. **Oral**
- I38** Gestin O., Lacoue-Labarthe T., Delorme N., Garnero L., Geffard O., **Lopes C.** (2022). Influence of the exposure concentration of dissolved cadmium on its organotropism, toxico-kinetics and fate in *Gammarus fossarum*. 32th SETAC Europe Annual Meeting, Copenhagen, Danemark, 16-19 mai 2022. **Poster**
- I39** Gestin O., **Lopes C.**, Delorme N., Garnero L., Geffard O., Lacoue-Labarthe T. (2022). Assimilation efficiency of cadmium (Cd) and influence of the exposure pathways on its distribution, toxico-kinetic and fate in the organs of *Gammarus fossarum*. 32th SETAC Europe Annual Meeting, Copenhagen, Danemark, 16-19 mai 2022. **Poster**
- N36** Gestin O., **Lopes C.**, Delorme N., Garnero L., Geffard O., Lacoue-Labarthe T. (2022). Comparaison de l'organotropisme, de la toxico-cinétique et du devenir du cadmium accumulé par voie dissoute ou trophique chez *Gammarus fossarum*. SEFA Metz, 20 juin – 01 juillet 2022. **Oral**
- N37** **Lopes C.**, Bruset J., Lamonica D., Gestin O., Charles S. (2022). Revisite de la partie TK des modèles GUTS : étude de cas avec *Gammarus fossarum* exposé au cadmium. SEFA Metz, 20 juin – 01 juillet 2022. **Oral**
- N38** **Lopes C.**, Gestin O., Lamonica D., Baudrot V., Charles S. (2022). La modélisation toxico-cinétique à base physiologique – Quand résoudre des équations fait encore sens ! SEFA Metz, 20 juin – 01 juillet 2022. **Poster**

- N39** Bonnard M., Delahaut L., Bonnard I., Gaillet V., **Lopes C.**, Xuereb B., Geffard A. (2022). Avancées récentes dans le développement du test comètes chez la moule zébrée (*Dreissena polymorpha*) et son application en biosurveillance environnementale. Journées plénières du GDR Ecotoxicologie Aquatique, Nantes, France, 15-17 novembre 2022. **Poster**
- N40** Gestin O., **Lopes C.**, Geffard O., lacoue-Labarthe T. (2022). Comparaison de l'organotropisme, de la toxico-cinétique et du devenir du cadmium accumulé par voie trophique ou dissoute chez *Gammarus fossarum*. Journées plénières du GDR Ecotoxicologie Aquatique, Nantes, France, 15-17 novembre 2022. **Oral**
- I40** Gestin O., **Lopes C.**, Delorme N., Garnerio L., Geffard O., Lacoue-Labarthe T. (2022). Toxicokinetic modeling to understand the influence of exposure pathways on the distribution, toxicokinetic and fate of cadmium in the organs of *Gammarus fossarum*. International conference in Ecology and Evolution (SFE2), Metz, France, 22-25 novembre 2022. **Oral**

Etudiants en thèse

Depuis mon recrutement en 2012, j'ai encadré 4 étudiantes en thèse : 3 ont soutenu et 1 est en cours :

- **Dominique LAMONICA** (2013 - 2016)

Financement : ENTPE

Contribution : 45%

Co-direction : B. Clément (UMR CNRS 5023) (45%) et S. Charles (UMR 5558) (10%)

Sujet : Contribution à l'approche d'évaluation des risques écotoxicologiques par la modélisation du devenir et des effets d'une substance chimique dans un écosystème reconstitué.

Publications : 3 articles publiés ([A16](#), [A17](#), [A35](#)) et un chapitre de livre (C4).

Conférences : 4 internationales ([I16](#), [I17](#), [I18](#), [I21](#)) et 2 nationales ([N22](#), [N24](#)).

Devenir : plusieurs post-doctorats dont un de 2 ans à l'université de Hohenheim en Allemagne. Recrutée début 2023 en tant que Ingénieur de Recherche à l'IRD.

- **Aude RATIER** (2016 - 2019)

Financement : IRSTEA

Contribution : 50%

Co-direction : M. Babut (INRAE Lyon) (50%)

Sujet : Modélisation biodynamique de l'accumulation de composés organiques persistants par des invertébrés benthiques d'eau douce : rôles de la variabilité interspécifique et du devenir des composés.

Publications : 2 publiées ([A19](#), [A22](#))

Conférences orales : 3 internationales ([I26](#), [I27](#), [I28](#)) et 3 nationales ([N26](#), [N27](#), [N28](#))

Devenir : post-doctorat au LBBE (projet ANSES) puis à l'INERIS où elle a été recrutée en CDI en novembre 2022.

- **Ophélie GESTIN** (2019 - 2022)

Financement : ANR, projet APPROVe

Contribution : 45%

Co-direction : T. Lacoue-Labarthe (UMR 7266, Université de La Rochelle) (45%) et O. Geffard (INRAE) (10%)

Sujet : Approche intégrée pour la biosurveillance des écosystèmes aquatiques continentaux : accumulation, devenir et effets des contaminants métalliques chez l'espèce sentinelle *Gammarus fossarum*.

Publications : 4 publiées ([A24](#), [A28](#), [A31](#), [A34](#)) et 1 chapitre de livre (C5)

Conférences orales : 7 internationales ([I31](#), [I32](#), [I33](#), [I37](#), [I38](#), [I39](#), [I40](#)) et 6 nationales ([N34](#), [N35](#), [N36](#), [N37](#), [N38](#), [N40](#))

Devenir : post-doctorat à l'INERIS pour 18 mois.

- **Julie DO NASCIMENTO** (2021 -)

Financement : Université de Champagne-Ardenne

Contribution : 10%

Co-direction : A. Geffard (UMR-I 02 SEBIO, Université de Champagne-Ardenne) et C. Gantzer (UMR 7564 - LCPME, Université de Lorraine)

Sujet : Utilisation de la dreissène pour l'évaluation de la contamination virale des masses d'eau.

Conférences orales : 1 internationale ([I36](#))

Etudiants en stage

Concernant les étudiants en stage, j'ai encadré 18 étudiants : 7 étudiants de M2, 1 étudiante de M1, 4 étudiants de L3, 1 étudiant de L2, 2 étudiants ingénieurs INSA (4ème année), 1 étudiant en Magistère (ENS) de mathématiques, et 2 étudiants en IUT.

Master 2

- **F. MOUNIER** (2013 - 2014)

Formation : Master Ecosciences-Microbiologie (parcours Modélisation et Informatique du Vivant), Université Lyon 1.

Contribution : 60%

Co-encadrement : O. Geffard et A. Chaumot (INRAE, Lyon)

Titre : Modélisation de la gestion de l'énergie au cours du cycle de mue chez la femelle de l'amphipode *Gammarus fossarum*.

Devenir : Thèse puis post-doctorat à INRAE Bordeaux, actuellement consultante/formatrice en R chez ThinkR

- N.D. LUONG (2015 - 2016)
 Formation : Master Ecosciences-Microbiologie (parcours MIV), Université Lyon 1.
 Contribution : 50%
 Co-encadrement : M.L. Delignette-Muller (LBBE)
 Titre : La reproduction des organismes aquatiques comme trait d'histoire de vie pour évaluer la contamination des eaux : modélisation dynamique d'un processus discret ?
 Devenir : thèse à Nantes en 2020, actuellement Chargé de projets scientifiques à l'ANSES

- T. CICCIA (2018 - 2019)
 Formation : Master Ecotoxicologie, Université de Lorraine.
 Contribution : 50%
 Co-encadrement : O. Geffard (INRAE, Lyon)
 Titre : Accumulation et devenir du mercure chez l'espèce sentinelle *Gammarus fossarum* : de l'expérimentation au développement d'un modèle toxico-cinétique multi-compartiments.
 Devenir : en thèse à EDF

- T. VANRENTERGHEM (2019 - 2020)
 Formation : Ingénieur en Agro-Ecologie, Rennes
 Contribution : 40%
 Co-encadrement : X. Fauvergue (INRAE Sophia-Antipolis)
 Titre : Comment éradiquer le ravageur *Drosophila suzukii* ? Modélisation théorique de la dynamique de population d'un insecte ravageur combinant densité-dépendance et transmission de symbiontes manipulateurs.
 Devenir : en recherche d'emploi

- V. BOURLIER (2020 - 2021)
 Formation : Master Sciences pour l'environnement, Université de La Rochelle
 Contribution : 50%
 Co-encadrement : T. Lacoue-Labarthe (LIENSs La Rochelle)
 Titre : Étude du rôle des organes dans l'accumulation et le devenir des métaux chez l'espèce sentinelle *Gammarus fossarum*.
 Devenir : master 2 "Gestion de Projets"

- J. BRUSET (2021 - 2022)
 Formation : Master Biodiversité, Écologie, Évolution, Université Lyon 1
 Contribution : 50%
 Co-encadrement : S. Charles (LBBE) Titre : La bioaccumulation permet-elle de mieux comprendre les effets du Cadmium sur la survie de *Gammarus fossarum* ? Éléments de réponse par une approche de modélisation toxicocinétique toxicodynamique

- I. LORENZO-COLINA (2022 - 2023)
 Formation : Master BioInformatique Moléculaire, Université Lyon 1
 Contribution : 50%
 Co-encadrement : D. Degli Esposti (INRAE Lyon)
 Titre : Étude du lien entre bioaccumulation des métaux et effets au niveau moléculaire et individuel chez *Gammarus fossarum*.

Magistère (ENS)

- U. HERBACH (2012)
Formation : Magistère de mathématiques (1ère année) , ENS Cachan
Contribution : 50%
Co-encadrement : S. Charles (LBBE)
Titre : Interaction algues-daphnies au sein d'un microcosme : modélisation dynamique, analyse de sensibilité et optimisation non linéaire.
Devenir : en post-doctorat à l'INRIA Nancy

Master 1

- J. PLANTADE (2019 - 2020)
Formation : Master Biodiversité, Écologie, Évolution, Université Lyon 1
Contribution : 40%
Co-encadrement : S. Charles (LBBE)
Titre : Étude comparée de l'ajustement d'un modèle GUTS en fixant la survie naturelle et en l'estimant simultanément avec les autres paramètres.
Devenir : en thèse à l'université Lyon 1

Ingénieur INSA

- S. GRANJEON-NORIOT (2016 - 2017)
Formation : INSA 4BIM (Bio-Informatique et Modélisation), Lyon.
Contribution : 80%
Co-encadrement : L. Mouton (LBBE)
Titre : Modélisation de stratégies optimales de lutte par utilisation de la bactérie *Wolbachia* contre une espèce invasive ravageur de cultures, *Drosophila suzukii*.
Devenir : Ingénieur Recherche et Développement chez NovaDiscovery.
- M. CODET (2018 - 2019)
Formation : INSA 4BIM (Bio-Informatique et Modélisation), Lyon.
Contribution : 50%
Co-encadrement : I. Amat (LBBE)
Titre : Positionnement le long du compromis vitesse-précision lors de la prise de décision chez un parasitoïde : influence du contexte écologique et de la variabilité inter-individuelle.

Licence 3

- J. NOTERMAN (2016 - 2017)
Formation : Licence SV, parcours BISM, Université Lyon 1.
Contribution : 80%
Co-encadrement : L. Mouton (LBBE)
Titre : Développement d'un modèle pour décrire la dynamique en serre d'une espèce invasive ravageur de cultures, *Drosophila suzukii*.
Devenir : master BEE Lyon puis ?

- M. FERRER (2018 - 2019)
Formation : Licence SV, parcours BISM, Université Lyon 1.
Contribution : 100%
Titre : Développement d'une interface R-Shiny pour l'implémentation d'une approche intégrée d'évaluation de la qualité des masses d'eau du bassin versant de la Meuse.
Devenir : master de Bioinformatique Lyon
- I. LORENZO-COLINA (2019 - 2020)
Formation : Licence SV, parcours BISM, Université Lyon 1.
Contribution : 100%
Titre : Développement d'une interface R-Shiny pour simuler l'accumulation et le devenir du mercure chez l'espèce sentinelle *Gammarus fossarum*.
Devenir : master de Bioinformatique Lyon
- G. MULTARI (2019 - 2020)
Formation : Licence SV, parcours BISM, Université Lyon 1.
Contribution : 40%
Co-encadrement : S. Charles (LBBE)
Titre : Développement d'une interface R-Shiny pour estimer les paramètres d'un modèle toxico-cinétique prenant en compte la biotransformation du composé en un ou plusieurs métabolites.
Devenir : Polytech Grenoble

Licence 2

- R. THOMACHOT (2018 - 2019)
Formation : Licence SV, parcours BISM, Université Lyon 1.
Contribution : 100%
Titre : Simulation numérique d'un modèle multi-compartiments de la cinétique d'un contaminant.
Devenir : en thèse à Sorbonne-Université

IUT

- M. DESMULES (2013)
Formation : DUT Génie Biologique option Agronomie à Lyon (2ème année).
Contribution : 50%
Co-encadrement : B. Clément (UMR 5023 - LEHNA, Univ. Lyon 1)
Titre : Mise en œuvre d'essais biologiques dans le cadre d'un travail de recherche sur la modélisation d'un microcosme de laboratoire.
- P. LE QUELLEC (2014)
Formation : DUT Génie Biologique option Agronomie à Lyon (2ème année).
Contribution : 50%
Co-encadrement : B. Clément (UMR 5023 - LEHNA, Univ. Lyon 1)
Titre : Contribution expérimentale à un projet de modélisation d'un microcosme de laboratoire utilisé en écotoxicologie.

PROGRAMMES DE RECHERCHE

Depuis mon recrutement, j'ai participé à 12 projets de recherche financés. J'ai déposé 2 projets en tant que porteur à l'appel d'offre ECCO sans succès. J'ai déposé cette année un projet à l'ANSES, dont la lettre d'intention a été retenue et le projet complet déposé début avril.

- MICROCOSM (2012)
Titre : Contribution à l'approche d'évaluation des risques liée à la présence de contaminants dans l'environnement par la modélisation du devenir et des effets d'une substance chimique dans un écosystème simplifié reconstitué.
Financier : IXXI (Institut Rhône-Alpin des Sciences Complexes)
Montant : 5 k€
Partenaires : LBBE, UMR 5023 - LEHNA (Univ. Lyon 1)
Implication : Coordinatrice
- Projet BQR Accueil (2013)
Titre : Conséquences fonctionnelles à long terme de facteurs de stress sur les populations et les communautés.
Financier : Université Lyon 1
Montant : 5 k€
Partenaires : LBBE
Implication : Coordinatrice
- Action 36 – Surveillance des substances prioritaires dans le biote (2011 - 2014)
Titre : Développement d'une méthodologie pour l'amélioration du suivi chimique des eaux continentales : déploiement de l'outil gammare engagé au niveau national.
Financier : ONEMA
Montant : 160 k€
Partenaires : LBBE, INRAE Lyon
Implication : Participant (Coord. O. Geffard, INRAE Lyon)
- MOSAIC (2014 - 2016)
Titre : MOSAIC : une interface web dédiée à l'analyse statistique des données de bioessais en milieu aquatique.
Financier : Agence Française pour la Biodiversité
Montant : 125 k€
Partenaires : LBBE
Implication : Participant (Coord. S. Charles, LBBE)

- BIOACC (2016 - 2018)
Titre : Modélisation biodynamique de l'accumulation de substances persistantes par des invertébrés benthiques d'eau douce.
Financier : Agence Française pour la Biodiversité
Montant : 105 k€
Partenaires : LBBE, INRAE Lyon, UMR 5805 - EPOC (Univ. Bordeaux)
Implication : Participant (Coord. M. Babut, INRAE, Lyon)
- EQUAL (2016 - 2020)
Titre : Développement d'une approche intégrée pour l'évaluation de la qualité des masses d'eau du bassin versant de la Meuse.
Financier : Agence de l'Eau Rhin-Meuse
Montant : 166 k€
Partenaires : LBBE, UMR-I 02 Sebio (Univ. Reims), INRAE Lyon, CER Groupe (Belgique)
Implication : Responsable WP (Coord. A. Geffard, Univ. Reims)
- APPROVe (2018 - 2022) Titre : Démarche intégrée pour proposer la protéomique dans la surveillance : accumulation, devenir et multi-marqueurs.
Financier : ANR
Montant : 510 k€
Partenaires : LBBE, INRAE Lyon, CEA Marcoule, ISA Lyon, UMR 7266 - LIENS (Univ. La Rochelle), Biomae
Implication : Responsable WP (Coord. O. Geffard, INRAE Lyon)
- CrashPest (2019 - 2023)
Titre : Incompatibilité cytoplasmique, confusion sexuelle et effet Allee : recherche d'une cascade de déstabilisation pour éradiquer *Drosiphila suzukii*.
Financier : ANR
Montant : 415 k€
Partenaires : LBBE, INRAE Sophia-Antipolis, Williams College (USA)
Implication : Participante (Coord. L. Mouton, LBBE)
- MOSAIC_{bioacc} (2019 - 2021)
Titre : Développement d'un nouvel outil pour l'évaluation du potentiel de bioaccumulation des substances actives et/ou des métabolites dans les réseaux trophiques.
Financier : ANSES
Montant : 60 k€
Partenaires : LBBE, ANSES
Implication : Co-coordinatrice (avec S. Charles, LBBE)
- BIOACC_{RFA} (2019 - 2021)
Titre : Retardateurs de flamme alternatifs : identification et modélisation de la bioaccumulation par un invertébré d'eau douce, le gammare.
Financier : Agence de l'eau Rhône-Méditerranée-Corse
Montant : 95 k€
Partenaires : LBBE, INRAE Lyon, UMR 5805 - EPOC (Univ. Bordeaux)
Implication : Participante (Coord. M. Babut, INRAE, Lyon)

- SENTINEL (2021 - 2024)
 Titre : SurVEillance des Norovirus humains et des indicaTeurs de la contamINATION virale dans un contexte de santé publique : développement d'une approche d'Encagement d'invertébrés couplée à de la modéLisation.
 Financier : ANSES
 Montant : 195 k€
 Partenaires : LBBE, UMR-I 02 Sebio (Univ. Reims), INRAE Lyon, UMR 7564 LCPME (Univ. Nancy)
 Implication : Responsable WP (Coord. M. Palos-Ladeiro, Univ. Reims)
- TK-plate 2.0 (2022 - 2025)
 Titre : An Open source platform integrating physiologically-based kinetic and physiologically-based kinetic-dynamic models and machine learning models for risk assessment of single and multiple chemicals and biological stressors in animal species
 Financier : EFSA
 Montant : 800 k€
 Partenaires : LBBE, Universités d'Utrecht et Nijmegen (Pays-Bas), Universités de Parme et de Turin (Italie), Université d'Osnabrück (Allemagne), ANSES (France), Quinten et Qonfluens (France)

Instances d'évaluation

- Comité de Pilotage de l'IXXI (Institut Rhônalpin des systèmes complexes) (2015 - 2017)
Instruction et évaluation des projets scientifiques financés par l'IXXI.
- Comité Scientifique et Technique de l'ADEME (2020 - 2023)
Appui à l'ADEME dans le suivi du programme IMPACTS « Impacts des interactions entre polluants sur l'homme et l'environnement », dans l'expertise et l'évaluation des projets, et le suivi de ceux sélectionnés.

Review

Je réalise des évaluations d'articles ("review") pour différentes revues scientifiques (environ 4 articles par an), principalement *Ecological Modelling*, *Environmental Toxicology and Chemistry*, *Chemosphere*, *Ecotoxicology and Environmental Safety*.

Comités de sélection

J'ai été membre de 2 comités de sélection MCF (CNU 68) à l'Université de Reims Champagne-Ardennes : postes MCF 0157 (Mai 2018) et 0002 (Novembre 2018).

Examinatrice en jury de thèse

J'ai fait partie de 2 jury de thèse en tant qu'examinatrice :

- Nicolas Bajoux (INRIA Sophia Antipolis)
Titre : Modélisation de stratégies d'introduction de populations, effets Allee et stochasticité.
Date : 07/07/2017
Directeur de thèse : O. Bernard
- Vincent Baillard (UMR 7360 - LIEC, Université de Lorraine)
Titre : Modélisation de la variabilité de sensibilité des espèces pour la protection des communautés
Date : 07/12/2020
Directeur de thèse : S. Devin et E. Billoir

Membre de comité de thèse

J'ai participé à 6 comités de suivi de thèse :

- R. Coulaud (INRAE Lyon)
Titre : Modélisation et changement d'échelles pour l'évaluation écotoxicologique : application à deux macro-invertébrés aquatiques.
Date : Octobre 2008 - Février 2012
Encadrement : Arnaud Chaumot et Sandrine Charles
- C. Forfait-Dubuc (LBBE)
Titre : Vers une amélioration de l'analyse des données et une optimisation des plans d'expérience pour une analyse quantitative du risque en écotoxicologie.
Date : Octobre 2009 - Mars 2013
Encadrement : Marie-Laure Delignette-Muller et Sandrine Charles
- G. Kon Kam King (LBBE)
Titre : La SSD revisitée – une approche nouvelle de prise en compte de la variabilité inter-spécifique pour la protection des communautés.
Date : octobre 2012 - octobre 2015
Encadrement : Marie-Laure Delignette-Muller et Sandrine Charles
- H.T. Pusa (LBBE)
Titre : Computational and mathematical modeling of the role of microorganisms in wine product
Date : septembre 2015 - février 2019
Encadrement : Marie-France Sagot
- S. Bourg (LBBE)
Titre : Modélisation de l'évolution de la forme des relations entre traits d'histoire de vie.
Date : septembre 2016 - décembre 2019
Encadrement : Etienne Rajon et Frédéric Menu
- A. Minet (UMR LIENS 7266, La Rochelle)
Titre : Bioaccumulation et effets du Hg sous l'influence de l'acidification des océans chez les juvéniles de seiches.
Date : septembre 2018 - décembre 2022
Encadrement : T. Lacoue-Labarthe, C. Jozet-Alves et P. Bustamante

Organisation d'école d'été et journées de formation

- Organisation et animation d'une session spéciale intitulée "Matrix Population Models : Current Challenges in Theory and Applications" au colloque international The 19th biennial ISEM Conference - Ecological Modelling for Ecosystem Sustainability in the context of Global Change (Toulouse, du 28 au 31 octobre 2013).
- Organisation et participation (en tant que formatrice) à plusieurs écoles thématiques internationales CNRS/SETAC appelée "PREDITOX - Ecotoxicology and predictive modeling " (Lyon en juillet 2014, juillet 2017, janvier 2020, juillet 2021, janvier 2023).
- Organisation et participation (en tant que formatrice) à 2 journées de formation aux modèles TK-TD au sein du GDR Ecotoxicologie Aquatique. (Anthony en Décembre 2018 et Bordeaux en 2019).

Réseaux de recherche

Je suis membre du GDR Ecologie Statistique et du GDR Ecotoxicologie Aquatique.