



Journée QSARs

Retour d'expérience de la ToolBox de l'OCDE

Carole FORLINI

9 décembre 2009

Plan de la présentation

- **Pourquoi utiliser des QSARs ?**
- **Données écotoxicologiques et QSARs: mise en oeuvre de la Toolbox dans l'approche préconisée pour l'utilisation de données non-expérimentales**
- **Données toxicologiques et QSARs: évaluation de la pertinence des sorties (estimations) de la Toolbox**
- **Questions**

Choix des substances testées

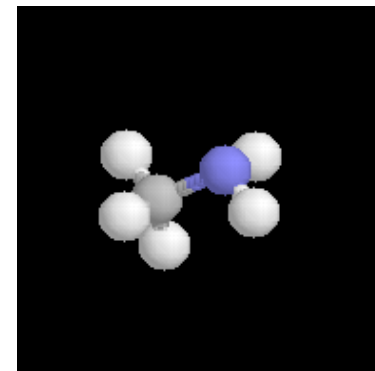
Application de la ToolBox aux AMINES PRIMAIRES

11 amines primaires

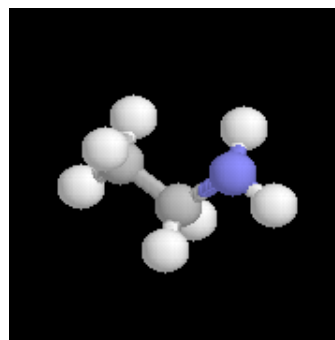
Amines d'intérêt pour le consortium Alkylamine (Arkema)

	<i>N° CAS</i>	<i>Nom substance</i>
1	74-89-5	Méthylamine
2	75-04-7	Éthylamine
3	107-10-8	Propylamine
4	75-31-0	Isopropylamine
5	109-73-9	Butylamine
6	75-64-9	Tert-butylamine
7	78-81-9	Isobutylamine
8	13952-84-6	Sec-butylamine
9	107-85-7	Isopentylamine
10	111-86-4	Octylamine
11	104-75-6	2-Ethylhexylamine

Méthylamine
 $\text{CH}_2\text{-NH}_2$



Éthylamine
 $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH}_2$



Résultats (Toolbox)

- Sélection des 11 amines primaires par numéro CAS
- Sélection de la base de données d'intérêt :
Toxicité aiguë par voie orale.

Création de la base de données
à partir des données des études sélectionnées par les experts
(de validité 1 ou 2 d'après d'échelle de scores de Klimisch)

Résultats (Toolbox)

Création d'une base de données :

Exemple pour le Endpoint : toxicité aiguë par voie orale

N° CAS	Chemical name	SMILE	SIDS PATHWAYS	DONNEES ETUDES	Colonnes facultatives (dimension, espèces, source..)	
74-89-5	methylamine	CN	Toxicological Information# Acute Toxicity#Oral	698		
75-04-7	ethylamine	C(C)N	Toxicological Information# Acute Toxicity#Oral	400		

Données = DL50 (Dose Létale 50)

Colonnes facultatives → renseignements complémentaires

Résultats – Read Across

Définition : Technique utilisée pour évaluer les effets d'une substance chimique en utilisant les données sur les effets d'une autre substance chimique qui peut être considérée comme similaire.

	N° CAS	DONNEES ETUDE
1	74-89-5	698 mg/kg
2	75-04-7	400 mg/kg
3	107-10-8	370 mg/kg
4	75-31-0	207 mg/kg
5	109-73-9	448 mg/kg
6	75-64-9	?
7	78-81-9	228 mg/kg
8	13952-84-6	152 mg/kg
9	107-85-7	328 mg/kg
10	111-86-4	315 mg/kg
11	104-75-6	316 mg/kg

**DONNEE MODELISEE PAR LA TOOLBOX
(READ ACROSS) : 439 mg/kg**

Donnée de l'étude : 464 mg/kg

% d'erreur = $\frac{100 \times (\text{Valeur Étude} - \text{Valeur Read Across})}{\text{Valeur Étude}}$

% d'erreur = $100 \times (464 - 439) / 464 = 5 \%$

Résultats – Read Across

	N° CAS	DONNEES ETUDE	DONNEES READ ACROSS	% d'erreur *
1	74-89-5	698 mg/kg	136 mg/kg	80%
2	75-04-7	400 mg/kg	259 mg/kg	35%
3	107-10-8	370 mg/kg	355 mg/kg	4%
4	75-31-0	207 mg/kg	450 mg/kg	- 118%
5	109-73-9	371.8 mg/kg	448 mg/kg	- 21%
6	75-64-9	464 mg/kg	439 mg/kg	5%
7	78-81-9	228 mg/kg	463 mg/kg	- 103%
8	13952-84-6	152 mg/kg	470 mg/kg	- 209%
9	107-85-7	328 mg/kg	546 mg/kg	- 66%
10	111-86-4	315 mg/kg	826 mg/kg	- 162%
11	104-75-6	316 mg/kg	826 mg/kg	- 161%

* Pourcentage d'erreur = $100 \times (\text{Valeur Étude} - \text{Valeur Read Across}) / \text{Valeur Étude}$

→ Pas de résultats pertinents

Résultats – Trend Analysis

« Analyse de tendance »

But : Établir la corrélation entre deux paramètres pour calculer une donnée manquante (« data gap »)

Axe des ordonnées : Valeurs (ex: DL50)

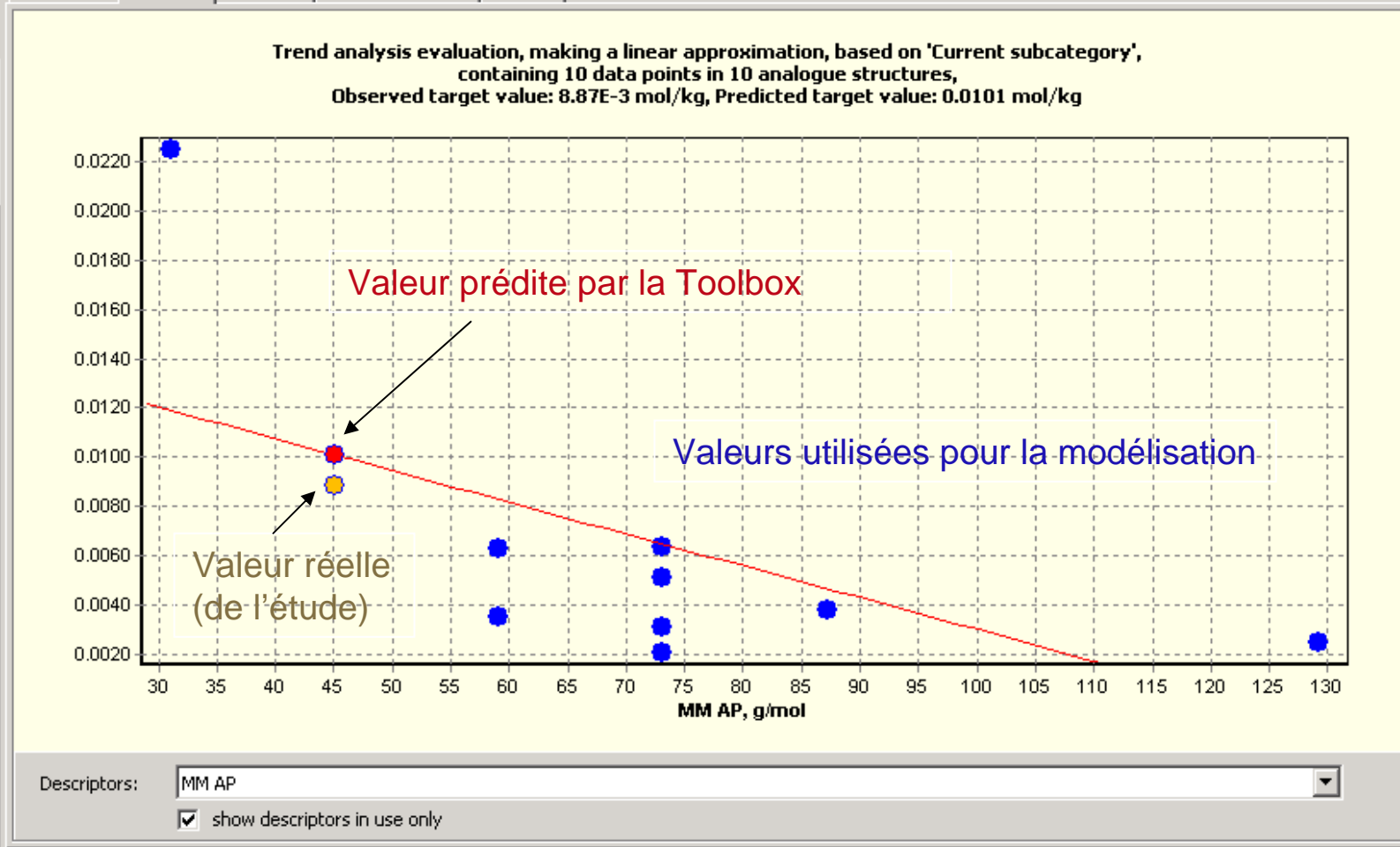
Axe des abscisses : **Log Kow** par défaut

→ Quelle autre valeur est pertinente en Toxicologie ?

Poids moléculaire

	2 (Target)	1	3	4	5	6
Structure	<chem>CCN</chem>	<chem>CN</chem>	<chem>CC(C)N</chem>	<chem>CN(C)C</chem>	<chem>CCN</chem>	
Oral	(11/11) T: 8,87E-003 mol/kg	T: 2,25E-002 mol/kg	T: 3,50E-003 mol/kg	T: 6,34E-003 mol/kg	T: 3,12E-003 mol/kg	T: 2,45E-003 mol/kg

Descriptors Endpoint Adequacy Cumul. frequency Statistic



Prediction

Accept

Cancel

Data points

Subcategory

Back Fwd

Restore

Model

Trend analysis approx.: Linear

Save QMRF

Save model

Résultats – Trend Analysis

Abscisse = Log Kow

	N° CAS	DONNEES ETUDE	DONNEES TREND ANALYSIS	% d'erreur *
1	74-89-5	698 mg/kg	211 mg/kg	70%
2	75-04-7	400 mg/kg	444 mg/kg	- 11%
3	107-10-8	370 mg/kg	482 mg/kg	- 30%
4	75-31-0	207 mg/kg	543 mg/kg	- 162%
5	109-73-9	371.8 mg/kg	462 mg/kg	- 24%
6	75-64-9	464 mg/kg	484 mg/kg	- 4%
7	78-81-9	228 mg/kg	497 mg/kg	- 118%
8	13952-84-6	152 mg/kg	505 mg/kg	- 232%
9	107-85-7	328 mg/kg	421 mg/kg	- 28%
10	111-86-4	315 mg/kg	- 393 mg/kg	225%
11	104-75-6	316 mg/kg	- 310 mg/kg	198%

* Pourcentage d'erreur = $100 \times (\text{Valeur Étude} - \text{Valeur Read Across}) / \text{Valeur Étude}$

Résultats – Trend Analysis

Abscisse = Poids Moléculaire

	N° CAS	DONNEES ETUDE	DONNEES TREND ANALYSIS	% d'erreur *
1	74-89-5	698 mg/kg	214 mg/kg	69%
2	75-04-7	400 mg/kg	455 mg/kg	- 14%
3	107-10-8	370 mg/kg	385 mg/kg	- 4%
4	75-31-0	207 mg/kg	517 mg/kg	- 150%
5	109-73-9	371.8 mg/kg	474 mg/kg	- 27%
6	75-64-9	464 mg/kg	464 mg/kg	0 %
7	78-81-9	228 mg/kg	489 mg/kg	- 114%
8	13952-84-6	152 mg/kg	496 mg/kg	- 226%
9	107-85-7	328 mg/kg	409 mg/kg	- 25%
10	111-86-4	315 mg/kg	- 352 mg/kg	212%
11	104-75-6	316 mg/kg	- 353 mg/kg	212%

* Pourcentage d'erreur = $100 \times (\text{Valeur Étude} - \text{Valeur Read Across}) / \text{Valeur Étude}$

Résultats – Trend Analysis

- Beaucoup de résultats négatifs
(valeur étude < valeur Trend Analysis)
→ Peu conservateurs
- Peu de valeurs avec moins de 5/10% d'erreur
→ Peu précis

Résultats peu pertinents

Solution : Linéariser davantage la droite de régression en utilisant par exemple le logarithme.

Résultats – Trend Analysis

Abscisses = Log Poids Moléculaire

Ordonnées = Log (LD50)

	N° CAS	DONNEES ETUDE (DL50)	LOG (DL50)	DONNEES TREND ANALYSIS	% d'erreur
1	74-89-5	698 mg/kg	2.844	2.49	12%
2	75-04-7	400 mg/kg	2.602	2.59	0%
3	107-10-8	370 mg/kg	2.568	2.54	1%
4	75-31-0	207 mg/kg	2.316	2.57	- 11%
5	109-73-9	371.8 mg/kg	2.570	2.50	3%
6	75-64-9	464 mg/kg	2.667	2.49	7%
7	78-81-9	228 mg/kg	2.358	2.52	- 7%
8	13952-84-6	152 mg/kg	2.182	2.54	- 16%
9	107-85-7	328 mg/kg	2.516	2.47	2%
10	111-86-4	315 mg/kg	2.498	2.36	6%
11	104-75-6	316 mg/kg	2.500	2.36	6%

* Pourcentage d'erreur = 100 x (Valeur Étude – Valeur Read Across) / Valeur Étude

Perspectives

- Faire des essais pour d'autres familles de substances

Problème de la corrosivité des amines → Le caractère corrosif des amines oriente la valeur des DL50.

- Faire des essais avec d'autres facteurs en abscisse

Exemple : le pH, pKa

- Faire des essais avec d'autres endpoints

Exemple : Toxicité aiguë par inhalation

- Utiliser un autre calcul statistique

→ Adapter les paramètres d'utilisation de la Toolbox selon la famille de substances et les endpoints considérés