



# **Approches QSARs de l'unité METO (Modèles pour l'Ecotoxicologie et la Toxicologie)**



# Présentation de l'unité METO

Axes de recherche:

- 1) (Eco)toxicologie prédictive (QSARs ; PBPKs)
- 2) (Eco)toxicologie des populations

Personnels :

5,5 ingénieurs permanents dont 1,5 HDR;  
3 doctorants en 2009.

Compétences couvertes :

- Mathématiques appliquées.
- Statistiques.
- Ecologie.
- Biologie/biochimie.
- Chimie.



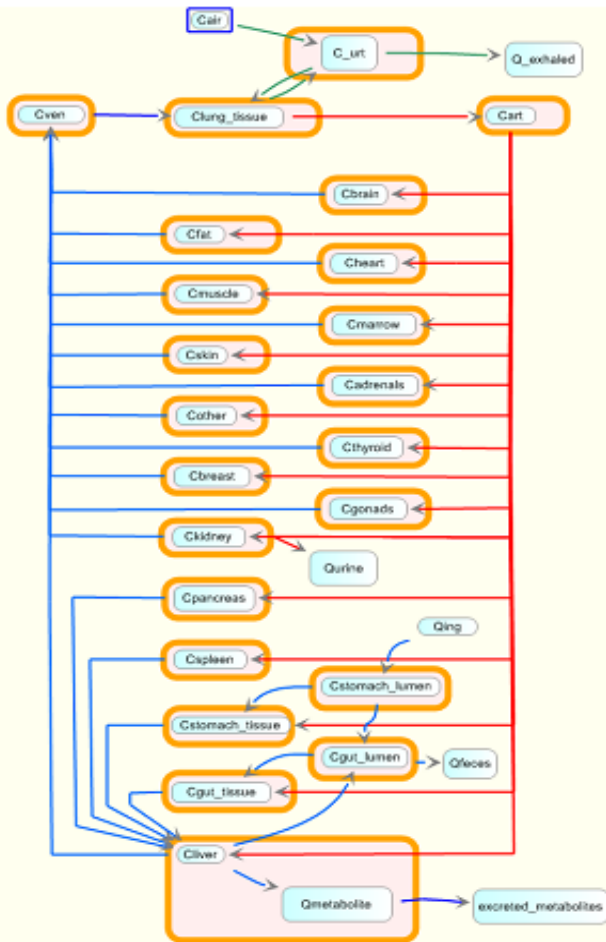
## QSARs au sein de l'unité METO

Objectif : proposer des méthodes d'évaluation du danger des molécules intégrant les informations tirées des outils *in silico* et *in vitro*.

Deux sous-axes :

- 1) Optimisation de la sélection de stratégies de tests.  
Développement de modèles QSARs intégrant l'incertitude de la prédiction.
- 2) Prédiction de la toxicocinétique et des effets sur le vivant à partir d'outils informatiques et de tests sur cellules. Intégration de modèles QSARs dans des modèles PBPK et TKTD.

# Modèles PBPK



Les modèles PBPK décrivent la cinétique des composés chimiques de manière réaliste. Le corps est divisé en plusieurs compartiments irrigués par le flux sanguin.

Ces modèles sont particulièrement adaptés pour l'extrapolation entre doses ou entre espèces.

Les paramètres peuvent être estimés à partir d'approches QSARs



## Développement de modèles QSARs avec incertitude

Il est crucial d'estimer le degré d'incertitude associé à une prédiction d'un modèle QSAR :

- pour estimer la fiabilité de la prédiction, afin de mieux guider le processus de décision.
- pour évaluer la pertinence d'une base de données en vue de la construction d'un modèle QSAR.



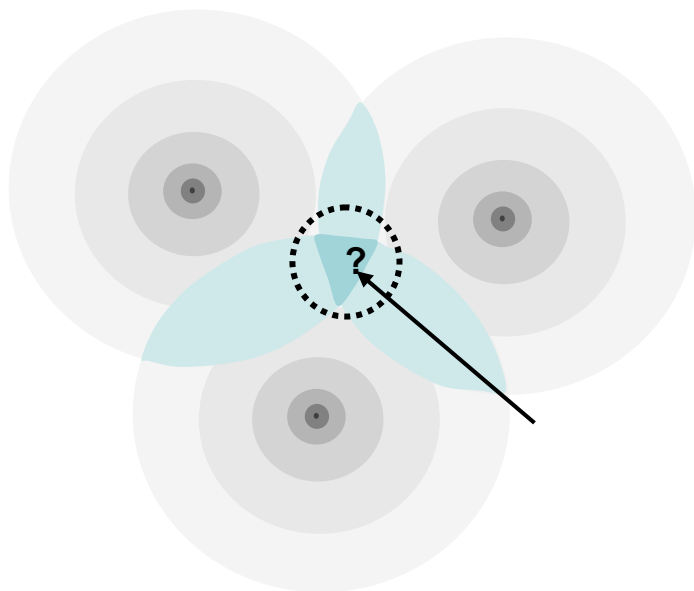
## Notre approche QSARs

- Les molécules d'une base de donnée toxicologique (avec une réponse binaire, actif ou non actif par rapport à un seuil donné) sont représentées dans un espace de descripteurs rendu pertinent par rapport à l'activité (par régression PLS).
- La probabilité d'être toxique ou non se déduit de la distance aux molécules de la base (distance gaussienne).
- La somme des probabilités indique le niveau de certitude. La différence par rapport à 1 indique le niveau d'incertitude.

# Modèles QSAR : analyse de l'incertitude

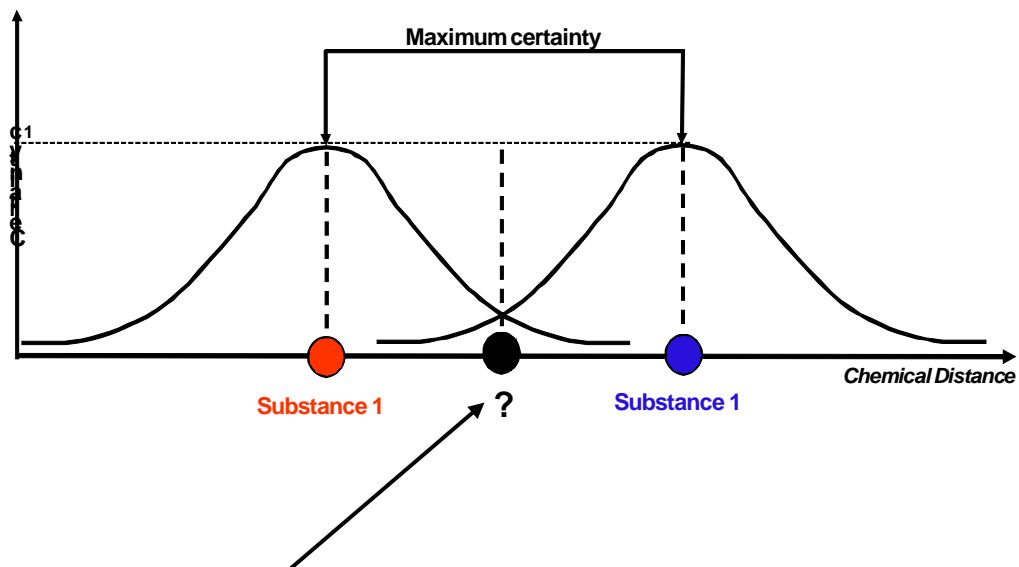
*Pery , Henegar, Mombelli QSAR Comb. Sci. Volume 28 Issue 3, Pages 338 - 344*

**Substance 1**      **Substance 2**



**Substance 3**

L'incertitude sur la prédiction QSAR pour un composé isolé est supérieure à celle d'un composé avec beaucoup de voisins proches.





## Estimation du paramètre

- Il y a un paramètre à estimer, sigma, qui correspond à la zone d'influence de chaque molécule et donne une idée de la capacité de la base de données à mettre en relation l'effet et les structures moléculaires.

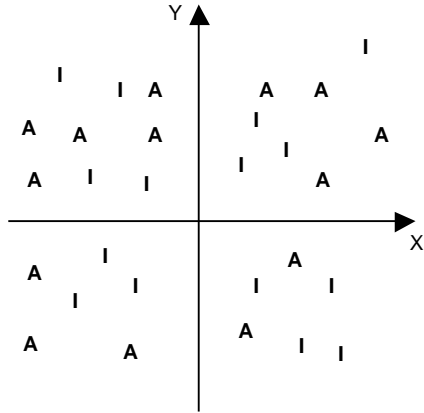
$$C_i = \sum \exp\left(-\frac{d(i, j)^2}{\sigma^2}\right)$$

- Ce paramètre est estimé par maximum de vraisemblance.

$$\text{Loglikelihood}(\sigma) = \sum \log(P_i)1(j = \text{active}) + \sum \log(1 - P_i)(1 - 1(j = \text{active}))$$

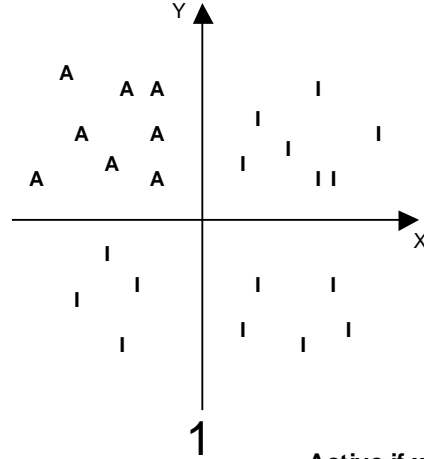
# Application à des données simulées

Random



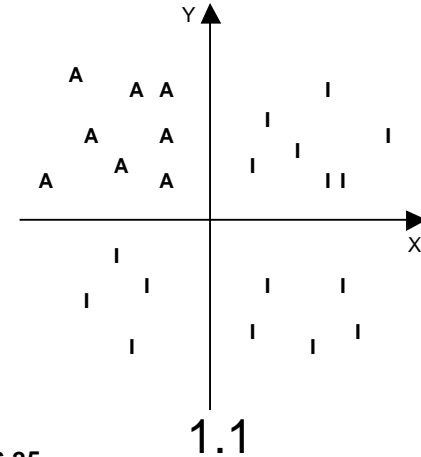
0.06

Active if  $x < 0$  and  $y > 0$



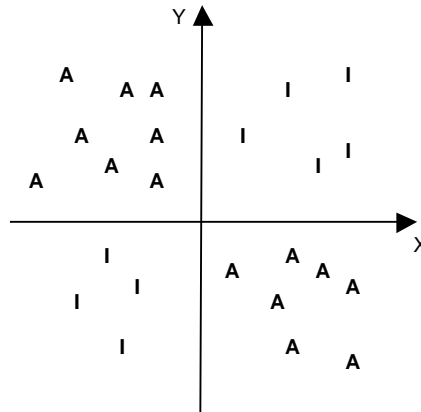
1

Active if  $y > 0$



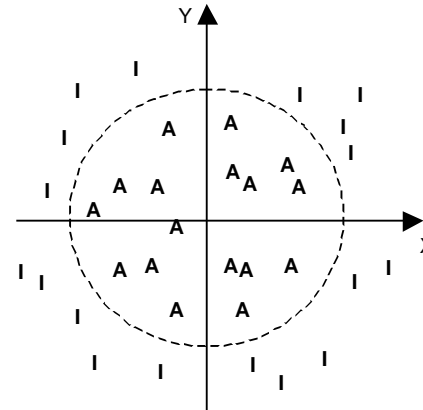
1.1

Active if  $xy < 0$



0.95

Active if  $x^2 + y^2 < 6.25$



0.89



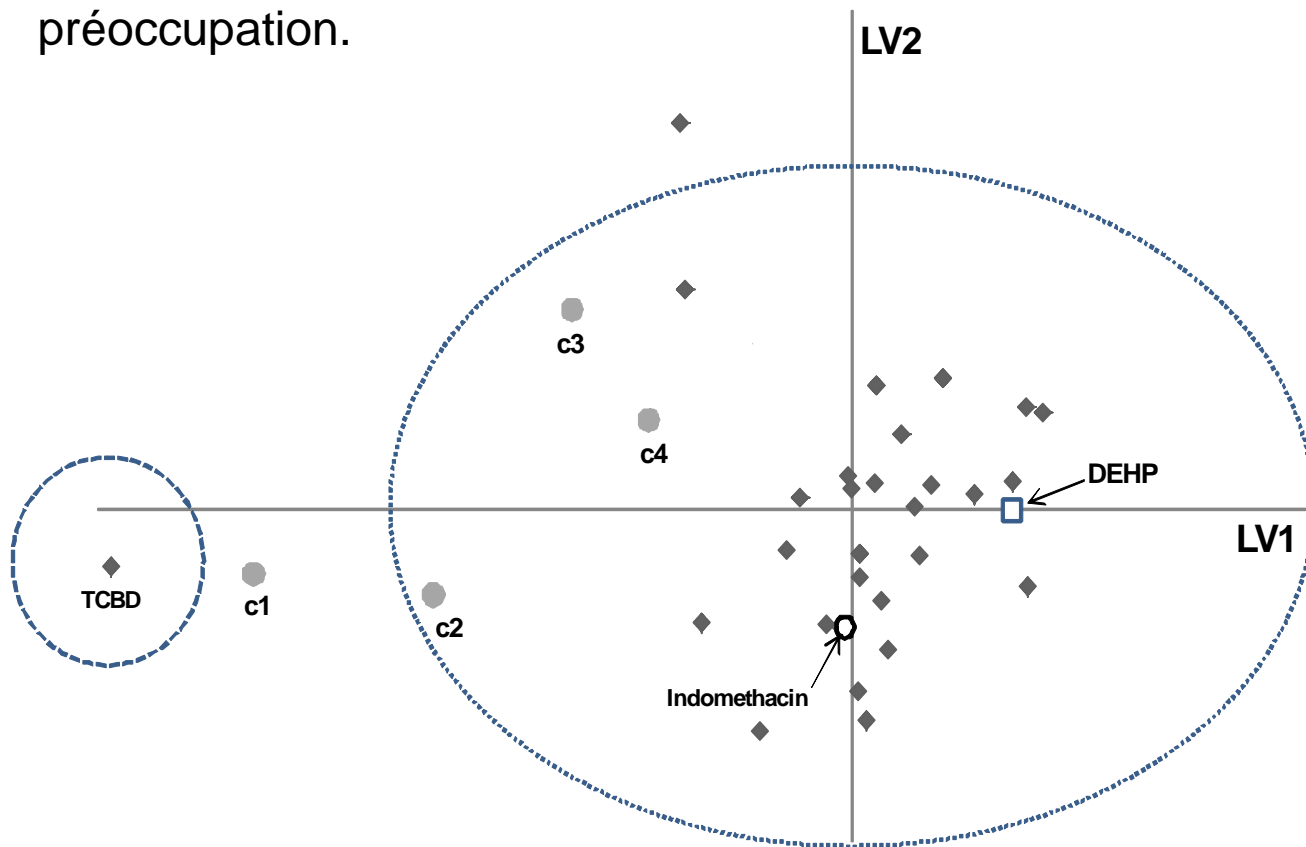
## Application à des données réelles

- Nous avons appliqué la méthode à différents types de données (ligands pour hormone thyroïde, affinité au récepteur GABA(A), données de tératogénèse).
- Notre niveau de prédiction (actif/inactif en fonction du rapport de probabilité de ces deux états) est similaire aux autres approches QSARs.
- Nous sommes capables d'interpréter les difficultés de prédiction en termes d'incertitudes ou de quasi-équiprobabilité entre toxique/non toxique, actif/inactif. Nous sommes capables de qualifier la base de donnée en fonction de la valeur estimée de sigma.

# Données de tératogénèse sur deux axes

Les données sont catégorisées en fonction d'un seuil de préoccupation.

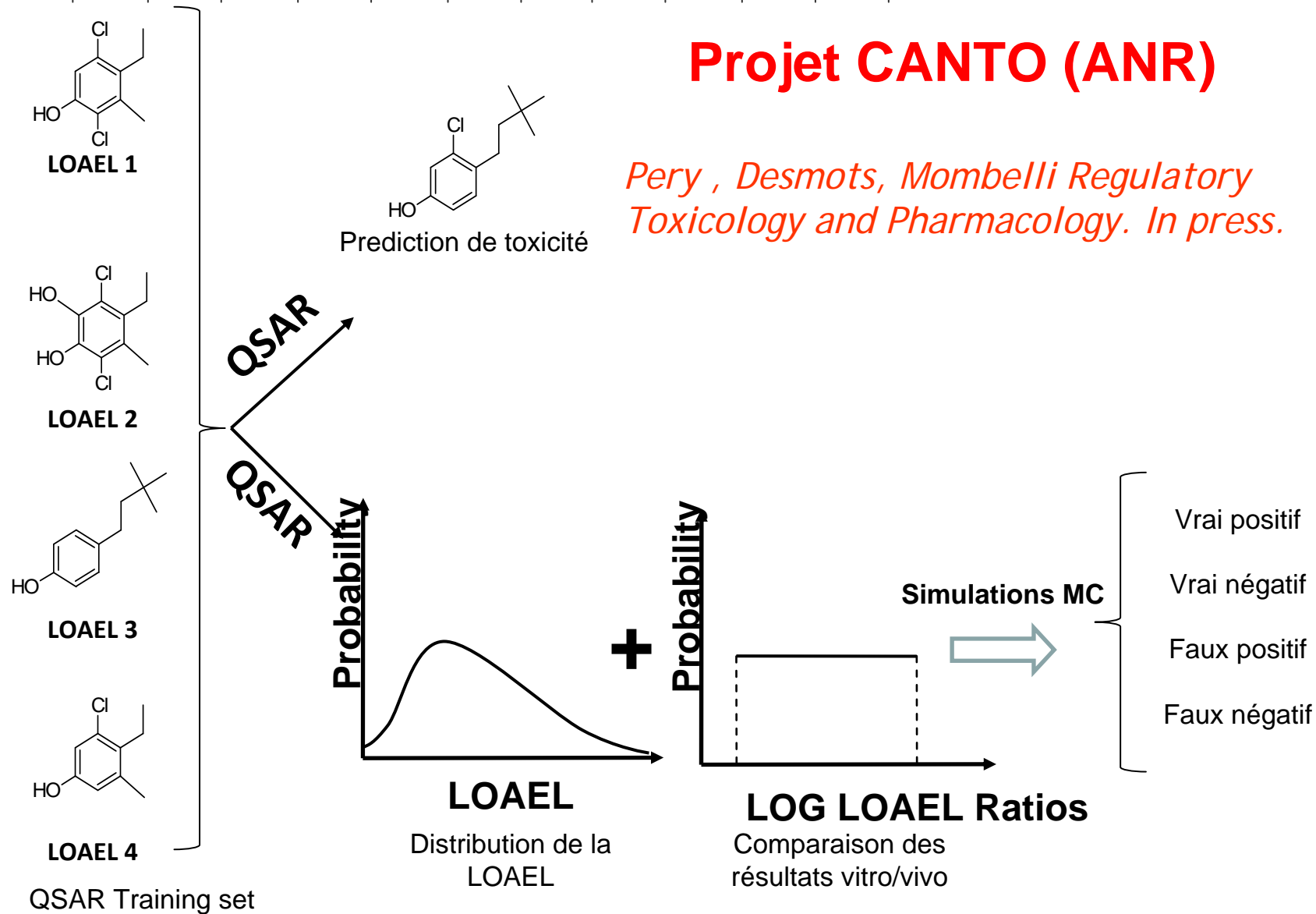
◆ Molécules du jeu d'apprentissage



**DEHP et Indomethacine sont proches du jeu d'apprentissage. Les prédictions associées sont caractérisées par une bonne certitude.**

# Projet CANTO (ANR)

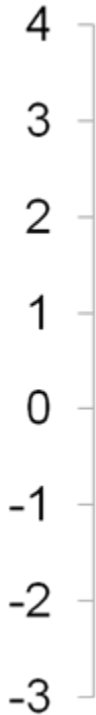
*Pery, Desmots, Mombelli Regulatory Toxicology and Pharmacology. In press.*



# Distribution de ratios pour un test in vitro

Exemple => Distribution loguniforme

Ratio vitro-vivo



# Prédictions de faux positifs et faux négatifs

TERATOGENESIS									
<i>In vivo</i>			<i>In vitro tests</i>						
			WEC		MM		EST		
DEHP [mg/kg/day]	False positive	False negative	False positive	False negative	False positive	False negative	False positive	False negative	
3-30 10 <sup>-3</sup>	0	0	0	0.01	0	0.02	0	0.02	
0.6	0	0	0	0.02	0	0.05	0	0.05	
3	0.003	0.002	0.2	0.01	0.23	0.01	0.24	0.01	
30	0.06	0.04	0.24	0.07	0.27	0.07	0.27	0.07	
Indomethacin [mg/kg]	False positive	False negative	False positive	False negative	False positive	False negative	False positive	False negative	
0.5	0.04	0.02	0.21	0.03	0.24	0.03	0.25	0.03	
4	0.04	0.03	0.22	0.10	0.24	0.11	0.24	0.11	
40	0.04	0.06	0.09	0.24	0.09	0.26	0.09	0.26	
400	0	0.001	0	0.13	0	0.17	0	0.17	



## Couplage QSARs et analyse décisionnelle

Cette méthodologie a été appliquée à deux substances et un effet (tératogénèse), pour lesquelles les données expérimentales disponibles ont montré la supériorité par rapport à une analyse décisionnelle simple (cad indépendante de la substance).

Exemple 1 : DEHP (exposition hémodialyse long terme : 600 $\mu$ g/kg)

Le couplage QSAR-DA montre qu'un test in vitro est suffisant pour démontrer l'absence de risque de tératogénèse avec un taux d'erreur inférieur à 10%. Les expériences in vitro et in vivo le confirment.

Exemple 2 : indomethacine (exposition maximale avec un facteur de sécurité de 10)

Le couplage QSAR-DA montre que l'utilisation conjointe de deux tests in vitro donne un taux de faux statistiques inférieur à 10%. Confirmation par les expériences in vitro et in vivo.



## Conclusions et perspectives

- QSARs :

Nous disposons d'une méthodologie capable d'intégrer l'incertitude à la prédiction.

Pour l'instant, cette incertitude est uniquement fonction du positionnement des substances dans l'espace des descripteurs. Il s'agit à présent d'y intégrer l'incertitude expérimentale.

- Analyse de décision :

Nous manquons cruellement de données et souhaitons nous investir dans une démarche de recherche partenariale.