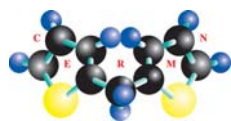




Analyse in silico de la toxicité et de l'écotoxicité de substances chimiques

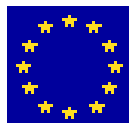


Plateforme innovante pour l'évaluation in silico de l'impact de produits chimiques sur l'environnement et la santé humaine



Présentation générale

- Nouvelle politique chimique européenne depuis juin 2007



REACH

(Enregistrement, Évaluation et Autorisation des substances chimiques)

- Produites ou importées à plus d'une tonne/an
- Améliorer la protection de la santé humaine et l'environnement

- Données toxicologiques/écotoxicologiques largement manquantes



Ampleur des tests sur les animaux de laboratoire considérable !!



PROBLEMES

- Coût
- Éthique animale
- Efficacité

- Important
- Millions d'animaux sacrifiés
- Temps important

- Marché visé

27000 industries chimiques européennes

- Substances existantes (30 000)
- Substances nouvelles (250/an)
- Substances en développement

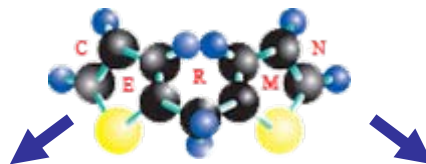
Méthodes alternatives : méthodes *in silico*



↔ Résultats obtenus à partir d'un modèle (Q)SAR
↔ Méthodes de « Read-across »

**Naissance du projet
PREDIREACH**

CERMN



Évaluation du risque environnemental

Directeur : Pr. Sylvain Rault

Président de la commission des produits chimiques
au Ministère de l'Écologie et l'Aménagement et du
Développement Durable

QSAR appliquée à l'écotoxicologie et au médicament

Département de modélisation moléculaire

Pr. R. Bureau

Plus de 15 ans d'expérience

➡ **Transfert des connaissances (écotoxicologie / médicament) vers REACH**



- ▶ **PREDIREACH** est une société française de **prestation de services** spécialisée dans l'évaluation toxicologique et écotoxicologique de substances chimiques.
- ▶ **PREDIREACH** vous propose un **service d'analyse** basé sur des **méthodes QSARs** et de **références croisées**



QSAR = relation structure-activité quantitative
Référence croisée = basée sur la similarité de molécules chimiques (*read-across*)

- ▶ **PREDIREACH** vous apporte son **expertise acquise ces 15 dernières années** au sein du département de modélisation moléculaire du CERMN dans le développement de modèles QSARs et expertise en éco-toxicologie



CERMN

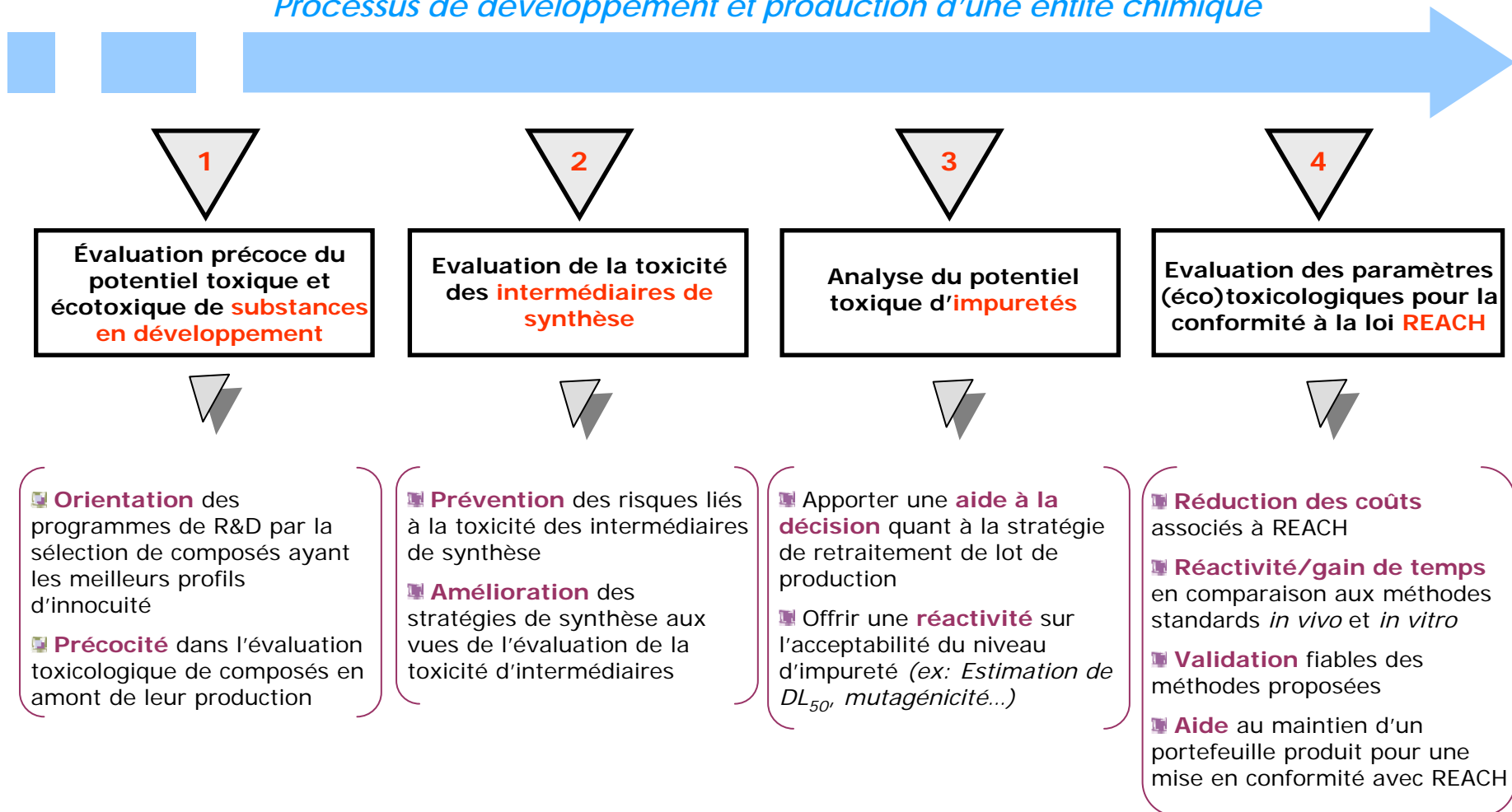


Centre de recherche spécialisé dans la conception de molécules d'intérêts pharmaceutiques

- ▶ **PREDIREACH** est
 - un projet lauréat du "concours national 2008 d'aide aux entreprises innovantes" (OSEO innovation)
 - renforcé par le programme INNOTOX soutenu par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR)
 - soutenu par l'incubateur Bas-Normand

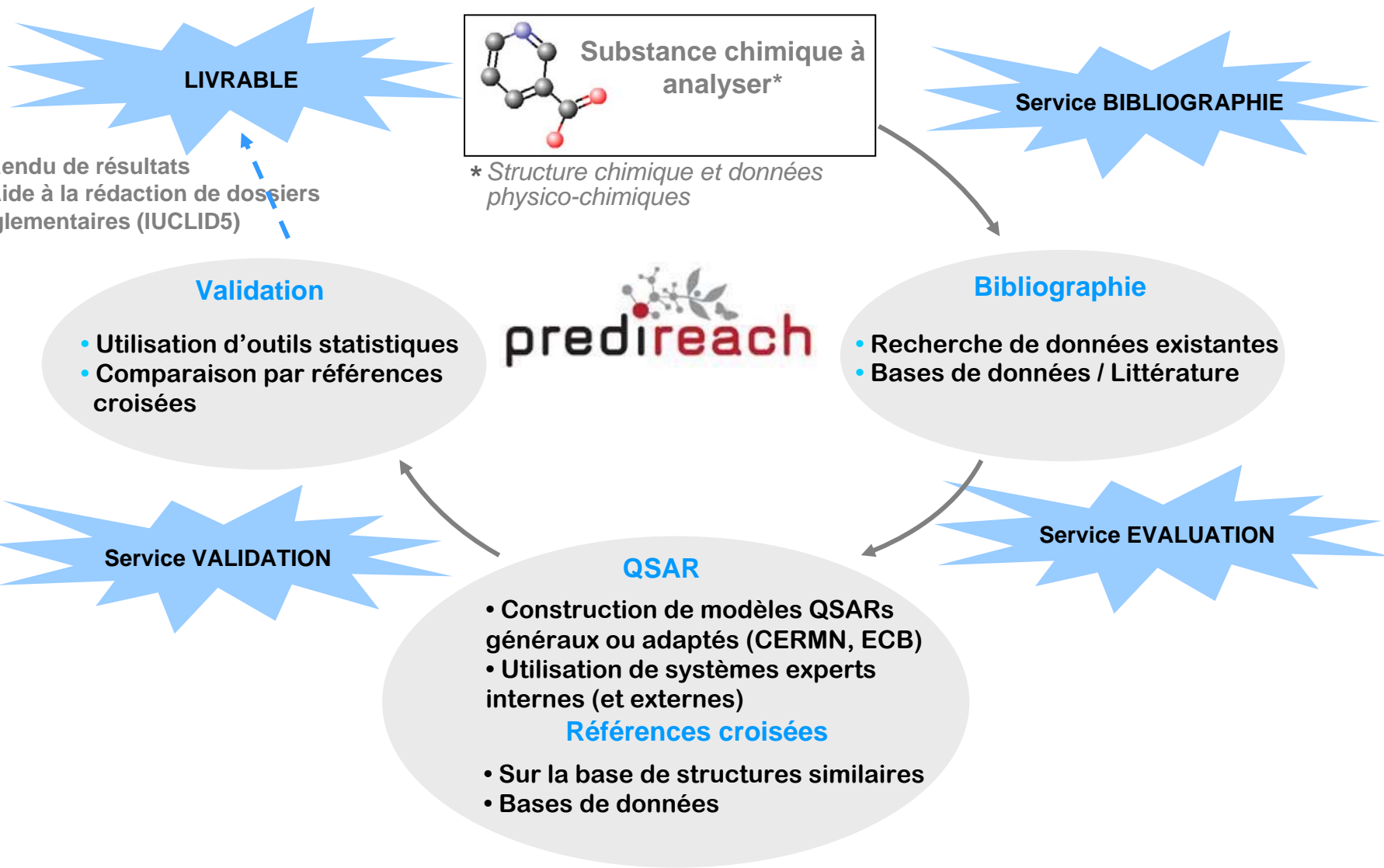
Objectifs des interventions de PREDIREACH

Processus de développement et production d'une entité chimique





► **PREDIREACH** évalue une donnée (éco)toxicologique pour une substance chimique déterminée :





PREDIREACH vous apporte son expertise sur l'évaluation des données suivantes ⁽¹⁾ :

Études d'écotoxicologie

Biodégradation

Toxicité à court terme sur le poisson

Toxicité à court terme sur les invertébrés (*Daphnies*)

Étude d'inhibitions de croissance sur plantes aquatiques (*Algues*)

Études de toxicologie

Toxicité aiguë par voie orale

Toxicité aiguë par voie cutanée

Toxicité aiguë par inhalation

Irritation/corrosion cutanée

Irritation oculaire

Sensibilisation cutanée (*Évaluation des données humaines et animales disponibles*)

Mutagénicité

Carcinogénicité

(1) : les données physico-chimiques feront également parties des données évaluées par PREDIREACH

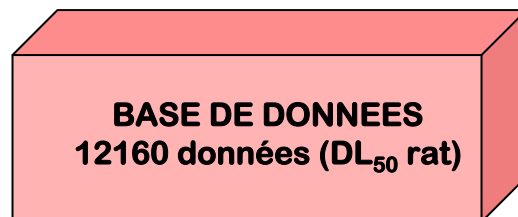
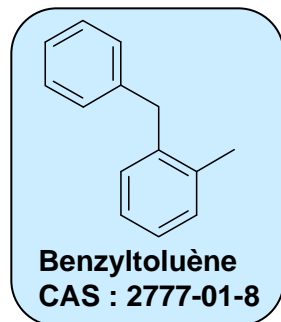


PREDIREACH développe en continu de nouveaux modèles QSARs adaptés aux requis de REACH

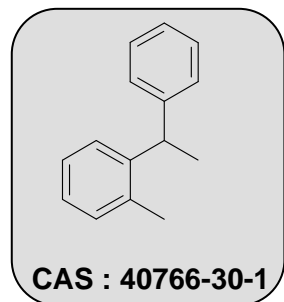


Exemple 1 : Analyse par références croisées

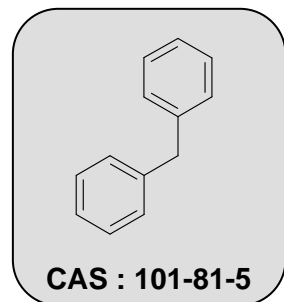
Toxicité aiguë par voie orale
DL₅₀ (rat) ?



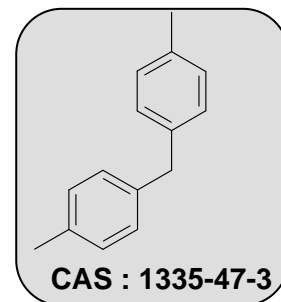
1 Recherche de structures similaires (>70 %)



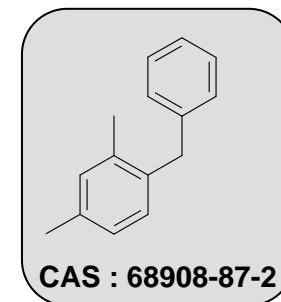
DL₅₀ = 1700 mg/kg



DL₅₀ = 2250 mg/kg



DL₅₀ = 4000 mg/kg

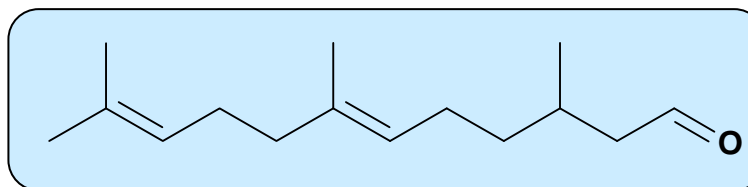


DL₅₀ = 2333 mg/kg

2 Calcul d'une valeur de toxicité

DL₅₀ = 2290 [1700 ; 3500] mg/kg

Valeur expérimentale : DL₅₀ = 3015 mg/kg



$A\text{LogP} = 4.84$
 $L\text{UMO} = -4.49 \text{ kcal/mol}$
 $MW = 222.36 \text{ g/mol}$

Toxicité à court terme sur les organismes aquatiques (*Daphnia magna*) ?

Equation QSAR générale (CERMN) :

$$\text{Log EC}_{50} (\text{Daphnie}) = -0.5088 * \text{LogP} - 0.0045 * \text{MW} + 0.0671 * \text{LUMO} - 1.9773$$

Faucon et al. Chemosphere 2001, 44, 407-422

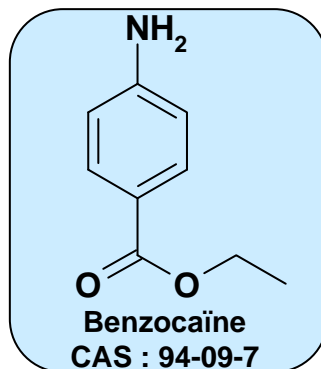
$$\text{EC}_{50} = 0.01 [0.002 ; 0.067] \text{ mg/l}$$

Classification en phrase de risque	
$\text{EC}_{50} < 1 \text{ mg/l}$	R50 : très toxique pour les organismes aquatiques
$\text{LogP} \geq 3$	R53 : Peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique

Valeur expérimentale : $\text{DL}_{50} = 0.3 \text{ mg/l}$

R50/53

Exemple 3 : Analyse QSAR couplée à une analyse par références croisées



Toxicité à court terme sur les organismes aquatiques (*Poisson*) ?

QSAR

$$\log LC_{50} = - 0.5088 * \text{LogP} - 0.0045 * \text{MW} + 0.0671 * \text{LUMO} - 1.9773$$

Faucon et al. *Chemosphere* 1999, 38, 3261-3276

$$LC_{50} = 25.83 [4 ; 167] \text{ mg/l}$$

Références croisées

BASE DE DONNEES
580 données (CL₅₀ poisson)

Recherche de structures similaires

> 70 % > 80 % > 85 %

LC ₅₀ (mg/l)		
15.3 [0.59 ; 336]	20.3 [0.8 ; 216]	31.8 [13.5 ; 70]

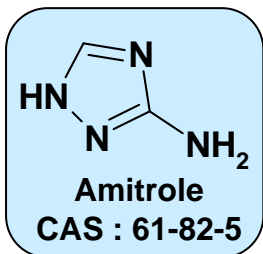
Classification en phrase de risque

10 mg/l < LC₅₀ < 100 mg/l

R52 : Nocif pour les organismes aquatiques

Valeur expérimentale : CL₅₀ = 35.7 mg/l

Exemple 4 : Application générale

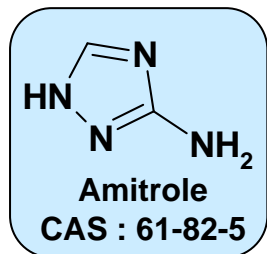


Données issues de l'analyse de PREDIREACH

Propriétés écotoxicologiques	Données existantes*	Données évaluées	Source
Biodégradation	No	No	Références croisées Episuite
Toxicité aquatique à court terme sur le poisson LC₅₀	> 1000 mg/l (96h)	594 mg/l (96h)	QSAR (Predireach)
Toxicité aquatique à court terme sur les invertébrés EC₅₀ (Daphnie)	16-21 mg/l (48h)	2.4 mg/l (<i>Aniline</i>) 2373 mg/l (<i>Triazine</i>) 12 mg/l (48h)	Episuite Episuite QSAR (Predireach)
Toxicité aquatique à court terme sur les plantes EC₅₀ (algues)	2.3 mg/l (72h)	3 mg/l (72h)	Références croisées
	R51/53	R51/53	

* Valeurs expérimentales pour comparaison (IUCLID4)

Exemple 4 : Application générale

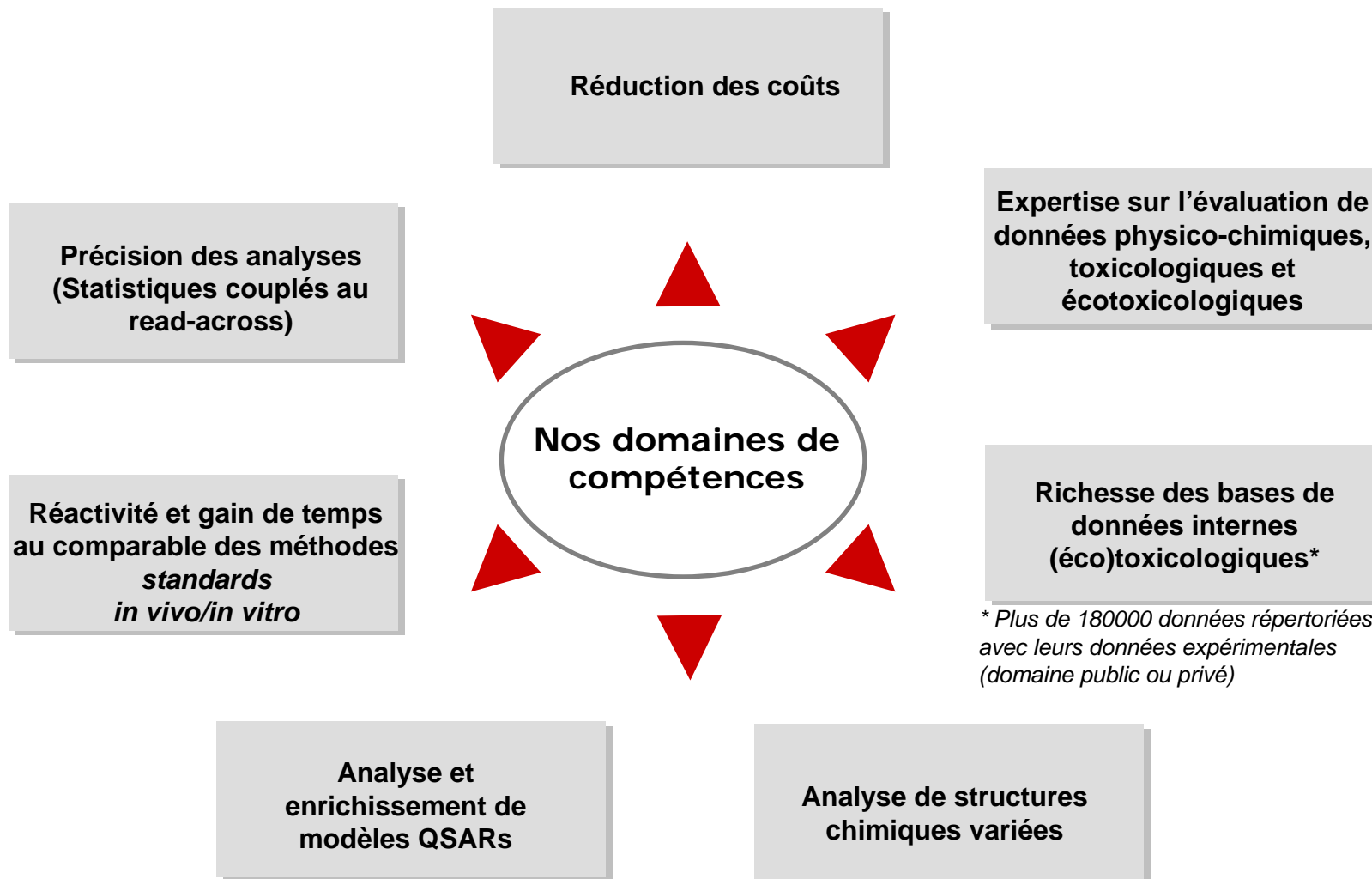


Données issues de l'analyse de PREDIREACH



Propriétés toxicologiques	Données existantes*	Données évaluées	Source
Toxicité aiguë par voie orale Rat (LD ₅₀)	> 2000 mg/kg	1236 mg/kg	Références croisées
Toxicité aiguë par voie dermale Rat (LD ₅₀)	> 2500 mg/kg	>10000 mg/kg >3100 mg/kg	RTECS Référence croisée
Irritation de la peau (Rabbit)	Non irritant	Peu irritant	RTECS
Mutagénicité <ul style="list-style-type: none"> → Ames → Aberrations chromosomiques 	Non	Non	Références croisées Topkat
	–	Oui	Bases de données
Carcinogénicité	Oui (carc. 3)	Oui	Topkat Bases de données

* Valeurs expérimentales pour comparaison (IUCLID4)



* Plus de 180000 données répertoriées avec leurs données expérimentales (domaine public ou privé)

- Molécules organiques
- Etudes en cours sur des polymères, mélanges de dérivés simples ou complexes etc...

Elodie LESCOT-FONTAINE

- Responsable du projet, modélisation moléculaire et (Q)SARs
- Docteur en pharmacochimie et modélisation moléculaire
- Spécialiste dans les méthodes prédictives appliquées au vivant

Ronan BUREAU

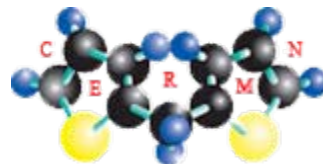
- Consultant scientifique spécialisé dans les (Q)SARs
- Professeur en biophysique et modélisation moléculaire
- Responsable du département de modélisation moléculaire du CERMN

Alban LEPAILLEUR

- Consultant pour le développement de l'analyse prédictive
- Maître de conférences en modélisation moléculaire

Marie-Pierre HALM-LEMEILLE

- Consultante scientifique spécialisée dans les dossiers d'enregistrement et estimation du risque (expertise en écotoxicologie)
- Maître de conférences en hydrologie, hygiène et environnement



CERMN

**Centre d'Etudes et de Recherche sur le
Médicament de Normandie**



« INNOTOX »
Développement et validation
d'outils in silico dans le cadre
de REACH



GREYC

**Groupe de Recherche en
Informatique, Image, Automatique
et Instrumentation de Caen**

- *Spécialiste en fouille de données et intelligence artificielle*
- *Expert en création d'outils informatique*
- *Logiciel d'étude de similarité moléculaire / notion MCS (CERMN)*

**Collaborations
industrielles
pour la validation des outils
de prédictions**



Conseils et expertise

Pour plus de précisions, merci de contacter ...

Dr Elodie Lescot-Fontaine
Directeur de projet

Pr Ronan Bureau
Conseiller scientifique



elodie.lescot@unicaen.fr

Tel: +33 (0)2 31 56 68 23

Fax: +33 (0) 2 31 56 68 03

ronan.bureau@unicaen.fr

Tel: +33 (0)2 31 56 68 20

Fax: +33 (0) 2 31 56 68 03