

Méthodes alternatives à l'expérimentation animale pour l'évaluation des risques sanitaires (expérimentation *in vitro*, QSAR...)

Consensus méthodologique et expertise dans le cadre des méthodes alternatives *in silico* en vue de l'évaluation du risque chimique : application au thème Perturbateurs Endocriniens

Période : avril 2009 à août 2009

Jacques CHRETIEN

BioChemics Consulting SAS – Olivet

Mots clés : Composés chimiques, Évaluation du risque, Gestion du risque, *In silico*, Méthodes alternatives, Perturbateurs endocriniens, Qsar

L'évaluation du risque sanitaire et environnemental lié aux composés chimiques est, par nature, complexe et délicate à conduire. C'est là qu'une méthodologie scientifique, rigoureuse et évolutive s'avère nécessaire en vue de bien hiérarchiser les niveaux d'approche pour aller d'une information scientifique brute à une véritable gestion du risque. Quatre niveaux hiérarchiques s'avèrent nécessaires : Information/Connaissance/Évaluation du risque/Gestion du Risque.

La Gestion du Risque implique une traçabilité complète des trois niveaux antérieurs. C'est là que la collecte et la validation des données biologiques liées à l'activité des composés chimiques, puis l'établissement de réels modèles d'évaluation du risque dans le cadre « des méthodes alternatives *in silico* » se doivent également d'offrir un champ d'analyse critique de ces niveaux antérieurs. Une telle analyse critique repose sur une approche pluridisciplinaire qui peut s'avérer un excellent support aux opérations de communication entre les chercheurs eux-mêmes ou vers le grand public.

Pour contribuer à cette analyse critique, l'accent sera mis, dans cette note, sur deux points : (i) l'évolution du consensus méthodologique pour l'élaboration et la mise en œuvre des méthodes *in silico*, (ii) et la nécessité d'aboutir à une expertise reconnue et validée au service de l'évaluation du risque.

Prévision *in silico* de l'activité androgénique de composés chimiques divers à partir de leur structure moléculaire

Analyse

Ji *et al.* (2009) de l'Université de Nanjing (Chine) présentent une étude QSAR⁽¹⁾ portant sur une série de 202 composés issus d'une base de données sur les perturbateurs endocriniens fournie par le centre américain : « National Center for Toxicological Research ». Ils utilisent des techniques de classification à base de réseaux de neurones dont la technique « Support Vector Machine (SVM) » qui fait partie des nouveautés académiques assez récentes. Onze descripteurs moléculaires sont sélectionnés à l'aide d'algorithmes génétiques (GA). Le problème usuel et délicat de l'optimisation de la prédiction des Vrais Positifs est bien abordé. Le taux global de bonnes prédictions est de 86,7 % sur le jeu d'essai.

Commentaire

Toutes les étapes nécessaires à l'élaboration de modèles de prédiction robustes et valides sont clairement documentées et conduites avec rigueur. Elles sont en parfait accord avec l'état de l'art dans ce domaine.

Prédiction *in silico* de l'activité androgénique et non androgénique de composés chimiques par la technique de classification « Random Forest (RF) »

Analyse

De leur côté Li *et al.* (2009) de l'Université de Dalian (Chine) ont travaillé de façon indépendante sur la même série de composés perturbateurs endocriniens. Mais ils utilisent la technique plus récente d'une classification progressive Random Forest (RF) basée

sur une somme de modèles locaux. Un niveau de qualité globale de prédiction de 87,3 % est obtenu pour le jeu d'essai.

Commentaire

Cette technique de classification implique ici soixante-six descripteurs moléculaires contribuant à un surentraînement préjudiciable à la généralité du modèle final, dans un but prospectif. Mais cette réserve est inhérente à la nature même de la méthode RF.

Le parallélisme des deux publications numéro 1 et numéro 2 mérite d'être souligné. Ces publications sont présentées par deux équipes chinoises apparemment indépendantes, à deux mois d'intervalle, dans la même revue d'origine européenne QSAR & Combinatorial Chemistry. Elles portent sur la même série de composés de plus de deux cents molécules susceptibles de présenter ou non une activité de type perturbateurs endocriniens. Les approches sont sensiblement différentes et aboutissent à un niveau de prédiction similaire de l'ordre de 87 %. Ce parallélisme fortuit ou non, peut interpeller, mais en tout cas il est au service d'un même niveau de qualité de la recherche universitaire et témoigne que leurs auteurs sont bien au fait du consensus international formalisé dans le cadre de l'OCDE⁽²⁾ pour la validation des modèles QSAR et rappelé par **Dearden et al. (2009)**.

Criblage virtuel d'une grande base de données du Fond Européen sur les composés chimiques pour estimer les perturbateurs endocriniens potentiels

Analyse

À l'opposé, l'article de **Jensen et al. (2008)**, d'origine européenne, présente un criblage virtuel à partir d'une base de 57 000 composés chimiques d'intérêt industriel pour aboutir à une présélection d'un dixième de molécules susceptibles d'avoir un effet perturbateur endocrinien, sur la base de certaines similarités moléculaires.

Commentaire

Dans le cadre de la mise en œuvre du programme REACH⁽³⁾, la motivation du travail est tout à fait louable. Mais le sous-titre « investigation préliminaire » souligne le côté inachevé du travail et de sa présentation. Un logiciel commercial assez répandu, mais assez ancien, est utilisé comme une boîte noire. La validité de cette présélection reste à démontrer, d'autant plus que le logiciel utilisé ne bénéficie pas des meilleurs algorithmes de classification existant à ce jour. Les auteurs insistent plus sur le travail réalisé que sur son intérêt et ses limites.

Présélection des composés chimiques en tant que perturbateurs endocriniens potentiels

Analyse

La mise au point d'**Erickson (2009)**, élaborée à l'occasion d'un symposium organisé sur les Perturbateurs Endocriniens par l'Agence Américaine de l'Environnement (EPA) en août 2009, souligne la nécessité d'éviter des raisonnements simplistes. Un simple criblage virtuel, un simple calcul QSAR, quels que soient leurs intérêts, ne signifient pas pour autant une interaction forte, entre la molécule visée et un récepteur endocrinien. L'estimation d'une interaction forte relève de travaux de modélisation moléculaire qui impliquent une bonne maîtrise d'outils informatiques puissants à base de chimie théorique et non de simples travaux d'analogies moléculaires. C'est pourquoi des experts de l'EPA soulignent la nécessité de bien distinguer le concept de niveau d'exposition de celui de risque.

Commentaire

Il ne faut donc pas confondre un signal d'alerte, suggérant un risque potentiel et l'évaluation d'un risque sur des bases rationnelles clairement explicitées et en fonction de l'état de l'art dans le domaine impliqué. La validation robuste d'un risque suppose une approche globale pluridisciplinaire, par exemple en croisant des approches *in vitro* et *in silico*.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Trois points méritent d'être dégagés simultanément de la mise en perspective de ces quatre articles. Ils corroborent les observations notées par ailleurs aussi bien en chimie environnementale qu'en chimie pharmaceutique :

1 – La qualité de travaux de recherche d'origine chinoise La pollution d'origine industrielle est souvent très forte en Chine. Mais en contrepartie, il faut souligner que des équipes de recherche chinoises se sont hissées, au cours de ces cinq dernières années, et plus spécialement au cours des trois dernières, aux premiers rangs de la recherche internationale dans les domaines connexes de la modélisation moléculaire en chimie pharmaceutique ou dans l'élaboration de modèles de prédiction en écotoxicité. Cette compétence locale est encourageante pour stimuler, dans une phase ultérieure, la « Gestion du Risque Pollution Industrielle » par les acteurs directement concernés.

2 – L'élaboration d'un consensus international sur les critères de qualité pour l'élaboration de modèles *in silico* de prédiction

Ce constat positif est encourageant et stimulant, mais n'est pas suffisant. En particulier, il faut encore renforcer la maîtrise de la diversité moléculaire, les études

Consensus méthodologique et expertise dans le cadre des méthodes alternatives *in silico* en vue de l'évaluation du risque chimique : application au thème Perturbateurs Endocriniens – Jacques CHRETIEN

comparatives ou « benchmarks » des méthodologies et des logiciels commerciaux.

3 – La nécessité d'ouvrir les travaux de recherche sur une véritable évaluation du risque

La notion de risque ne peut se limiter à une approche binaire : présence ou absence de risque. L'évaluation d'un risque implique l'élaboration d'une échelle de risque, préalablement définie, en vue de se donner les moyens d'évaluer et de gérer le risque lors d'une situation de crise éventuelle. C'est là que les méthodes de modélisation moléculaire, proprement dites, lorsqu'elles sont applicables, ainsi que les méthodes QSAR, peuvent jouer un rôle crucial pour favoriser la communication entre scientifiques. Ces approches contribuent à encourager des travaux de recherche finalisés et pluridisciplinaires en vue d'atteindre une évaluation raisonnée du risque et une véritable expertise.

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Alternative procedure, Environment, *In silico*, *In vitro*, QSAR, Risk management.

Publications analysées

Erickson BE. Prioritizing Chemicals – EPA considers hazard, not just exposure, for future screening of endocrine disrupters. *Chemical & Engineering News (C&EN)*. 2009 ; 25-26.

Jensen GE, Niemelä JR, Wedebye EB et al. QSAR models for reproductive toxicity and endocrine disruption in regulatory use--a preliminary investigation. *SAR QSAR Environ. Res.* 2008 ; 19(7-8):631-41.

Ji L, Wang X, Qin L et al. Predicting the androgenicity of structurally diverse compounds from molecular structure using different classifiers. *QSAR Comb. Sci.* 2009 ; 28(5):542-50.

Li Y, Wang Y, Ding J et al. *In silico* prediction of androgenic and nonandrogenic compounds using random forest. *QSAR Comb. Sci.* 2009 ; 28(4):396-405.

Revue de la littérature

Dearden JC, Cronin MTD, Kaiser KLE. How not to develop a quantitative structure-activity or structure-property relationship (QSAR/QSPR). *SAR QSAR Environ. Res.* 2009 ; 20(3-4):241-66.

Duchowicz PR, Ocsachoque MA. Quantitative structure-toxicity models for heterogeneous aliphatic compounds. *QSAR Comb. Sci.* 2009 ; 28(3):281-95.

Golla S, Madihally S, Robinson RL et al. Quantitative structure-property relationships modeling of skin irritation. *Toxicol. In Vitro.* 2009 ; 23(1):176-84.

Golla S, Madihally S, Robinson RL et al. Quantitative structure-property relationship modeling of skin sensitization: a quantitative prediction. *Toxicol. In Vitro.* 2009 ; 23(3):454-65.

Guyton KZ, Kyle AD, Aubrecht J et al. Improving prediction of chemical carcinogenicity by considering multiple mechanisms and applying toxicogenomic approaches. *Mut. Res.* 2009 ; 681:230-40.

Lexique

- (1) QSAR: Quantitative Structure-Activity Relationships.
- (2) OCDE: Organisation de Coopération et de Développement Économique.
- (3) REACH: Registration, Évaluation and Authorisation of Chemicals.