

Profilage de la toxicité de nouvelles substances par méthodes alternatives

Frédéric Y. Bois

► **To cite this version:**

Frédéric Y. Bois. Profilage de la toxicité de nouvelles substances par méthodes alternatives. Rapport Scientifique INERIS, 2016, 2015-2016, pp.52-53. ineris-01869629

HAL Id: ineris-01869629

<https://hal-ineris.archives-ouvertes.fr/ineris-01869629>

Submitted on 6 Sep 2018

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.

PROFILAGE DE LA TOXICITÉ DE NOUVELLES SUBSTANCES

par méthodes alternatives

TRANSLATION

Toxicology is changing its experimental approaches from animal testing to less expensive, more ethical and relevant methods. Modern toxicology relies on two main components: *in vitro* testing and *in silico* analyses. Toxicology has also entered a world of "big data" production, switching from a low-throughput to a high-throughput mode of screening. The DRC/VIVA/METO unit of INERIS is spearheading the development of the methods and models needed to extrapolate the results of *in vitro* assays to *in vivo* human exposures. The key ingredients of our approach are physiological pharmacokinetic (PBPK) models, systems biology models of adverse outcome pathways (AOP) and Bayesian methods for statistical inference and uncertainty reduction. In the framework of large European projects such as PREDICT-IV, COSMOS, StemBANCC, EU-ToxRisk and Euromix, METO actively transfers its results to university and chemical, cosmetic or pharmaceutical industry partners.

Le principal objectif sociétal de la toxicologie est de développer des prévisions fiables de l'impact sur la santé humaine de l'exposition à des produits chimiques, avant même que cette exposition se produise. La détermination expérimentale de la toxicité passe traditionnellement par des essais sur animaux dont les résultats sont ensuite extrapolés empiriquement pour estimer les doses sûres chez l'homme. Cette approche, qui soulève des interrogations éthiques, est également coûteuse : les dépenses annuelles mondiales pour l'expérimentation animale en toxicologie sont estimées à deux milliards d'euros. De plus, les études animales sont trop lentes pour dépister les dizaines de milliers de produits chimiques déjà commercialisés et les nouvelles molécules mises sur le marché chaque année. En outre, la transposition de l'animal à l'homme est très incertaine.

Pour résoudre ces problèmes on s'oriente résolument vers le développement de tests *in vitro* utilisant des cellules humaines. Pour une mise à l'échelle de l'organisme entier des résultats de ces tests, il est également nécessaire de définir des méthodes mathématiques et statistiques adaptées. Les progrès de la biologie moléculaire et cellulaire (sur les cellules-souches), de la bio-informatique, de la biologie des systèmes et

de la toxicologie prédictive nous ont fait passer de tests *in vivo* à faible débit à une approche mécaniste intégrée à haut débit. Le profilage haut débit, robotisé, permet un examen rapide de milliers d'agents simples ou des mélanges complexes par jour. Ce profilage peut permettre la prédiction des effets toxiques chez l'homme à différents stades de la vie et pour différentes conditions physiologiques [1]. L'équipe Modèles pour l'écotoxicologie et la toxicologie (METO) de l'INERIS participe activement, par des partenariats européens, à cette révolution de la toxicologie.

Contribution de l'INERIS

L'INERIS accompagne depuis plusieurs années les toxicologues européens (projets PREDICT-IV, COSMOS, StemBANCC, EU-ToxRisk, Euromix) dans la définition des processus d'extrapolation *in vitro* - *in vivo*. Cela passe par la définition de la méthode à suivre, des données à collecter et des modèles à utiliser pour interpréter et extrapoler ces données (Fig1).

Outre cet accompagnement conceptuel des partenaires universitaires et industriels de la chimie, de la cosmétique et de la pharmacie, l'équipe METO développe concrètement les équations et le code informatique de modèles

FIGURES

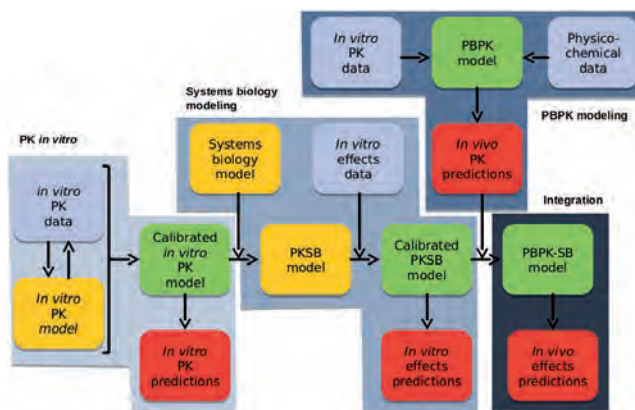


Fig1 : Schéma des principales étapes de l'extrapolation *in vitro* - *in vivo*. La pharmacocinétique (PK) *in vitro* permet de connaître l'exposition exacte des cellules testées. Un modèle (PKSB) couplant cette pharmacocinétique et la biologie systémique des effets toxiques permet de prédire les effets cellulaires à différents temps et doses d'exposition des cellules. Le couplage final avec un modèle pharmacocinétique physiologique (PBPK) permet de prédire les concentrations tissulaires (par exemple au niveau du rein) auxquelles les cellules seront exposées *in vivo* (adapté de Hamon *et al.*, 2015 [2]).

pharmacocinétiques et de modèles de biologie systémique [3; 4; 5]. Ce travail de modélisation mathématique s'accompagne du développement de méthodes statistiques bayésiennes, adaptées à l'inférence sur des modèles complexes [6; 7].

Perspectives

L'un des développements notables de ces deux dernières années est celui du concept d'AOP (*adverse outcome pathway*, ou voie de toxicité). Une AOP est d'abord une description mécaniste formalisée des événements moléculaires, cellulaires puis tissulaires, conduisant de l'interaction d'un produit toxique avec une cible moléculaire à l'apparition d'une pathologie avérée (Fig2). L'OCDE mène un programme international de définition standardisée d'AOP. Le projet européen EU-ToxRisk complète ce programme. L'équipe METO de l'INERIS y dirige le développement d'AOP quantitatives, c'est-à-dire sous-tendues de modèles de biologie systémiques capables d'intégrer des données obtenues *in vitro* (par exemple dans le programme nord-américain Toxcast) et ainsi que des prédictions faites par méthodes QSAR (*Quantitative structure-activity relationship*), *in silico*.

RÉFÉRENCES

- [1] Zeise L, Bois FY, Chiu WA, *et al.* Addressing human variability in next-generation human health risk assessments of environmental chemicals. *Environ. Health Perspect.* 2013; 121 : 23-31.
- [2] Hamon J., Renner M., Jamei M., Lukas A., Kopp-Schneider A., Bois F, 2015, *Quantitative in vitro to in vivo extrapolation of tissues toxicity*, *Toxicology in Vitro*, 30: 203-216.
- [3] Mueller S., Dekant W., Jennings P., Testai E., Bois F., 2015, *Predict-IV: a systems toxicology approach to improve pharmaceutical drug safety testing*. *Toxicology in Vitro*, 30: 4-6.
- [4] Bois F., Brochot C., 2016, *Modeling pharmacokinetics*, in *In Silico Methods for Predicting Drug Toxicity*, Benfenati E. Ed., *Methods in Molecular Biology Series*, 1425 :37-62, Humana Press, New-York, doi: 10.1007/978-1-4939-3609-0_3.
- [5] Bois F., Diaz Ochoa J.G., Gajewska M., Kovarich S., Mauch K., Paini A., Péry A., Sala Benito J.V., Teng S., Worth A., Bois F. sous presse, *Multiscale modelling approaches for assessing cosmetic ingredients safety*, *Toxicology*.
- [6] Bois F., 2012, Bayesian inference, in *Computational Toxicology vol. II*, Reisfeld B., Mayeno A.N. Eds., *Methods in Molecular Biology Series*, 930: 597-636, Humana Press, New-York, doi: 10.1007/978-1-62703-059-5_25.
- [7] Bois F., Gayraud G., 2015, *Probabilistic generation of random networks taking into account information on motifs occurrence*, *Journal of Computational Biology*, 22:25-36, doi: 10.1089/cmb.2014.0175.

FIGURES

Fig2 : Exemple d'AOP (*adverse outcome pathway*), liant l'activation du récepteur nucléaire LXR par une substance chimique à l'apparition d'une stéatose (accumulation de graisse) hépatique.

