

Évaluation de la reproductibilité des approches “ read across ” entre évaluateurs

Enrico Mombelli

► **To cite this version:**

Enrico Mombelli. Évaluation de la reproductibilité des approches “ read across ” entre évaluateurs. Rapport Scientifique INERIS, 2017, 2016-2017, pp.62-63. ineris-01869673

HAL Id: ineris-01869673

<https://hal-ineris.archives-ouvertes.fr/ineris-01869673>

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.

ÉVALUATION DE LA REPRODUCTIBILITÉ DES APPROCHES « READ ACROSS » ENTRE ÉVALUATEURS

Contributeur
Enrico
MOMBELLI

Les prédictions par lecture croisée (*read-across*, en anglais) représentent la méthode alternative à l'expérimentation animale la plus utilisée par les déclarants dans le cadre du règlement REACH [1; 2]. Cette approche prédictive repose sur la même hypothèse qui caractérise la modélisation QSAR : des molécules similaires induisent une toxicité similaire d'un point de vue qualitatif et quantitatif. Ces prédictions peuvent être dérivées à partir de plusieurs approches dont la pertinence relève de l'expertise de la personne qui évalue la toxicité de la substance d'intérêt. Afin de caractériser la variabilité associée aux évaluateurs lors de prédictions par lecture croisée, le projet européen CALEIDOS¹ a organisé un exercice international pour la prédiction d'effets (éco)toxicologiques [3].

ORGANISATION DE L'EXERCICE

Quarante experts ont participé à l'exercice qui a porté sur la prédiction des effets (éco)toxicologiques suivants : mutagénicité (test d'Ames), coefficient de bioconcentration (BCF) et toxicité aiguë chez le poisson. Pour chaque effet, neuf substances ont été évaluées. Un total de 181 questionnaires a été soumis. Les participants ont pu utiliser les bases de données et outils qu'ils souhaitaient. Trois outils informatisés librement disponibles ont été utilisés : la boîte à outils (Q)SAR de l'OCDE², le logiciel ToxRead³, et le logiciel VEGA⁴.

Les valeurs expérimentales étant inconnues pour la plupart des effets et des substances testés, le critère d'évaluation principal de l'exercice était la reproductibilité des résultats, et non leur justesse.

RÉSULTATS

Mutagenèse

Pour cet effet, il s'agissait de prédire si la substance est mutagène ou pas, donc une réponse binaire. Le niveau de concordance (figure 1) parmi les participants était assez élevé pour six des neuf substances évaluées. La concordance des prédictions pour les participants qui ont utilisé ToxRead a été parfaite tandis que les participants ayant eu recours à la boîte à outils de l'OCDE n'ont donné la même réponse que pour une seule molécule.

Coefficient de bioconcentration

Pour cet exercice, il s'agissait de prédire la valeur du coefficient de bioconcentration (BCF). Afin d'être comparées, les prédictions ont été positionnées par rapport au seuil réglementaire qui identifie les substances remplissant le critère de bioaccumulation ($\text{Log BCF} > 3.3$). Les résultats indiquent un bon niveau de concordance (figure 2). Seules deux substances présentaient des prédictions dans les deux catégories.

Toxicité aiguë chez le poisson

Il s'agissait de prédire la concentration létale médiane (CL50) chez le poisson. Cinq classes correspondant à des intervalles de concentrations ont été déterminées (tableau 1). Le manque de concordance était assez marqué pour cet effet. Ceci peut en partie s'expliquer par l'absence d'analogues structuraux à similarité élevée. Les prédictions obtenues grâce à la boîte à outils (Q)SAR de l'OCDE étaient caractérisées par une forte variabilité.

Tableau 1 / Prédications par lecture croisée (« read-across ») pour la toxicité aiguë chez le poisson pour les substances 19 à 27. Les nombres indiquent les participants ayant classé la substance dans chacune des catégories d'effet.

ID Substance chimique	CL50 ≤ 1 [mg/L]	1 mg/L < CL50 ≤ 10 [mg/L]	10 mg/L < CL50 < 100 [mg/L]	CL50 ≥ 100 [mg/L]	Prédiction indéterminée
19	2	0	0	0	0
20	1	1	0	2	1
21	0	2	0	1	2
22	0	1	1	1	1
23	0	0	0	1	3
24	0	1	0	3	1
25	1	1	3	0	0
26	1	1	2	0	0
27	0	1	2	2	0

CONCLUSION

Même si le nombre de participants ne permet pas la formulation de conclusions généralisables à l'ensemble des évaluateurs potentiels, il est cependant possible de mettre en évidence certains facteurs critiques.

Le facteur de bioconcentration (BCF) semblerait être mieux prédit que les autres effets. Cette reproductibilité peut être expliquée par deux facteurs. En effet, les bases de données utilisées par les participants contiennent une majorité de substances caractérisées par un BCF inférieur à 3,3 et cette prépondérance de substances « non-bioconcentrables » rend le consensus sur cette classe de toxicité plus probable. Deuxièmement, la disponibilité d'une description physicochimique mécanistique simple pour la bioconcentration (coefficient de partage entre l'1-octanol et l'eau) augmente la probabilité d'une uniformisation des prédictions.

Les prédictions à forte variabilité pour la mutagenèse pourraient s'expliquer par le fait que les résultats ne peuvent pas être positionnés par rapport à un seuil critique de toxicité. Ce positionnement faciliterait la classification des substances éloignées de ce seuil comme dans le cas du BCF.

Le niveau de divergence le plus élevé a été observé pour la toxicité chez le poisson. Cette évaluation est aussi rendue complexe par l'hétérogénéité des bases de données disponibles en termes d'espèces de poisson et de protocoles expérimentaux.

Cet exercice indique aussi que plus un outil met à disposition d'options, plus la divergence entre les prédictions augmente. Ainsi le schéma décisionnel mis à disposition par l'ECHA devrait aider [4] à améliorer la reproductibilité des prédictions par lecture croisée. Cependant, le grand nombre de renseignements exigé par ce dernier rend l'argumentation d'une prédiction difficile en termes d'informations disponibles (ex. métabolisme).

¹ <http://www.life-caleidos.eu/>

² <https://www.qsartoolbox.org/>

³ <https://www.vegahub.eu/>

⁴ <https://www.vegahub.eu/>

Références

[1] ECHA (2011) The use of alternatives to testing on animals for the REACH Regulation - Second report under Article 117(3) of the REACH Regulation, ECHA-11-R-004.2-EN. European Chemical Agency, Helsinki, Finland,

https://echa.europa.eu/documents/10162/13639/alternatives_test_animals_2011_en.pdf

[2] ECHA (2014) The use of alternatives to testing on animals for the REACH Regulation - Second report under Article 117(3) of the REACH Regulation,

ECHA-14-A-07-EN. European Chemical Agency, Helsinki, Finland, http://echa.europa.eu/documents/10162/13639/alternatives_test_animals_2014_en.pdf

[3] Benfenati, E.; Belli, M.; Borges, T.; Casimiro, J.; Cester, A.; Fernandez, A.; Gini, G.; Honma, H.; Kinzi, M.; Knauf, R.; Manganaro, A.; Mombelli, E.; Petoumeno, M.I.; Paparella, M.; Paris, P.; Raitano, G. (2016)

Results of a round-robin exercise on read-across QSAR SAR Environ Res 27:371-384

[4] ECHA (2015) Read-Across Assessment Framework https://echa.europa.eu/documents/10162/13628/raaf_en.pdf

ABSTRACT /

The European LIFE project CALEIDOS succeeded in providing practical information on QSAR models and read-across approaches in the framework of the REACH regulation by conducting validation exercises on chemicals that were submitted to the European Chemicals Agency. This project also organized a round-robin exercise aimed at evaluating the reproducibility of toxicological predictions obtained by means of read-across approaches. Indeed, predictions obtained by read-across represent the most common alternative to animal testing reported in the dossiers submitted by registrants under the REACH regulation.

Three endpoints were analysed during the exercise: mutagenicity, bioconcentration factor and fish acute toxicity. Nine chemicals were associated with each endpoint and the participants completed a questionnaire relating their conclusions.

The final results suggest that the level of reproducibility changes according to the predicted endpoint and the computational tool adopted for obtaining the predictions.

Overall this exercise indicates that there are several areas of uncertainty in read-across assessments and that there is a need to identify reproducible and robust arguments to substantiate read-across predictions.

Figure 1 / Les réponses des participants à l'exercice pour la prédiction de la mutagenèse. Quatre substances ont donné lieu à des prédictions discordantes et cinq à des prédictions indéterminées.

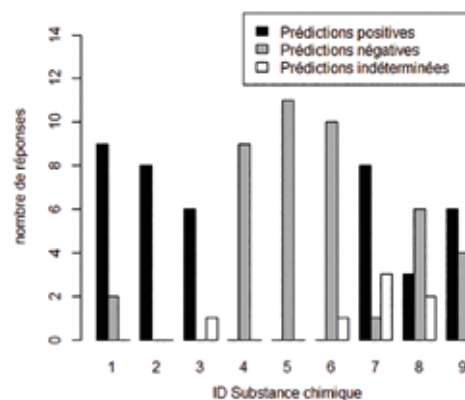


Figure 2 / Concordance prédictive pour le coefficient de bioconcentration (axe des ordonnées) en fonction de la substance chimique analysée (axe des abscisses). La ligne droite indique le seuil réglementaire de 3,3 caractérisant les substances bioaccumulables selon l'annexe XIII du règlement REACH.

