



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

*Liberté
Égalité
Fraternité*



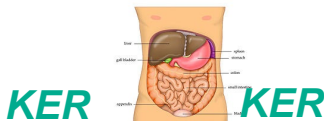
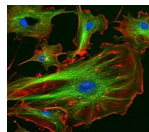
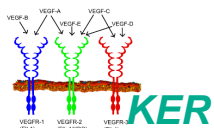
*maîtriser le risque |
pour un développement durable*

INTRODUCTION AU CONCEPT DES « CHEMINS DE L'EFFET NÉFASTE » (AOP)

E. MOMBELLI

Les chemins de l'effet néfaste (AOP) : que sont-ils ?

Les AOPs décrivent les changements mesurables (événements-clés) de l'état d'un système vivant à chaque niveau d'organisation biologique. La réalisation de ces événements-clés est nécessaire pour une progression le long du parcours qui conduit à un effet néfaste (Ankley et al., 2010).



Évènement
moleculaire
multicellulaire

Réponses
au niveau
cellulaire, multicellulaire

Réponses
au niveau
des organes

Réponses au niveau
d'un individu/population

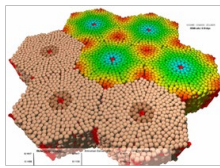
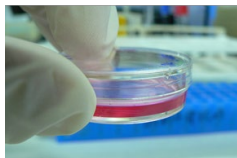
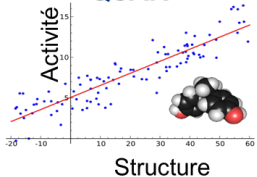
Critères de Bradford Hill

- Chimiquement aspécifique
- Modulaire
- Pragmatique
- Toujours en évolution (« living document »)

QSAR

In vitro

Organes virtuels et organes-sur-puce



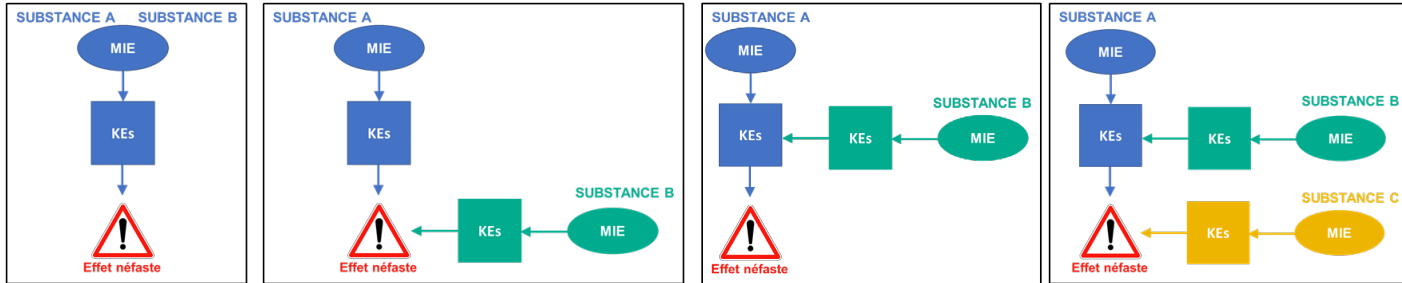
<https://www.inria.fr>

www.fda.gov

- Les AOPs rationalisent les informations toxicologiques disponible en littérature tout en intégrant les méthodes alternatives à l'expérimentation animale
- Les AOPs sont appliqués lors du développement d'approches intégrées en matière d'essai et d'évaluation (IATA)

Mélanges et AOPs

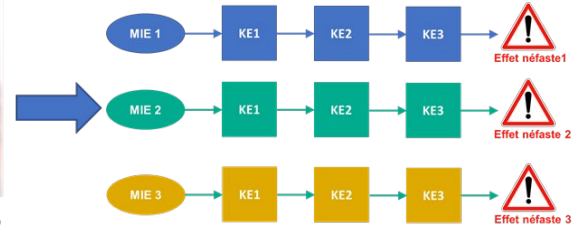
1) Identification du scénario le plus approprié pour l'évaluation toxicologique d'un mélange chimique



2) Identifier les mélanges chimiques qui pourraient expliquer les résultats d'analyses épidémiologiques



MELANGES CHIMIQUES

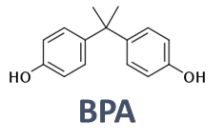


3) Identifier les AOPs activés par le mélange chimique

La biosurveillance et l'identification de biomarqueurs d'effet



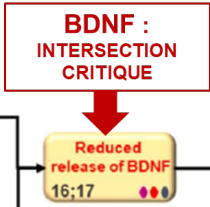
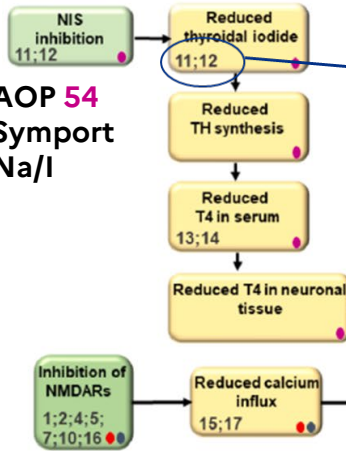
science and policy
for a healthy future



Les AOPs ont permis de focaliser l'attention sur les biomarqueurs d'effet **corroborés par de l'information mécanistique** et de proposer un biomarqueur pour les fonctions cérébrales (« knowledge gap » prioritaire) : le facteur neurotrophique issu du cerveau **BDNF**

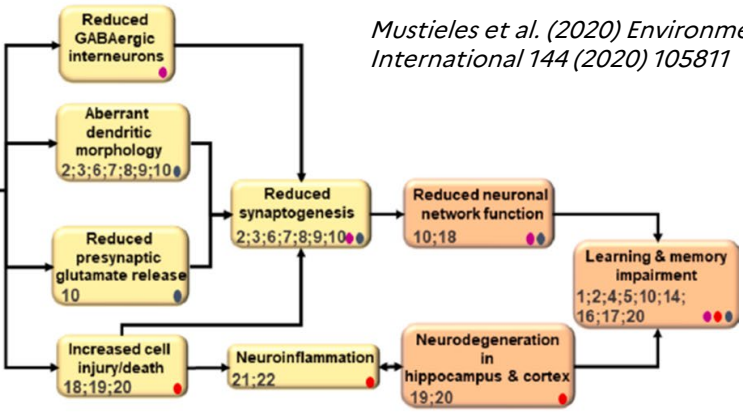


AOP 54
Symport Na/I



Références bibliographiques qui apportent des preuves sur l'effet du BPA

- AOP 54
- AOP 12
- AOP 13



Mustieles et al. (2020) Environment International 144 (2020) 105811

AOP 12 et 13 Liaison prolongée d'antagonistes d'antagonistes aux NMDARs

Quelques considérations en guise de conclusion

Les avantages des AOPs :

- Permettent des discussions et prises de décisions éclairées en toxicologie réglementaire
- Ils sont un excellent moyen pour le transfert de connaissances vers les décideurs
- Guident le design de nouveaux essais *in vitro* et de la recherche en toxicologie
- Ils peuvent être couplés avec les « Aggregate Exposure Pathways »
- Corroborent le choix de biomarqueurs d'effet
- Ils peuvent s'avérer utiles lors de l'évaluation de la toxicité d'un mélange chimique

Les limites des AOPs :

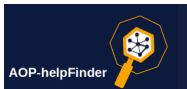
- Revues systématiques vs. « crise de la reproductibilité »
- Difficultés liées au passage du qualitatif au quantitatif
- Le problème du « manque de toxicité »
- Événements-clés trop généraux qui regroupent plusieurs états cellulaires
- Séparation Toxicocinétique/toxicodynamie
- Validation/Mise à jour/QA



Leist et al. (2017) Adverse outcome pathways: opportunities, limitations and open Questions *Arch Toxicol* (2017) 91:3477–3505

OECD Series on Adverse Outcome Pathways

A → **O** → **P** -Wiki <https://aopwiki.org/>



<http://aop-helpfinder.u-paris-sciences.fr/>

Merci pour votre attention!



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

*Liberté
Égalité
Fraternité*



*maîtriser le risque |
pour un développement durable*

L'APPORT DES MÉTHODES QSAR

E. MOMBELLI

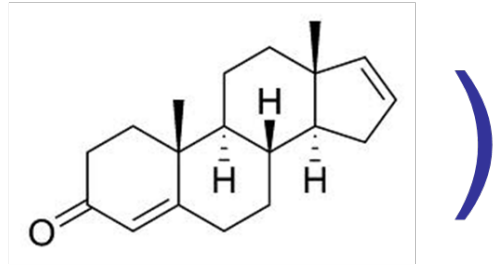
Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) = analogies structurelles

TOXICITE/PROPRIETE



= f(

STRUCTURE CHIMIQUE



AUTREMENT DIT :

*La modélisation QSAR se base sur le principe selon lequel des structures **similaires** induisent des effets adverses similaires*

La difficulté est de savoir comment définir la similarité de manière à obtenir des prédictions fiables

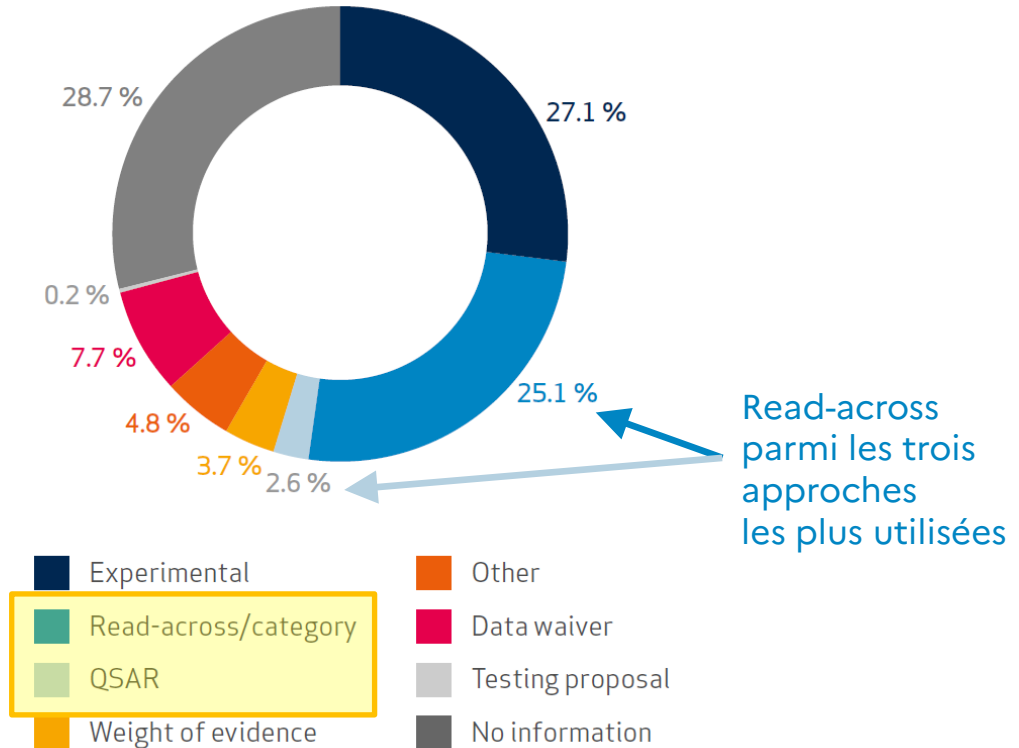
Pourquoi utiliser un modèle QSAR?

Article 13

Obligations générales relatives à la production d'informations sur les propriétés intrinsèques des substances

1. Des informations sur les propriétés intrinsèques des substances peuvent être produites par d'autres moyens que des essais pour autant que les conditions énoncées à l'annexe XI soient respectées. En ce qui concerne la toxicité pour l'espèce humaine en particulier, les informations sont produites autant que possible par d'autres moyens que des essais sur des animaux vertébrés, par le recours à des méthodes alternatives, par exemple les méthodes in vitro ou par des modèles de relations qualitatives ou quantitatives structure-activité ou par l'exploitation de données sur des substances structurellement proches (regroupement ou références croisées) Il est possible de renoncer aux essais réalisés conformément à l'annexe VIII, sections 6.6 et 6.7, et aux annexes IX et X lorsque cela est justifié par des informations concernant l'exposition et la mise en œuvre de mesures de gestion des risques conformément à l'annexe XI, section 3.

The use of alternatives to testing on animals for REACH (2020)



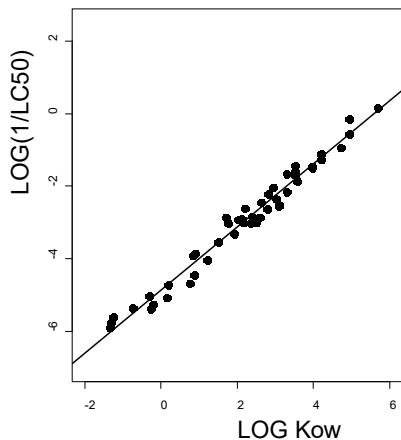
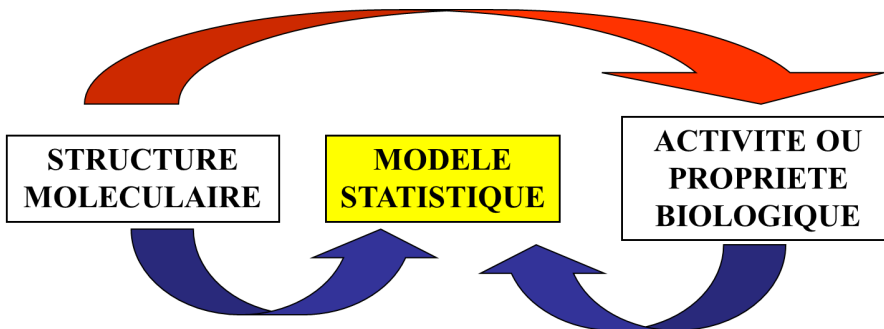
QSAR/RAX aspects économiques

	Nombre d'animaux épargnés	Gain économique [USD]
Études <i>in vivo/vitro</i>	115 502 - 149 542	50 429 371 - 63 807 493
Tests physicochimiques	-	3 720 208
Total	115 502 - 149 542	54 149 579 – 67 527 701

Estimations pour 261 substances. ICCA Cooperative Chemicals Assessment Programme/U.S. Environmental Protection Agency's HPV Challenge Program.

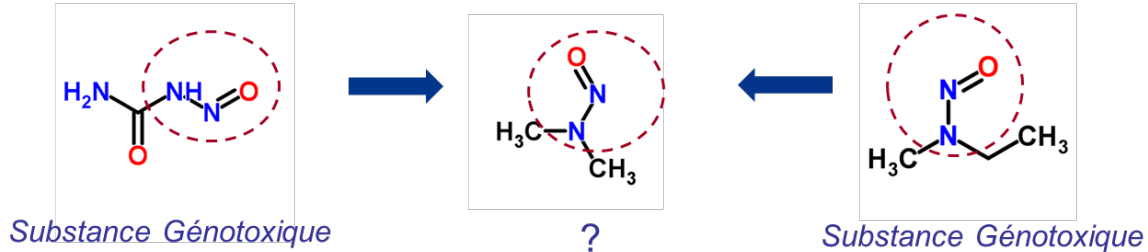
Stanton et al. (2016) "Quantifying the benefits of using read-across and in silico techniques to fulfill hazard data requirements for chemical categories"

Modélisation QSAR

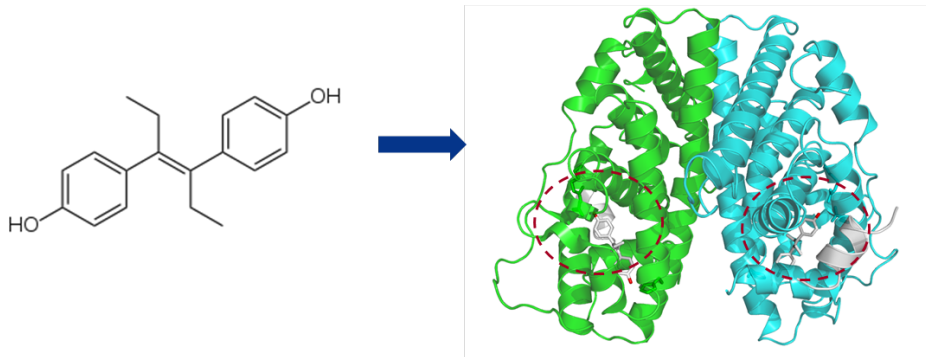


$$\text{Log } 1/\text{LC}_{50} = 0.871 \text{ Log P} - 4.87$$

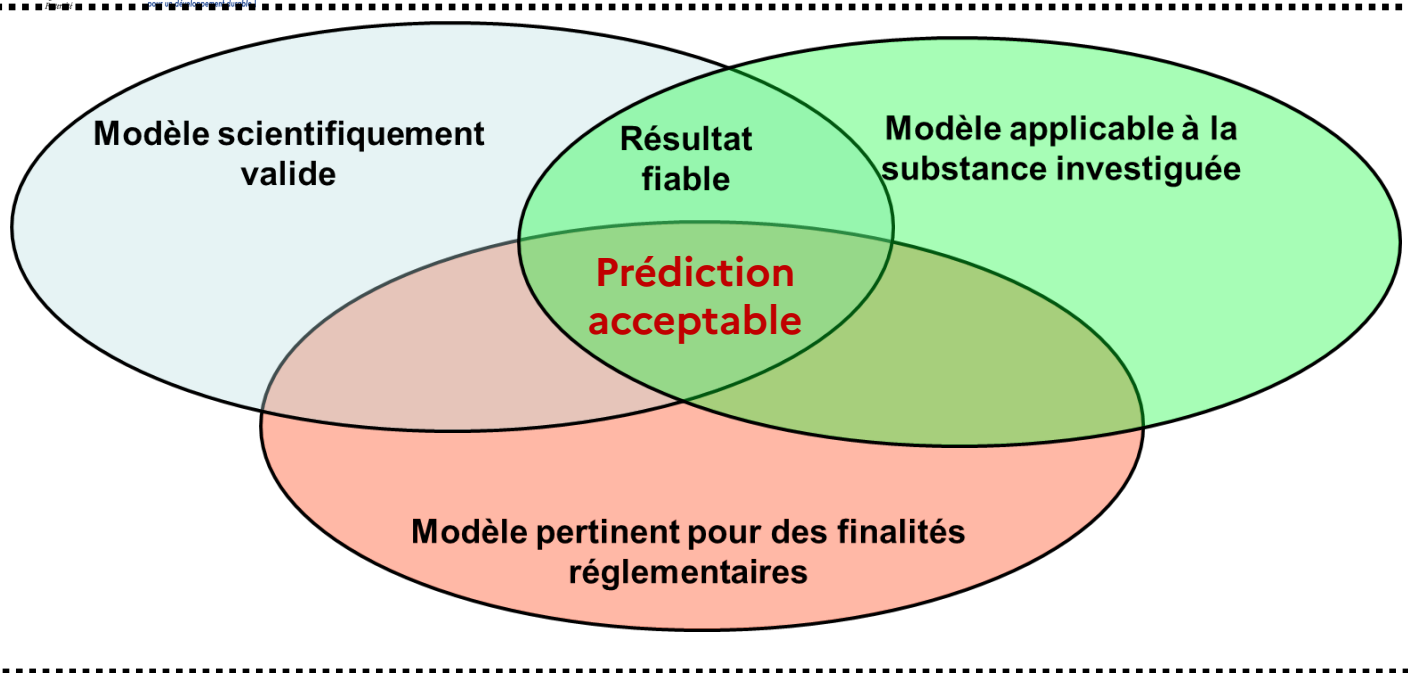
Le **Read-Across** : un approche structure-toxicité « ad-hoc »



Identification d'alertes structurelles (modèles **SAR**)



Outils QSAR : comment les utiliser dans un contexte réglementaire?



Description réglementaire : QMRF et QPRF

Sont des méthodes alternatives à l'expérimentation animale

Rationalisation d'information
toxico-chimique

Procédure de criblage « in silico »
automatisée

Outils
(Q)SAR

Sont caractérisés par
un domaine
d'application

Corrélation
≠
cause-effet

Nécessitent de données
expérimentales

QSAR TOOLBOX

<https://qsartoolbox.org/>

VEGAHUB

<https://www.vegahub.eu/>

Danish (Q)SAR Database

<https://qsar.food.dtu.dk/>

Merci pour votre attention!