

Résumé du colloque « read-across » du 15 novembre 2013

Dans le cadre du colloque 2013 de la SFT à la Maison de la RATP (Paris) les 14 et 15 novembre 2013, FRANCOPIA, la SPTC et la SFT ont co-organisé une journée dédiée au « read-across » (lecture croisée en français) qui est une technique de prédiction de valeurs toxicologiques pour une substance chimique à partir des connaissances déjà disponibles pour d'autres molécules similaires. REACH est le contexte réglementaire dans lequel le « read-across » est le plus utilisé. En revanche, on ne le retrouve pas dans le domaine des pesticides, comme indiqué par Antony Fastier (ANSES) et, de façon marginale, dans l'évaluation de la sécurité des aliments, où il se limite à certains contaminants et arômes pour lesquels l'exposition humaine est très faible, comme a pu le rappeler Georges Kass (EFSA). Son utilisation accrue dans le cadre de REACH résulte du fait que cette technique peut permettre, à partir d'un nombre peu élevé de données, de prédire un effet sans devoir réaliser un test sur animal. Cependant, elle se base sur une série d'assomptions (choix des analogues, des propriétés physicochimiques à considérer et des mécanismes (éco)toxicologiques à prendre en compte) qui sont fondées sur un avis d'expert forcément subjectif. En effet, les approches par « read-across » ne sont pas encadrées par des principes de validation comparables à ceux qui guident l'utilisation des modèles quantitatifs reliant structures et activités (QSAR pour Quantitative Structure Activity Relationship). Un éclairage sur son utilisation concrète et ses potentialités semblait donc indispensable. Plusieurs points de vue (de scientifiques, d'industriels, d'agences réglementaires) ont ainsi pu être échangés et discutés.

Steven Enoch, maître de conférences à l'Université de Liverpool, a introduit la notion de « read-across », qui est étroitement liée au concept d'analogie structurale. En effet, la pertinence de la prédiction dépend en grande partie de la justesse des règles de comparaison entre substances par rapport à leur structure et leur toxicité. Pour des effets toxicologiques dont les mécanismes de toxicité sont bien connus, tels que ceux conduisant à une sensibilisation cutanée, le « read-across » a intérêt à se focaliser sur l'événement moléculaire initiateur de la toxicité. Cette connaissance permet d'identifier des molécules similaires qui partagent le même mécanisme d'action en permettant ainsi de formuler une lecture croisée épistémologiquement plus rigoureuse. On voit ainsi, d'emblée, que l'acceptabilité du « read-across », qui n'est pas soutenue par une mise en évidence de robustesse statistique, doit, plus que toute autre méthode, démontrer une pertinence mécanistique.

Or, comme l'a rappelé Tatiana Netzeva (administratrice scientifique confirmée, ECHA), le « read-across » a été la deuxième technique la plus utilisée lors de la première phase d'enregistrement de REACH, juste après l'utilisation de données animales déjà existantes, en particulier pour les critères d'effets chroniques sur le long terme, pour lesquels les mécanismes sont cependant rarement bien élucidés. Conscient que toute extrapolation génère une incertitude, l'ECHA demande que celle-ci soit évaluée, en introduisant, par exemple, un facteur d'extrapolation, insiste sur le fait que la similarité chimique doit être fondée d'un point de vue mécanistique et demande à ce que la cinétique de la substance dans l'organisme (métabolisme, temps de résidence,...) soit prise en compte. Compte-tenu de l'importance prise par le « read-across » dans les dossiers d'enregistrement, l'ECHA prévoit un accompagnement plus soutenu de son utilisation pour les prochaines échéances.

Isabelle Gaou (ARKEMA) a justement présenté la façon dont son entreprise a cherché à utiliser le « read-across » dans le cadre de REACH que ce soit pour une famille donnée de substances présentant un profil structural, physico-chimique et (eco)toxicologique partagé ou des substances ayant un métabolisme et/ou des produits de dégradation communs. Au travers de ces exemples, il a été montré tout l'intérêt du « read-across » mais également les difficultés

rencontrées pour justifier pleinement de cette approche. Ainsi l'utilisation d'outils informatiques a été limitée par le fait de bases de données insuffisamment renseignées. Egalement, le partage des données et l'implication financière qui en découlait ont pu être un frein pour certaines stratégies de « read-across ». Enfin, l'expérience a montré que les données expérimentales de toxicocinétique occupaient une place prépondérante dans la justification du « read-across » et sa reconnaissance par l'ECHA.

Une autre utilisation concrète du « read-across », dans le cadre de travaux du groupe « recherche » de FRANCOIPA, a été présentée par Enrico Mombelli (INERIS). S'intéressant à la prédiction de la sensibilisation cutanée, pour lequel, comme dit précédemment, les mécanismes de toxicité sont relativement bien connus, le groupe a pu mieux appréhender les conditions d'un « read-across » réussi. Il a bien été montré que l'identification d'analogues structuraux sur la base d'une combinaison de critères empiriques de similarité et de critères mécanistes permet de retenir des analogues structuraux pertinents. En outre, l'absence d'alertes structurelles connues (fragments moléculaires capables d'induire une sensibilisation cutanée) n'est pas synonyme d'inoffensivité.

On voit bien à ce stade que l'utilisation du « read-across », séduisante de prime abord pour pallier au manque de données, est en réalité bien plus exigeante qu'escompté, puisque le manque de données et de fondements statistiques appellent à une grande vigilance quant aux considérations mécanistiques sous-jacentes et à la façon dont l'information limitée est exploitée. La reproductibilité de la prédiction par « read-across », même à partir d'un même corpus d'éléments, est loin d'être assurée. Comme évoqué ensuite au cours de la table ronde, le « read-across » n'est donc pas l'outil idéal qui rendrait caduques les expérimentations et les autres méthodes computationnelles, tels que les approches QSAR. Comme l'a bien montré Emilio Benfenati (directeur du laboratoire de chimie environnementale et toxicologie de l'IRFMN, Italie), le « read-across » doit en réalité s'ajouter à ces autres approches en les interrogeant sur la signification des analogies considérées et en intégrant une dimension locale, au voisinage de la molécule considérée, quand les modèles QSAR s'intéressent, eux, aux relations générales sur l'ensemble du jeu d'apprentissage. De plus, une prédiction QSAR transparente n'exclut pas une prédiction par lecture croisée basée sur les molécules les plus similaires à celle d'intérêt qui sont contenues dans la base de données du modèle. Il est aussi important d'observer que les prédictions par lecture croisée peuvent constituer une formulation particulièrement idoine pour permettre une discussion rationnelle parmi des experts de sensibilités différentes (modélisateur QSAR, toxicologues, décideurs).

En conclusion, le « read-across » peut être utilisé seul, dans le cas de données peu abondantes, mais essentiellement pour des critères d'effets dont les mécanismes sous-jacents sont bien connus. Il est aussi un appui précieux pour corroborer l'utilisation d'approches computationnelles plus robustes mais moins immédiates, telles que les modèles QSAR.