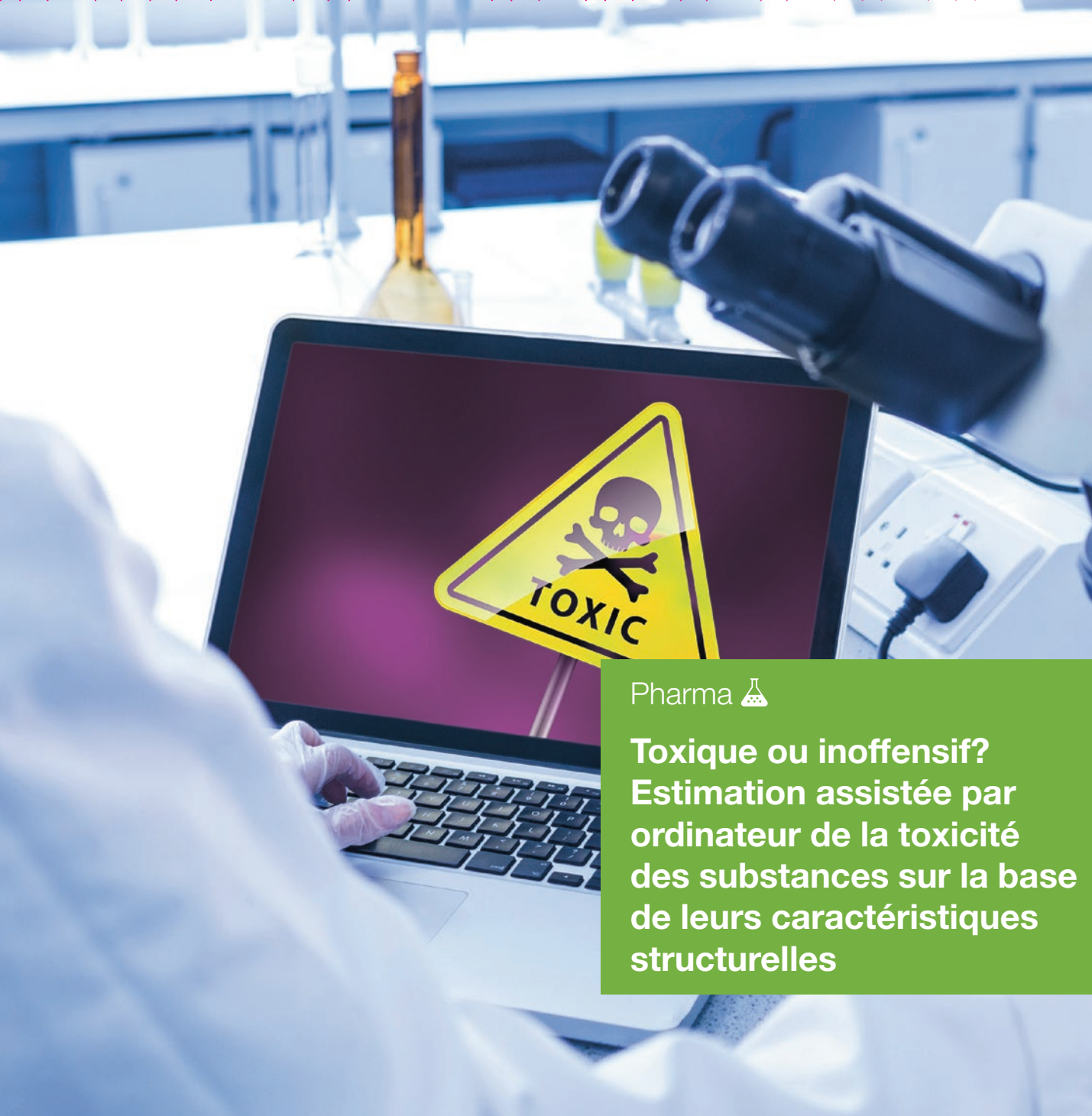


**INTERLABOR
BELP AG**

ANALYTICS

N° 2
Novembre 2021



Pharma 

**Toxique ou inoffensif?
Estimation assistée par
ordinateur de la toxicité
des substances sur la base
de leurs caractéristiques
structurelles**

Estimation assistée par ordinateur de la toxicité des substances sur la base de leurs caractéristiques structurales

Auteur: Peter Kleindienst

Introduction

«Toxique ou inoffensif?» Interlabor est régulièrement confronté à cette question par ses clients après que des substances inattendues aient été trouvées et identifiées lors d'analyses, par exemple dans le cadre d'études Extractables & Leachables selon ISO 10993^[1], de clarifications selon la directive ICH M7^[2], l'USP <1031>^[3] ou lors du contrôle des matières premières.

La question est simple, mais la réponse est complexe!

Le polymathe Paracelse (1493 - 1541), né près d'Einsiedeln dans le canton de Schwyz et exerçant la profession de médecin, a été le premier à reconnaître et à formuler un lien entre la quantité et l'effet des substances sur la base de ses observations:

«Tout est poison, et rien n'est sans poison. La dose seule fait qu'une chose n'est pas un poison.»^[4]

Avec cette déclaration révolutionnaire fondée sur l'observation, Paracelse a créé les bases du domaine interdisciplinaire actuel de la toxicologie moderne qui, grâce aux progrès de la médecine, de la pharmacie, de la pharmacologie, de la chimie et de la biochimie, mais aussi aux nombreuses expériences douloureuses d'empoisonnements dont les effets ne se manifestent que des mois ou des années après l'exposition, nous aident à évaluer la «toxicité» ou le risque d'atteinte à la santé en cas d'exposition, afin de pouvoir finalement prendre des mesures pour prévenir les empoisonnements.

Alors que Paracelse était encore confronté à des „poisons“ d'origine naturelle et que, jusqu'à la fin du XIXe siècle, seules quelques substances étaient produites synthétiquement en grandes quantités et n'entraient donc guère en contact avec de grands groupes de population, la situation a changé avec l'accroissement rapide des connaissances en chimie et les possibilités de produire à grande échelle des substances possédant les propriétés souhaitées et de les utiliser pour des produits fabriqués à partir de nouveaux matériaux (par exemple, des matières plastiques). Mais ce n'est pas seulement la production, l'élimination inappropriée peut aussi conduire à une exposition chronique des humains, des animaux et de l'environnement à des effets pathogènes (par exemple, les dioxines).



Le domaine de la toxicologie traite aujourd'hui des aspects très différents de la «toxicité»:

En fonction de la durée de l'intoxication

- Aiguë: Exposition unique. Effet jusqu'à 14 jours après l'exposition
- Subaigu / Subchronique: Une exposition répétée, pendant une période relativement courte par rapport à la durée normale de la vie
- Chronique: La durée d'exposition s'étend sur une plus grande partie de la vie spécifique (des mois à plusieurs années)

Selon la façon dont la substance est ingérée

- Oral: par ingestion, par exemple avec de la nourriture
- Par Inhalation
- Par voie parentérale: en contournant le tube digestif, par exemple par injection
- Transdermique: à travers la peau

Selon le type d'effet / de dommage

- Génotoxicité: Dommages au matériel génétique (ADN)
- Mutagénicité: Modification permanente du matériel génétique avec un effet potentiellement cancérigène ou également un dommage héréditaire
- Clastogénicité: Dommages aux chromosomes. Mutagène ou potentiellement cancérigène
- Cancérogénicité: Propriété d'une substance à provoquer le cancer
- Toxicité pour la reproduction: affecte la capacité de se reproduire
- Tératogénicité: cause des dommages à l'enfant à naître, entraîne des malformations

Selon le type de système fonctionnel

- Immunotoxicité: atteinte du système immunitaire
- Hématotoxicité: atteinte des cellules sanguines
- Myélotoxicité: atteinte de la moelle osseuse, lieu de formation des cellules sanguines

Selon le type d'organe

- Cytotoxicité : dommages spécifiques aux cellules ou aux organes
 - Néphrotoxicité: atteinte des reins
 - Hépatotoxicité: atteinte du foie
 - Neurotoxicité: atteinte du système nerveux, du cerveau



Nombre de composés chimiques auxquels l'homme et l'environnement sont confrontés:

Entre 1880 et 1937, le nombre de composés organiques décrits est passé de 15 000 à environ 450 000. En 2004, on connaissait environ 5 millions de composés chimiques, dont 100 000 étaient utilisés, et 500 à 1 000 nouveaux composés étaient mis en circulation chaque année. En 1930, on produisait environ 1 million de tonnes de produits chimiques ; en 2004, ce chiffre était de plus de 400 millions de tonnes. La quantité principale était représentée par environ 1000 composés. Dix mille autres composés ont été produits dans des quantités supérieures à 10 tonnes.^[5]

En 2021, la base de données du Chemical Abstracts Service (CAS) contient plus de 188 millions de composés organiques et inorganiques^[6]; les quantités actuellement produites dans le monde et les substances mises sur le marché ont probablement encore augmenté de façon exponentielle depuis 2004.

Bien que les exigences légales relatives à la mise sur le marché de nouvelles substances augmentent constamment en raison des connaissances antérieures et de l'expérience fatale pour les humains, les animaux et l'environnement, il existe peu ou pas de données expérimentales, c'est-à-dire de données obtenues au moyen d'expériences sur les animaux ou de cultures cellulaires, pour de nombreuses substances déjà en circulation. Pour ne rien arranger, les données déterminées pour une espèce ne peuvent pas nécessairement être transférées à une autre espèce, par exemple à l'homme (mot-clé: «affaire de la thalidomide»).

The screenshot shows the Toxtree software interface. At the top, the title bar reads "Toxtree (Estimation of Toxic Hazard - A Decision Tree Approach) v3.1.0-1851-1525442531402". The main window is titled "l'abréviation SMILES pour la structure moléculaire" and contains the SMILES string: [H][C@]1(C[C@@H]2CC[N@]1C[C@@H]2C=CC(=O)C1=CC=NC2=CC=C(C(=O)C=C)C=C12. The interface is divided into several panels:

- Available structure attributes:** Shows Cramer rules (High (Class III)), SMILES ([H][C@]1(C[C@@H]2CC[N@]1C[C@@H]2C=CC(=O)C1=CC=NC2=CC=C(C(=O)C=C)C=C12), and other identifiers.
- Structure diagram:** Displays a 3D ball-and-stick model of the quinine molecule.
- Toxic Hazard:** Shows the classification result: "Low (Class I)".
- Decision tree:** A detailed tree diagram showing the path of rules used for classification. Nodes are numbered (e.g., 0, 10, 11, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32). The tree starts with "Open chain" and "Heterocyclic" rules, leading to "Terpene" classification.
- Cramer rules:** A list of rules with checkboxes and explanations. The selected rule is "Q11: Has a heterocyclic ring with complex...".
- Decision node:** A dialog box asking "Is it a terpene?" with "Yes branch" selected.

Fig. 1: Capture d'écran Toxtree: exemple quinine; En arrière-plan: fenêtre principale; en premier plan: un arbre de décision



Les premières publications scientifiques, à partir de la fin des années 1970, ont abordé la question de savoir si les caractéristiques structurales des composés chimiques connus sont corrélées à leur type spécifique de toxicité et donc, à l'inverse, si les effets toxicologiques de composés non décrits peuvent être prédits sur la base de leurs caractéristiques structurales.^[7]

Les progrès de l'informatique et de la programmation permettent aujourd'hui de réaliser de telles enquêtes à l'aide d'algorithmes.

L'un des programmes les plus connus est Toxtree (Estimation of Toxic Hazard - A Decision Tree Approach).^[8]

Le programme Toxtree ne remplace pas les données expérimentales ou l'évaluation par un toxicologue expérimenté, mais il peut être utile pour une première estimation approximative si aucune information ne peut être trouvée dans les bases de données pertinentes.

Toxtree convient aux clarifications suivantes pour les substances qui doivent être trouvées et évaluées dans le cadre de la norme ISO 10993^[1], ICH M7^[2] ou USP <1031>:

- Toxicité systémique générale basée sur les règles de Cramer et leurs extensions
- Mutagénicité (prédiction du résultat du test d'Ames)
- Carcinogénicité (généotoxique et non généotoxique) et mutagénicité selon les règles de Benigni et Bossa
- Identification des alertes structurales pour le test du micronoyau in-vivo
- Identification des produits de dégradation critiques dans le métabolisme du cytochrome P450
- Avertissements structurels pour la liaison des molécules aux protéines et à l'ADN

Conclusion

La multitude d'aspects toxicologiques qui doivent être pris en compte lors de l'évaluation d'une substance et la complexité des interactions potentiellement nocives d'une substance avec un organisme ne peuvent être complètement simulées par aucun programme et, par conséquent, la „toxicité“ d'une substance ne peut être prédite avec une certitude absolue, même aujourd'hui. Néanmoins, les programmes assistés par ordinateur permettent aujourd'hui de donner des indications importantes sur le caractère potentiellement dangereux d'une structure.

Données clés

Interlabor propose à ses clients de réaliser ces évaluations initiales, au fur et à mesure qu'elles se présentent, soit dans le cadre d'analyses pour les dispositifs médicaux (ISO 10993^[1], USP <1031>^[3] ou ICH M7^[2]), soit pour des questions spécifiques, par exemple pour les sous-produits de synthèses ou pour les produits de dégradation dans le cadre d'études de stabilité, en utilisant le programme Toxtree et par le biais de recherches dans des bases de données.

Pour plus de clarifications, Interlabor peut également faire appel aux services de toxicologues qualifiés.

Si la structure chimique d'un composé n'est pas connue, Interlabor se fera un plaisir de vous aider à la clarifier. Diverses techniques sont disponibles, comme la chromatographie liquide préparative, la spectrométrie de masse à haute résolution ou la RMN. La structure ainsi déterminée peut ensuite être vérifiée à l'aide de Toxtree.

Contactez notre service clientèle et faites-nous part de votre demande!

Références

- [1] ISO 10993: Biologische Beurteilung von Medizinprodukten
- [2] ICH M7(R1): Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk
- [3] USP <1031>: The biocompatibility of materials used in drug containers, medical devices and implants
- [4] <https://de.wikipedia.org/wiki/Paracelsus>;
consulté le 08.09.2021
- [5] MAGAZIN DES UFZ-UMWELTFORSCHUNGSZENTRUMS LEIPZIG-HALLE IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT; Ausgabe 11, November 2004
https://www.ufz.de/export/data/2/84198_ufz_magazin_umweltchemie.pdf
- [6] <https://www.cas.org/about/cas-content>;
consulté le 29.09.2021
- [7] Cramer G. M., R. A. Ford, R. L. Hall, Estimation of Toxic Hazard - A Decision Tree Approach, J. Cosmet. Toxicol., Vol.16, pp. 255-276, Pergamon Press, 1978
- [8] Toxtree (Estimation of Toxic Hazard - A Decision Tree Approach)
<http://www.ideaconsult.net/>
<http://toxtree.sourceforge.net/>

Auteur



Peter Kleindienst
Chef de projet F&E

INTERLABOR BELP AG



Interlabor Belp AG

Aemmenmattstrasse 16
3123 Belp, Suisse
Tél. +41 (0)31 818 77 77
www.interlabor.ch
info@interlabor.ch

Heures d'ouverture

Du lundi au vendredi
07.30 – 12.00 heures
13.30 – 17.00 heures