

Adverse outcome pathways : concept et exemple

De nombreux contextes nécessitent une évaluation des propriétés de danger des substances chimiques. Ainsi, par exemple les règlements européens REACH, phytosanitaires, biocides ou CLP pour ce qui concerne les substances chimiques, ainsi que la directive cadre sur l'eau (DCE) pour ce qui concerne les milieux, imposent de déterminer les caractéristiques toxicologiques et écotoxicologiques des substances concernées. Ces propriétés sont aujourd'hui essentiellement déterminées par une série de tests de laboratoire réalisés sur un panel d'organismes et prenant en compte un ensemble de critères d'effet.

Devant la multiplicité des substances chimiques à évaluer, la nécessité de limiter le recours à l'expérimentation animale et les développements des méthodes d'évaluation (approches *in silico*, *in vitro*) le constat a été fait du besoin de faire évoluer les concepts.

Dans ce contexte, les réflexions menées dans le cadre conceptuel de la toxicologie/écotoxicologie prédictive pour le 21^{ème} siècle ont identifiées 2 challenges :

- Établir des relations de causalité crédibles,
- Développer des outils/modèles quantitatifs d'extrapolation.

La toxicologie s'oriente donc vers la caractérisation détaillée des voies de toxicité conduisant à des effets néfastes. Mieux connaître les mécanismes biologiques et leurs étapes successives vers la survenue d'une pathologie permettra d'anticiper les éventuelles perturbations liées à des expositions aux substances chimiques. La caractérisation du danger pourra alors se baser non plus sur l'identification d'un effet néfaste observé chez l'animal à des niveaux de dose élevés mais à partir de l'étude de ces voies biologiques sur des modèles expérimentaux *in silico* et *in vitro*.

C'est dans ce contexte qu'a été développé le concept d'AOP ou Adverse Outcome Pathways. Un AOP ou chemin de l'effet néfaste en français est une construction conceptuelle qui assemble les connaissances sur le lien entre un évènement moléculaire initiateur tel qu'une interaction entre une substance chimique et un récepteur moléculaire et un effet néfaste à un niveau pertinent pour l'évaluation des risques (Figure 1).

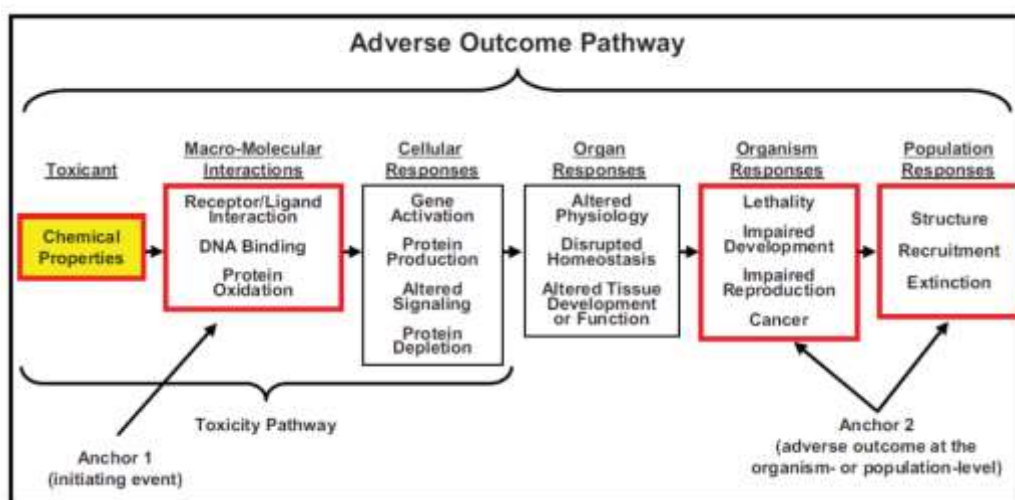


Figure 1 : Schéma conceptuel d'un AOP (D'après Ankley *et al.* 2010).

Un AOP correspondent donc à une série d'évènements concernant par définition différents niveaux d'organisation biologique, moléculaire, cellulaire, tissulaire, individuel ou populationnel.

L'événement moléculaire initiateur (MIE ou molecular initiating event) est le premier élément d'une série d'événements clés (KEs ou key events) reliés entre eux par des relations ou key event relationships (KERs).

L'effet néfaste est ensuite défini comme le résultat de l'événement moléculaire initiateur et des événements clés. Cet effet néfaste peut être décrit au niveau individuel ou au niveau populationnel. (Kleinstreuer *et al.*, 2016).

Les relations entre ces différents niveaux peuvent être établies à partir d'observations causales ou mécanistiques, par déduction ou basées sur des corrélations. Les informations sur lesquelles elles sont fondées peuvent provenir de données *in vitro*, *in vivo* ou *in silico*.

Exemple des agonistes des récepteurs aux œstrogènes

Pour les agonistes des récepteurs aux œstrogènes, l'événement initiateur au niveau moléculaire correspond à la liaison d'une substance chimique analogue aux œstrogènes avec les récepteurs ER. L'effet néfaste sur l'organisme est caractérisé par une altération de la reproduction avec des conséquences pour les populations (Figure 2) (OCDE, 2010). Plusieurs autres réponses biologiques, plus spécifiques, associées à l'activation des récepteurs ER, sont identifiées à des niveaux intermédiaires d'organisation biologique incluant des changements dans l'expression de gènes de réponses aux œstrogènes, des modifications des concentrations en hormones stéroïdes plasmatiques et en vitellogénine, des anomalies des gonades (comme l'intersexualité), des modifications des caractères sexuels secondaires et du comportement de reproduction (Ankley *et al.*, 2010)(Figure 3).

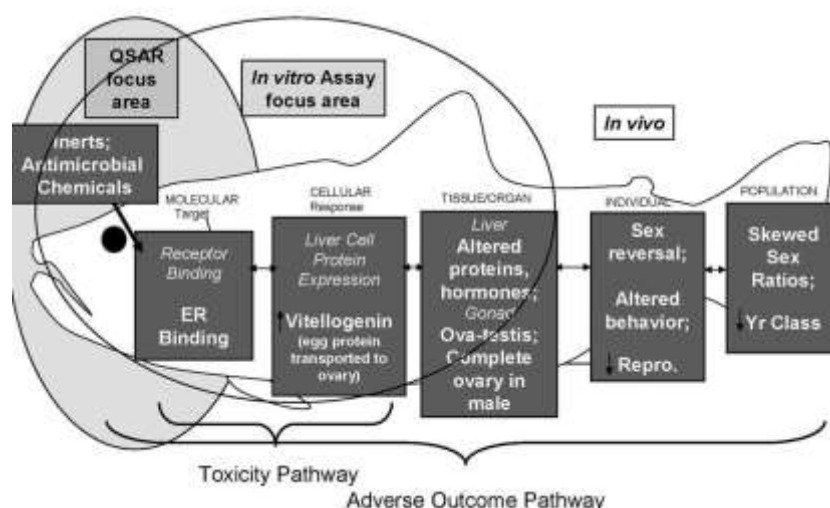


Figure 2 : Représentation d'un AOP pour les agonistes au récepteur aux œstrogènes (OCDE, 2010).

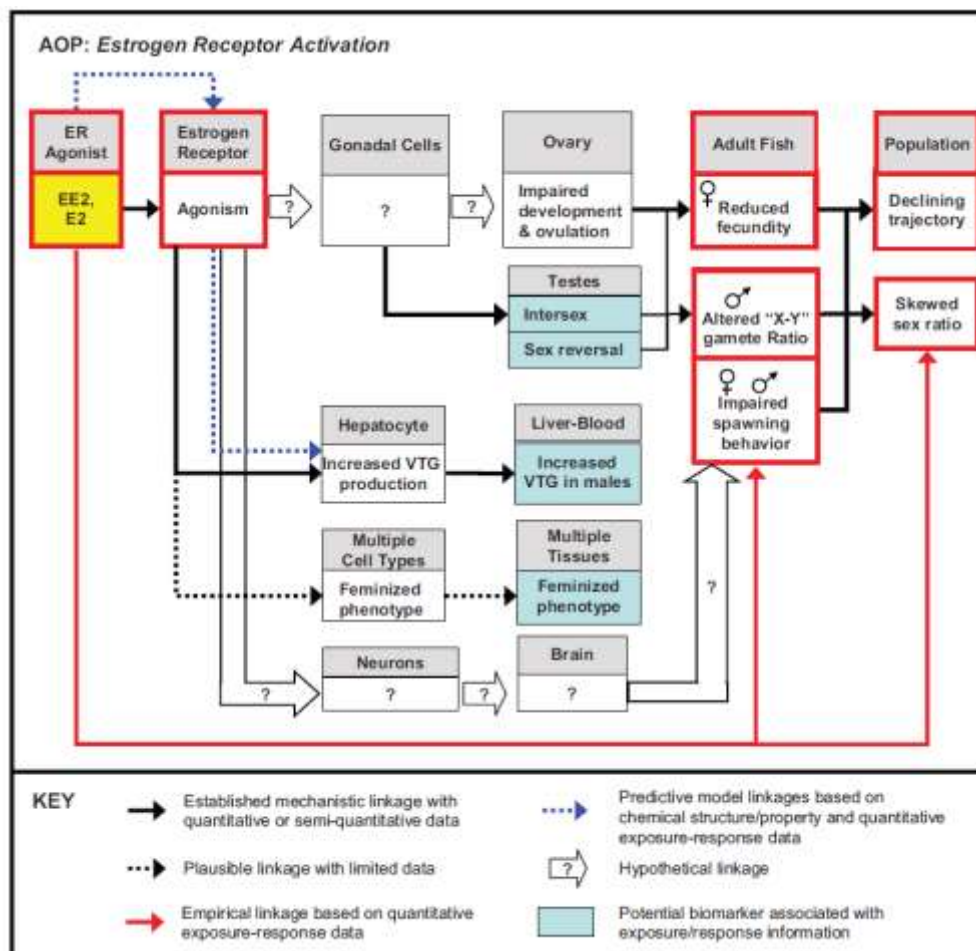


Figure 3 : Représentation d'un AOP pour les agonistes au récepteur aux œstrogènes (Ankley *et al.*, 2010).

Les substances chimiques qui se lient aux récepteurs des œstrogènes et les activent chez les vertèbres sont suspectées d'entraîner un large éventail d'effets sur le poisson (WHO, 2002). Les études *in vitro* et *in vivo* ont montré que plusieurs contaminants environnementaux pouvaient induire une activation des récepteurs des œstrogènes (Blair *et al.*, 2000 ; Shelby *et al.*, 1996). Un exemple caractéristique de perturbation endocrinienne due à l'environnement concerne la féminisation des poissons mâles (production de vitellogénine, apparition ovotestis voire inversion sexuelle) par les agonistes des récepteurs des œstrogènes présents dans les rejets des stations de traitements des eaux usées (WHO, 2002). Ces rejets comprennent des contaminants tels que de l'octylphénol, du nonylphénol et leurs éthoxylates et carboxylates, mais les plus préoccupants sont de puissants stéroïdes naturels et synthétiques tels que 17 β -estradiol (E2) et 17 α -éthynylestradiol (EE2) (WHO, 2002).



Conclusion

Si le concept d'AOP n'est pas révolutionnaire, il constitue un cadre cohérent pour organiser les connaissances toxicologiques ou écotoxicologiques disponibles à différents niveaux d'organisation, faciliter l'application et l'intégration des différentes informations et identifier les points d'incertitude et donc les besoins de recherche (Ankley *et al.*, 2010).

Contacts

Eric Thybaud et Adrien Troise

Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques,
Direction des Risques Chroniques,
Pôle Dangers et impact sur le vivant
Verneuil en Halatte



Pour en savoir plus

Page d'accueil de l'OCDE sur les AOP : <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/adverse-outcome-pathways-molecular-screening-and-toxicogenomics.htm>

- Espace collaboratif de partage de connaissances sur les AOP :

https://aopwiki.org/wiki/index.php/Main_Page

- Programme de travail de l'OCDE sur les AOP :

<http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/listsofprojectsontheaopdevelopmentprogrammeworkplan.htm>

Bibliographie citée

Ankley G.T., Bennett R.S., Erickson R.J., Hoff D.J., Hornung M.W., Johnson R.D., Mount D.R., Nichols J.W., Russom C.L., Schmieder P.K., Serrano J.A., Tietge J.E. and Villeneuve D.L. (2010) - Adverse outcome pathways: a conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment. *Environ Toxicol Chem*, 29, 3, 730-741.

Blair R.M., Fang H., Branham W.S., Hass B.S., Dial S.L., Moland C.L., Tong W., Shi L., Perkins R. and Sheehan D.M. (2000) - The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicol Sci*, 54, 1, 138-153.

Kleinstreuer N.C., Sullivan K., Allen D., Edwards S., Mendrick D.L., Embry M., Matheson J., Rowlands J.C., Munn S., Maull E. and Casey W. (2016) - Adverse outcome pathways : from research to regulation scientific workshop report. *Regul. Toxicol Pharmacol*, 76, 39-50

OCDE (2010) - Modernising Toxicology : Using Systems Biology Approaches and Nonanimal Methods. Organisation de coopération et de développement économiques.

Shelby M.D., Newbold R.R., Tully D.B., Chae K. and Davis V.L. (1996) - Assessing environmental chemicals for estrogenicity using a combination of in vitro and in vivo assays. *Environ Health Perspect*, 104, 12, 1296-1300.

US EPA (2008) - Aquatic life criteria for contaminants of emerging concern. Part 2: Illustration of recommendations using data for 17 α -ethinylestradiol (EE2). United States Environmental Protection Agency, Office of Water. Washington, DC.

WHO (2002) - Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. In Damstra T, Barlow S, Bergman A, Kavlock R, Van Der Kraak G, eds, International Programme on Chemical Safety. WHO/PCS/EDC/02.2. World Health Organization. Geneva, Switzerland.