

DANGERS DES SUBSTANCES

UN PREMIER MODÈLE QSPR DISPONIBLE POUR REACH

L'INERIS développe des modèles QSPR (Quantitative Structure-Property Relationships) pour l'évaluation des propriétés physico-chimiques dangereuses et pour différentes familles de composés chimiques. Ces modèles satisfont des principes de validation mis en place par l'OCDE permettant leur utilisation dans le cadre de REACH [1]. Ainsi, le premier modèle QSPR mis à disposition dans la Toolbox ECHA/OCDE pour une propriété physico-chimique dangereuse a été développé par l'INERIS.

Prédiction de la sensibilité à l'impact des nitroaliphatiques

Ce premier modèle concerne la sensibilité à l'impact (h50 %) de composés nitroaliphatiques et a été développé à partir d'une base de données de 50 composés. Cette propriété caractérise la tendance du matériau à engendrer une décomposition (potentiellement explosive) sous l'effet d'un impact, et est utilisée pour la classification des substances explosibles selon la réglementation internationale du Transport des Marchandises Dangereuses, le CLP et REACH.

Ce modèle QSPR simple [2] permet de prédire la valeur de la sensibilité à l'impact de nitroaliphatiques par la seule connaissance de 3 descripteurs constitutionnels, qui sont facilement calculés à partir de la structure 2D des molécules :

$$\log h_{50} \% = -2,53 \text{ nN/natom} + 0,07 \text{ nsingle} - 0,25 \text{ nNO}_2 + 1,94 \quad (1)$$

où nN/natom est le nombre relatif d'atomes d'azote, nsingle le nombre de liaisons simples, et nNO₂ le nombre de groupements NO₂.

EXPERTISE

QSPR : Relations quantitatives structures-propriétés

Les méthodes QSPR consistent à relier de manière quantitative une propriété expérimentale à la structure moléculaire d'une substance, comme illustré en Figure 3.

Il s'agit de mettre en place une équation mathématique (ou un algorithme) entre la propriété macroscopique à prédire et une série de descripteurs à l'échelle moléculaire de plusieurs types : constitutionnels, topologiques, géométriques ou quantiques.

Pour se faire, différents outils de traitement de données peuvent être employés : algorithmes génétiques, réseaux de neurones ou régressions multi-linéaires.

Il s'agit, à notre connaissance, du premier modèle répondant aux exigences d'une utilisation dans un cadre réglementaire (5 principes OCDE) pour prédire la sensibilité à l'impact de composés nitroaliphatiques avec un bon pouvoir prédictif dans son domaine d'applicabilité ($R^2=0,78$).

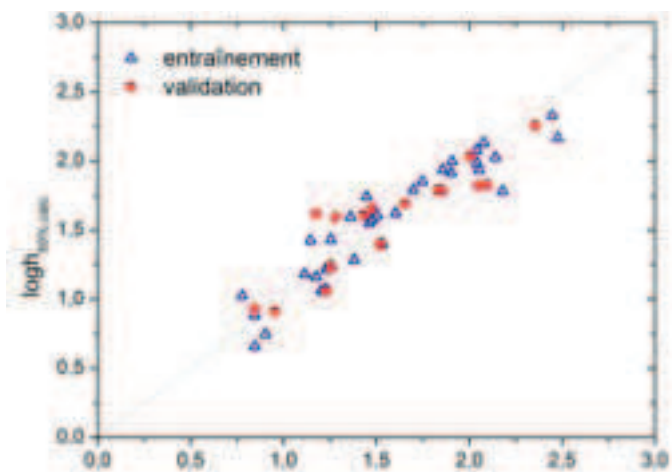


Figure 1 – Corrélation entre les valeurs de sensibilité à l'impact expérimentales et calculées par le modèle

Mise à disposition et acceptabilité réglementaire des modèles QSPR

L'utilisation des modèles QSPR pour prédire les propriétés des substances chimiques est recommandée dans le cadre de REACH [3] pour peu qu'ils répondent aux exigences des principes OCDE. Des modèles validés sont ainsi disponibles dans la (Q)SAR Toolbox [4] (de l'OCDE et de l'ECHA), une boîte-outil accessible gratuitement, connue et utilisée par les industriels et les instances réglementaires et regroupant différentes méthodes alternatives (read across et modèles QSAR/QSPR).

Initialement dédié à l'(éco)toxicité des substances, l'outil propose depuis la version 2.1 (2011) un module pour la prédiction des propriétés physico-chimiques (y compris celles d'explosibilité), même si aucun modèle lié aux dangers physico-chimiques n'y figurait jusqu'à présent.

Dans sa mission d'expertise et de diffusion des outils d'évaluation des dangers des substances, l'INERIS s'est engagé dans la mise à disposition de modèles QSPR pour ces propriétés au travers de cet outil. Ainsi, le modèle précédemment présenté a été implémenté dans la dernière version de la (Q)SAR Toolbox (version 3.3 de novembre 2014, cf. figure 2), après validation auprès d'un comité d'experts évaluant non seulement la qualité scientifique du modèle mais aussi la faisabilité de son implémentation dans l'outil. Cette mise à disposition des modèles de l'INERIS sera poursuivie pour d'autres propriétés physico-chimiques dangereuses et d'autres substances.

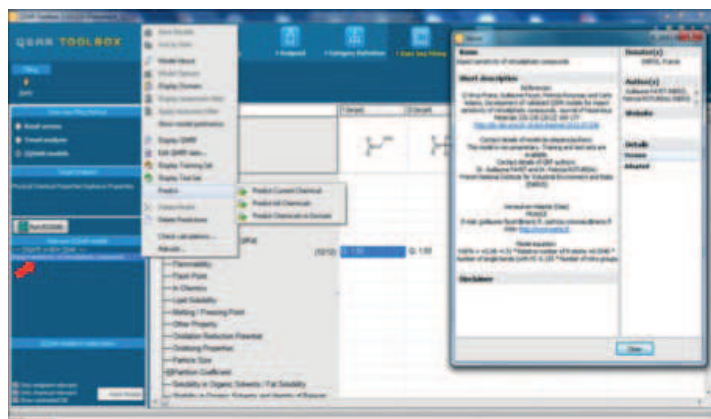


Figure 2 – Aperçu de la QSAR Toolbox de l'OCDE et de l'ECHA (version 3.3, 2014)

CONTRIBUTEURS



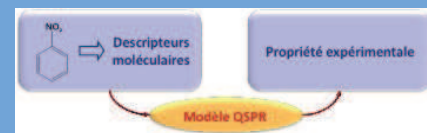
Guillaume Fayet

Ingénieur du pôle Substances et procédés à la direction des risques accidentels



Patricia Rotureau

Déléguée recherche à la direction des risques accidentels



Pour utiliser les données prédites par ces modèles QSPR à des fins réglementaires, l'OCDE a mis en place en 2004 une série de cinq principes de validation auxquels doivent répondre les modèles :

1. Une définition précise de la propriété prédite par le modèle, incluant le protocole et les conditions expérimentales,
2. Une équation mathématique (ou un algorithme) sans équivoque (reproductible), incluant la définition des différents paramètres employés ainsi que les méthodes de calcul éventuellement utilisées pour les obtenir,
3. Un domaine d'applicabilité défini, permettant de déterminer pour quelles molécules les prédictions sont fiables,
4. Des mesures appropriées des performances du modèle en termes de corrélation et de prédiction, incluant donc la mesure de son pouvoir prédictif pour un jeu de molécules de validation,
5. Si possible, une interprétation des mécanismes moléculaires mis en jeu au travers des descripteurs employés et de la structure du modèle.

EXPERTISE

QSPR : développement des modèles

Plus de 40 modèles QSPR ont été développés à la Direction des Risques Accidentels pour les propriétés physico-chimiques dangereuses (explosivité/inflammabilité) des amines, composés nitrés, liquides ioniques ou peroxydes organiques dans le cadre de différents projets de recherche tels que le projet ANR PREDIMOL, piloté par l'INERIS.

> Projet PREDIMOL

ineris.fr/predimol

[Dossier de presse PREDIMOL sur ineris.fr](#)

> Prédiction des propriétés physico-chimiques et de la réactivité des substances par modélisation moléculaire

[Les solutions de l'INERIS sur ineris.fr](#)

EN SAVOIR PLUS

Références

- [1] Guidance Document on the validation of (quantitative) structure-activity relationships [(Q)SAR] models, OECD, 2007.
- [2] Prana V., Fayet G., Rotureau P., Adamo C., Development of validated QSPR models for impact sensitivity of nitroaliphatic compounds, J. Hazard. Mater., 276 (2014) 216-224.
- [3] Dearden J.C., Rotureau P., Fayet G., QSPR prediction of physico-chemical properties for REACH, SAR QSAR Env. Res. 24 (2013) 279-318.
- [4] QSAR Toolbox.