

ToxTwin V2.3 — Guide utilisateur

Twingital Institute · Avril 2026 · Version 2.3

Avertissement réglementaire. ToxTwin est un outil d'aide à la décision computationnelle. Ses prédictions ne remplacent pas les tests in vitro et in vivo obligatoires au titre des guidelines ICH S2(R1), S7A et S7B. Elles ne constituent pas un avis réglementaire.

Sommaire

1. [Qu'est-ce que ToxTwin ?](#)
 2. [Comment soumettre une molécule](#)
 3. [Les 14 endpoints — ce qu'ils signifient](#)
 4. [Lire et interpréter les résultats](#)
 5. [Le domaine applicatif — quand faire confiance au modèle](#)
 6. [L'interprétation Phi-4 — ce qu'elle est et ce qu'elle n'est pas](#)
 7. [Limitations et cas d'usage appropriés](#)
 8. [Foire aux questions](#)
-

1. Qu'est-ce que ToxTwin ?

ToxTwin est un modèle de prédiction toxicologique qui analyse la structure chimique d'une molécule pour estimer sa probabilité d'activité sur 14 endpoints biologiques réglementaires. Il utilise un réseau de neurones sur graphes (GNN) entraîné sur des données de screening à haut débit issues des bases ChEMBL et Tox21.

Ce que ToxTwin fait : - Estimer le risque toxicologique préliminaire d'une molécule à partir de sa structure seule - Couvrir 12 endpoints Tox21 (récepteurs nucléaires et réponse au stress cellulaire) ainsi que l'inhibition du canal hERG et la mutagénicité Ames - Signaler si la molécule est dans le domaine de validité du modèle - Générer une interprétation pharmacologique synthétique

Ce que ToxTwin ne fait pas : - Remplacer les tests biologiques réglementaires (ICH S2, S7B) - Prédire la toxicité in vivo, la pharmacocinétique ou les interactions médicamenteuses - Fournir une décision réglementaire opposable - Garantir l'exhaustivité du profil toxicologique d'un candidat

Performances V2.3 (5-fold scaffold CV strict) :

Groupe d'endpoints	AUC moyenne	Protocole
Tox21 (12 endpoints)	0,867 ± 0,043	5-fold scaffold CV
Ames mutagénicité	0,843 ± 0,029	5-fold scaffold CV
hERG inhibition	0,785 ± 0,053	5-fold scaffold CV

2. Comment soumettre une molécule

2.1 Préparer la notation SMILES

ToxTwin accepte les molécules sous forme de **notation SMILES** (Simplified Molecular Input Line Entry System) — la représentation textuelle standard de la structure chimique.

Qu'est-ce qu'un SMILES ?

Un SMILES est une chaîne de caractères qui décrit la connectivité d'une molécule.
Exemples :

Molécule	SMILES
Aspirine	<chem>CC(=O)Oc1ccccc1C(=O)O</chem>
Ibuprofène	<chem>CC(C)Cc1ccc(cc1)C(C)C(=O)O</chem>
Caféine	<chem>Cn1cnc2c1c(=O)n(c(=O)n2C)C</chem>
Paracétamol	<chem>CC(=O)Nc1ccc(O)cc1</chem>

Comment obtenir le SMILES d'une molécule :

- **PubChem** (gratuit) : rechercher la molécule sur pubchem.ncbi.nlm.nih.gov, le SMILES canonique est affiché dans la fiche
- **ChEMBL** (gratuit) : [ebi.ac.uk/chembl](https://ebl.ac.uk/chembl)
- **ChemDraw / MarvinSketch** : dessiner la structure → Copier → SMILES
- **RDKit** (Python) : `Chem.MolToSmiles(mol)`

Conseil. Toujours utiliser le SMILES canonique plutôt que le SMILES isomérique ou arbitraire. ToxTwin applique une canonicalisation RDKit en amont, mais partir d'un SMILES canonique réduit les risques d'artefacts de représentation.

2.2 Interface de démonstration

1. Ouvrir twingital-ventures.com/fr/realisations/toxtwin-demo/
2. Coller le SMILES dans le champ prévu ou cliquer sur un exemple rapide (Aspirine, Ibuprofène, Caféine, Pyrène)
3. Renseigner le nom de la molécule (optionnel — pour la lisibilité du rapport)
4. Cliquer **Analyser la molécule** ou presser `Ctrl+Entrée`
5. Attendre le résultat (10-20 secondes selon la charge serveur)

Quota freemium : 3 analyses gratuites par visiteur. Inscription gratuite pour 5 analyses supplémentaires. Accès API professionnel sur demande.

2.3 SMILES valides et invalides

Situation	Comportement
SMILES valide, molécule connue	Prédiction complète
SMILES valide, molécule hors domaine	Prédiction avec avertissement domaine applicatif
SMILES invalide (erreur de syntaxe)	Message d'erreur — vérifier avec RDKit ou PubChem
Molécule trop grande (> 500 atomes lourds)	Non recommandé — hors domaine probable
Mélange ou sel (. dans le SMILES)	Traitement du plus grand fragment uniquement

3. Les 14 endpoints — ce qu'ils signifient

3.1 Récepteurs Nucléaires (7 endpoints)

Ces endpoints évaluent la capacité d'une molécule à activer ou inhiber des récepteurs nucléaires — protéines régulatrices de l'expression génique impliquées dans les perturbations endocriniennes.

Endpoint	Récepteur	Implication toxicologique
NR-AR	Récepteur androgène (plein)	Perturbation endocrinienne androgénique · risque développemental
NR-AR-LBD	Récepteur androgène (domaine LBD)	Spécificité structurale du site de liaison
NR-AhR	Récepteur aryl-hydrocarbène	Induction CYP1A1/1A2 · génotoxicité indirecte

Endpoint	Récepteur	Implication toxicologique
NR-Aromatase	Aromatase (CYP19A1)	Inhibition de la synthèse d'estrogènes · perturbation endocrinienne
NR-ER	Récepteur estrogène α (plein)	Activité estrogénique · risque hormonal
NR-ER-LBD	Récepteur estrogène α (domaine LBD)	Spécificité structurale du site de liaison
NR-PPAR-γ	PPAR-gamma	Métabolisme lipidique · différenciation adipocytaire

3.2 Réponse au Stress Cellulaire (5 endpoints)

Ces endpoints évaluent la capacité d'une molécule à déclencher des voies de stress cellulaire — indicateurs de toxicité génomique, mitochondriale ou protéique.

Endpoint	Voie	Implication toxicologique
SR-ARE	Nrf2-ARE (stress oxydant)	Electrophilie · stress oxydatif · induction défenses antioxydantes
SR-ATAD5	Réplication ADN (ATAD5)	Instabilité génomique · perturbation de la réplication
SR-HSE	Choc thermique (HSP70)	Stress protéique · dénaturation · mauvais repliement
SR-MMP	Potentiel membranaire mitochondrial	Dysfonction mitochondriale · cytotoxicité
SR-p53	Voie p53 (gardien du génome)	Dommmages ADN · signal génotoxique prioritaire

3.3 Pharmacotoxicologie (2 endpoints)

Endpoint	Cible	Référence réglementaire
hERG	Canal potassique KCNH2 (hERG)	ICH S7B · responsable de > 30 % des retraits post-approbation
Ames	Mutagénicité Salmonella	ICH S2(R1) · premier test génotoxicité obligatoire

Note sur hERG et Ames. Ces deux endpoints ont des performances mesurées en dessous de la cible réglementaire en V2.3 (AUC 0,785 et 0,843 respectivement). Leurs prédictions sont indicatives et doivent obligatoirement

être confirmées par les tests réglementaires correspondants avant toute décision de développement.

4. Lire et interpréter les résultats

4.1 Les scores de probabilité

Chaque endpoint retourne un score entre 0 et 1 représentant la **probabilité calibrée** que la molécule soit active sur cet endpoint.

Score	Niveau de risque	Interprétation
< 0,25	Faible	Signal non significatif dans le contexte du modèle
0,25 - 0,50	Modéré	Signal à surveiller — investigation complémentaire recommandée
0,50 - 0,75	Élevé	Signal préoccupant — investigation expérimentale prioritaire
> 0,75	Critique	Signal fort — investigation expérimentale obligatoire

Important : ces seuils sont indicatifs et doivent être contextualisés par rapport au profil structural de la molécule, à sa classe thérapeutique, et à l'ensemble du profil toxicologique.

4.2 Lire un profil complet

Un profil toxicologique complet se lit à trois niveaux :

1. Les signaux dominants — endpoints avec score > 0,25. Ce sont les points d'attention prioritaires. Un signal SR-p53 élevé combiné à un signal SR-ARE modéré suggère une activité génotoxique potentielle cohérente (réactivité électrophile, dommages ADN, stress oxydatif).

2. La cohérence structurale — les signaux doivent être cohérents avec les groupements fonctionnels de la molécule. Un signal hERG élevé est attendu pour des molécules lipophiles avec un azote basique. Un signal NR-AhR est attendu pour des composés aromatiques plans.

3. Le contexte du domaine applicatif — un score élevé sur une molécule hors domaine doit être interprété avec une prudence accrue (voir section 5).

4.3 Exemple d'interprétation — Aspirine

SMILES : CC(=O)Oc1ccccc1C(=O)O

Endpoint	Score V2.3	Niveau
NR-ER	0,031	Faible
SR-ARE	0,008	Faible
hERG	0,093	Faible
Ames	0,029	Faible
Tous autres	< 0,015	Faible

Domaine applicatif : IN (Tanimoto 0,857 — molécule bien représentée dans le corpus)

Lecture : Profil de risque faible sur l'ensemble des 14 endpoints, cohérent avec le profil pharmacologique bien documenté de l'aspirine. Le signal hERG (0,093) reste en dessous du seuil de préoccupation modéré. La prédiction est fiable (molécule dans le domaine applicatif).

5. Le domaine applicatif — quand faire confiance au modèle

5.1 Définition

Le **domaine applicatif** (AD) indique si la molécule soumise est structuralement similaire aux molécules sur lesquelles le modèle a été entraîné. En dehors de ce domaine, les prédictions sont des **extrapolations** — potentiellement moins fiables.

ToxTwin utilise un score AD composite basé sur trois signaux :

Signal	Poids	Ce qu'il mesure
Similarité Tanimoto	30 %	Proximité structurale au plus proche voisin du corpus
Distance k-NN (espace latent)	40 %	Distance dans l'espace de représentation appris
Densité KDE	30 %	Densité locale du corpus autour de la molécule

5.2 Interprétation du badge domaine applicatif

Badge	Signification	Recommandation
✓ Dans le domaine applicatif	Score composite > 0,40	Prédiction fiable dans les limites du modèle
⚠ Hors domaine applicatif	Score composite ≤ 0,40	Prédiction indicative uniquement — validation expérimentale prioritaire

5.3 Causes fréquentes de sortie de domaine

- **Nouveaux scaffolds** sans précédent structurel dans ChEMBL ou Tox21
- **Groupements fonctionnels inhabituels** : métaux de transition, halogènes chargés, cycles très tendus
- **Peptides et oligonucléotides** : hors périmètre du modèle (entraîné sur petites molécules drug-like)
- **Polymères et macromolécules**
- **Composés organométalliques**

Un score hors domaine ne signifie pas que la molécule est toxique — il signifie que le modèle n'a pas suffisamment de données pour produire une prédiction fiable.

6. L'interprétation Phi-4 — ce qu'elle est et ce qu'elle n'est pas

Chaque analyse est accompagnée d'une **interprétation textuelle** générée par Phi-4 14B, un modèle de langage scientifique fonctionnant localement sur l'infrastructure Twingital Institute.

Ce que l'interprétation fournit

- Synthèse narrative des signaux les plus significatifs
- Mise en relation avec les groupements fonctionnels de la molécule
- Évaluation globale du niveau de risque (Faible / Modéré / Élevé / Critique)
- Contexte réglementaire des endpoints concernés

Ce que l'interprétation ne fournit pas

- Un avis réglementaire
- Une prédiction in vivo
- Une garantie d'exhaustivité toxicologique

- Un remplacement du jugement d'un toxicologue qualifié

L'interprétation est un point de départ pour la réflexion, pas une conclusion. Elle doit être relue et validée par un expert en toxicologie avant toute décision de développement.

7. Limitations et cas d'usage appropriés

7.1 Cas d'usage appropriés ✓

- **Triage précoce** d'une bibliothèque de candidats (screening computationnel avant tests biologiques)
- **Hypothèses mécanistiques** sur le profil de toxicité potentiel d'une structure
- **Priorisation** des endpoints à tester en premier lors du design expérimental
- **Formation et pédagogie** sur les relations structure-activité en toxicologie
- **Veille comparative** entre analogues structurels

7.2 Cas d'usage inappropriés ✗

- **Décision réglementaire** sans confirmation expérimentale (ICH S2, S7B)
- **Substitut au dossier préclinique** dans un dossier de demande d'AMM
- **Prédiction pour des classes hors domaine** : biologiques, oligonucléotides, peptides > 50 acides aminés
- **Évaluation de mélanges ou de produits de dégradation** sans SMILES individuel valide

7.3 Endpoints non couverts

ToxTwin V2.3 ne couvre pas (prévu en V3.0 et au-delà) :

- DILI (Drug-Induced Liver Injury)
 - ClinTox (toxicité clinique générale)
 - Cardiotoxicité structurale étendue (hERG seul actuellement)
 - Phototoxicité
 - Toxicité de reproduction (DART)
 - Complexes métalliques et organométalliques
-

8. Foire aux questions

Q : Mon SMILES génère une erreur "invalid". Que faire ?

Vérifier le SMILES sur PubChem ou avec l'outil en ligne cheminfo.org. Les erreurs les plus fréquentes : parenthèses non fermées, charges incorrectes, atomes non supportés.

Q : Le score hERG est élevé pour ma molécule. Faut-il l'abandonner ?

Non. Un score élevé est un signal d'alerte qui justifie un test de patch-clamp (ICH S7B), pas une décision d'arrêt. De nombreux médicaments approuvés présentent des scores hERG modérés sans prolongation clinique de l'intervalle QT.

Q : Ma molécule est hors domaine applicatif. Les scores sont-ils inutilisables ?

Non — ils restent indicatifs. Un signal fort (> 0,5) sur un endpoint majeur mérite investigation même hors domaine. En revanche, un signal faible hors domaine ne peut pas être interprété comme absence de toxicité.

Q : Les scores changent-ils entre deux soumissions identiques ?

Non. L'inférence est déterministe (dropout désactivé en mode évaluation). Des SMILES identiques produisent toujours les mêmes scores.

Q : Puis-je soumettre un SMILES avec des stéréochimies définies ?

Oui. ToxTwin prend en compte la stéréochimie dans la featurisation moléculaire. Les énantiomères peuvent produire des scores différents si leurs profils biologiques diffèrent.

Q : Comment accéder à l'API pour intégrer ToxTwin dans mon pipeline ?

Via le [formulaire de contact](#). L'API REST expose les endpoints `/v1/score-toxicity` et `/v1/interpret`. La documentation technique complète est disponible sur demande.

Q : Les SMILES soumis sont-ils conservés ?

Non. Les SMILES sont utilisés uniquement pour l'inférence en temps réel et ne sont pas enregistrés dans nos bases de données.

ToxTwin V2.3 · Twingital Institute / Qualees · Avril 2026

Ce document ne constitue pas un avis réglementaire. ToxTwin est un outil d'aide à la décision computationnelle destiné à des professionnels de la recherche pharmaceutique et toxicologique.