

# Récentes évolutions méthodologiques de la Benchmark Dose

Période : janvier 2012 à mars 2012

**Alain-Claude ROUDOT**

Université de Bretagne Occidentale – Laboratoire d'Évaluation du Risque Chimique pour le Consommateur – Brest

**Mots clés : Bayes, Benchmark dose, Courbe effet-dose, Modélisation, Valeur toxicologique de référence**

Proposée pour la première fois en 1984 pour remplacer la NOAEL<sup>(1)</sup> sur des données quantales<sup>(2)</sup>, la benchmark dose (BMD) définie comme la dose provoquant un effet donné, obtenue à partir de la courbe effet-dose, a depuis lors été adoptée par de nombreuses agences sanitaires. Parallèlement, ses domaines d'application se sont étendus vers les données continues<sup>(3)</sup> et plus récemment l'épidémiologie. Ceci a pu se faire grâce à des évolutions méthodologiques notamment au niveau du calcul de l'effet du niveau de réponse retenue (BMR<sup>(4)</sup>) (4). Cependant, si la pression pour le remplacement de la NOAEL/LOAEL ou de la NOEL<sup>(5)</sup>/LOEL<sup>(6)</sup> se poursuit (5), quelques verrous subsistent pour en faire une méthode de référence générale. Parmi ceux-ci, le choix de la BMR pour des données continues ou la résolution d'incohérence d'ajustement de courbes aux données expérimentales pour des évolutions non strictement monotones. On peut également noter, au niveau de la communication du risque que la difficulté d'explication des différences entre NOAEL et BMD<sup>(7)</sup> est un obstacle au développement de cette nouvelle notion. La recherche méthodologique se poursuit donc, largement dans les agences sanitaires, selon les deux axes applicatif et théorique. Les publications proposées sont représentatives de ces deux axes et mettent en exergue la BMR et la proposition de remplacement systématique de la LOAEL<sup>(8)</sup> par la BMD, ainsi que l'utilisation de nouvelles méthodes non paramétriques d'ajustement de courbes permettant de ne pas devoir imposer une idée préconçue de la forme finale de la courbe effet-dose-réponse.

## Analyse de la Benchmark Dose pour la détermination du Point de départ (POD) pour diverses classes de produits chimiques en évaluation réglementaire

Izadi H, Grundy JE, Bose R. Évaluation of the Benchmark Dose for Point of Departure determination for a variety of chemical classes in applied regulatory settings. *Risk Anal* 2012; 32(5):830-5 DOI: 10.1111/j.1539-6924.2011.01732.x

### Résumé

Les études reçues par le bureau NSACB<sup>(9)</sup> de Santé Canada, utilisent en général les NOAEL ou LOAEL comme point de départ permettant le calcul d'une Valeur Toxicologique de Référence (VTR<sup>(10)</sup>). Le travail exposé relate les tentatives d'utilisation de la méthode de la benchmark dose (BMD) permettant le calcul d'une BMD/BMDL<sup>(11)</sup> en lieu et place d'une NOAEL ou LOAEL. Ce travail a été effectué sur des études toxicologiques, à partir de données continues pour des expositions par voie orale. Le logiciel utilisé est celui de l'USEPA<sup>(12)</sup>. Les niveaux de réponse choisis (BMR) ont été définis par un panel d'experts et pour chaque substance en prenant en compte leur pertinence biologique et le maximum de variation de l'effet, supposé normal. Ceci conduit à des BMR comprises entre 1 et 20 %. Cette analyse a été effectuée sur un échantillon de 50 substances chimiques, 41 présentaient une NOAEL, 10 une LOAEL et 6 une NOEL. Les substances choisies représentaient un large éventail en termes de caractéristiques chimiques, poids moléculaire et utilisation. Pour chaque substance, plusieurs benchmark doses ont été calculées à partir de divers effets retenus comme caractéristiques. Afin

de comparer une BMD (BMDL) globale de la substance avec les NOAEL ou LOAEL, une moyenne géométrique des différentes benchmark dose calculées pour celle-ci a été effectuée.

Les résultats montrent que dans 82 % des cas, la BMD est comprise entre la NOAEL et la LOAEL et dans 100 % des cas la BMDL est inférieure à la LOAEL. En l'absence de NOAEL, la BMD est inférieure à la LOAEL dans 8 cas sur 10. Lorsqu'une NOAEL existe, la BMDL est en moyenne légèrement supérieure à cette valeur. La BMDL est de l'ordre de 57 % de la BMD. Enfin pour les 10 études présentant une LOAEL le rapport LOAEL/BMD est en moyenne de 2,74.

En conclusion la BMD montre tout son intérêt dans les études ne présentant pas de NOAEL, car la modélisation de la courbe effet-dose-réponse a toujours permis d'en obtenir une, alors que le choix d'une LOAEL n'est qu'un choix par défaut. En outre, l'utilisation d'un seuil défini comme une limite de nocivité au lieu des valeurs classiques généralement préconisées (5 % ou 10 %) permet de déterminer une valeur de référence directement utilisable en limitant l'emploi de facteur d'incertitude (notamment UFI<sup>(13)</sup>) : utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL. Cette étude confirme donc que la BMD peut être utilisée dans des études avec peu de doses testées (3 doses non nulles testées)

### Commentaire

Cette étude apporte de nouveaux éléments dans la comparaison des NOAEL et des BMD. En effet, diverses études ont tenté d'évaluer les différences ou les rapprochements entre ces valeurs de référence, mais toujours à partir des valeurs classiques de

BMR (10 % ou 5 %). Or on sait bien que dans le cas de données continues, il est très difficile de choisir une BMR par un pourcentage de variation d'effet, et que l'on préfère souvent l'évaluer à partir de l'écart-type de l'effet à la réponse observée dans le groupe témoin. Ceci revient, en fait, à considérer qu'une valeur au-delà (ou en deçà) de la valeur de l'effet à dose nulle plus (ou moins) un ou deux écart-types, se situe dans une zone d'anormalité. C'est ce que propose ce travail avec des BMR variant de 1 % à 20 % selon la substance. Un second point qui est parfois soulevé et rarement traité, est le choix de l'effet retenu comme critère d'évaluation (endpoint). Ici, la benchmark dose retenue est une moyenne géométrique de benchmark doses calculées sur des effets spécifiques, ce qui peut être une manière élégante de globaliser cette valeur de référence, du moins lorsque les valeurs individuelles ne sont pas trop éloignées les unes des autres, ce qui, dans le cas contraire, pourrait entraîner des surestimations de VTR.

Par contre, on peut être beaucoup plus dubitatif sur les conclusions tirées des valeurs numériques obtenues. Dire que le rapport LOAEL/BMD de 2,74 justifierait la diminution du facteur d'incertitude lorsque l'on utilise une LOAEL pour obtenir une dose sans effet néfaste, oublie largement qu'il s'agit d'une moyenne de 10 valeurs s'échelonnant entre 0,64 et 6,35. La robustesse du résultat est particulièrement faible. De même lorsque seuls sont rapportés les résultats moyens de comparaison NOAEL, BMD et BMDL. Il aurait été intéressant d'avoir une idée de la variabilité, et de se rappeler que la NOAEL est très liée au protocole expérimental.

### Modélisation d'une Benchmark Dose par une méthode semi-paramétrique bayésienne

Wheeler M, Bailer AJ. Monotonic bayesian semiparametric Benchmark Dose analysis. Risk Anal 2012;(in press) DOI: 10.1111/j.1539-6924.2011.01786.x

#### Résumé

Lorsque l'on cherche à calculer une BMD, la première chose à faire consiste à ajuster les points expérimentaux avec une courbe susceptible de représenter au mieux la courbe dose-réponse sous-jacente à l'expérimentation. Cette procédure repose aujourd'hui essentiellement sur des courbes paramétriques<sup>(14)</sup> qui ont l'inconvénient d'avoir une forme prédéterminée (exponentielle ou sigmoïde généralement). Ceci entraîne des biais d'ajustement, car les points expérimentaux ne correspondent que rarement à une forme de courbe paramétrique pure. La solution consistant à moyenniser plusieurs courbes apporte une solution insuffisante car suppose que la courbe dose-réponse réelle est décomposable en une somme de courbes paramétriques pures, ce qui n'est pas toujours le cas. La modélisation non paramétrique<sup>(15)</sup> consiste à utiliser des courbes sans contraintes appliquées comme notamment les splines<sup>(16)</sup>. Ceci permet donc une totale liberté d'ajustement. Dans ce cas, il est cependant nécessaire de définir un certain nombre de points particuliers appelés nœuds, qui permettent de localiser les splines. Le choix de ces points est crucial quant à la forme finale de la courbe.

Cependant l'augmentation de leur nombre limite la flexibilité d'ajustement en bloquant les possibilités de variations spatiales. Les tests ont ici été effectués avec 3 et 4 nœuds. Dans le cas d'une modélisation BMD, le modèle est semi-paramétrique car une contrainte de monotonie de la courbe est imposée. L'application de cette méthode a été réalisée sur une étude de cancérologie du 1-bromopropane. Ici, les données ont également été traitées par une méthode plus classique, en moyennant diverses courbes paramétriques, avant d'en déduire la benchmark dose. Cette étude suggère une amélioration de la précision de détermination de la benchmark dose par l'utilisation de la méthode non paramétrique. Cependant la complexité d'utilisation actuelle ne permet pas aujourd'hui son utilisation en routine.

#### Commentaire

Les études bayésiennes<sup>(17)</sup> sont aujourd'hui en plein développement et cette publication en est un nouvel exemple. Cependant, son intérêt principal provient de l'utilisation de courbes non paramétriques pour modéliser la relation dose-réponse. L'avantage de cette méthode est de ne pas orienter *a priori* la forme de la courbe résultante mais de laisser toute latitude au calcul d'ajustement. Cependant, pour intéressante que soit la méthode, elle nécessite de choisir des nœuds (dans notre cas : des doses) qui serviront à orienter la forme attendue. Or le choix du nombre et de la position de ces nœuds n'est pas trivial. C'est essentiellement sur ce point que la méthode pose problème au niveau de son application routinière. Hormis cet élément, la démonstration est tout à fait convaincante et l'on peut probablement s'attendre à voir, dans un avenir assez proche, ces nouvelles méthodes s'intégrer aux logiciels de calcul de BMD. Il semble logique d'imaginer que l'expérience aidant, ce problème de nœud finira rapidement par être levé. Toutefois, la méthode n'ayant été appliquée que sur une étude disposant de données quantales avec notamment des doses réparties d'une manière quasi homogène, il conviendrait de la tester dans des situations plus extrêmes, par exemple avec des doses réparties d'une manière plus hétérogène et des variations du niveau de réponse plus marquées.

#### CONCLUSION GÉNÉRALE

Ces deux publications sont représentatives des deux aspects de développement actuel de la méthodologie Benchmark Dose : comment l'appliquer dans la pratique à des conditions diverses et pour des objectifs variés, et quels approfondissements effectuer pour améliorer ses possibilités ? Ces deux aspects nécessitent la collaboration de mathématiciens appliqués et de toxicologues afin de lever certaines ambiguïtés (choix de la BMR par exemple) peu parlantes aux théoriciens, ou améliorer les méthodes d'ajustement peu claires pour le praticien. Bien qu'elle ait acquis une certaine notoriété et qu'elle soit de plus en plus pratiquée, tout utilisateur

averti se rend bien compte que cette méthodologie n'atteindra sa pleine dimension que lorsque des problèmes tels que le choix de la BMR pour des données continues, le choix de la courbe d'ajustement, la procédure à utiliser lorsqu'il est impossible de calculer une BMDL ou lorsque les points expérimentaux ne sont pas répartis de façon monotone, etc. seront clairement explicités et résolus. Ces publications correspondent à deux approches complémentaires dans cette voie.

## Lexique

- (1) NOAEL: No Observed Adverse Effect Level: première dose testée immédiatement inférieure à la LOAEL.
- (2) Donnée quantale: donnée exprimée sous forme entière: par exemple un nombre de tumeurs.
- (3) Donnée continue: donnée exprimée sous la forme d'un nombre réel: par exemple un poids.
- (4) BMR: Benchmark Response, niveau d'effet retenu pour le calcul de la BMD: par exemple BMR 10 % signifie une variation de l'effet d'une valeur de 10 % par rapport au groupe témoin.
- (5) NOEL: No Observed Effect Level, dose considérée comme sans effet, néfaste ou non.
- (6) LOEL: Lowest Observed Effect Level, plus faible dose observée entraînant un effet, néfaste ou non.
- (7) BMD: Benchmark Dose: dose correspondant à la BMR suivant la courbe effet-dose.
- (8) LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level: plus petite dose testée ayant un effet significativement différent de l'effet à dose nulle.
- (9) NSACB: New Substances Assessment and Control Bureau.
- (10) VTR: valeur toxicologique de référence.
- (11) BMDL: Benchmark Dose Lowest Level of Confidence Interval, limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la benchmark dose.
- (12) USEPA: United States Environmental Protection Agency.
- (13) UFI: facteur d'incertitude utilisée quand le calcul de la VTR est déduit d'une LOAEL.
- (14) Courbe paramétrique: courbe représentative d'une équation de la forme  $f(x,y)=0$ .
- (15) Courbe non paramétrique: courbe dont le nombre de paramètres explicatifs est lié au nombre d'observations. Elle ne peut donc se mettre sous une forme simple. Elle peut être définie comme combinaison de courbes paramétriques avec des critères de rattachement, ou sous forme probabiliste.
- (16) Spline: courbe non paramétrique, définie par intervalles par des polynômes. Les bornes des intervalles sont appelées nœuds.
- (17) Méthode bayésienne: méthode statistique qui permet de prendre en compte des connaissances dites *a priori*: jugement d'expert, résultats expérimentaux antérieurs, données de la littérature, etc.

## Publications de référence

- (1) Crump K. A new method for determining allowable daily intakes. *Fund Appl Toxicol* 1984;4 (5):854-71.
- (2) Crump K. Calculation of benchmark doses for continuous data. *Risk Anal* 1995;15 (1):79-89.
- (3) Budtz-Jorgensen E, Keiding N, Grandjean P. Benchmark dose calculation from epidemiological data. *Biometrics* 2001;57 (3):698-706.
- (4) Sand S, Victorin K, Filipsson AF. The current state of knowledge on the use of the benchmark dose concept in risk assessment. *J App Tox* 2008;28 (4):405-21.
- (5) Landis WG, Chapman PM. Well past time to stop using NOELs and LOELs. *Int Environ Assess Manag* 2011;7 (4):vi-viii.

## Autres publications identifiées

Lachenmeier DW, Kanteres F, Rehm J. Epidemiology-based risk assessment using the benchmark dose/margin of exposure approach: the example of ethanol and liver cirrhosis. *Int J Epidemiol* 2011;40 (1):210-18.

*Il s'agit d'une des rares publications traitant de l'application de la Benchmark Dose à l'épidémiologie, non réalisée par un laboratoire de statistique. Les auteurs concluent à la faisabilité technique de la méthode ainsi qu'à sa concordance avec les résultats antérieurs issus d'autres méthodes de calcul.*

Shao K, Small MJ. Potential uncertainty reduction in model-averaged Benchmark Dose estimates informed by an additional dose study. *Risk Anal* 2011;30 (10):1561-75.

*Les auteurs utilisent des modèles moyennés et montrent que l'ajout d'une unique dose expérimentale supplémentaire aux 4 doses classiques (dose nulle incluse), permet de réduire l'intervalle de confiance sur la BMD de 30 %, et ainsi obtenir une BMDL augmentée de 5 à 10 %.*

Xiong H. Nonparametric statistical approaches for benchmark dose estimation in quantitative risk assessment. 2011; PhD Thesis in applied mathematics, University of Arizona (USA)

*À partir de modélisation non paramétrique par des splines, l'auteur démontre que l'amélioration de la méthode de Benchmark Dose passe par une augmentation du nombre de doses testées plutôt que par une augmentation du nombre de réplicats. Il démontre également que plus la BMR est choisie basse, plus la BMD résultante est entachée d'erreur. Ces deux éléments étaient pressentis expérimentalement et sont donc mathématiquement confirmés.*

## Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Bayesian, Benchmark dose, BMD, Model averaging.

## Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent:

- n'avoir aucun conflit d'intérêt;
- avoir un ou plusieurs conflits d'intérêt.