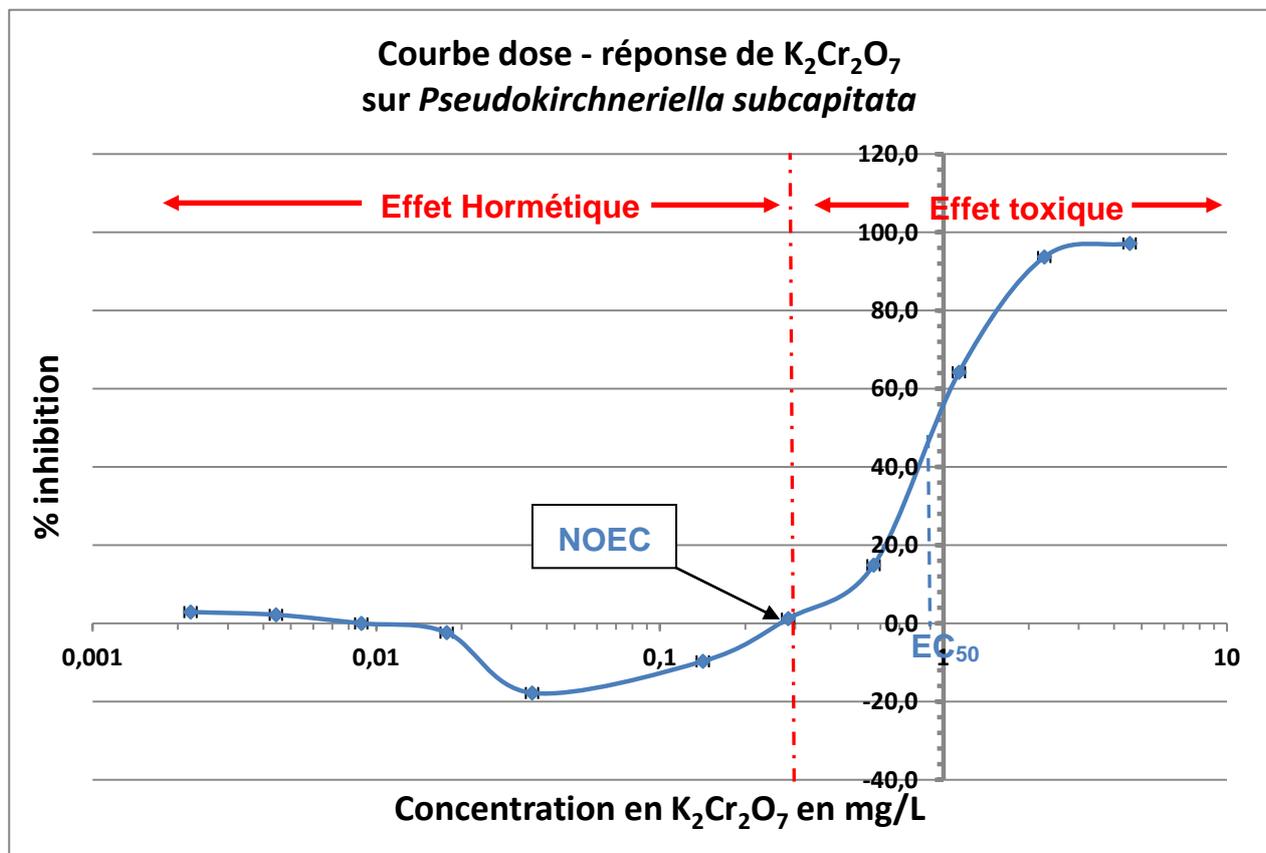


TOXICOLOGIE : REGTOX, une macro Excel pour dose-réponse

Pour quantifier l'effet d'un médicament ou d'un toxique, on peut déterminer différents paramètres :

- La **NOEC** (*No Observed Effect Concentration*) se définit comme la plus haute concentration dont l'effet sur les organismes n'est pas différent de celui des contrôles. Elle est généralement utilisée pour les tests chroniques. Facile à déterminer, elle nécessite cependant un nombre important de réplicats pour être fiable.
- La **CE₅₀** ou **EC₅₀** (*Effect Concentration 50%*) correspond à la concentration en toxique qui engendre un effet de 50% par rapport aux contrôles (par exemple la mortalité de la moitié de la population testée). Cette valeur, est déterminée statistiquement sur la base d'une modélisation. C'est une valeur assez stable qui change peu quelle que soit la méthode statistique employée.



Note : l'Hormèse (effet hormétique) correspond à un effet cytostimulant à de faibles concentrations en substance.

Comment déterminer la Concentration Effective 50 % (CE50) d'une substance toxique vis-à-vis d'un organisme test ?

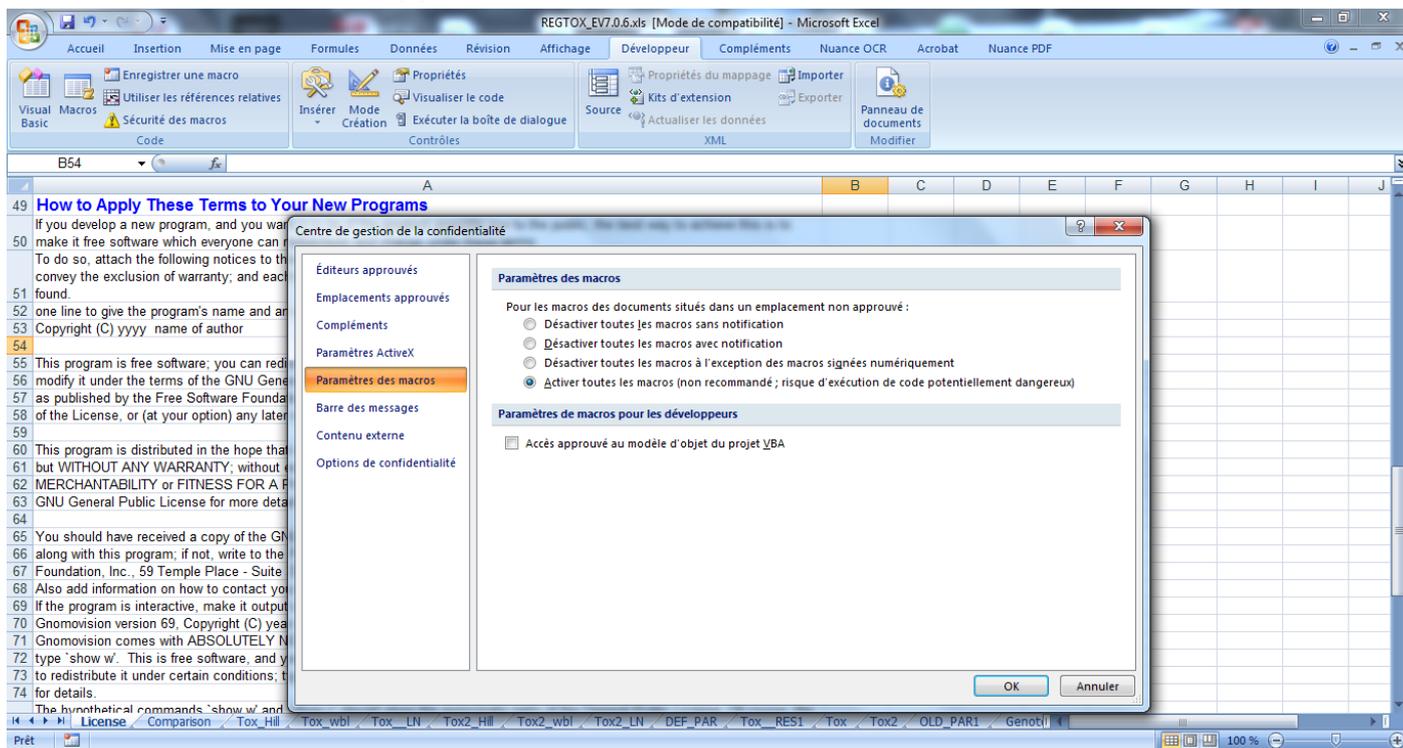
En toxicologie et écotoxicologie, différents calculs existent, mais une macro développée sous Microsoft Excel permet de modéliser des résultats expérimentaux du type dose-réponse. Cette macro fonctionne sous Office 1997 à 2010.

L'exemple suivant est tiré du sujet de BCM et Technologies d'analyses (BTS Bioanalyses et contrôles - Session 2008) : Étude de l'action cytotoxique de l'atrazine sur la prolifération en culture *in vitro* d'une lignée cellulaire de cellules adhérentes par le test au MTT (<http://www.crdp-montpellier.fr/ressources/examens/sujets/08/320/2220700/U33.pdf>).

Il faut dans un premier temps télécharger le fichier Excel (REGTOX_EV7.0.6.xls) contenant la macro à l'adresse : http://www.normalesup.org/~vindimian/fr_download.html

Il faut veiller à activer les macros dans Excel, les macros étant susceptibles d'héberger des virus.

Sous Excel 2007 : Développeur / Sécurité des macros / Activer...

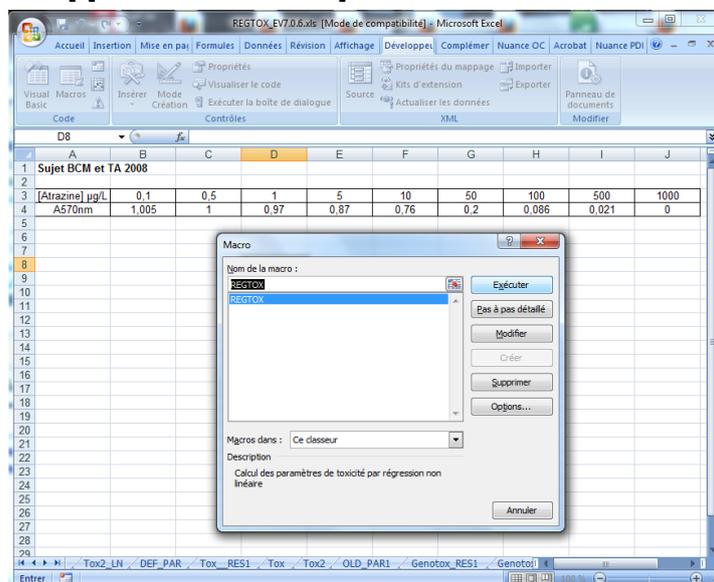


Ensuite le tableau de résultats bruts peut être saisi dans une nouvelle feuille, ou dans un nouveau classeur (veiller alors à ne pas fermer le classeur contenant la macro).

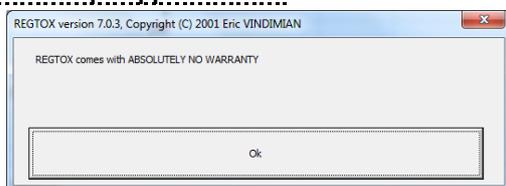
Les valeurs d'abscisses doivent être entrées en ordre croissant.

[Atrazine] µg/L	0,1	0,5	1	5	10	50	100	500	1000
A _{570nm}	1,005	1,000	0,970	0,870	0,760	0,200	0,086	0,021	0,000

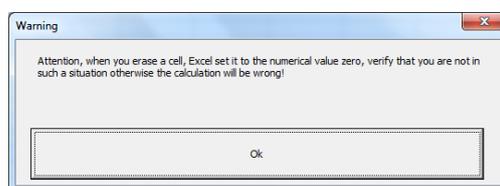
Lancer la macro : Développeur / Macros / puis exécuter REGTOX



Passer les fenêtres qui apparaissent :



puis



Choisir les données à traiter ainsi que le modèle à appliquer, puis Estimation of parameters :

REGTOX, data entry

Atrazine Title

Feuil1!\$B\$3:\$J\$3 Column or line of independent variable (X)?

Feuil1!\$B\$4:\$J\$4 Columns or lines of dependent variable (Y)?

Atraz_01 Name of results sheet?

HILL Model

Français Language

Cancel Estimation of parameters

Passer la fenêtre suivante :

Question!

Vous avez modifié le paramétrage du logiciel, voulez vous enregistrer cette modification sur la feuille de paramètres par défaut? Une copie sera créée sous le nom OLD_PARn.

NON OUI

Cliquer ensuite sur Optimiser dans la fenêtre suivante (Note : le menu Avancé permet de modifier le paramétrage)

HILL, estimation des paramètres du modèle

Témoïn

1,005 Ajustable Imposé

N de Hill

0,8 Ajustable Imposé

CE50

98,8976829368232 Ajustable Imposé

Effet maximum

0 Ajustable Imposé

Ecart 0,43263865991 Simulations 500

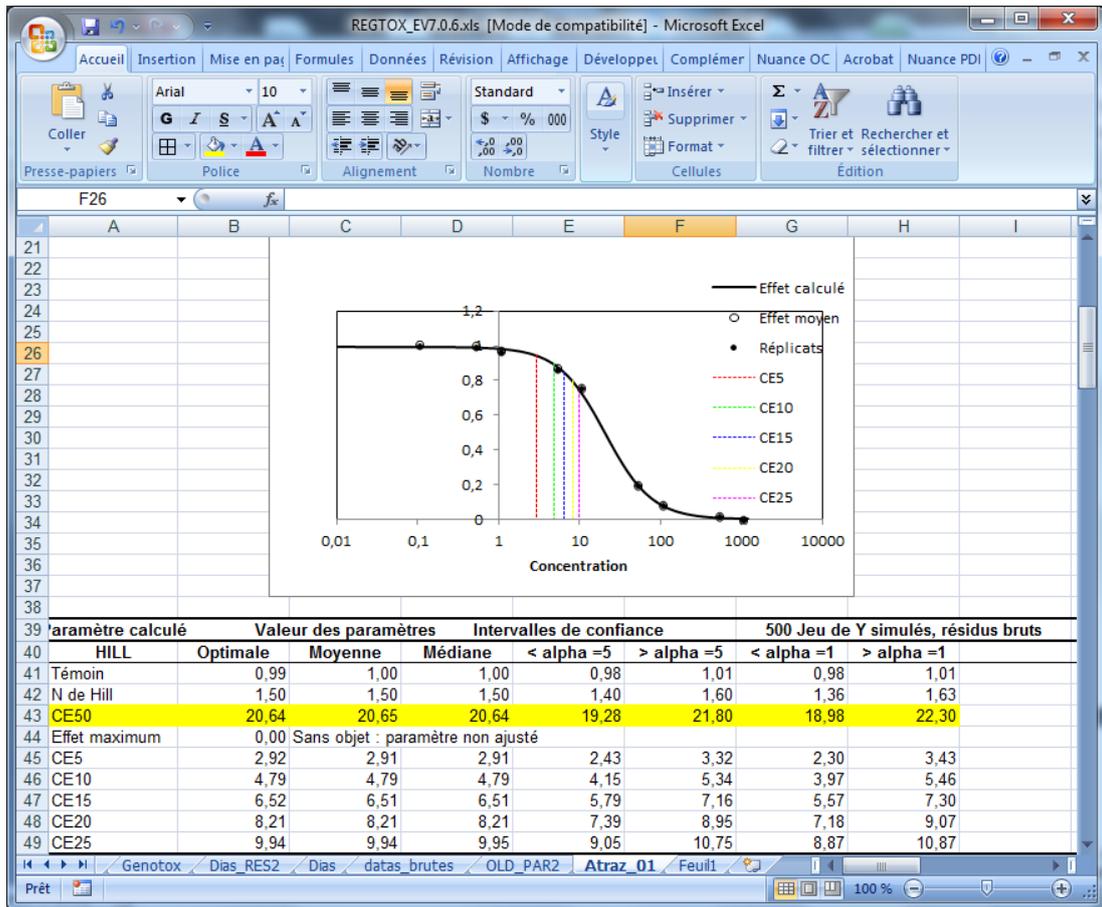
Optimiser Avancé...

Estimation auto. Tracer graphe

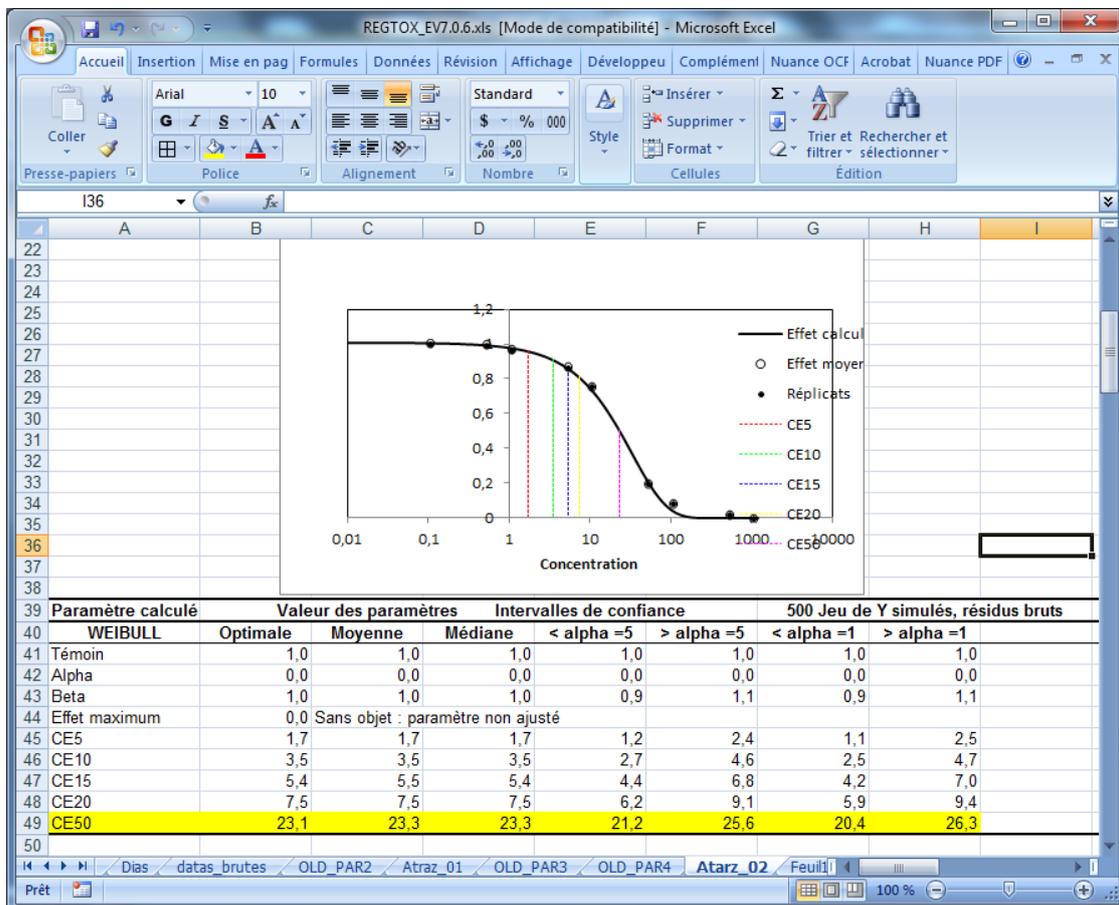
Annuler Calculer écart

Après l'exécution des simulations, le graphe apparaît ainsi que les valeurs estimées :

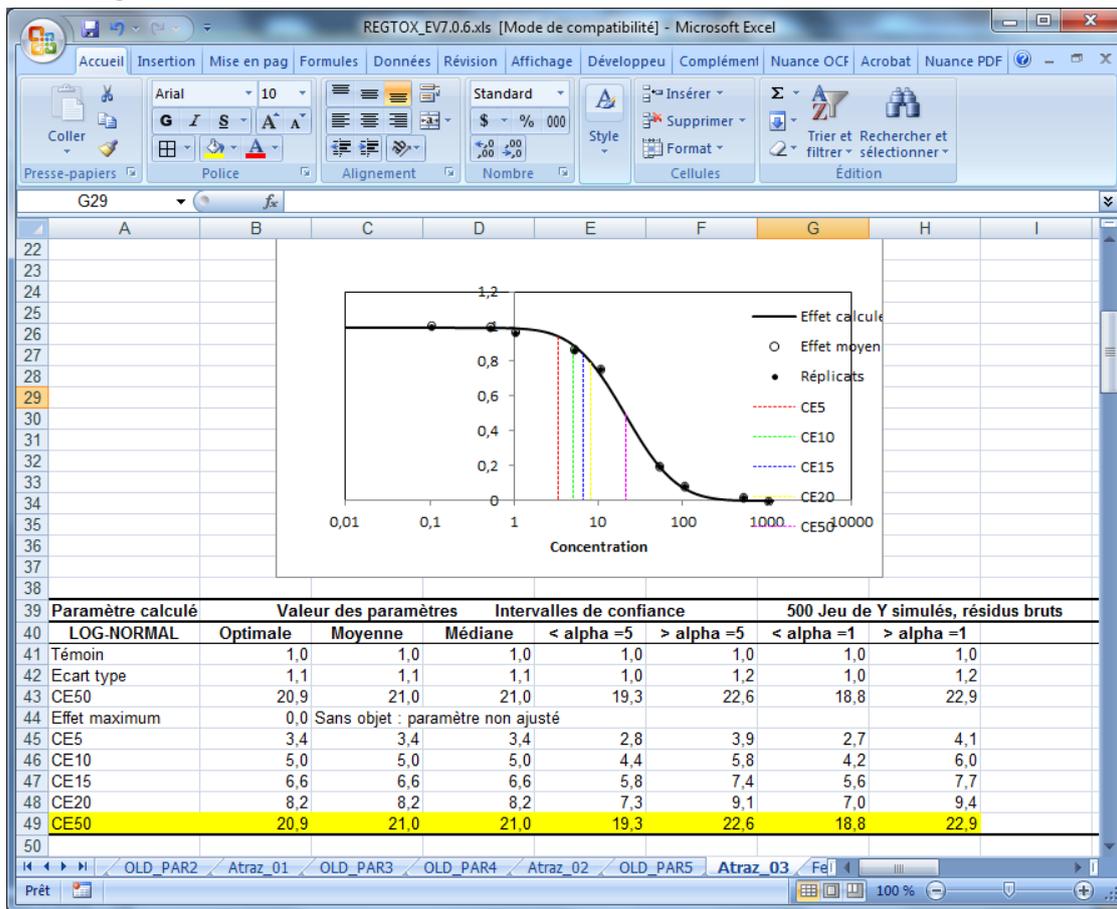
Modélisation de Hill :



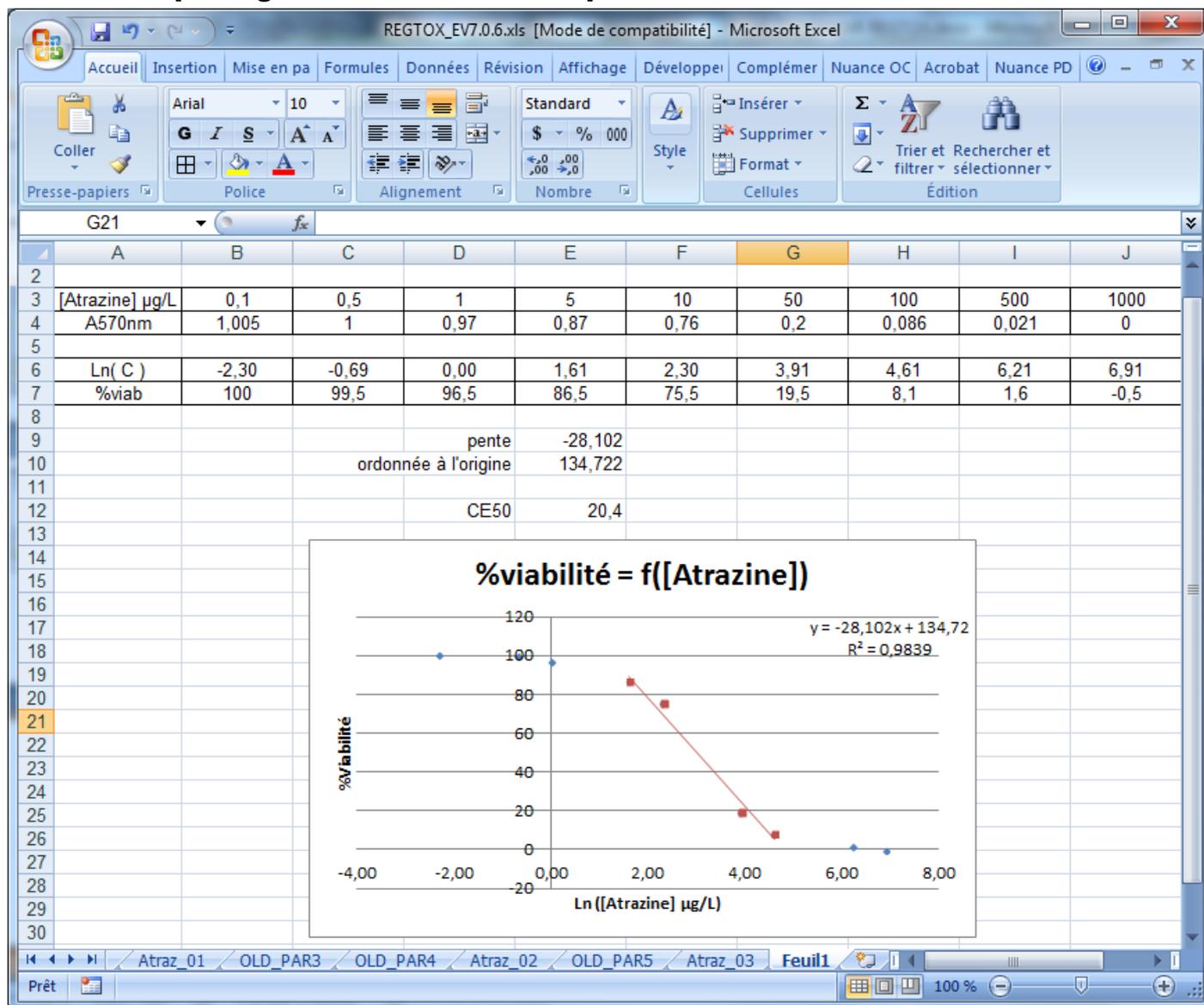
Modélisation de Weibull :



Modélisation Log-Normal :



Modélisation par régression linéaire classique :



Conclusion

En conclusion, on peut observer que les valeurs de CE50 obtenues par les différentes modélisations sont proches mais pas identiques.

Modélisation	Valeur optimale	Limite inférieure à 5%	Limite supérieure à 5%
Hill	20.6	19.3	21.8
Weibull	23.1	21.2	25.6
Log-Normal	20.9	19.3	22.6
Régression linéaire "classique"	20.4	-	-

L'avantage des modélisations proposées par la macro est que les intervalles de confiance à 5% et 1% sont fournis, ce qui permet d'introduire la notion d'incertitude sur les résultats obtenus.

Source

http://www.normalesup.org/~vindimian/fr_index.html