

Utilisation de simulations pour étalonner le coefficient de concordance de Lin Application à la concordance de deux marqueurs du débit de filtration glomérulaire

Emmanuel CURIS^{★,💡}, Anne BLANCHARD[💡] & Michel AZIZI[💡]

★. Laboratoire de biomathématiques — Faculté de pharmacie, université Paris Descartes —
4, avenue de l'Observatoire — 75 006 Paris

💡. Centre d'investigation clinique 1418 — Hôpital européen Georges Pompidou, Assistance
publique et hôpitaux de Paris & INSERM & Université Paris Descartes

Le Contexte — Aspects physiologiques ①

★ Le rein : organe essentiel de l'organisme

➔ Détoxification de l'organisme, par les urines

➔ Contrôle de l'homéostasie en sels minéraux (Na^+ , K^+ ...)

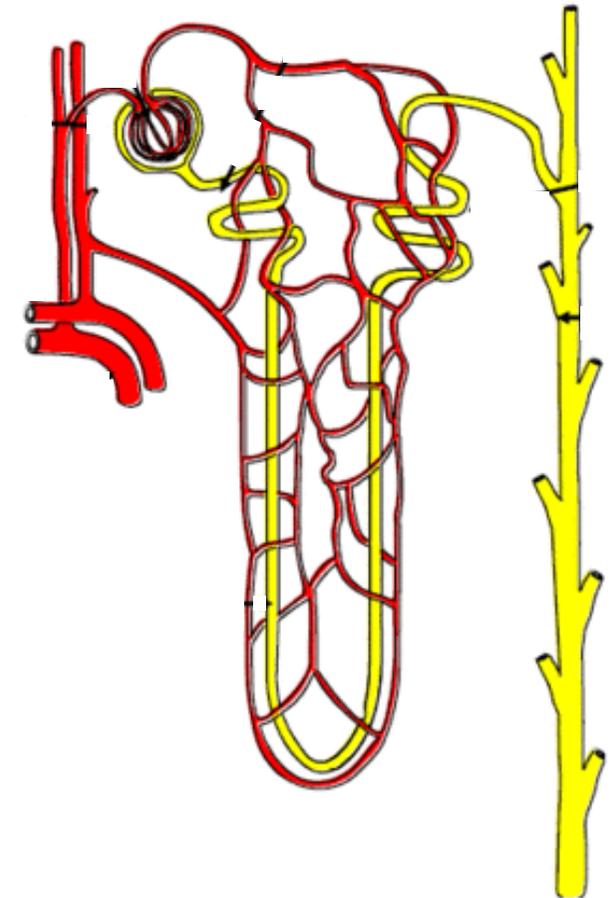
➔ Contrôle de la pression artérielle (rôle de la volémie)

★ Comment évaluer la fonction rénale ?

➔ Capacité filtrante : débit de filtration glomérulaire (D_{FG})

➔ Volume de sang filtré par unité de temps (mL/min)

★ Comment estimer expérimentalement cette grandeur ?



Le Contexte — Aspects physiologiques ②

- ★ Pas de mesure directe possible (implanter un débitmètre dans le glomérule!)....
- ★ Estimation à partir d'une molécule (marqueur) dosée dans le sang et les urines
 - ➔ La quantité de molécule dans l'urine est égale à celle qui a été filtrée...
 - ➔ ... si elle n'est pas excrétée en plus par les cellules du néphron !
 - ➔ ... si elle n'est pas réabsorbée le long du tubule !

Quelle molécule choisir ?

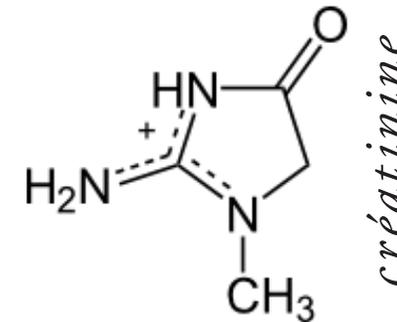
$$D_{FG} = \frac{\text{Concentration urinaire}}{\text{Concentration plasmatique}} \times V$$

Diurèse

Le Contexte — Aspects physiologiques ③

★ Molécules endogènes

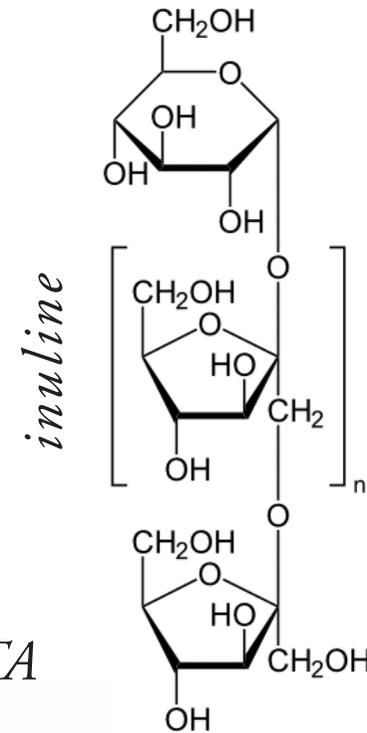
➔ Créatinine, cystatine C



★ Molécules exogènes, injectées

➔ Oligosaccharides : inulines (référence...)

Difficulté pratique, cf. plus loin

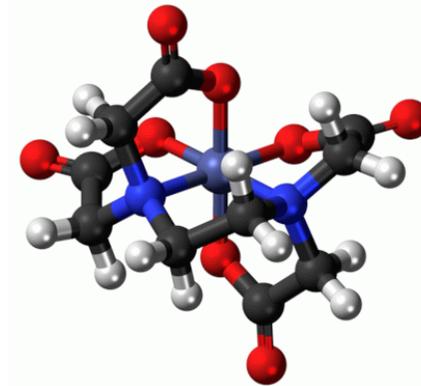


➔ Complexes métalliques radioactifs :

⁵¹Cr-EDTA, complexes de ⁹⁹Tc

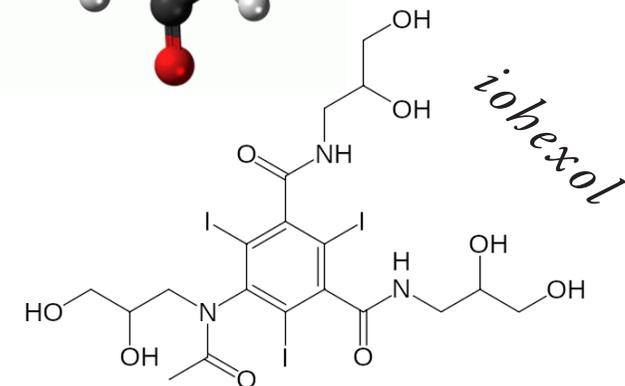
Problème de la radioactivité

⁵¹Cr-EDTA



➔ Composés iodés : iohexol

Problème des réactions allergiques



Le Contexte — Pourquoi de nouveaux marqueurs ?

Problèmes du travail avec les urines

- ★ Collecte fréquente difficile, imprécise
 - ➔ Vidange incomplète de la vessie, conduisant à des recueils incomplets et mélangés...
 - ➔ On aimerait ne travailler qu'avec le plasma

- ★ Sans cinétique : on suppose être à l'équilibre
 - ➔ Perfusion continue du marqueur
 - ➔ Inuline : équilibre long à s'instaurer...

$$D_{FG} = \frac{\text{Vitesse de perfusion}}{P}$$

Concentration plasmatique à l'équilibre

Le Contexte — Pourquoi de nouveaux marqueurs ?

- ★ Avec cinétique : injection unique possible
 - ➔ S'il n'y a pas d'autre voie d'élimination du marqueur
 - ➔ Si la cinétique d'élimination est linéaire
 - ➔ Si l'on attend assez pour observer l'élimination complète du marqueur
 - ➔ Si l'on mesure assez souvent pour avoir une courbe « complète »
 - ➔ Inuline : cinétique délicate

$$D_{FG} = \frac{\text{Dose injectée}}{d} \cdot \text{A. S. C.}$$

Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques

$$\text{A. S. C.} = \int_0^{+\infty} P(t) dt$$

Méthode des trapèzes

Le Contexte — Essai clinique en cours

- ★ Marqueur candidat : N-acétyl-SDKP-NH₂
 - ➔ Dérivé acétylé d'un peptide endogène
 - ➔ Semble satisfaire aux conditions requises
- ★ En cours de validation — protocole en cours
 - ➔ Comparaison aux marqueurs de référence
- ★ 3 groupes de volontaires
 - ➔ G1 : 25 v. sains, perfusion, référence : inuline
 - ➔ G2 : 25 v. sains, injection unique, référence : ⁵¹Cr-EDTA
 - ➔ G3 : 75 patients, injection unique, référence : inuline

Comment prouver la similitude des résultats ?

★ Par un test d'équivalence

- ➔ Définition d'une différence maximale cliniquement acceptable : zone d'équivalence
- ➔ Calcul de l'intervalle de confiance de l'espérance des différences
- ➔ Validation : il doit être inclus dans la zone d'équivalence
- ➔ Mais qu'en est-il pour un individu donné ?

★ Par un coefficient de concordance

- ➔ Coefficient de corrélation intra-classe

- ➔ Coefficient de concordance de Lin

Coefficient de concordance de Lin

L. I-K. Lin, *Biometrika*, 1989, vol. 45, p. 255–268.

★ X et Y sont deux variables aléatoires réelles

$$E(X) = \mu_X, E(Y) = \mu_Y; V(X) = \sigma_X^2, V(Y) = \sigma_Y^2;$$

$$\text{cor}(X, Y) = \rho$$

$$\rho_{\text{Lin}} = \frac{2 \rho \sigma_X \sigma_Y}{\sigma_X^2 + \sigma_Y^2 + (\mu_X - \mu_Y)^2} = \frac{2 \rho}{v + \frac{1}{v} + u^2}$$

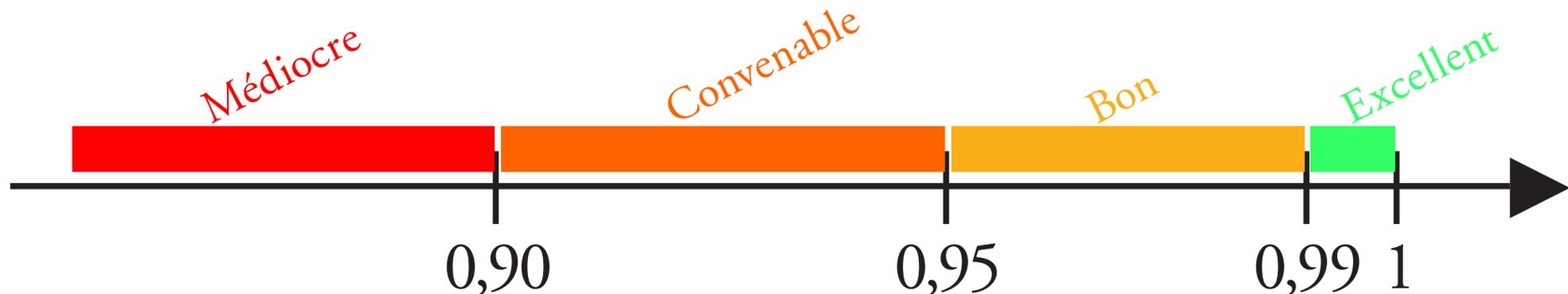
★ u représente le biais, décalage entre les méthodes
 v représente les changements de reproductibilité

★ Si $X = Y$, $\rho_{\text{Lin}} = 1$ ($u = 0$, $v = 1$, $\rho = 1$)

★ La réciproque est vraie : si $\rho_{\text{Lin}} = 1$, alors $\rho = 1$, $u = 0$ et $v = 1$

Interpréter le coefficient de concordance de Lin

- ★ Approche empirique : m , σ^2 et ρ remplacés par leurs estimateurs usuels
 - ➔ On n'aura donc jamais $\rho_{Lin} = 1$ en pratique
- ★ À partir de quand peut-on dire que ρ_{Lin} est « suffisamment proche de 1 » ?
 - ➔ Échelle d'interprétation nécessaire
 - ➔ Dans la littérature : une seule, de McBride (2005, rapport technique pour le N. I. W. A. R.)



Limites de l'échelle de McBride ①

- ★ Détermination : deux méthodes de dosage d'un même composé dans la même solution
 - ➔ Les valeurs de X et Y sont des résultats directs de mesure
 - ➔ Hormis le bruit, on n'attend guère de différences entre elles
- ★ Dans notre cas : X et Y, deux mesures du D_{FG} , sont obtenues après un traitement complexe des données
 - ➔ *Injection unique* : calcul de l'A. S. C. ;

$$\text{A. S. C.} \approx \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n-1} (P(t_{i+1}) + P(t_i)) (t_{i+1} - t_i)$$

Limites de l'échelle de McBride ②

➔ *Perfusion* : moyenne des concentrations plasmatiques pour avoir P

➔ *Perfusion* : traitement des données urinaires le cas échéant

$$D_{FG} \approx \frac{(n - k + 1) v_{\text{perf}}}{\sum_{i=k}^n P(t_i)}$$

On ne garde que les derniers points pour être sûr d'avoir atteint l'équilibre...

★ On n'attend donc pas une concordance aussi bonne : les sources de divergence sont bien plus nombreuses !

➔ L'échelle de McBride est sans doute trop sévère pour notre situation

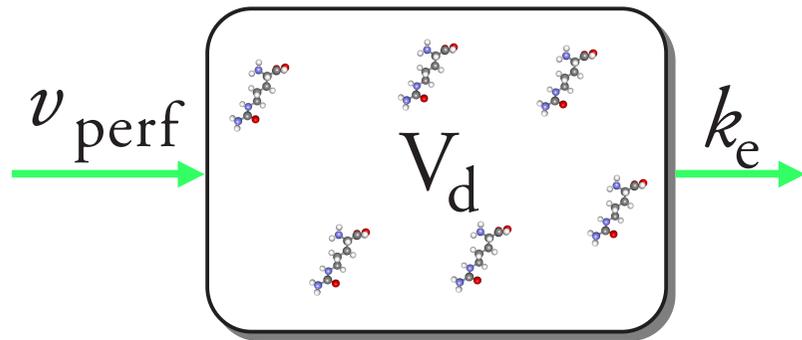
Simuler pour avoir notre propre échelle

Principe de la démarche

- ① Définir les modèles reliant les concentrations plasmatiques au D_{FG}
Définir le modèle des incertitudes de mesure
- ② Paramétrer ces modèles
- ③ Générer des échantillons de patients de D_{FG} connu
Générer les résultats des dosages de leurs prélèvements
- ④ Recalculer le D_{FG} à partir de ces résultats
- ⑤ Calculer ρ_{Lin} à partir de ces D_{FG} simulés
- ⑦ Recommencer pour avoir les plages de ρ_{Lin} réalistes

① Modèles de génération des concentrations

Inuline



$$C(t) = \frac{v_{\text{perf}}}{k_e V_d} + \frac{d k_e - v_{\text{perf}}}{k_e V_d} e^{-k_e t}$$

$$= C_{\infty} - A e^{-k_e t}$$

$$D_{\text{FG}} = k_e V_d = \frac{v_{\text{perf}}}{C_{\infty}}$$

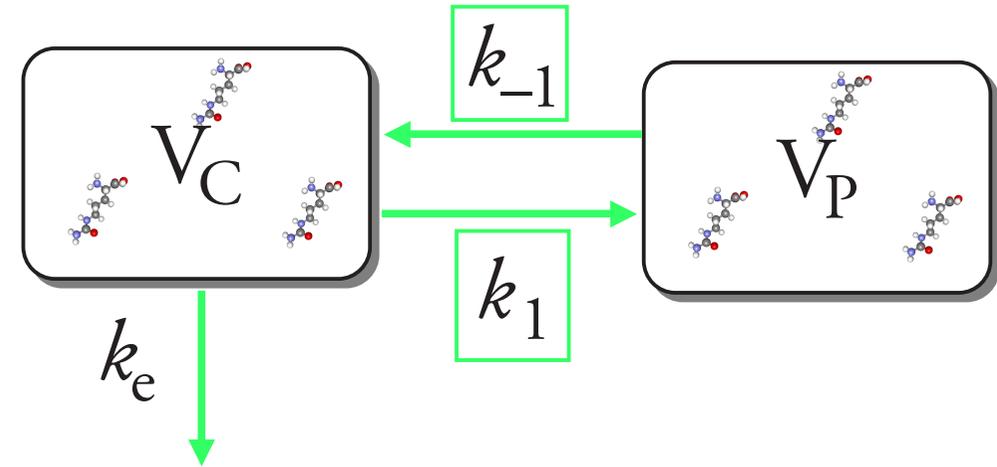
Tirage au sort

Contraint

Selon protocole

Par simulation

Édétate de chrome



$$C(t) = \frac{d}{V_C} \left(\frac{k_1 - k_{-1} + k_e + \sqrt{\Delta}}{2\sqrt{\Delta}} e^{-\frac{k_1 + k_{-1} + k_e + \sqrt{\Delta}}{2} t} + \frac{k_1 - k_{-1} + k_e - \sqrt{\Delta}}{2\sqrt{\Delta}} e^{-\frac{k_1 + k_{-1} + k_e - \sqrt{\Delta}}{2} t} \right)$$

$$= A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$$

$$D_{\text{FG}} = k_e V_C = \frac{d}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}}$$

② Paramétrer les modèles

Tirage au sort du D_{FG}

- ★ Paramètre clef du problème : il conditionne le modèle
- ★ Tiré au sort selon une loi uniforme sur $[m, M]$
 - ➔ Groupes G1 et G2 : $m = 90$ mL/min, $M = 140$ mL/min
 - ➔ Groupe G3 : $m = 15$ mL/min, $M = 90$ mL/min

Tirage au sort des autres paramètres.

- ★ Modèles de loi établis à partir des valeurs obtenues en ajustant la courbe $C(t)$ théorique aux dosages plasmatiques des volontaires du groupe G1 (inuline : V_d) et G2 ($^{51}\text{Cr-EDTA}$: V_C , k_1 et k_{-1})

② Paramétrer les modèles

Modèle pour l'inuline

★ $V_d \hookrightarrow \ln \mathcal{N}(\mu_I, \sigma^2_I)$

➔ Loi indépendante de la valeur du D_{FG}

➔ $\mu_I = 8$ et $\sigma_I = 0,5$ — soit médiane à 3 L.

★ Autres paramètres : calculés à partir de D_{FG} , V_d et v_{perf}

★ Concentrations aux temps de prélèvement du protocole :

$$C(t_i) = (C_\infty - C_\infty e^{-k_e t}) \times \varepsilon_i$$

★ $\varepsilon_i \hookrightarrow \ln \mathcal{N}(0, \sigma^2)$

➔ σ^2 : à partir des résidus de régression non-linéaire.

➔ 4 valeurs : 0 ; minimum, médiane, maximum dans G1.

② Paramétrer les modèles

Modèle pour l'édétate de chrome

★ $V_C \hookrightarrow \ln \mathcal{N}(\mu_{C_r}, \sigma^2_{C_r})$

⇒ Loi indépendante de la valeur du D_{FG}

⇒ $\mu_{C_r} = 9$ et $\sigma_{C_r} = 0,3$ — soit médiane à 8 L

★ $\begin{pmatrix} k_1 \\ k_{-1} \end{pmatrix} \hookrightarrow \ln \mathcal{N}(\mu_k, \Sigma_k)$

⇒ Loi conditionnelle aux valeurs de D_{FG} et V_C

⇒ $\mu_k = \begin{pmatrix} 5,86 + 2,07 \ln k_e - 9,1 \times 10^{-5} V_C \\ 0,49 + 0,95 \ln k_e + 2,8 \times 10^{-5} V_C \end{pmatrix}$

⇒ $\Sigma_k = \begin{pmatrix} 0,166 & 0,093 \\ 0,093 & 0,121 \end{pmatrix}$

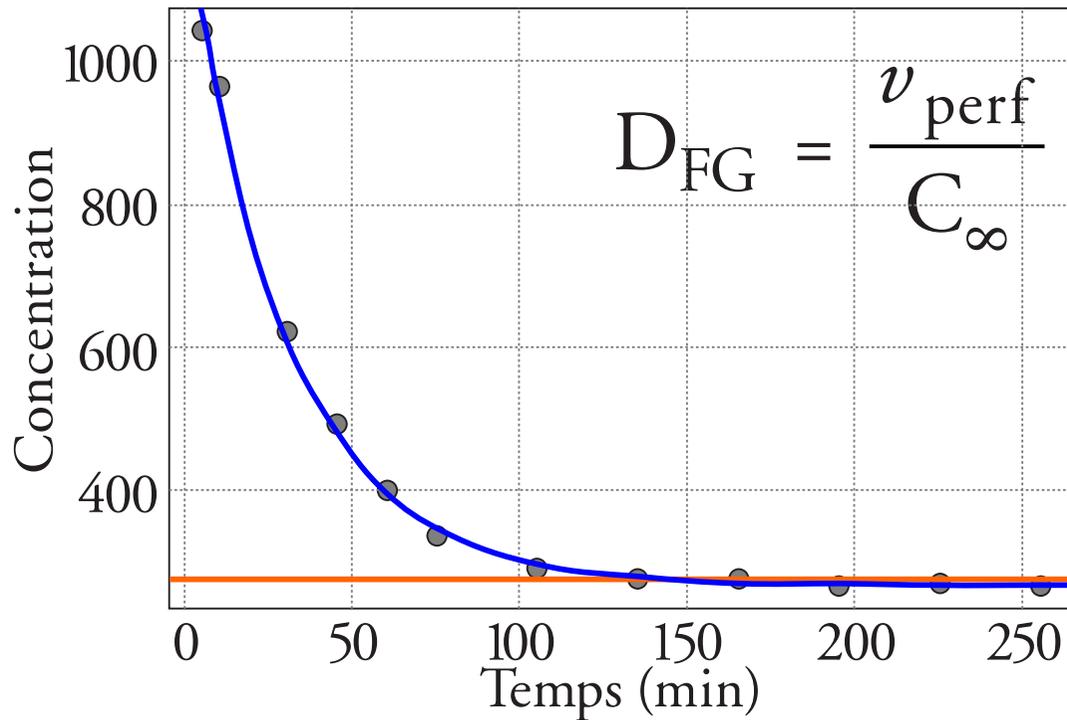
★ Ensuite, même principe que pour l'inuline

④ Recalculer les D. F. G. à partir des modèles

- ★ Résultat des simulations : pour chaque patient, couples $(t_i ; C(t_i))$ pour chaque marqueur
 - ➔ Choix des t_i : temps de prélèvement prévus au protocole
- ★ Pour chaque marqueur : estimation du D_{FG} à partir de ces couples de deux façons
 - ➔ Par ajustement du modèle cinétique aux couples simulés
 - ➔ Par utilisation des formules « sans modèle » usuelles
- ★ Calcul des coefficients de Lin par couples
 - ➔ Chaque méthode comparée à la valeur vraie du D_{FG}
 - ➔ Entre marqueurs : PK *vs* PK et usuel *vs* usuel

④ Recalculer les D. F. G. à partir des modèles

Inuline



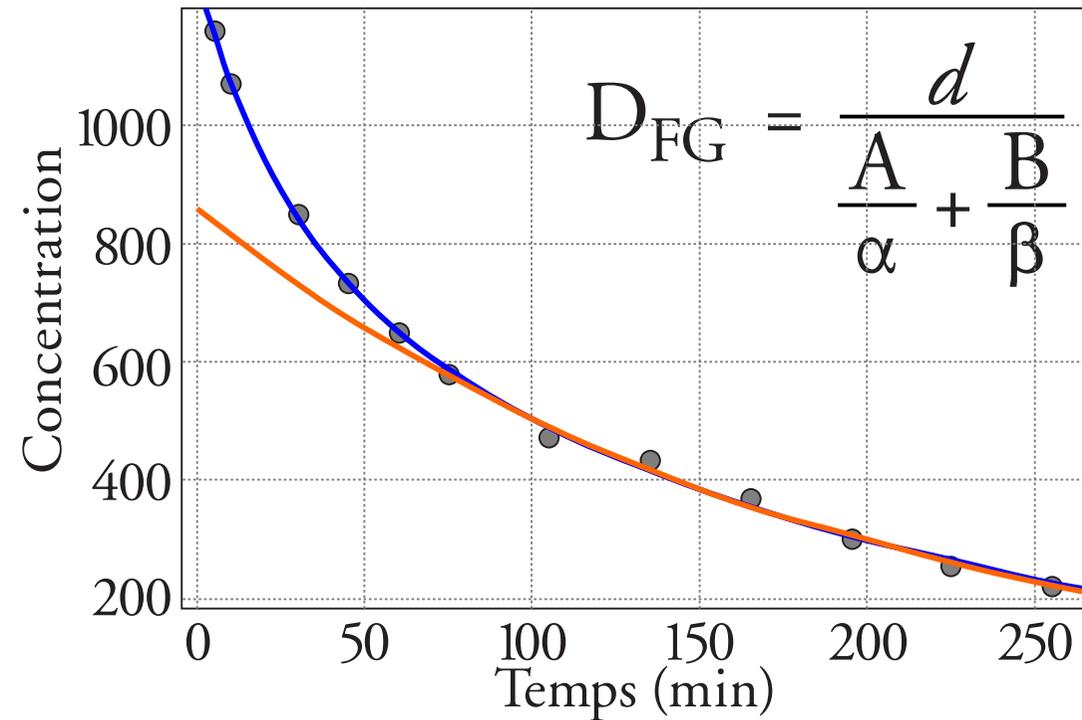
$$C(t) = C_{\infty} - C_{\infty} e^{-k_e t}$$

Ajustement

$$C_{\infty} = \frac{1}{n - k + 1} \sum_{i=k}^n C(t_i)$$

Usuel

Édétate de chrome



$$C(t) = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$$

$$C(t) = B e^{-\beta t}, t > 100 \text{ min}$$

$$Cl = \frac{\beta d}{B} \quad D_{FG} = aCl - bCl^2$$

Comparaison aux valeurs théoriques ①

Calculs par les courbes PK

- ★ Quand $\sigma^2 = 0$, redonne le bon D_{FG} ($\rho_{Lin} = 1$)
- ★ Quand $\sigma^2 > 0$: pour certains patients, la régression non-linéaire échoue
 - ➔ Valeurs aberrantes (négatives), éliminées
 - ➔ Mauvais minimum, donne un D_{FG} faux

| σ | 0 | Faible | Moyen | Élevé |
|------------------|---|---------|-------|-------|
| Inuline | 1 | > 0,999 | 0,994 | 0,964 |
| ^{51}Cr | 1 | 0,995 | 0,973 | 0,916 |

Méthodes PK « peu fiables » en pratique

Comparaison aux valeurs théoriques ②

Calculs par les méthodes usuelles

- ★ Quand $\sigma^2 = 0$, sous-estiment le D_{FG}
 - ➔ Inuline (perfusion) : biais : $-2,7$ mL/min
 - ➔ ^{51}Cr -EDTA (injection unique) : biais : $-8,4$ mL/min
- ★ Les résultats varient peu quand σ^2 augmente

| σ | 0 | Faible | Moyen | Élevé |
|------------------|-------|--------|-------|-------|
| Inuline | 0,959 | 0,968 | 0,968 | 0,962 |
| ^{51}Cr | 0,771 | 0,773 | 0,767 | 0,731 |

Comparaison des méthodes usuelles

- ★ Comparaison inuline « équilibre » *vs* $^{51}\text{Cr-EDTA}$
« Brochner-Mortensen »

| σ | 0 | Faible | Moyen | Élevé |
|----------|-------|--------|-------|-------|
| V. sains | 0,835 | 0,832 | 0,817 | 0,768 |
| Tous | 0,984 | 0,984 | 0,982 | 0,977 |

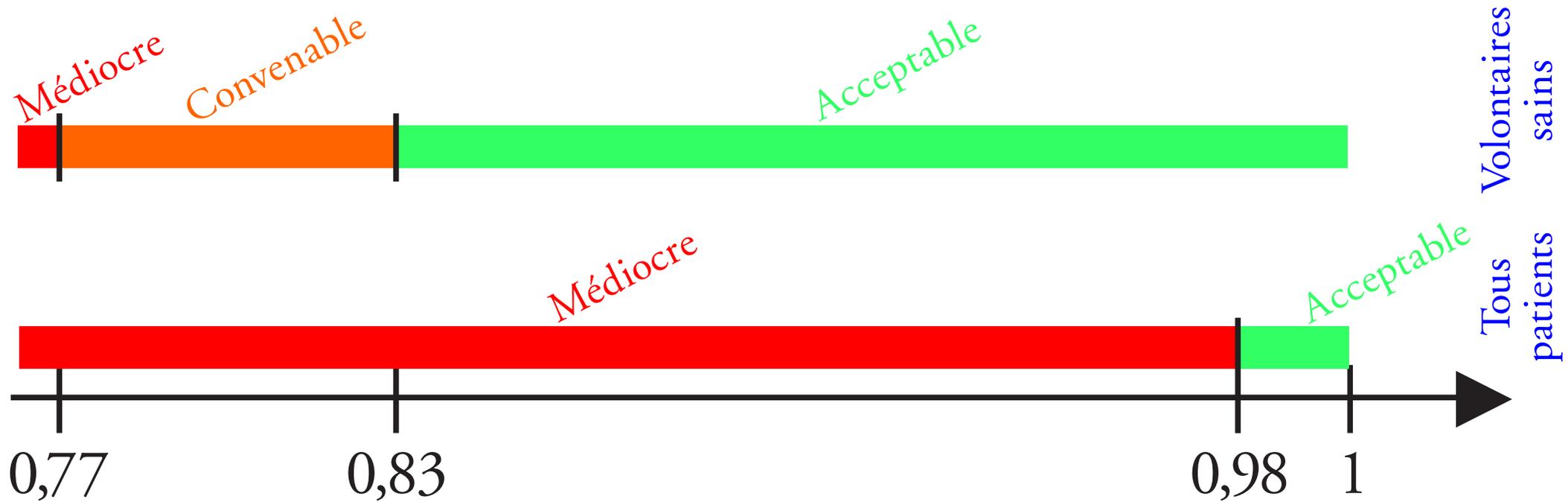
- ★ Les résultats dépendent de la plage de D_{FG} utilisée !

➡ Plus elle est grande, plus on tend à avoir ρ_{Lin} élevé

➡ Car $v \approx 1$ mais u tend à diminuer, σ_X et σ_Y augmentant...

Conclusion

★ Définition de l'échelle d'interprétation du coefficient de Lin



★ Approche de simulation applicable à n'importe quel protocole

★ L'échelle dépend fortement des conditions du protocole !