

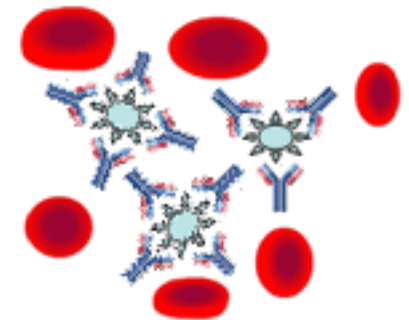
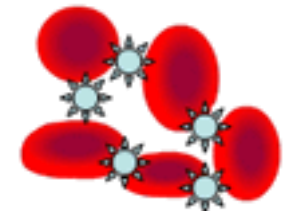
Estimation du titre d'anticorps inhibant l'hémagglutination dans la grippe : Approche méthodologique

N. Lapidus, F. Carrat
Inserm UMR-S 707, Paris

5 mai 2011, EPICLIN, Marseille

Inhibition d'hémagglutination (HI)

- Hémagglutination : fixation d'anticorps spécifiques sur des structures antigéniques à la surface des hématies → formation d'un agglutinat
- Virus influenza : hémagglutinines membranaires → agglutination d'hématies
- En présence d'anticorps antiviraux en nombre suffisant : fixation aux hémagglutinines virales → inhibition de l'hémagglutination



Titration sérologique par HI

- Hémagglutinines virales ajoutées au sérum à titrer (plusieurs dilutions sériques consécutives)
- Mise en présence d'hématies et observation de l'hémagglutination
- Titre mesuré = plus grande dilution inhibant l'hémagglutination
- Exemple (titre exprimé en 1/dilution) :

Dilution	Hémagglutination
1/20	✗ non
1/40	✗ non
1/80	✓ oui
1/160	✓ oui

Titre mesuré = 40

... mais *vrai* titre $\in [40; 80]$

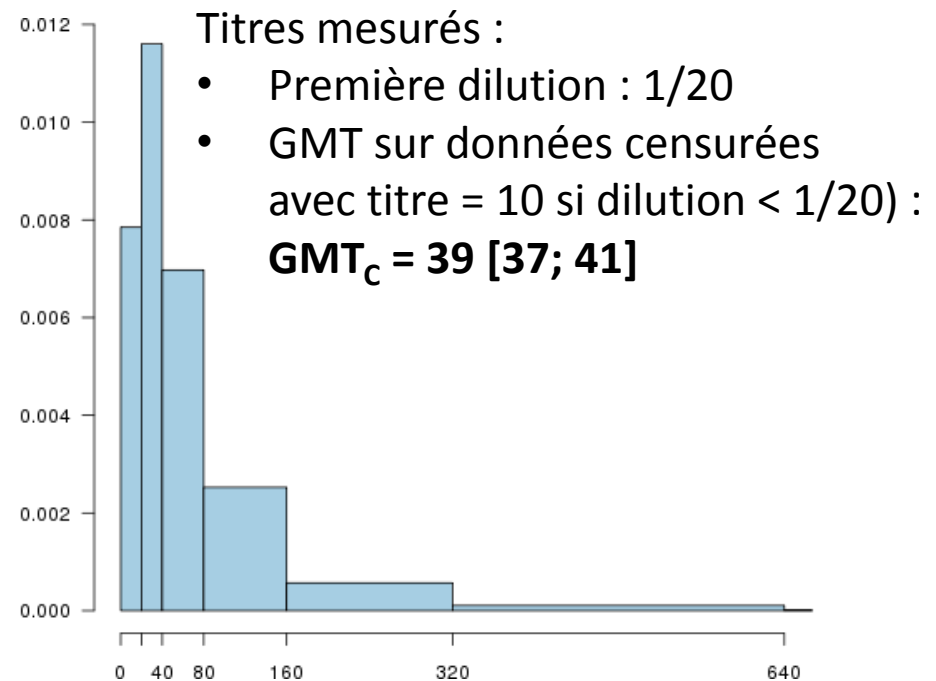
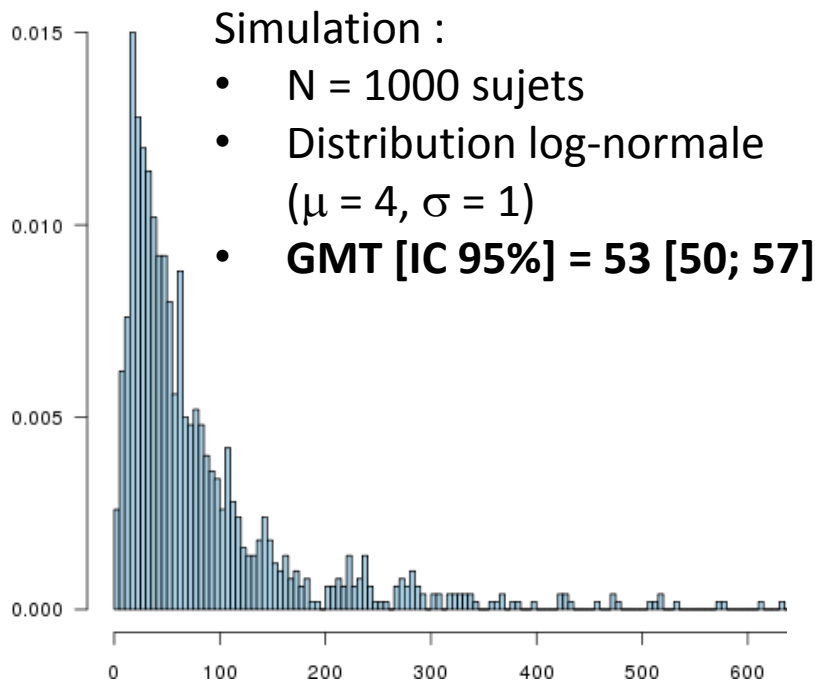
Critères EMEA* requis en vue de l'AMM d'un vaccin antigrippal

Critère	Sujets 18-60 ans	Sujets > 60 ans
Séroconversion ou augmentation significative du titre en anti-hémagglutinine	> 40%	> 30%
Titre HI final > 40	> 70%	> 60%
Augmentation de la moyenne géométrique du titre (GMT)	× > 2.5	× > 2.0

** Committee for proprietary medicinal products. Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines (CPMP/BWP/214/96)*

Interprétation des données censurées en population

- Estimation de la GMT (car distribution log-normale des titres*)
 - Calcul sur les titres mesurés : sous-estimation de la GMT
 - Exemple :



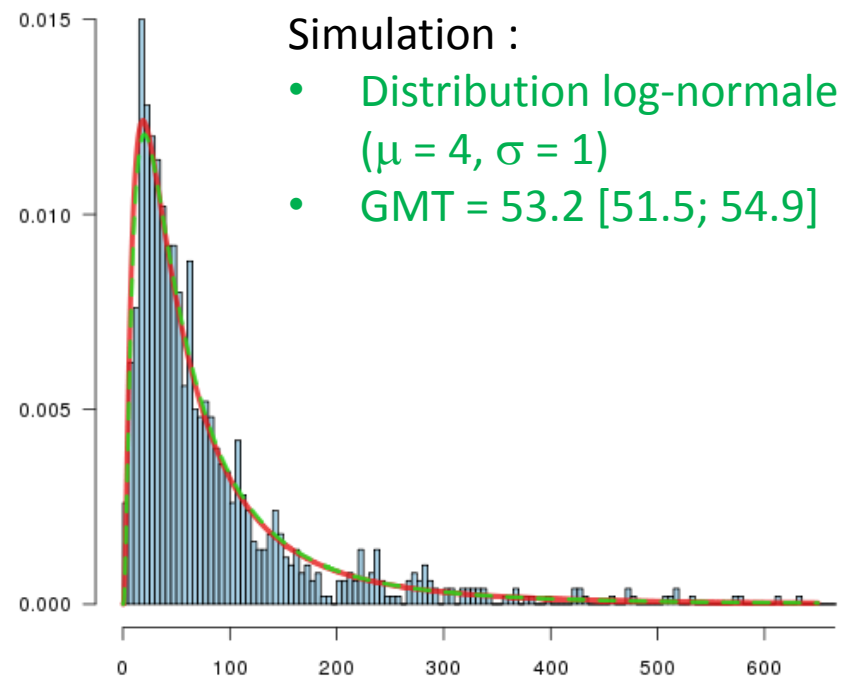
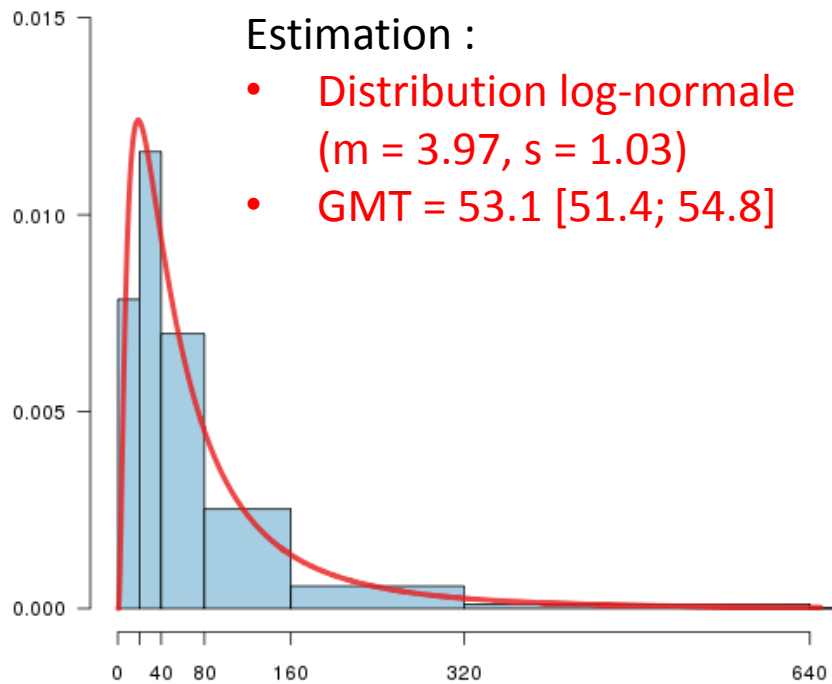
* Grönholm et al. *Mathematical Biosciences* 210 (2007) 659–667

Estimation de la GMT : méthode classique*

- Pour les titres supérieurs à la première dilution, estimation des titres individuels par la moyenne géométrique des bornes de la classe
Exemple : si titre mesuré = 40, titre estimé = $\sqrt{40 \times 80} = 40 \sqrt{2}$
- Pour les titres inférieurs à la première dilution, estimation des titres individuels par la moitié de la première dilution
Exemple : si titre mesuré < 20, titre estimé = 10
- Estimation de la GMT par la moyenne géométrique des titres estimés
- Intérêt : meilleure estimation que par la borne inférieure des classes
- Limites :
 - Pas d'estimation de la distribution des données dans chaque classe
 - Valeur arbitraire pour la première classe

Méthode alternative proposée

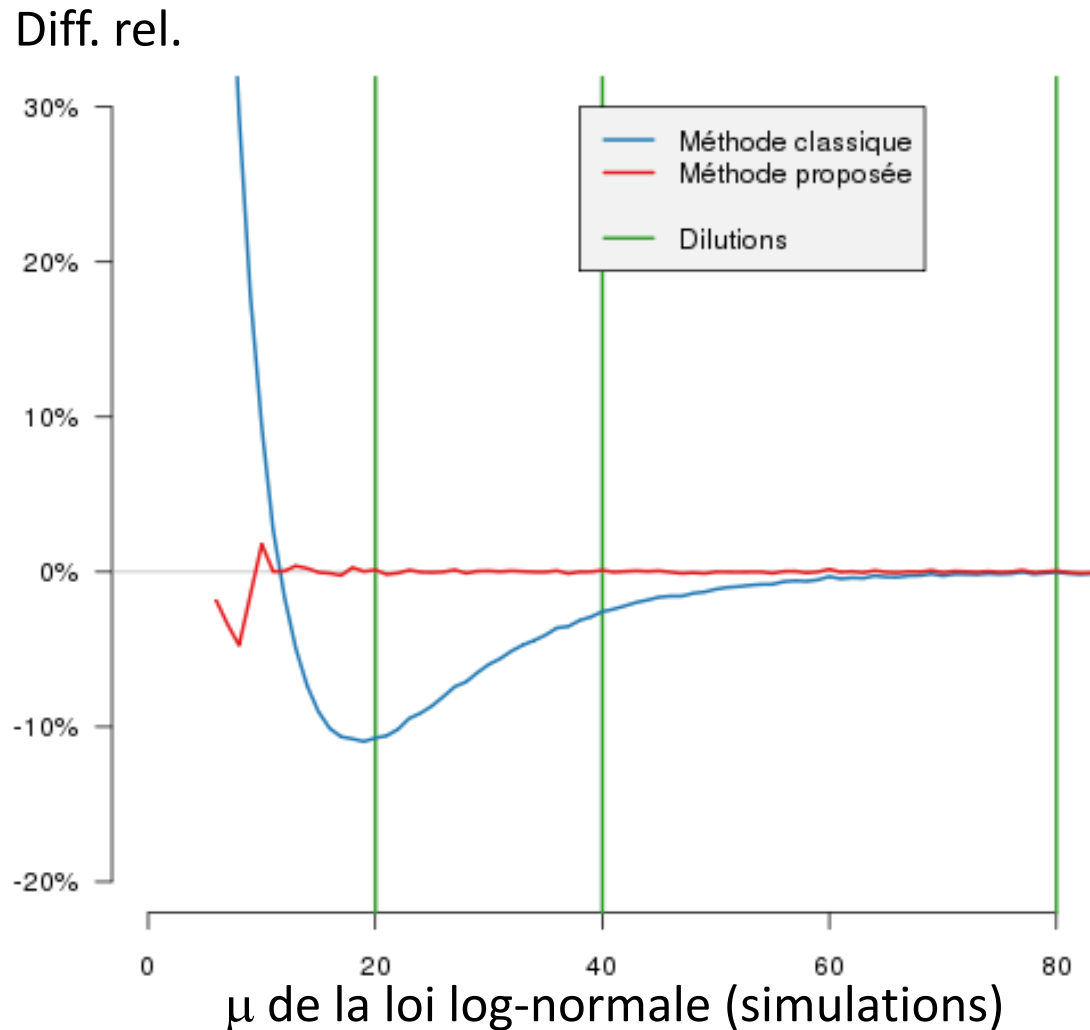
- Objectif : estimation des paramètres de la loi log-normale décrivant au mieux les données censurées observées (maximum de vraisemblance, cf. modèles de survie)
- Exemple précédent :



Evaluation de la méthode proposée

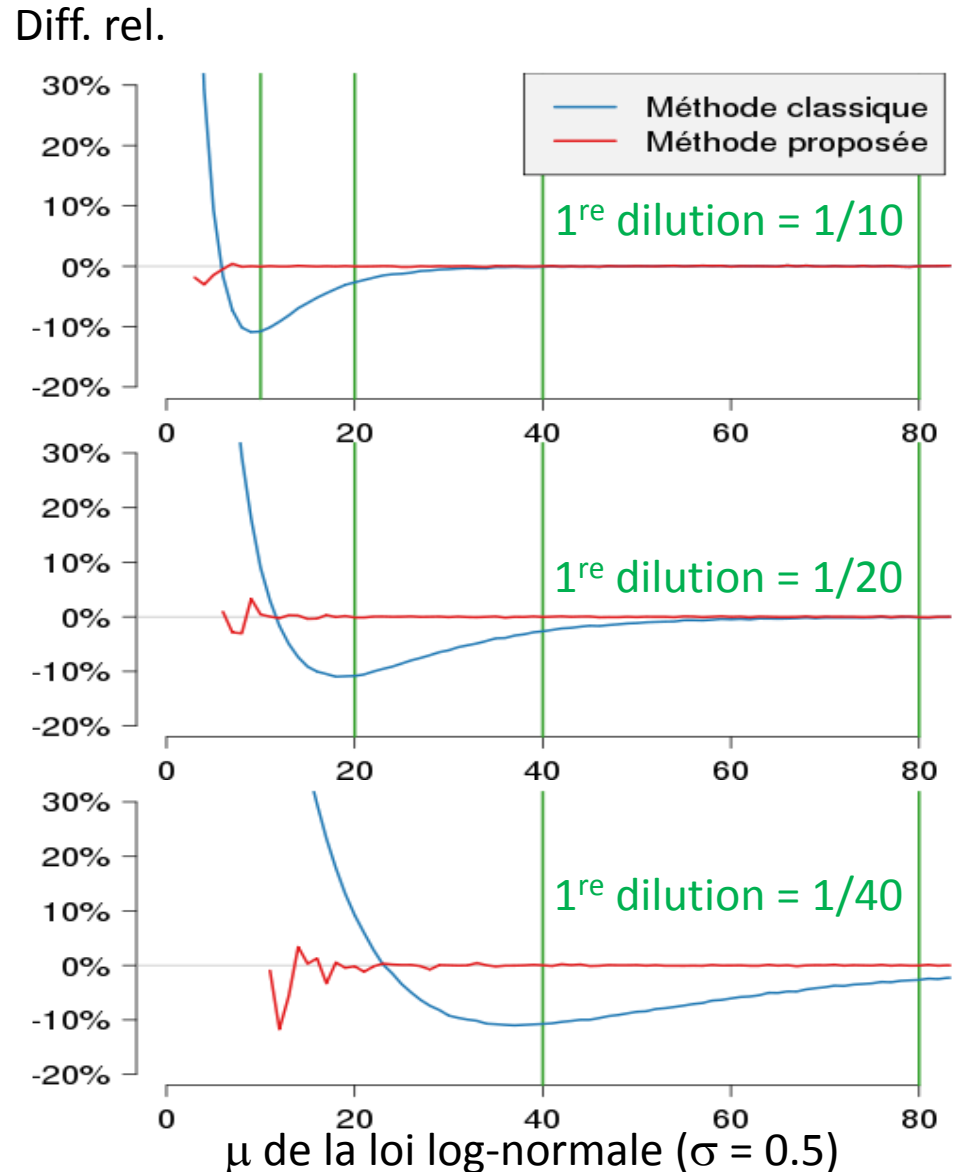
- Simulations :
 - 10 000 titres, distribution log-normale (μ variable, $\sigma=0.5$)
 - Première dilution : 1/20
 - Critère d'évaluation : différence relative entre GMT estimée et simulée :

$$\text{Diff. rel.} = \frac{\text{GMT estimée}}{\text{GMT simulée}} - 1$$



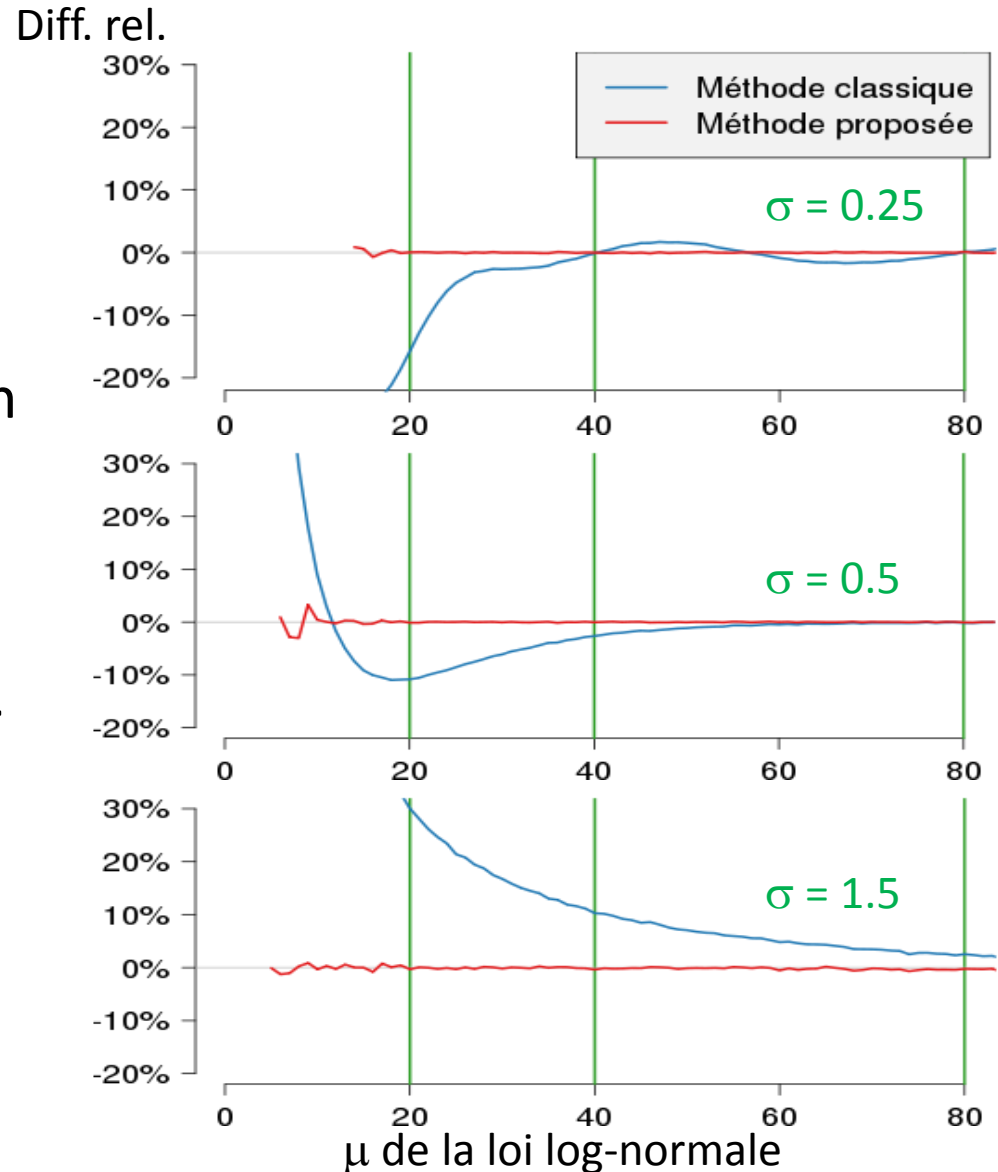
Analyse de sensibilité (1)

- Impact du seuil de première dilution
 - Méthode classique : estimation impossible pour les titres faibles (asymptote : moitié de la 1^{re} dilution)
 - Méthode proposée : estimation possible mais imprécise pour les titres faibles
 - Précision accrue pour la méthode proposée, absence de biais



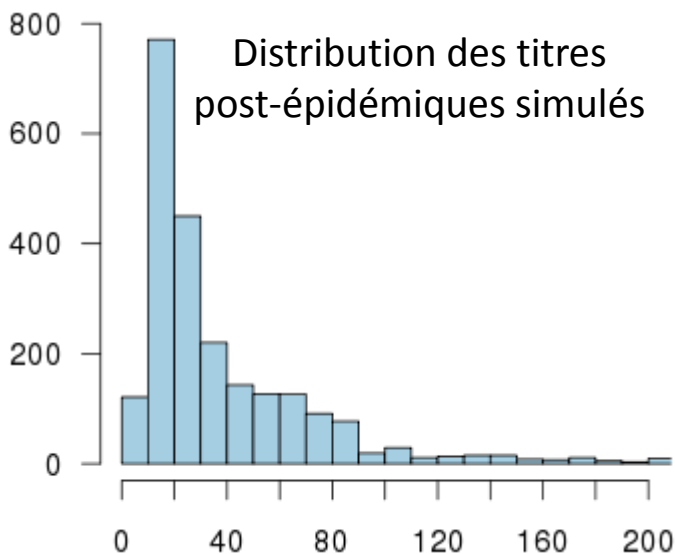
Analyse de sensibilité (2)

- Impact de la dispersion des titres
 - Méthode classique :
précision de l'estimation dépendante de la proportion de titres inférieurs à la première dilution
 - Méthode proposée :
estimation plus précise pour les titres faibles et/ou dispersés



Application : données en population générale

- Exemple : simulation de titres post-épidémiques
 - 1000 ménages (2377 sujets) répartis en 40 zones géographique
 - Statut vaccinal selon l'âge des sujets et le statut vaccinal des autres membres du ménage
 - Titre pré-épidémique selon l'âge
 - Risque infectieux selon la zone géographique, l'âge, le titre pré-épidémique et le statut infectieux des autres membres du ménage
 - Titre post-épidémique selon le titre pré-épidémique, le statut vaccinal et le statut infectieux



Calcul sur données simulées
GMT = 31.35 [30.22; 32.53]

Estimation sur données censurées
(1^{re} dilution : 1/20) :
GMT_{est} = 30.05 [28.58; 31.61]

→ Facteurs associés à la GMT ?

Extension aux modèles de régression

- Calcul du GMT ratio (GMTR)

- GMTR : facteur multiplicatif de la GMT en présence d'un facteur explicatif (variable binaire) ou par unité d'augmentation de ce facteur (variable continue)
- Exemple précédent : modèle marginal multivarié prenant en compte les corrélations intra-ménage et intra-zone géographique

Estimation sur données censurées
(modèle marginal proposé)

Facteur	GMTR [IC 95%]	p
Sexe = M	1.05 [0.96; 1.15]	0.32
Age < 15 ans	1.30 [1.14; 1.48]	< 0.0001
Vaccination	3.31 [2.99; 3.66]	< 0.0001

Calcul sur données simulées
(modèle linéaire marginal)

Facteur	GMTR [IC 95%]	p
Sexe = M	1.04 [0.97; 1.12]	0.24
Age < 15 ans	1.20 [1.10; 1.31]	< 0.0001
Vaccination	2.84 [2.55; 3.17]	< 0.0001

Conclusions

- Méthode minimisant le biais lié à l'analyse de données censurées
- Précision moins sensible aux seuils de dilution que la méthode de référence
- Implémentation facile dans différents logiciels statistiques (fonctions habituellement utilisées pour l'analyse de survie)
- Permet l'étude de facteurs liés à un titre sérologique élevé (modèles de régression)
- Prise en compte possible de la structure de la population (effet cluster, plan de sondage complexe, etc.)