

## SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HÉMATOLOGIE

SÉANCE DU 17 MARS 1969

---

### Interprétation mathématique de l'étude de la durée de vie des plaquettes marquées au chrome radio-actif

par J. M. PAULUS (\*), G. FILLET (\*\*), K. H. THOMPSON  
et J. WILLEMS.

---

(\*) Chargé de recherches au Fonds belge de la recherche scientifique.

(\*\*) Stagiaire de recherches au Fonds belge de la recherche scientifique.

La mesure de la durée de vie moyenne des plaquettes marquées au  $\text{Cr}^{51}$  se heurte à la difficulté de choisir un modèle mathématique interprétant au mieux les courbes de survie. La destruction des plaquettes a été expliquée par les hypothèses suivantes : 1° une sénescence (décroissance linéaire); 2° une destruction au hasard (décroissance exponentielle); 3° la combinaison des deux derniers phénomènes; 4° l'action d'un nombre limité d'agressions causant la mort de la cellule (théorie des coups multiples).

Dans des conditions normales ou pathologiques, chez l'homme ou l'animal, le choix d'un modèle approprié reste très difficile, même lorsque l'erreur expérimentale est faible, et la valeur de la durée de vie varie largement selon la formule utilisée.

Il est donc extrêmement utile de disposer d'une analyse mathématique permettant de mesurer avec précision la survie et la production plaquettaire, sans pour cela préjuger du mécanisme de la mort cellulaire.

Cette analyse est possible en utilisant la formule de MILLS DORNHORST [1, 2] qui donne la durée de vie moyenne à partir de la tangente à la courbe de survie au temps 0, quelle que soit l'allure de la courbe.

## MÉTHODE

Le principe consiste à rechercher une régression polynomiale ajustée aux points expérimentaux [3] (\*\*\*). Le calcul des polynômes de régression de forme  $Y = a + bx + cx^2 \dots + px^n$  se fait par inversion de matrice, pour des degrés allant de 1 à 10, grâce à un ordinateur I.B.M.

Pour chaque degré, l'ordinateur donne l'équation de la courbe, la durée de vie moyenne et l'erreur sur la vie moyenne. La tangente au temps 0 est une fonction simple du polynôme de régression; elle est donnée par l'équation  $Y = ax + b$ . La survie moyenne est égale à  $a/b$ .

Afin de choisir le polynôme du degré le plus bas s'adaptant le mieux aux points expérimentaux, on calcule le rapport du carré moyen dû à la régression au carré moyen des résidus (F test) pour chaque degré, et on teste également la probabilité que la réduction de la somme des carrés des résidus soit significative lorsque l'on passe au degré immédiatement supérieur.

C'est la valeur  $a/b$  du polynôme choisi qui donne la durée de vie moyenne.

(\*\*\*) Affectés d'un poids égal à l'inverse de la variance de l'erreur expérimentale.

## RÉSULTATS ET DISCUSSION

L'introduction dans l'ordinateur de courbes fictives (décroissance linéaire, décroissance exponentielle, décroissance linéaire et exponentielle combinée) a montré une corrélation remarquable entre la valeur de la durée de vie correspondant à la courbe choisie et la valeur trouvée par la méthode polynomiale (fig. 1).

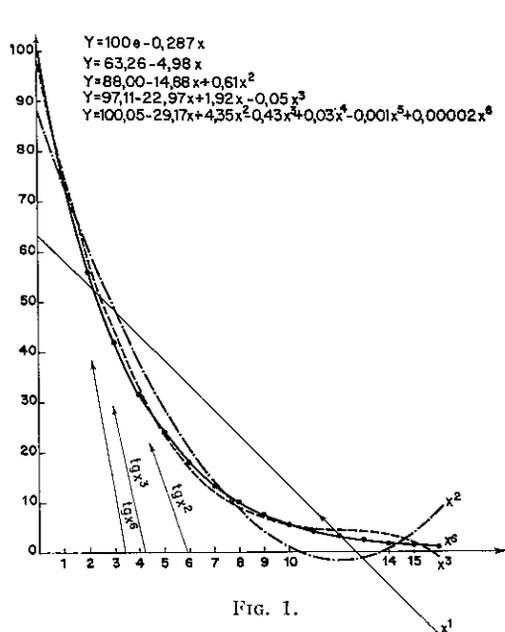


FIG. 1.

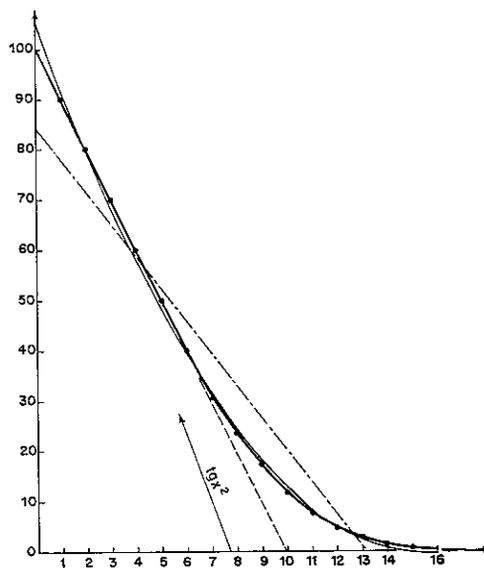


FIG. 2.

FIG. 1. — Courbe de décroissance exponentielle.  $x^1$ ,  $x^2$ ,  $x^3$ ,  $x^6$  : courbes du premier, second, troisième, sixième degré, calculées par ordinateur.

La courbe du sixième degré est ajustée aux points, et sa tangente à l'origine coupe l'axe des abscisses à la valeur 3,4 égale à la vie moyenne calculée à partir de la décroissance exponentielle.

FIG. 2. — Courbe de décroissance linéaire suivie d'une « queue ». La tangente à l'origine de la courbe du second degré (tracée en trait fin) coupe l'axe des abscisses à une valeur trop faible.

L'élimination successive des derniers points, jusqu'à obtenir une linéarité, permet de trouver la valeur de la vie moyenne.

Le traitement par l'ordinateur de courbes fictives de décroissance linéaire suivie d'une « queue », dans certains cas, donné lieu à des résultats aberrants. En effet, le calcul tenant compte de tous les points, la présence d'une « queue » accroît la chance qu'un polynôme du second degré ou d'un degré supérieur soit choisi par l'ordinateur, au lieu de la droite s'ajustant aux premières valeurs. Puisque le choix d'un polynôme de degré supérieur à 1 produit une courbure de tout le tracé et pas seulement de sa dernière partie, il en résulte une tangente incorrecte, et par conséquent une durée de vie fautive.

Après avoir sélectionné une courbe polynomiale tenant compte de tous les points, notre programme actuel recherche la présence d'une linéarité éventuelle dans la première partie du tracé, en éliminant systématiquement et successivement les derniers points.

Si une curvilinearité reste détectable dans l'entièreté de la courbe, la tangente est calculée à partir de la meilleure équation non linéaire comprenant tous les points. Sinon, elle est calculée à partir du plus grand nombre de points satisfaisant la régression linéaire.

### CONCLUSION

Comme DORNHORST l'a montré, il peut exister une grande similitude dans l'aspect des courbes de survie, alors que les agents responsables de la mort cellulaire sont fondamentalement différents. Dans un état morbide où existe une hyperdestruction plaquettaire, il est capital de déterminer la durée de vie moyenne, puisque la réduction de la durée de vie est la façon la plus appropriée de juger de la sévérité du processus pathologique. C'est aussi actuellement la seule façon de chiffrer la production plaquettaire, qui mesure la capacité réactionnelle des tissus hématopoïétiques.

L'application de la formule de DORNHORST a des limites : il faut que la production reste constante en cours de test, et que celui-ci soit réalisé en autotransfusion. Le premier point expérimental est choisi lorsque le mélange des plaquettes dans le pool splénique s'est réalisé, en pratique 2 heures après l'injection.

Dès à présent, chez 30 sujets normaux ou souffrant de diverses affections hématologiques, les tests plaquettaires ont été interprétés selon les données mathématiques présentées. Les résultats seront publiés dans un travail ultérieur.

Notre méthode peut être utilisée pour mettre en évidence une non-linéarité dans les courbes de survie et est particulièrement utile pour le calcul de la cinétique plaquettaire en cas de décroissance non linéaire, avec des durées de vie fortement ou modérément raccourcies.

*(Institut de Médecine et Centre de Calcul, Université de Liège, Belgique.  
Biology Division, Brookhaven National Laboratory, Upton, N.Y., U.S.A.)*

### RÉFÉRENCES

1. DORNHORST (A. C.) : The interpretation of red cell survival curves. *Blood*, **6**, 1284, 1951.
2. MILLS (J. N.) : The life span of the erythrocyte. *J. Physiol. Soc.*, **105**, 16, 1946 (abstr.).
3. SNEDECOR (G. W.) et COCHRAN (W. G.) : *Statistical methods*. Iowa State University Press, 6<sup>e</sup> édition.