Identification de biomarqueurs pour l'aide au diagnostic de la sclérose latérale amyotrophique

Inès Akaïchi, Thi-Bich-Hanh Dao, Arnaud Giacometti, Arnaud Soulet, Christel Vrain
LIFAT, Université de Tours
LIFO, Université d'Orléans

Contexte et motivation

Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA)
Incidence : 2,5/100 000 en France (M/F 1,3-2)
Age médian au début : 55 ans
Age médian de survie : 36 mois
Maladie hétérogène
Délai de diagnostic : 9-12 mois
Un seul médicament (riluzole)

Objectifs

1- Rechercher des biomarqueurs diagnostiques et pronostiques
2- Explorer la physiopathologie

Construction de groupes pour l'analyse de survie

Entrepôt de données

Données démographiques
- Age et sexe
- Date et lieu d'apparition des premiers symptômes
- Date du diagnostic
- Date de décès

Données cliniques
- Poids et hauteur
- Score ALS-FRS et échelons du score
- FVC et SVC
- Prise du riluzole

Données biologiques
- Albumine
- Ferrine
- Transferrine
- HDL, cholestérol
- ...

Défi : Données longitudinales non-alignées et censurées à droite

Méthodologie d'analyse

Construction de tous les groupes possibles
Analyse de survie avec l'extincteur de Kaplan-Meier
Comparaison des médianes de chaque groupe avec le test de logrank

Données utilisées :
- Sexe
- Site d'apparition
- Age au diagnostic
- Délai de diagnostic
- Mesures biologiques

p-value < 0.05

Analyse de survie

Méthode de Kaplan-Meier
- Non-paramétrique
- Estimation de la durée de survie des patients

Estimation de la probabilité de survie

\[ S(t) = \prod_{i \in [t]} \left(1 - \frac{d_i}{n_i} \right) \]

où \( d_i \) nombre de décès et \( n_i \) nombre de survivants à \( t_i \)

Quelques résultats préliminaires

<table>
<thead>
<tr>
<th>Groupes</th>
<th>Nombre de patients</th>
<th>Médiane de survie</th>
<th>Logrank test</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;12</td>
<td>395</td>
<td>95</td>
<td>p&lt;0.0001</td>
</tr>
<tr>
<td>12-24</td>
<td>148</td>
<td>42</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>&gt;24</td>
<td>60</td>
<td>25</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Sexe

| Homme   | 505                | 37                | p=0.044      |
| Ferrme  | 393                | 94                |              |

Site d'apparition de la maladie

| Bulbaire | 618                | 27                | p<0.0001     |
| Spirale  | 270                | 45                |              |

<table>
<thead>
<tr>
<th>Période</th>
<th>Groupe</th>
<th>Nombre de patients</th>
<th>Médiane de survie</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>6 mois</td>
<td>[-8, -1.3]</td>
<td>37</td>
<td>17</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>[-1.25, 7.5]</td>
<td>233</td>
<td>29</td>
</tr>
<tr>
<td>9 mois</td>
<td>[-8, -1.3]</td>
<td>27</td>
<td>17</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>[-1.4, 7.5]</td>
<td>209</td>
<td>28</td>
</tr>
<tr>
<td>12 mois</td>
<td>[-4.3, 7.5]</td>
<td>28</td>
<td>17</td>
</tr>
<tr>
<td>6 mois</td>
<td>[-0.31, 0.01]</td>
<td>69</td>
<td>25</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>[-0.01, 0.16]</td>
<td>71</td>
<td>34</td>
</tr>
<tr>
<td>9 mois</td>
<td>[-0.31, 0.01]</td>
<td>106</td>
<td>26</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>[0.02, 0.15]</td>
<td>145</td>
<td>34</td>
</tr>
<tr>
<td>12 mois</td>
<td>[-0.31, 0.01]</td>
<td>77</td>
<td>25</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>[-0.03, 0.215]</td>
<td>195</td>
<td>32</td>
</tr>
</tbody>
</table>