

Evolution des marqueurs de progression
de l'Atrophie Multi-Systématisée :
Analyse des sous-dimensions de l'échelle UMSARS

**Florian Guillet, Cécile Proust-Lima, Alexandra Foubert-Samier,
Wassilios Meissner**

INSERM U1219 Equipe Biostatistique - ISPED - Université de Bordeaux

AMS

- **L'atrophie multi-systématisée (AMS) : pathologie neurodégénérative rare** caractérisée par l'association variable d'un **syndrome parkinsonien**, d'un **syndrome cérébelleux** et de **troubles dysautonomiques**.
- 2 degrés de certitude du diagnostic : « **possible** » ou « **probable** » (*Gilman, 2008*)
- 2 formes cliniques : **AMS-P** (parkinsonien) / **AMS-C** (cérébelleux)
- **Prévalence** : 5000 cas dans la population française
- **Survie médiane inférieure à 10 ans** après début des symptômes (*Schrag, 2008*)
- **Facteurs de mauvais pronostique** (*Tada, 2007; Wenning, 2013; Sakushima, 2015*) :
 - Forme **parkinsonienne** de la pathologie
 - Apparition précoce de **troubles urinaires**
 - Présence de **signes dysautonomiques sévères**
- Echelle **UMSARS** (Unified Multiple System Atrophy Rating Scale)

Objectifs

- Décrire les trajectoires de progression de l'AMS et en évaluer ses déterminants
- Challenges statistiques :
 - Données longitudinales Gaussiennes ou non-Gaussiennes : **Modèles mixtes (à processus latent)**
 - Données longitudinales multivariées : **Modèles mixtes multivariés (à processus latent)**
 - Troncature liée au décès : **Modèles conjoints**

Données

- Hôpitaux de Bordeaux et de Toulouse : centres de référence maladie rare (**CRMR**) pour l'AMS depuis 2006. Cohorte de plus de **400 patients** avec un suivi pouvant aller jusqu'à **10 ans** pour les plus long.
- Données concernant la **première visite**, le **suivi annuel** et les **décès**
- **Echelle UMSARS en 4 dimensions** :
 - **UMSARS-I** évalue la sévérité de l'**atteinte fonctionnelle** : score sur 48
 - **UMSARS-II** évalue la sévérité de l'**atteinte motrice** : score maximal de 56
 - **UMSARS-III** évalue la sévérité de l'**hypotension orthostatique** : mesures de pression artérielle systolique et diastolique en position couchée et debout
 - **UMSARS-IV** évalue le degré de **handicap** : score entre 1 et 5
- **Échantillon d'étude** : tous les patients vus à Bordeaux entre le 01/01/2008 et le 31/12/2016 et ayant un suivi longitudinal (**N=176**).

Modèles mixtes

- Analyse d'une mesure répétée :
 - Y_{ij} : **score UMSARS observé** pour le sujet i au temps t_{ij}
 - Λ_{ij} : **processus latent** représentant le niveau sous-jacent de dégradation fonctionnelle et motrice

$$\Lambda_{ij} = X_{ij}\beta + Z_{ij}b_i \text{ avec } b_i \sim N(0, B)$$

Modèles mixtes

- **Données continues gaussiennes - Modèle linéaire mixte :**

$$Y_{ij} = \Lambda_{ij} + \varepsilon_{ij} \text{ avec } \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$$

- **Données continues non gaussiennes - Modèle mixte à processus latent :**

$$H(Y_{ij}; \eta) = \Lambda_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

avec H : fonction de lien (linéaire, spline), $\beta_0 = 0$ et $\text{Var}(b_{0i}) = 1$

- **Données multivariées - Modèle mixte multivarié à processus latent :**

$$H_k(Y_{ijk}; \eta_k) = \Lambda_{ij} + \varepsilon_{ijk}$$

pour le marqueur k ($k = 1, \dots, K$)

- **Données ordinales - Modèle probit cumulé mixte :**

$$Y_{ij} = m \Leftrightarrow \alpha_m < \Lambda_{ij} + \varepsilon_{ij} < \alpha_{m+1} \text{ pour } m \in \{1; 5\}$$

avec $\alpha_1 = -\infty$ et $\alpha_6 = +\infty$, $\beta_0 = 0$ et $\text{Var}(b_{0i}) = 1$

Modèles conjoints

- **Décès** : sorties d'étude **informatives**
- **Modèle conjoint à effets aléatoires partagés** :
 - Objectifs :
 - Etudier l'évolution du marqueur lorsque le suivi est censuré par le décès
 - Prédire le risque de décès en fonction des mesures répétées du marqueur
 - Modèle (pour un marqueur gaussien) :
 - $Y_{ij} = X_{Y_{ij}}\beta + Z_{ij}b_i + \varepsilon_{ij} = \tilde{Y}_i(t_{ij}) + \varepsilon_{ij}$
 - $\alpha_i(t) = \alpha_0(t) \cdot \exp(X_{T_i}\gamma + g_i(b_i, t)\eta)$ avec $b_i \sim N(0, B)$ et $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$
- **Structure de dépendance** entre le temps d'évènement et l'évolution du marqueur : $g_i(b_i, t) = \tilde{Y}_i(t)$ ou $g_i(b_i, t) = (\tilde{Y}_i(t), \tilde{Y}_i(t)')$

Stratégie d'analyse

- **Modèle mixte (multivarié) à processus latent** - package R **lcmm** :
 - (Déterminer les marqueurs mesurant le même processus)
 - Choix de la (des) fonction(s) de lien
 - Test de fonctions polynomiales du temps
 - Test des effets aléatoires
 - Analyse univariable ($\alpha = 20\%$) puis analyse multivariable avec sélection de variable par méthode pas à pas descendante ($\alpha = 5\%$)
- **Modèle de Cox** - package R **survival** :
 - Analyse univariable ($\alpha = 20\%$) puis analyse multivariable avec sélection de variable par méthode pas à pas descendante ($\alpha = 5\%$)
- **Modèle conjoint** - package R **JM** et **mstate** :
 - Pas de sélection de variables
 - Test des structures de dépendance
 - (Analyse de sensibilité : sélection de variables)

Descriptif des données à l'inclusion

- 176 patients avec un suivi longitudinal pour 581 visites
- Descriptif des variables qualitatives à la première visite :

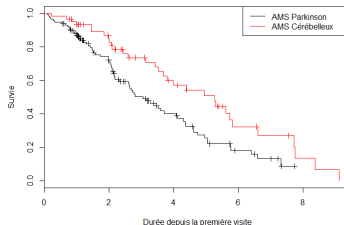
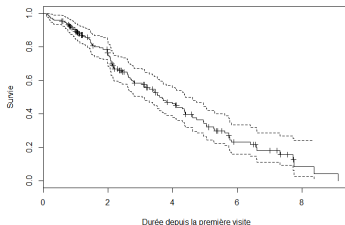
Variable	Modalité	N	%
Sexe	Femme	93	52,8
Diagnostic	AMS Parkinson	116	65,9
Certitude du diagnostic	Probable	161	91,5
1ers symptômes parkinsoniens	Oui	115	65,3
1ers symptômes cérébelleux	Oui	63	35,8
1ers symptômes dysautonomie	Oui	96	54,5
1ers symptômes hypotension orthostatique	Oui	47	26,7

- Descriptif des variables quantitatives à la première visite :

Variable	N	Moy	ET	Min	Med	Max
Age au début des symptômes (en années)	176	60,4	8,8	39,0	60,5	79,0
Durée entre le début des symptômes et la première visite (en années)	176	4,6	2,8	1,0	4,0	16,0

Descriptif des données de décès

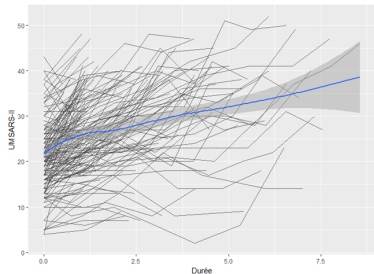
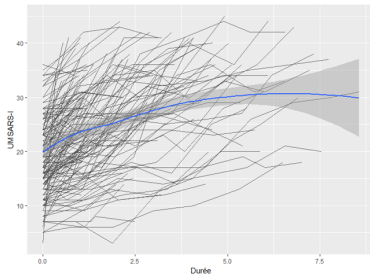
- 101 décès au cours du suivi (57,4 % des patients)



- Médiane de survie **depuis la première visite** : 3,6 ans (AMS-P : 3,0 ans et AMS-C : 5,3 ans)

Descriptif des données de suivi : UMSARS 1 et 2

- Descriptif de l'évolution des scores UMSARS 1 et 2 au cours du temps :



- Courbe bleue : régression polynomiale du score UMSARS en fonction du temps

Modélisation : UMSARS 1

- Sous-modèle longitudinal + modèle conjoint :

Variable		Modèle mixte		Modèle conjoint	
		Estim	P val	Estim	P val
Durée depuis la première visite	Temps	5,21	<0,01	5,67	<0,01
	Temps ²	-0,46	<0,01	-0,41	<0,01
Diagnostic (ref = AMS-P)	AMS-C	-2,67	0,02	-2,56	0,02
	AMS-C : Temps	-0,43	0,57	-0,64	0,42
	AMS-C : Temps ²	0,22	0,10	0,24	0,10
	P Value interaction		0,10		0,08
Certitude (ref = Possible)	Probable	2,63	<0,01	2,60	<0,01
Age 1ère visite (ref = 64 ans)	Pour 10 ans	0,06	0,95	0,03	0,97
Délai 1ers symptômes (ref = 1 an)	Pour 1 an	0,84	<0,01	0,86	<0,01
Interaction Age*Délai	Pour 1 unité	0,05	0,03	0,05	0,02

- Sous-modèle de survie + modèle conjoint :

Variable		Modèle de Cox		Modèle conjoint	
		Estim	P val	Estim	P val
Diagnostic (ref = AMS-P)	AMS-C	-0,69	<0,01	-0,34	0,20
Délai 1ers symptômes (ref = 1 an)	Pour 1 an	-0,07	0,14	-0,18	<0,01
Symptômes Dysautonomie (ref = Non)	Oui	-0,88	0,01	-0,99	0,02
Interaction Délai*Sympt Dysautonomie	Pour 1 unité	0,20	<0,01	0,32	<0,01
Niveau courant du score UMSARS-I	Pour 1 unité			0,19	<0,01

Modélisation : UMSARS 2

- Sous-modèle longitudinal + modèle conjoint :

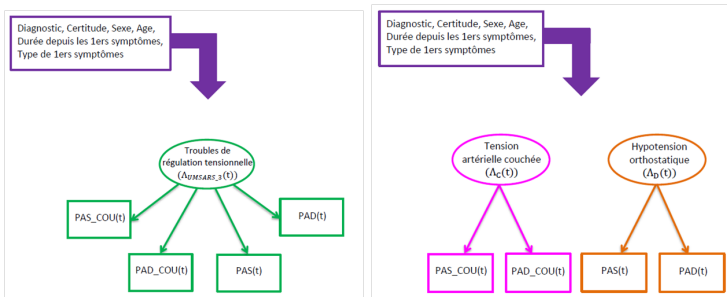
Variable		Modèle mixte		Modèle conjoint	
		Estim	P val	Estim	P val
Durée depuis la première visite	Temps	4,31	<0,01	4,90	<0,01
	Temps ²	-0,20	0,03	-0,15	0,10
Sexe (ref = Homme)	Femme	2,59	0,02	2,65	0,02
	Femme : Temps	0,76	0,36	0,63	0,47
	Femme : Temps ²	0,15	0,19	0,17	0,17
	P Value interaction		<0,01		<0,01
	AMS-C	-2,46	0,04	-2,45	0,02
Diagnostic (ref = AMS-P)	AMS-C	-2,46	0,04	-2,45	0,02
Age 1ère visite (ref = 64 ans)	Pour 10 ans	1,32	0,04	1,11	0,09
Délai 1ers symptômes (ref = 1 an)	Pour 1 an	0,87	<0,01	0,86	<0,01
Symptômes Dysautonomie (ref = Non)	Oui	-4,02	<0,01	-3,83	<0,01

- Sous-modèle de survie + modèle conjoint :

Variable		Modèle de Cox		Modèle conjoint	
		Estim	P val	Estim	P val
Diagnostic (ref = AMS-P)	AMS-C	-0,69	<0,01	-0,45	0,07
Délai 1ers symptômes (ref = 1 an)	Pour 1 an	-0,07	0,14	-0,12	0,02
Symptômes Dysautonomie (ref = Non)	Oui	-0,88	0,01	-0,76	0,06
Interaction Délai*Sympt Dysautonomie	Pour 1 unité	0,20	<0,01	0,26	<0,01
Niveau courant du score UMSARS-II	Pour 1 unité			0,14	<0,01

Modélisation : UMSARS 3

- **Modèle mixte multivarié à processus latent**



- Comparaison **AIC** pour des modèles sans variables d'ajustement
- **Modèle conjoint** avec **2 composites scores** (noté Z-score) :
 - Niveau de dégradation de la pression artérielle couchée
 - Niveau de dégradation de l'hypotension orthostatique

Modélisation : UMSARS 3

- Sous-modèle de survie avec ajustement sur le niveau courant du composite score évaluant le **niveau de dégradation de la pression artérielle couchée** :

Variable		Modèle de Cox		Modèle conjoint	
		Estim	P val	Estim	P val
Diagnostic (ref = AMS-P)	AMS-C	-0,72	<0,01	-0,71	<0,01
Délai 1ers symptômes (ref = 1 an)	Pour 1 an	-0,06	0,20	-0,06	0,20
Symptômes Dysautonomie (ref = Non)	Oui	-0,65	0,06	-0,72	0,05
Interaction Délai*Sympt Dysautonomie	Pour 1 unité	0,13	0,11	0,13	0,13
Niveau courant du Z-score UMSARS-III couché	Pour 1 unité			0,28	0,11

- Sous-modèle de survie avec ajustement sur le niveau courant du composite score évaluant le **niveau de dégradation de l'hypotension orthostatique** :

Variable		Modèle de Cox		Modèle conjoint	
		Estim	P val	Estim	P val
Diagnostic (ref = AMS-P)	AMS-C	-0,70	<0,01	-0,69	<0,01
Délai 1ers symptômes (ref = 1 an)	Pour 1 an	-0,06	0,19	-0,06	0,21
Symptômes Dysautonomie (ref = Non)	Oui	-0,66	0,06	-0,67	0,06
Interaction Délai*Sympt Dysautonomie	Pour 1 unité	0,13	0,12	0,13	0,14
Niveau courant du Z-score UMSARS-III debout	Pour 1 unité			0,26	0,02

Discussion

- **Modélisation des trajectoires de dégradation fonctionnelle et motrice :**
 - Identification des déterminants des trajectoires d'UMSARS et le lien avec le décès
 - Identification de deux sous-dimensions d'UMSARS 3
- **Points forts de l'étude :**
 - Cohorte unique avec un nombre important de patients et un suivi très long
 - Comparabilité des résultats (échelle UMSARS)
 - Prise en compte des problèmes méthodologiques (échelles de mesure, sortie d'étude)
 - Vérification de la bonne adéquation des modèles aux données
- **Limites de l'étude :**
 - Taille d'échantillon divisée par 2 (analyse limitée à Bordeaux)
 - Certains modèles non implémentés dans les logiciels (modèles conjoints pour données non-gaussiennes, ordinales et/ou multivariées)
 - Analyse indépendante de chacune des sous-échelles UMSARS

Conclusion

- **Apports de ce travail :**

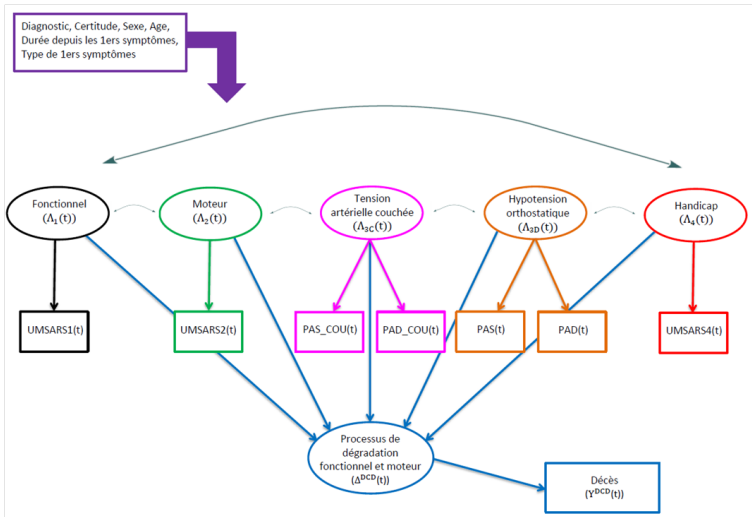
- Précurseur dans l'étude des facteurs associés à la progression de l'AMS
- Meilleure compréhension de la progression de la pathologie

- **Perspectives :**

- Analyser l'ensemble des données des CRMR de Bordeaux et de Toulouse
- Analyser simultanément l'ensemble des marqueurs de l'échelle UMSARS et leur lien avec le décès
- Développement d'outils de prédiction
- Définition des critères d'inclusion dans des essais cliniques

Perspectives

- Modéliser simultanément l'ensemble des marqueurs de l'échelle UMSARS et le lien avec le décès :



Références

- Gilman S, Wenning GK, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurol.* 2008 ;71(9) :670–6.
- Proust-Lima C, Philipps V, Liqueur B. Estimation of Extended Mixed Models Using Latent Classes and Latent Processes : The R Package lcmm. *J Stat Softw.* 2017 Jun ;78(2) :1–56.
- Proust-Lima C. A joint model for multiple dynamic processes and clinical endpoints : application to Alzheimer's disease. In preparation.
- Rizopoulos D. JM : An R Package for the Joint Modelling of Longitudinal and Time-to-Event Data. *J Stat Softw.* 2010 Jul ;35(9) :1–33.
- Sakushima K, Nishimoto N, et al. Epidemiology of Multiple System Atrophy in Hokkaido, the Northernmost Island of Japan. *Cerebellum.* 2015 ;14 :682-7.
- Schrag A, Wenning GK, et al. Survival in multiple system atrophy. *MovDisord.* 2008 ;23 :294-6.
- Tada M, Onodera T, et al. Early development of autonomic dysfunction may predict poor prognosis in patients with multiple system atrophy. *Arch Neurol.* 2007 ;64 :256-60.
- Wenning GK, Geser F, et al. European Multiple System Atrophy Study Group. The natural history of multiple system atrophy : a prospective European cohort study. *Lancet Neurol.* 2013 ;12 :264-74.