



HAL
open science

Prise en compte de la technologie dans la quantification des biomarqueurs

C. Mercier, A. Klich, C. Truntzer, Vincent Picaud, J.F. Giovannelli, P.
Ducoroy, P. Grangeat, D. Maucort-Bouch, P. Roy

► To cite this version:

C. Mercier, A. Klich, C. Truntzer, Vincent Picaud, J.F. Giovannelli, et al.. Prise en compte de la technologie dans la quantification des biomarqueurs. EPICLIN 2016 - 10ème conférence francophone d'épidémiologie clinique and 23e journées des statisticiens des centres de Lutte contre le cancer, May 2016, Strasbourg, France. hal-03997272

HAL Id: hal-03997272

<https://hal.science/hal-03997272v1>

Submitted on 20 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/323800351>

Prise en compte de la technologie dans la quantification des biomarqueurs. 10 e conférence francophone d'épidémiologie clinique EPICLIN 2016 & 23e journées des statisticiens des ce...

Poster · May 2016

CITATIONS

0

READS

59

9 authors, including:



Catherine Mercier

Hospices Civils de Lyon (Centre Hospitalier Universitaire de Lyon)

87 PUBLICATIONS 1,248 CITATIONS

SEE PROFILE



A. Klich

Hospices Civils de Lyon (Centre Hospitalier Universitaire de Lyon)

23 PUBLICATIONS 255 CITATIONS

SEE PROFILE



Caroline Truntzer

Centre Hospitalier Universitaire de Dijon

120 PUBLICATIONS 1,498 CITATIONS

SEE PROFILE



Vincent Picaud

Atomic Energy and Alternative Energies Commission

10 PUBLICATIONS 62 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



AGIR-2 [View project](#)



French version of the ADHD-rating scale IV [View project](#)

C. MERCIER¹, A. KLICH¹, C. TRUNTZER², V. PICAUD³, J.F. GIOVANNELLI⁴, P. DUCOROY², P. GRANGEAT⁵, D. MAUCORT-BOULCH¹, P. ROY¹

¹ HCL, Service de Biostatistique-Bioinformatique, Université Lyon 1, CNRS UMR 5558 LBBE PRABI, Lyon, France. ² CLIPP, Pôle de Recherche Université de Bourgogne, Dijon, France; ³ CEA Saclay, Gif-sur-Yvette, France, ⁴ Univ. Bordeaux, IMS, UMR 5218,, Talence, France. ⁵ CEA Leti, Grenoble, France

INTRODUCTION

Contrôler la variabilité technologique est essentiel pour la découverte et la validation de biomarqueurs. Une méthodologie spécifique de la technologie est nécessaire pour l'évaluer.

Objectif: évaluer la variabilité technologique associée à chaque étape d'une chaîne d'analyse en regard de la variabilité biologique dans la quantification des protéines.

Application à la technologie MALDI-TOF [1,2] utilisée pour la découverte de biomarqueurs.

METHODES

Principales source de variabilité technologique dans la chaîne MALDI-TOF

- Egalisation (ProteoMiner): restreint l'étendue des abondances relatives des protéines,
- Purification (Bille magnétiques C8): sélectionne les protéines selon leurs propriétés chimiques
- Dépôt (plaque acier inox, matrice HCCA): permet la ionisation des protéines.

Traitement du signal: algorithme classique et algorithme BHIPRO [1]

Plan expérimental

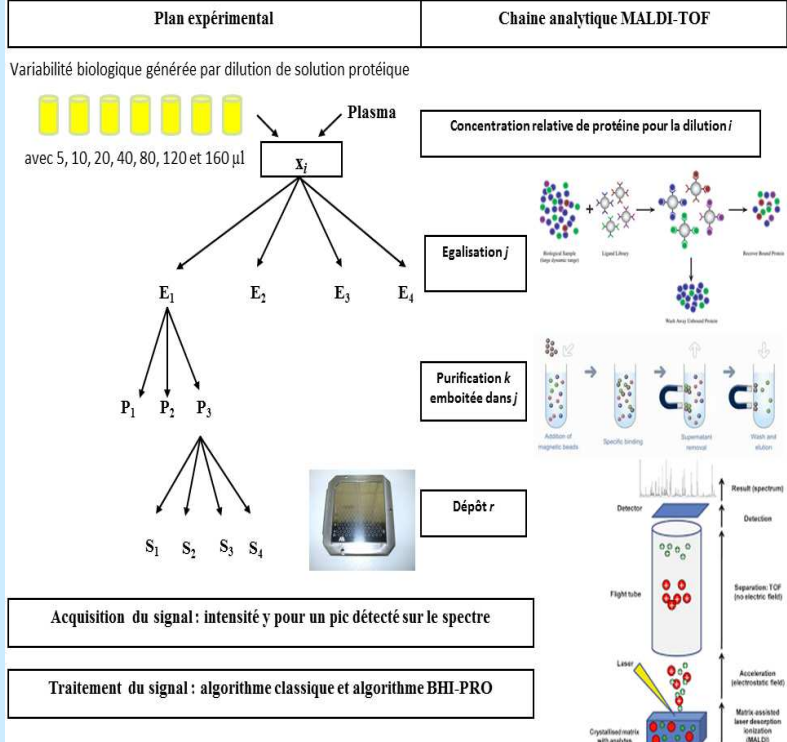


Fig. 1: Plan expérimental pour la chaîne analytique MALDI-TOF

Plan d'analyse statistique

- Régression linéaire par pic (1) si la relation existe entre x et y
- Décomposition de la variance pour plan déséquilibré basée sur des modèles emboîtés (2-5)
- Comparaison de deux algorithmes de traitement du signal sur les critères de pourcentages de variance technologique et d'erreur due à la modélisation.

$$y_{ijk} = \beta_0 + \beta_{0j}E_j + \beta_{0k(j)}P_k + (\beta_1 + \beta_{1j}E_j + \beta_{1k(j)}P_k)x_i + \varepsilon_{ijk} \quad (1)$$

$$y_{ijk} = \beta_0 + \beta_1x_i + \varepsilon_{ijk} \quad (2)$$

$$y_{ijk} = \beta_0 + \beta_{0j}E_j + \beta_{0k(j)}P_k + \varepsilon_{ijk} \quad (3)$$

$$y_{ijk} = \beta_0 + \beta_{0j}E_j + \beta_{0k(j)}P_k + \beta_1x_i + \varepsilon_{ijk} \quad (4)$$

$$y_{ijk} = \beta_0 + \beta_{0j}E_j + (\beta_1 + \beta_{1j}E_j)x_i + \varepsilon_{ijk} \quad (5)$$

RESULTATS

Une relation est observée entre l'intensité du signal et la concentration relative pour 4 pics sur 9 (fig.2). Les parts de variance attribuables aux étapes technologiques (tab. 1) sont réduites avec l'algorithme BHI-PRO par rapport à l'algorithme classique pour les 4 pics concernés: variance technologique totale divisée par 2 à 3 selon les pics, erreur du modèle divisée par 2 environ.

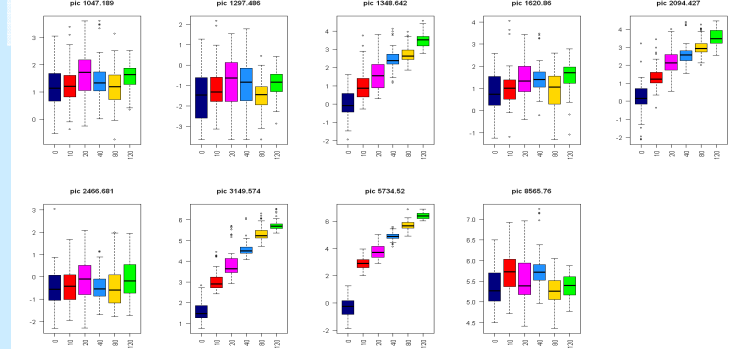


Fig. 2: Intensité du pic en fonction de la concentration relative

Algorithme	VARIANCE BIOLOGIQUE	INTERACTION BIO / TECHNO	VARIANCE TECHNOLOGIQUE			ERREUR DU MODÈLE		
			Chimie					
			Egalisation + interaction	Purification + interaction	Erreur de mesure*			
Classique	Concentration relative + interaction							
pic (m/z)								
1349	55.58	8.97	5.77	12.91	18.68	6.65	25.34	28.05
2094	59.99	5.92	6.10	7.23	13.33	6.65	19.98	25.95
3150	84.93	2.94	4.32	2.25	6.57	1.65	8.22	9.80
5734	90.00	2.35	1.11	2.47	3.58	2.55	6.13	6.22
BHI PRO								
1349	82.29	0.68	0.43	2.55	2.98	6.64	9.61	9.42
2094	79.68	1.53	0.36	2.18	2.53	4.44	6.98	14.31
3150	94.19	0.91	0.84	0.87	1.71	1.24	2.95	3.61
5734	94.83	0.88	0.17	1.25	1.42	1.06	2.48	2.79

Tab. 1: Décomposition de la variance de l'intensité du pic pour deux algorithmes de traitement du signal et pour 4 pics désignés par leur valeur m/z. L'algorithme BHIPRO [1] est plus performant qu'un algorithme classique.

CONCLUSION

La méthode évalue la quantification des protéines selon des critères de variabilité de la mesure. Elle est disponible en mode découverte de biomarqueurs avec la technologie MALDI-TOF et en mode validation de biomarqueurs pour la technologie Selected Reaction Monitoring-Mass Spectrometry [2-4]. L'approche peut être utilisée pour une autre technologie avec un nouveau binôme plan d'expérience/plan d'analyse.

Références

1. Picaud V, Giovannelli JF, Truntzer C et al. Spectrum simultaneous deconvolution and baseline removal (soumis).
2. Grangeat P, Giovannelli JF, Roy P et al. Convergence entre l'analyse biostatistique et les méthodes d'inversion hiérarchique bayésienne pour la recherche et la validation de biomarqueurs par spectrométrie de masse, XXIV^{ème} Colloque GRETSI, 3-6 septembre 2013, Brest, France.
3. Szacherski P, Giovannelli JF, Gerfaut L et al (2014). Classification of proteomic MS data as Bayesian solution of an inverse problem", Access, IEEE, Vol. 2, 1248 – 1262, DOI: 10.1109/ACCESS.2014.2359979.
4. Klich A, Mercier C, Gerfaut L et al. Experimental design and statistical analysis for evaluation of quantification performance of two molecular profile reconstruction algorithms used in Selected Reaction Monitoring-Mass Spectrometry (soumis).