



ARTICLE ORIGINAL

Validation d'une signature miARN salivaire de Endométriose — Données provisoires

Auteurs : Soane Bendifallah, MD, Ph.D., Yohann Dabi, MD, Stéphane Suisse, Léa Delbos, MD, Andrew Spiers, MD, Mathieu Poilblanc, MD, François Goler, MD, Ph.D., + _____, et Philippe Descamps, MD, Ph.D. [Informations sur l'auteur et affiliations](#)

Publié en juin , DOI : .EVIDoa



Abstrait

ARRIÈRE-PLAN

La découverte d'une signature d'acide micro-ribonucléique (miARN) à base de salive pour l'endométriose en 2022 a ouvert de nouvelles perspectives pour un diagnostic précoce et non invasif de la maladie. La signature salivaire 109-miARN est le produit des biomarqueurs miARN et de la modélisation de l'intelligence artificielle (IA). Nous avons conçu une étude multicentrique pour fournir une validation externe de sa précision diagnostique. Nous présentons ici une analyse intermédiaire.

MÉTHODES

Les 200 premiers patients inclus dans l'étude prospective multicentrique ENDOmiRNA Saliva Test (NCT05244668) ont été inclus pour une analyse intermédiaire. La population étudiée comprenait des femmes de 18 à 43 ans avec un diagnostic formel d'endométriose ou avec une suspicion d'endométriose.

Des données épidémiologiques, cliniques et de séquençage de la salive ont été recueillies entre novembre 2021 et mars 2022. Un profilage de l'expression des miARN à l'échelle du génome par séquençage de petits ARN à l'aide du séquençage de nouvelle génération (NGS) a été réalisé et un algorithme de forêt aléatoire a été utilisé pour évaluer la précision du diagnostic.

RÉSULTATS

Dans cette analyse intermédiaire de la cohorte de validation externe, avec une prévalence dans la population de 79,5 %, la signature diagnostique salivaire de 109 miARN pour l'endométriose avait une sensibilité de 96,2 % (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 93,7 à 97,3 %), une spécificité de 95,1 % (IC à 95 %, 85,2 à 99,1 %), valeur prédictive positive de 95,1 % (IC à 95 %, 85,2 à 99,1 %), valeur prédictive négative de 86,7 % (IC à 95 %, 77,6 à 90,3 %), rapport de vraisemblance positif de 19,7 (IC à 95 %, 6,3 à 108,8), rapport de vraisemblance négatif de 0,04 (IC à 95 %, 0,03 à 0,07) et aire sous la courbe caractéristique de fonctionnement du récepteur de 0,96 (IC à 95 %, 0,92 à 0,98).

CONCLUSION

L'utilisation de NGS et d'IA dans le séquençage et l'analyse des miARN a fourni une signature miARN basée sur la salive pour l'endométriose. Notre analyse intermédiaire d'une étude de validation externe multicentrique prospective fournit un soutien pour son enquête en cours en tant qu'outil de diagnostic. (Financé par Ziwig et le Conseil Régional d'Ile de France [Subvention EX024087] ; numéro [ClinicalTrials.gov](#), NCT05244668.)

Introduction

L'endométriose est définie histologiquement par la présence de tissu semblable à l'endomètre à l'extérieur de l'utérus. Elle touche entre 2 et 10 % de la population féminine générale en âge de procréer (soit environ 190 millions de femmes dans le monde) et est une cause bien connue de douleur pelvienne chronique. En raison de l'absence de ^{1,2} symptômes pathognomoniques, les directives de la Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie de 2022 recommandent que "les cliniciens devraient envisager le diagnostic d'endométriose chez les personnes présentant les signes et symptômes cycliques et non cycliques suivants : dysménorrhée, dyspareunie profonde, dysurie, dyschésie, saignement rectal douloureux ou hématurie, douleur à la pointe de l'épaule, pneumothorax cataménial, toux cyclique/hémoptysie/douleur thoracique, gonflement et douleur cycliques des cicatrices, fatigue et infertilité. Bien que cette stratégie ait du ³ sens pour éviter de négliger les cas d'endométriose, elle peut entraîner une augmentation des examens diagnostiques invasifs et contribuer au **fardeau économique** 4,5 de la maladie.

Pour relever le défi du diagnostic de l'endométriose, un test précis, fiable et non invasif est nécessaire. Des études antérieures ont mis en évidence la valeur diagnostique limitée des examens cliniques et des questionnaires ainsi que la faible précision des examens d'imagerie pour la détection de l'endométriose, en particulier le phénotype péritonéal superficiel. ⁶⁻¹¹ Par conséquent, le défi n'est pas seulement de confirmer à un stade avancé mais aussi pour surmonter les complexités diagnostiques des patientes présentant des symptômes évocateurs d'endométriose mais avec des examens cliniques et/ou d'imagerie non contributifs. Si un outil pour le diagnostic ¹² précoce, sensible et spécifique de la maladie était disponible, il aurait le potentiel d'améliorer les soins de ces femmes.

Bien qu'une précédente revue Cochrane et des directives internationales ne recommandent pas actuellement l'utilisation de biomarqueurs diagnostiques pour l'endométriose en raison de leur faible précision précédemment signalée, l'identification préliminaire d'une signature salivaire d'acide micro-ribonucléique (miARN) a ouvert de nouvelles perspectives. ^{5,7-9,13-15} Cette signature, composée de 109 miARN, a été développée grâce à un seul center, étude prospective de femmes présentant des symptômes évocateurs d'endométriose (NCT04728152). La signature miARN a été développée à l'aide d'une combinaison de deux technologies - le séquençage de nouvelle génération (NGS) et l'intelligence artificielle (IA) - et s'est avérée avoir une sensibilité, une spécificité et une aire sous la courbe caractéristique de fonctionnement du récepteur (AUC) de 96,7% , 100 % et 0,98, respectivement. Cependant, une validation ¹¹ externe est requise suite à nos travaux initiaux. En raison de la forte prévalence et des effets de l'endométriose sur la qualité de vie, en France, la prise en charge et le diagnostic précoce de la maladie ont été déclarés priorité nationale. Étant donné que la signature miARN salivaire de l'endométriose a potentiellement sa place dans le processus de diagnostic et pour guider les procédures réglementaires, des données intermédiaires solides, bien qu'initialement non planifiées, de l'étude de validation externe ont été jugées essentielles.

Nous avons mené l'étude multicentrique ENDOmiRNA Saliva Test pour valider la précision diagnostique de la signature des miARN salivaires, la reproductibilité de la quantification des miARN et du séquençage NGS, ainsi que le nombre de patients requis pour qu'un algorithme d'IA atteigne un seuil de performance particulier avec une erreur de généralisabilité suffisamment faible. . La présente analyse intermédiaire montre ces données préliminaires de validation externe.

Matériels et méthodes

CONCEPTION ET SUPERVISION DE L'ÉTUDE

Le protocole de l'étude, y compris l'analyse intermédiaire, a été approuvé par le Comité Régional d'Éthique de la Recherche en Santé. L'essai a ensuite été approuvé par l'agence française de protection des données (ID RCB 2021-A02357-34) et l'essai a été enregistré auprès de ClinicalTrials.gov (NCT05244668).

Les détails de la justification et de la conception de l'étude du test de salive ENDOmiRNA ont déjà été publiés. Nous avons ^{10,11} effectué une analyse intermédiaire avec les données épidémiologiques, chirurgicales et biologiques (salive) recueillies entre novembre 2021 et mars 2022 auprès de la cohorte de l'étude prospective ENDOmiRNA Saliva Test (Fig. 1).

L'analyse intermédiaire comprenait trois parties : évaluer la précision diagnostique de la signature des miARN salivaires en termes de sensibilité,

CHIFFRE

rapport de vraisemblance négatif et ASC ; valider la reproductibilité temporelle et géographique et la stabilité de la quantification et du séquençage des miARN dans un contexte multicentrique ; et estimer le nombre de patients requis pour qu'un algorithme d'IA atteigne un seuil de performance particulier avec une erreur de généralisabilité suffisamment faible.

Le consentement éclairé a été obtenu de tous les participants.

L'étude et l'analyse des données ont suivi les directives de notification STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy). Le promoteur a mandaté Monitoring Force en tant qu'entité qui se porte garante des données de l'étude de validation externe.

POPULATION ÉTUDIÉE

La population étudiée comprenait des femmes de 18 à 43 ans avec un diagnostic formel d'endométriose ou avec une suspicion d'endométriose. Les critères d'inclusion et d'exclusion de cette étude sont similaires à ceux précédemment publiés et sont listés dans l' Annexe Supplémentaire, Section 1. Des modifications ont été ^{10,11} Non apportées aux parcours de soins des patients. Il n'y avait pas de chevauchement entre les patients de la cohorte de développement initial (NCT04728152), achevé en juin 2021 (publié en janvier 2022) et les patients de cette cohorte de validation externe.

Tous les échantillons de salive ont été obtenus auprès de femmes souffrant de dysménorrhée ou de douleurs pelviennes chroniques évocatrices d'endométriose (à l'aide d'une échelle visuelle analogique [EVA]) conformément au protocole. Les patients ont subi soit une intervention laparoscopique et/ou un examen d'imagerie. Pour les patients qui ont subi une laparoscopie, le diagnostic a été confirmé par l'histologie. Parmi les patientes diagnostiquées avec une endométriose qui n'ont pas eu d'évaluation laparoscopique, toutes ont eu une imagerie par résonance magnétique (IRM) ou une échographie montrant une endométriose profonde avec atteinte colorectale et/ou endométriomes, confirmé par un comité multidisciplinaire selon des critères établis. ^{13,17-21} La justification d'inclure les patients avec un diagnostic d'endométriomes et/ou d'endométriose colorectale via un examen d'imagerie était basée sur les conclusions de Nisenblat et al. dans l'examen de la précision diagnostique des examens d'imagerie pour l'endométriose à l'aide de la méthodologie Cochrane. Pour plus de détails, voir l' annexe supplémentaire, section 2. En revanche, parmi les patientes suspectées d'avoir d'autres formes d'endométriose profonde et/ou d'endométriose pelvienne, y compris des lésions péritonéales superficielles, l'inclusion n'a été faite qu'après une évaluation laparoscopique.

Après examen d'imagerie et/ou laparoscopie, les patientes ont été classées en deux groupes : un groupe d'endométriose et un groupe témoin composé de femmes présentant des symptômes évocateurs d'endométriose soit avec diverses pathologies gynécologiques bénignes autres que l'endométriose soit avec un examen d'imagerie négatif et aucune lésion d'endométriose retrouvée au cours laparoscopie (Fig. 2). Les patientes atteintes d'endométriose ont été classées conformément à la classification révisée de l'American Society of Reproductive Medicine (rASRM). ²⁰

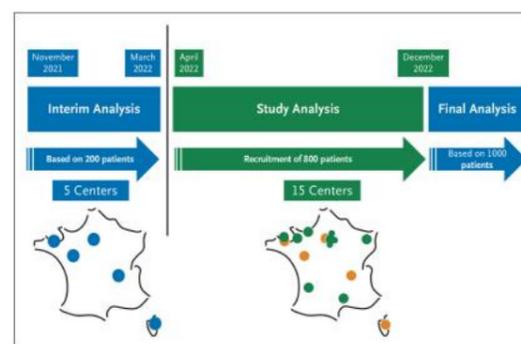
ANALYSE D'ÉCHANTILLON DE SALIVE

Prélèvement des échantillons

Le prélèvement des échantillons de salive a été effectué lors de la consultation d'inclusion ou la veille de l'intervention. Des échantillons de salive (2 ml) ont été prélevés dans un système tout-en-un comprenant une solution de stabilisation d'acide nucléique pour le prélèvement, la stabilisation et le transport (OME-505, DNA Genotek Inc, Ottawa, ON, Canada) à l'aide d'un appareil à domicile kit (https://www.dnagenotek.com/ROW/products/collection_microbiome/omnigene-oral/OME-505.html). Tous les échantillons ont été conservés à température ambiante avant expédition.

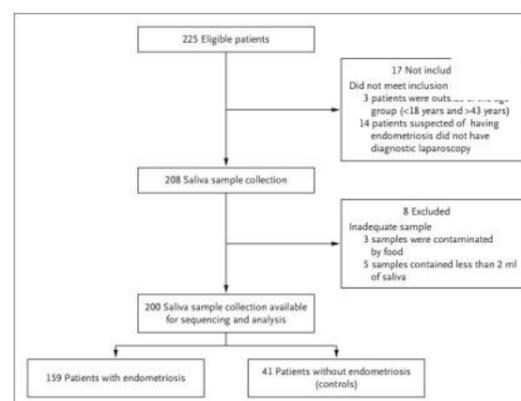
Extraction, préparation et contrôle de la qualité des échantillons

Comme publié précédemment, l'ARN a été isolé de chaque échantillon de salive à l'aide du kit miRNeasy (Qiagen, Inc, Germantown, MD) conformément aux instructions du fabricant. La qualité de l'ARN a été évaluée à l'aide du système Agilent 2200 TapeStation (Agilent Technologies, Waldbronn, Allemagne).



Planification de l'intégration.

CHIFFRE



Organigramme de l'analyse intermédiaire de l'étude du test de salive ENDOmiRNA.

profondeur de séquençage de 17 millions de lectures par échantillon. Le séquençage a été effectué à l'aide de lectures d'extrémité [25,25,26](#) de 100 bases, à l'aide d'un séquenceur Novaseq6000 (Illumina) ^{simples}. Pour minimiser les effets de lot, l'extraction salivaire, la préparation de la bibliothèque et le séquençage ont tous été effectués dans le même laboratoire par une seule équipe dédiée.

ANALYSES STATISTIQUES

Analyse intermédiaire Des

analyses intermédiaires ont été réalisées avec les échantillons de salive des 200 premiers patients inclus. L'analyse intermédiaire a été conçue avec une taille d'échantillon similaire à l'étude de développement effectuée précédemment ¹¹.

Validation de l'exactitude de la signature diagnostique Les données provisoires

de cette étude ont été analysées en aveugle des résultats de l'examen chirurgical et d'imagerie à l'aide du modèle de forêt aléatoire précédemment publié ¹¹ de la signature miARN de la salive comprenant 109 miARN. prévalence combinée d'environ [27-33](#). Les critères de précision du diagnostic étaient la sensibilité, la spécificité, la VPP, la VPN (en tenant compte d'un 80 %), rapport de vraisemblance positif, rapport de vraisemblance négatif et ASC.

L'analyse a été effectuée à l'aide de Python (Python Software Foundation, Beaverton, OR) avec les packages XGBoost 1.3.3, scikit-learn 0.19.1 et scipy 1.1.

Taille de l'échantillon pour l'analyse intermédiaire Le

modèle de forêt aléatoire a été formé pour développer la signature miARN de la salive à partir des données miARN de 200 patients. Pour ¹¹ estimer le nombre de patients requis pour que le modèle de forêt aléatoire atteigne un certain seuil de performance avec une erreur de généralisabilité suffisamment faible, différentes tailles d'échantillon ont été utilisées à partir de la cohorte de validation (n=25, n=50, n=100, n= 150, n=200) pour déterminer les critères AUC [34](#).

Autres analyses statistiques L'analyse

statistique était basée sur le test du chi carré, comme approprié pour les variables catégorielles. Les valeurs de $P < 0,05$ ont été considérées comme dénotant des différences significatives. Les données ont été gérées avec une base de données Excel (Microsoft, Redmond, WA) et analysées à l'aide du logiciel R2.15, disponible en ligne (<http://cran.r-project.org/>).

Résultats

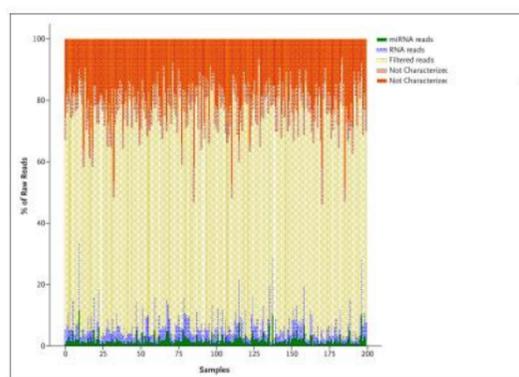
DESCRIPTION DE LA COHORTE ENDOMIRNA SALIVA TEST

Parmi les 225 premiers patients consécutifs recrutés dans cette cohorte, 200 patients remplissaient à la fois les critères d'inclusion et fournissaient un échantillon de salive utilisable (Fig. 2). La population étudiée de patientes âgées de 18 à 43 ans souffrant de dysménorrhée et/ou de douleurs pelviennes chroniques était largement représentative de la population cible globale de patientes symptomatiques pour lesquelles une endométriose est suspectée (Tableau S2). Nous avons pu détecter des miARN dans tous les échantillons collectés pour les 200 patients de l'analyse intermédiaire (Figs. 3, 4A et 4B ; Fig. S2). Les caractéristiques cliniques et démographiques des 200 patients de la cohorte de validation intermédiaire sont présentées dans le [tableau 1](#).

Parmi les 200 patientes incluses, 159 (79,5 %) ont reçu un diagnostic d'endométriose et 41 (20,5 %) n'ont pas reçu de diagnostic d'endométriose. Dans le groupe contrôle (n=41), la laparoscopie n'a détecté aucune anomalie chez 33 (80%) des patientes. Parmi les patientes atteintes d'endométriose, 99 (62,3 %) et 60 (37,7 %) présentaient une rASRM de stade I-II contre III-IV, respectivement. À l'aide d'une EVA, allant de 0 à 10, 10 représentant le plus grand inconfort, les patientes sans et avec endométriose, respectivement, ont évalué l'intensité de la douleur qu'elles ont ressentie comme suit (moyenne \pm écart-type) : dysménorrhée : $6,5 \pm 3,1$ contre $6,4 \pm 3,7$; dyspareunie : $3,8 \pm 3,5$ versus $5,1 \pm 3,3$; et douleurs urinaires pendant les menstruations : $1,6 \pm 2,3$ versus $2,4 \pm 2,9$.

L'hormonothérapie a été prise par 21 (52%) patients dans le groupe témoin et par 69 (44%) patients dans le groupe endométriose. Parmi les

CHIFFRE



Composition globale des lectures traitées.

CHIFFRE

traitement hormonal (n=21), 5 (24%) ont pris un progestatif seul, 14 (67%) ont pris une pilule contraceptive orale combinée et aucune donnée n'était disponible pour 2 (9%) patientes. Parmi les femmes atteintes d'endométriose sous traitement hormonal (n = 69), 49 (71 %) prenaient un progestatif seul, 8 (11 %) prenaient une pilule contraceptive orale combinée et aucune donnée n'était disponible pour 12 (8 %) patientes.

COMPARAISON DES COHORTES DE DEVELOPPEMENT ET DE VALIDATION

Les caractéristiques cliniques et démographiques des deux cohortes sont présentées dans le [tableau 2](#). Parmi les patientes atteintes d'endométriose de la cohorte de validation, nous avons observé un taux plus élevé de rASRM stade I-II (52 % contre 62 %) par rapport au stade III-IV (48 % contre 38 %), par rapport à celles atteintes d'endométriose dans la cohorte de développement.

DESCRIPTION DES CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉCHANTILLON DE SALIVE À ANALYSE INTERMÉDIAIRE

Les 200 premiers échantillons de salive éligibles à l'analyse intermédiaire ont été prélevés dans cinq centres : quatre hôpitaux universitaires et un hôpital général. Parmi les 200 échantillons de salive, 99 (49,5%), 43 (21,5%), 25 (12,5%), 19 (9,5%) et 14 (7%) ont été collectés dans les régions Ile de France, Pays de Loire, Auvergne-Rhône-Alpes, Bretagne et Corse, respectivement.

Les prélèvements ont été acheminés des sites de collecte vers un laboratoire central situé en Ile de France.

APERÇU GLOBAL DE MIRNA TRANSCRIPTOME DANS LE COHORTE DE VALIDATION

Le petit ARN-seq des 200 échantillons de salive a donné environ 4045 millions de lectures de séquençage brutes (d'environ 7,16 millions à 39,30 millions de lectures/échantillon).

Les étapes de préfiltrage et de filtrage ont retenu 69 % (environ 2 800 millions) des lectures brutes initiales. La quantification des lectures filtrées et l'identification des miARN connus ont produit environ 130 millions de séquences qui ont été cartographiées sur 2561 miARN connus de la miRBase v21. Le nombre de miARN exprimés variait de 937 (valeur aberrante) à 2561 par échantillon. La distribution des miARN exprimés dans les 200 échantillons de salive et la composition globale des lectures traitées sont illustrées à la [figure 3](#).

QUANTIFICATION DE LA SALIVE MIRNA

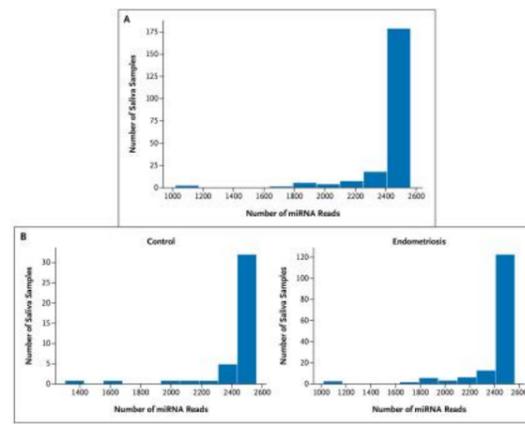
Échantillon global La

quantification des lectures filtrées et l'identification des miARN ont produit environ 190 millions de séquences à cartographier sur 2561 miARN connus. Le nombre total de lectures variait de 7 millions à 39 millions avec une moyenne de 20 millions. Parmi ceux-ci, les lectures de miARN variaient de 0,09 million à 5,49 millions avec une moyenne de 0,91 million.

REPRODUCTIBILITÉ DE L'EXPRESSION DE MIRNA DANS LA SALIVE SELON AU TEMPS

Quantification Aucune

différence dans la quantification moyenne des miARN n'a été observée en fonction du temps entre le prélèvement de salive et l'extraction en laboratoire (Fig. S1), même pour les échantillons analysés après 40 jours.



Les quantités de miARN dans les échantillons de patients.

TABLEAU

Characteristic	Control Patients (n=41)	Patients with Endometriosis (n=159)
Age — years	33.2 ± 8.2	34.3 ± 5.8
BMI	24.7 ± 5.5	24.2 ± 4.8
rASRM classification		
I–II		99 (62)
III–IV		60 (38)
Control diagnoses		
No abnormality	33 (81)	
Leiomyoma	3 (7)	
Cystadenoma	4 (10)	
Teratoma	0	
Other gynecologic disorders	1 (2)	
Dysmenorrhea	41 (100)	159 (100)
Abdominal pain outside menstruation	25 (61)	119 (76)
Pain suggesting sciatica	24 (59)	79 (50)
Dyspareunia	6.4 ± 3.7	5.1 ± 3.3
Lower back pain outside menstruation	31 (76)	120 (76)
Painful defecation	4.3 ± 3.3	4.4 ± 3.4
Right shoulder pain near or during menstruation	11 (27)	31 (20)
Urinary pain during menstruation	2.2 ± 2.8	1.6 ± 2.4
Blood in stool during menstruation	5 (12)	25 (16)
Blood in urine during menstruation	5 (12)	5 (3)
Mode of diagnosis		
Surgery	41 (100)	56 (35)
Magnetic resonance imaging	0 (0)	103 (65)

^a Table 1 provides a synthesis of the characteristics of the control patient group and the endometriosis patient group. Patients in the control group present different types of pathologies. In the endometriosis group, the different stages (I–II vs. III–IV) of the disease are presented. Data are given as means ±SD or number (percentage). Intensity of symptom was evaluated using a visual analog scale. BMI denotes body mass index (the weight in kilograms divided by the square of the height in meters); and rASRM, revised American Society for Reproductive Medicine score.

Caractéristiques démographiques de la cohorte de test de salive ENDOmiRNA (analyse intermédiaire de la cohorte de validation).

TABLEAU

Variable	Control Patients Development Cohort (n=47)	Control Patients Interim Analysis of the Validation Cohort (n=41)	Patients with Endometriosis Development Cohort (n=153)	E An.
Age — years	30.9 ± 13.8	33.2 ± 8.2	31.2 ± 10.8	
BMI	24.8 ± 11.1	24.7 ± 5.5	24.4 ± 8.4	24.2 ± 4.8
rASRM classification				
I–II			80 (52)	99 (62)
III–IV			73 (48)	60 (38)
Control diagnoses				
No abnormality	24 (51)	33 (81)		
Leiomyoma	1 (2)	3 (7)		
Cystadenoma	5 (11)	4 (10)		
Teratoma	11 (23)	0		
Other gynecologic disorders	6 (13)	1 (2)		
Dysmenorrhea	47 (100)	41 (100)	153 (100)	159 (100)
Abdominal pain outside menstruation	21 (45)	25 (61)	89 (58)	119 (76)
Pain suggesting sciatica	10 (21)	24 (59)	70 (46)	79 (50)
Dyspareunia	—	6.4 ± 3.7	—	5.1 ± 3.3
Lower back pain outside menstruation	20 (42)	31 (76)	101 (66)	120 (76)
Painful defecation	—	4.3 ± 3.3	—	4.4 ± 3.4
Right shoulder pain near or during menstruation	3 (6)	11 (27)	26 (17)	31 (20)
Urinary pain during menstruation	—	2.15 ± 2.8	—	1.6 ± 2.4
Blood in stool during menstruation	4 (12)	5 (12)	30 (24)	25 (16)
Blood in urine during menstruation	8 (25)	5 (12)	21 (17)	5 (3)
Mode of diagnosis				
Surgery	47 (100)	41 (100)	83 (54)	56 (35)
Magnetic resonance imaging	0 (0)	0 (0)	70 (46)	103 (65)

^a Table 2 provides a synthesis of the characteristics of the patients in the control group and the endometriosis group for both the development cohort and the interim analysis of the validation cohort. Data are given as means ±SD or number (percentage). Intensity of symptom was evaluated using a visual analog scale. BMI denotes body mass index, and rASRM, revised American Society for Reproductive Medicine score.

^b Data were not gathered in this development cohort.

Caractéristiques démographiques des cohortes de développement et de validation.

Lors de l'analyse de la qualité du séquençage des miARN au fil du temps, aucune différence dans la lecture brute moyenne (%) n'a été trouvée (Fig. S2), même pour les échantillons analysés après 10 jours.

Précision de la signature diagnostique basée sur la salive pour l'endométriose Avec une prévalence globale de la population de 79,5 %, la signature diagnostique composée de 109 miARN (modèle de forêt aléatoire) contre la cohorte de validation a obtenu une sensibilité de 96,2 % (IC à 95 %, 93,7 à 97,3 %), spécificité de 95,1 % (IC à 95 %, 85,2 à 99,1 %), VPP de 95,1 % (IC à 95 %, 85,2 à 99,1 %), VPN de 86,7 % (IC à 95 %, 77,6 à 90,3 %), rapport de vraisemblance positif de 19,7 (IC à 95 %, 6,3 à 108,8), rapport de vraisemblance négatif de 0,04 (IC à 95 %, 0,03 à 0,07) et ASC de 0,96 (IC à 95 %, 0,92 à 0,98).

Estimation de l'AUC selon la taille de l'échantillon de validation Appliqué au jeu de données de

validation, le modèle de forêt aléatoire a été associé à une valeur d'AUC supérieure à 90 % sur un seuil de 125 échantillons de salive. Au-delà du seuil de 175 échantillons, le gain marginal de précision du modèle est limité (Fig. S3).

Discussion

Cette analyse intermédiaire d'une étude prospective, multicentrique et de validation externe confirme la performance diagnostique et la reproductibilité de la signature miARN de la salive pour l'endométriose. De plus, la présente étude confirme la stabilité et la reproductibilité de la quantification et du séquençage des miARN dans le temps, fournissant ainsi une validation temporelle. De plus, cette étude apporte une validation géographique par le recrutement de patients issus de cinq régions différentes de France. Les cinq centres représentent également différents types de structures médicales, dont un hôpital général où l'incidence de l'endométriose diffère de celle des centres experts de l'endométriose et où les patients ont tendance à avoir des stades moins avancés de la maladie. Des données supplémentaires relatives à la prévalence de la maladie par centre d'étude [35-37](#) peuvent être trouvées dans le tableau S1.

Avant d'introduire un test diagnostique dans la pratique clinique courante, une validation externe est [35,37,38](#) requise.

— — — Des nombres similaires de patientes ont été incluses dans les groupes d'endométriose et de contrôle dans les cohortes d'analyse [11](#) initiale (n = 200) et intermédiaire (n = 200). De plus, il est intéressant de noter qu'il y avait une proportion plus élevée de cas complexes, définis par la symptomatologie de l'endométriose mais des examens cliniques et d'imagerie normaux, dans le groupe témoin de la cohorte intermédiaire. Malgré certaines différences dans les caractéristiques épidémiologiques entre les deux cohortes, la signature des miARN salivaires est restée très précise, ce qui confirme son exportabilité.

En raison de la nature non spécifique des symptômes et de la performance limitée des diagnostics actuels examens, le délai moyen de diagnostic de l'endométriose varie de 7 à 12 ans. dans une revue comparant les [8,13,17,39](#) En effet, outils de diagnostic disponibles, Pascoal et al. ont rapporté que la sensibilité et la spécificité variaient largement pour les antécédents cliniques (sensibilité, 76 à 98 % ; spécificité, 20 à 58 %), l'examen clinique (sensibilité, 18 à 88 % ; spécificité, 76 à 100 %), les biomarqueurs (sensibilité à l'interleukine 6, 63 % ; spécificité, 69 % ; antigène du cancer 125, variable avec seuil), et examen échographique selon le phénotype de l'endométriose pour l'endométriose péritonéale superficielle (sensibilité, 65 à 79 % ; spécificité, 91 à 95 %), pour l'endométriose ovarienne (sensibilité, 93 % ; spécificité, 96 %), et pour l'endométriose profonde (sensibilité, 79 % ; spécificité, 94 %). Pour l'IRM, la sensibilité et la spécificité concernaient l'endométriose péritonéale superficielle (sensibilité, 79 % ; spécificité, 72 %), l'endométriose ovarienne (sensibilité, 95 % ; spécificité, 91 %) et l'endométriose profonde (sensibilité, 94 % ; spécificité, 77 %). %).

[6](#)

Cela expose les patients à un risque de résultats faussement négatifs avec une augmentation subséquente du délai de diagnostic et de l'errance thérapeutique. Conformément [14](#) aux études précédentes, les critères prédéterminés pour un test cliniquement utile, capable de remplacer la chirurgie diagnostique, incluent une sensibilité ≥ 94 % et une spécificité ≥ 79 %. Les critères pour un test de triage sont une sensibilité ≥ 95 % et une spécificité ≥ 50 % pour écarter un diagnostic (test SnOUT) ou une sensibilité ≥ 50 % et une spécificité ≥ 95 % pour statuer sur un diagnostic (test SpIN). Dans cette analyse intermédiaire, la sensibilité et la spécificité élevées de la signature miARN de la salive remplissent à la fois les **critères de test** [7,8,13,40](#) SnOUT et SpIN, [soutenant](#) son utilisation comme test potentiel de remplacement et/ou de triage.

Le modèle statistique utilisé dans l'analyse intermédiaire est une question cruciale. Nous avons utilisé un modèle de forêt aléatoire pour analyser la signature miARN de la salive dans une cohorte de 200 patients, démontrant ainsi une précision de plus de 92 % lorsqu'elle est appliquée à une population de plus de 150 patients. Ces résultats doivent être interprétés en fonction de la prévalence de l'endométriose au sein de la cohorte de patientes symptomatiques. Cependant, l'analyse intermédiaire de la [11](#) **validation externe ne tient pas compte du regroupement des patients**

intra-centres en raison du faible nombre de patients par centre ; un plus grand échantillon de population sera nécessaire.

Certaines limites de la présente étude méritent d'être soulignées. Premièrement, du fait de la taille de l'échantillon de l'analyse intermédiaire, tous les objectifs secondaires (phénotypes, stade de la maladie, infertilité associée à l'endométriome, adénomyose, etc.) ne peuvent être analysés que sur l'ensemble de la cohorte de validation externe.

Deuxièmement, aucune tentative n'a été faite pour évaluer l'impact du myome, de l'infertilité et/ou des troubles inflammatoires, ce qui pourrait potentiellement biaiser les résultats. Enfin, dans la cohorte intermédiaire, aucune analyse n'a été effectuée sur les données de suivi. Ainsi, l'évaluation de la signature salivaire des miARN comme outil de diagnostic des récurrences nécessite des études complémentaires.

Cette analyse intermédiaire d'une étude prospective multicentrique fournit des données sur les performances diagnostiques de la signature miARN de la salive. La combinaison de deux technologies (NGS et AI) a donné un outil non invasif avec une précision raisonnable pour aider à établir un diagnostic d'endométriome. Notre analyse intermédiaire donne des raisons de croire que la nature non invasive de la signature miARN de la salive peut surmonter bon nombre des limites des outils de diagnostic conventionnels actuellement disponibles ; nous attendons les résultats définitifs.

REMARQUES

Une [déclaration de partage de données](#) fournie par les auteurs est disponible avec le texte intégral de cet article.

Soutenu par un financement de Ziwig. Une partie de ce travail a été financée par une subvention du Conseil Régional d'Ile de France (numéro de subvention, EX024087).

[Les formulaires de divulgation](#) fournis par les auteurs sont disponibles avec le texte intégral de cet article.

MATÉRIEL COMPLÉMENTAIRE

Protocole (evidoa2200282_protocol.pdf)

TÉLÉCHARGER 282,33 Ko

Annexe supplémentaire (evidoa2200282_appendix.pdf)

TÉLÉCHARGER 1,27 Mo

Formulaires de divulgation (evidoa2200282_disclosures.pdf)

TÉLÉCHARGER 2,92 Mo

Déclaration de partage de données (evidoa2200282_data-sharing.pdf)

TÉLÉCHARGER 229,24 Ko

LES RÉFÉRENCES

Giudice LC. Endométriome. N Engl J Med 2010;362:2389-2398.

[↶ Aller à Citation Crossref PubMed ISI Google Scholar](#)

Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endométriome. N Engl J Med 2020;382:1244-1256.

[↶ Aller à Citation Crossref PubMed ISI Google Scholar](#)

Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O. Directive ESHRE : endométriome. Hum Reprod Open 2022;2022:hoac009.

[↶ Aller à Citation Crossref PubMed Google Scholar](#)

Soliman AM, Rahal Y, Robert C, et al. Impact de l'endométriose sur la fatigue et la diminution de la productivité dans une enquête transversale auprès de femmes canadiennes. J Obstet Gynaecol Can 2021;43:10-18.

[↩ Aller à Citation Crossref PubMed ISI Google Scholar](#)

. Duffy JMN, Adamson GD, Benson E, et al. Top 10 des priorités pour la recherche future sur l'infertilité : une étude internationale étude de développement consensuel. Fertil Steril 2021;115:180-190.

[Afficher les citations Crossref PubMed ISI Google Scholar](#)

AFFICHER TOUTES LES RÉFÉRENCES

PUBLICITÉ



EMPLOIS DE MÉDECIN

JUIN ,

Médecine interne

Charlotte, Caroline du Nord

[Novant Santé | Opportunité pour les médecins IM | menthe](#)

[Collins, Caroline du Nord](#)

Chirurgie, Orthopédie

New York, New York

À la recherche de chirurgiens conjoints formés à la bourse BE / BC -
Queens, New York

Médecine de soins intensifs

Caroline du Nord

[Poste de directeur médical intensiviste - minutes à partir de](#)

[Fayetteville, Caroline du Nord](#)

Hématologie / Oncologie

Waconie, Minnesota

[Hématologue/oncologue - Minnesota Oncology](#)
[Waconie/Edina](#)

Hématologie / Oncologie

Massachusetts

[Hématologue/Oncologue - Temps plein - Reliant](#)
[Groupe médical - Worcester, MA](#)

Hématologie / Oncologie

Provo, Utah

[Oncologue médical](#)



[ARTICLE PLUS ORIGINAL](#) →

[ARTICLE ORIGINAL JUIN](#) | GRATUIT

[Validation d'un miARN salivaire](#)

[Signature de l'endométriose](#)

[Données provisoires](#)

S. Bendifallah et autres

[ARTICLE ORIGINAL JUIN](#) | GRATUIT

[Tétrahydrocannabinol et](#)

[Le cannabidiol dans le syndrome de Gilles de la Tourette](#)

PE Mosley et autres

[ARTICLE ORIGINAL PEUT](#) | GRATUIT

[Avapritinib versus placebo en](#)

[Mastocytose systémique indolente](#)

J. Gotlib et autres

[Télécharger le PDF](#)

Une ressource essentielle pour les preuves cliniques, la conception des essais et la prise de décision clinique.

ABONNEZ-VOUS AUJOURD'HUI



PARCOURIR

- Recherche
- Examen
- Cas
- Commentaire
- Problème actuel
- Index des numéros

RESSOURCES

- Auteurs et réviseurs
- Soumettre un manuscrit
- Les abonnés Établissements
- Médias
- Annonces
- Agents
- Autorisations
- Réimpressions
- Centre de carrière NEJM

À PROPOS DE NOUS

- À propos de la preuve NEJM
- Groupe NEJM
- Éditeurs et éditeurs
- Politiques éditoriales
- Politiques publicitaires
- FAQ
- Aider
- Contactez-nous

ABONNEMENTS

- S'abonner
- Renouveler
- Activer l'abonnement
- Créer un compte
- Gérer son compte
- Masse salariale
- Ressources pour les établissements
- Centre d'administration de l'établissement

RESTER CONNECTÉ

Lecture en cours :

Contactez-nous
Validation d'une signature miARN salivaire de l'endométriose - Données intermédiaires

SUIVEZ-NOUS

Twitter

[Créer un compte](#)

[Alertes courrier électronique](#)

[Options d'accès à distance](#)

[Centre de carrière NEJM](#)

[REVUES](#)

[The New England Journal of Medicine NEJM](#) [Catalyst Innovations in Care Delivery](#) [NEJM Evidence](#)

NEJM Evidence est un produit du groupe NEJM, une division de la Massachusetts Medical Society.

Copyright © Société médicale du Massachusetts. Tous les droits sont réservés. ISSN -.

Le contenu de ce site est destiné aux professionnels de santé.

[Politique de confidentialité](#)

