

Cohorte

A.B.O.S.

Cohorte

A.B.O.S.

Sélection

- 96 diabétiques (DT2)
- 96 normoglycémiques
(appariement âge et IMC)

Cohorte

A.B.O.S.

Sélection

- 96 diabétiques (DT2)
- 96 normoglycémiques (appariement âge et IMC)

Expression

- Contrôle Qualité
 - Normalisation
 - Profils extrêmes
- Expression Différentielle
 - Ajustement âge, IMC, stéatose et fibrose
 - Correction Bonferroni

Méthylation

- Contrôle Qualité
 - Trans-réaction
 - SNP
 - Normalisation (BMIQ)
- Méthylation Différentielle
 - Ajustement âge, IMC, stéatose et fibrose
 - Correction composition cellulaire
 - Correction Bonferroni

Cohorte
A.B.O.S.

Sélection

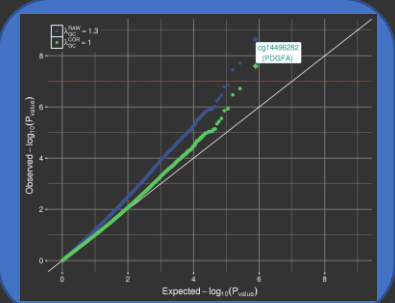
- 96 diabétiques (DT2)
- 96 normoglycémiques (appariement âge et IMC)

Expression

- Contrôle Qualité
 - Normalisation
 - Profils extrêmes
- Expression Différentielle
 - Ajustement âge, IMC, stéatose et fibrose
 - Correction Bonferroni

Méthylation

- Contrôle Qualité
 - Trans-réaction
 - SNP
 - Normalisation (BMIQ)
- Méthylation Différentielle
 - Ajustement âge, IMC, stéatose et fibrose
 - Correction composition cellulaire
 - Correction Bonferroni



Cohorte
A.B.O.S.

Sélection

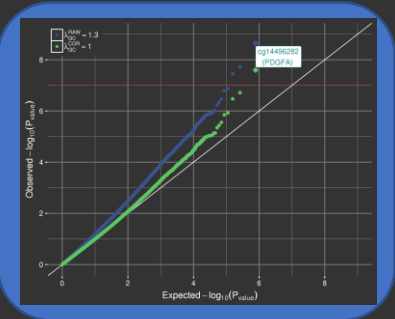
- 96 diabétiques (DT2)
- 96 normoglycémiques (appariement âge et IMC)

Expression

- Contrôle Qualité
 - Normalisation
 - Profils extrêmes
- Expression Différentielle
 - Ajustement âge, IMC, stéatose et fibrose
 - Correction Bonferroni

Méthylation

- Contrôle Qualité
 - Trans-réaction
 - SNP
 - Normalisation (BMIQ)
- Méthylation Différentielle
 - Ajustement âge, IMC, stéatose et fibrose
 - Correction composition cellulaire
 - Correction Bonferroni



Correction facteur
d'inflation:
$$\lambda = \frac{\text{median}(\chi_1^2, \dots, \chi_m^2)}{0,4559}$$

Cohorte
A.B.O.S.

Sélection

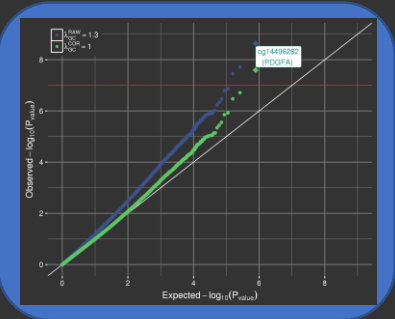
- 96 diabétiques (DT2)
- 96 normoglycémiques (appariement âge et IMC)

Expression

- Contrôle Qualité
 - Normalisation
 - Profils extrêmes
- Expression Différentielle
 - Ajustement âge, IMC, stéatose et fibrose
 - Correction Bonferroni

Méthylation

- Contrôle Qualité
 - Trans-réaction
 - SNP
 - Normalisation (BMIQ)
- Méthylation Différentielle
 - Ajustement âge, IMC, stéatose et fibrose
 - Correction composition cellulaire
 - Correction Bonferroni

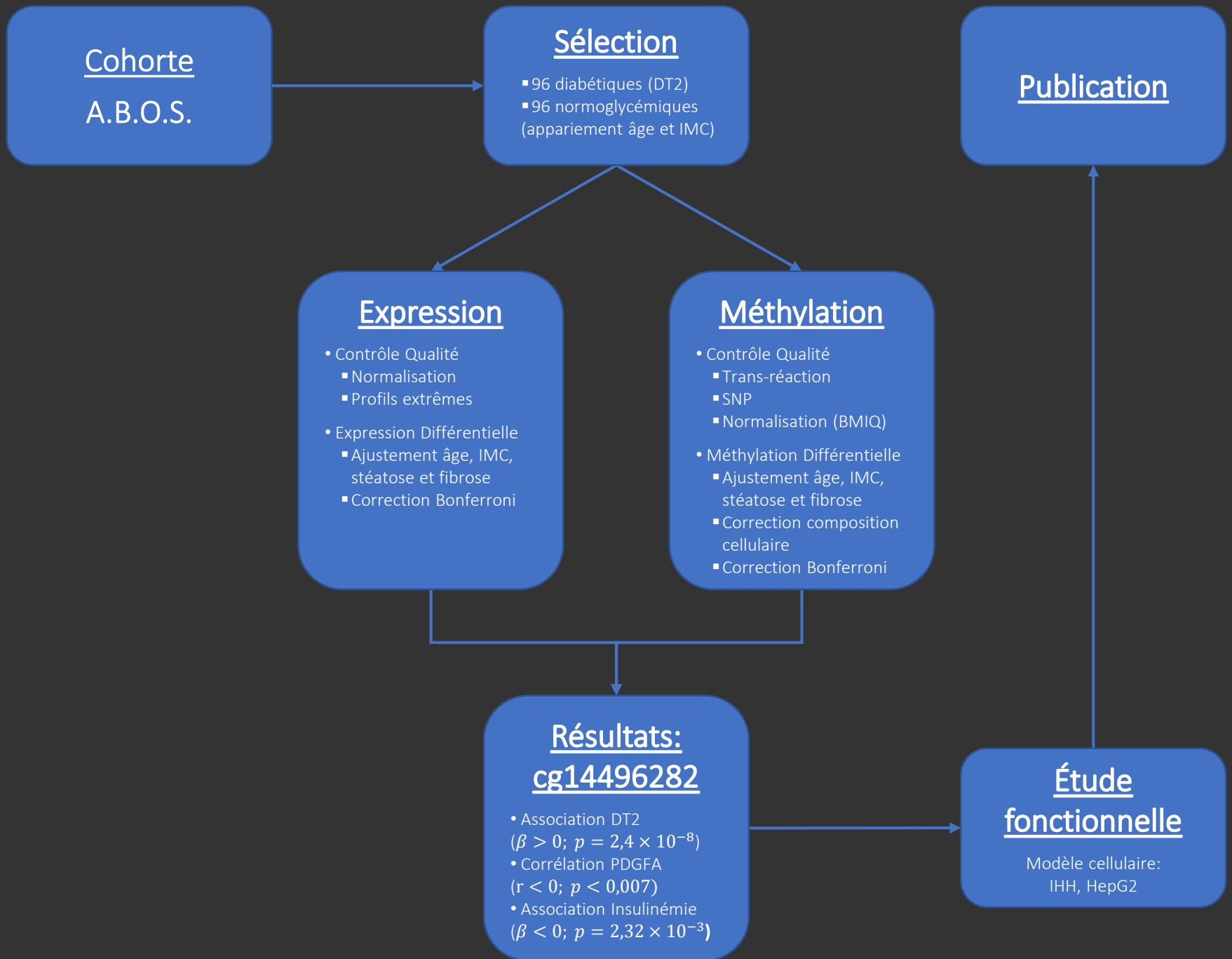


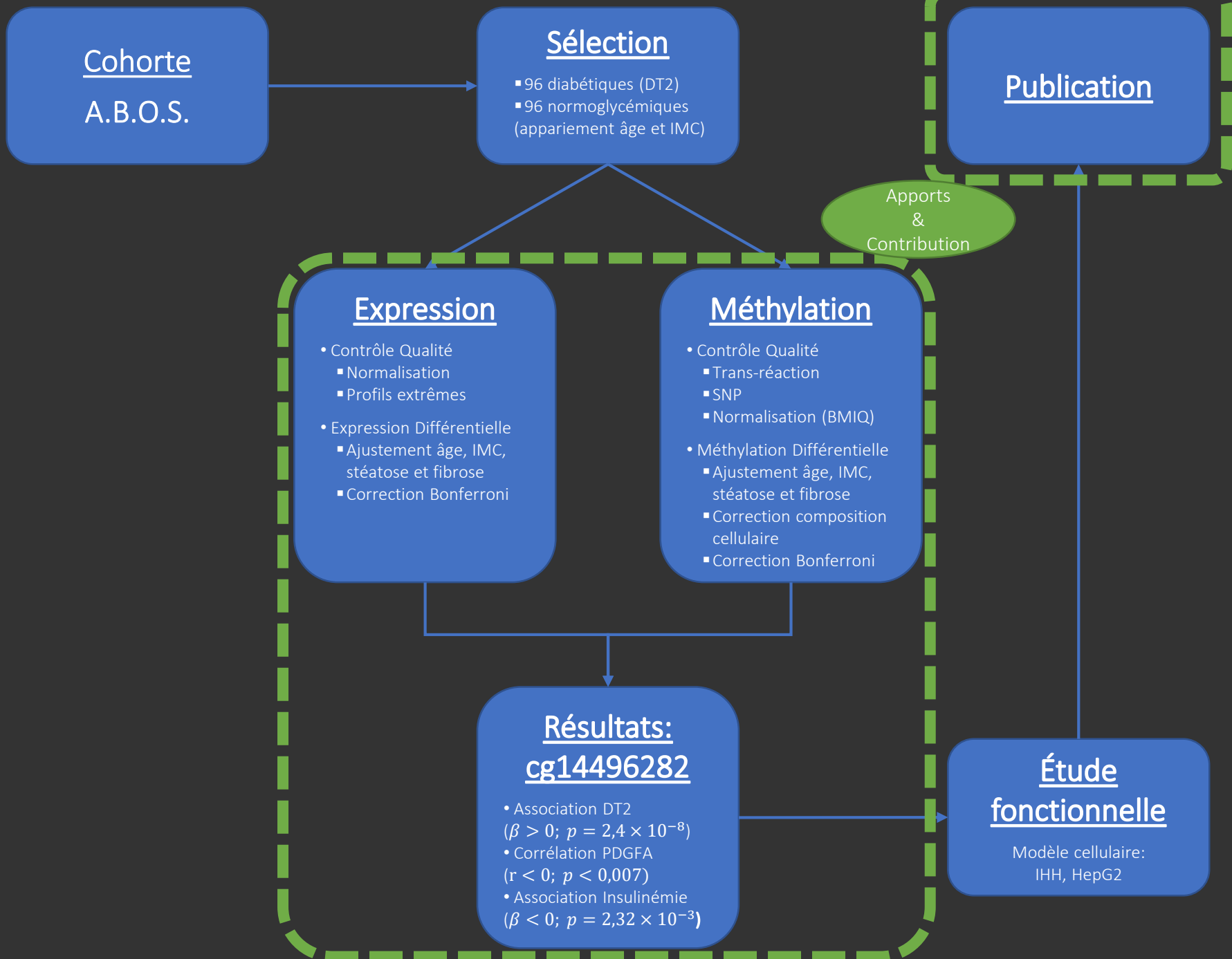
Correction facteur
d'inflation:
$$\lambda = \frac{\text{median}(\chi_1^2, \dots, \chi_m^2)}{0,4559}$$

Résultats: cg14496282

- Association DT2
($\beta > 0$; $p = 2,4 \times 10^{-8}$)
- Corrélation PDGFA
($r < 0$; $p < 0,007$)
- Association Insulinémie
($\beta < 0$; $p = 2,32 \times 10^{-3}$)

Modèle cellulaire:
IHH, HepG2





Littérature

~100 gènes (GWAS)

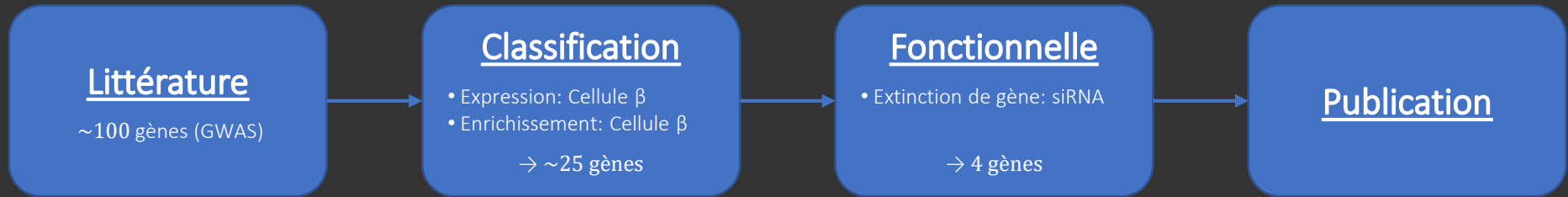
Classification

- Expression: Cellule β
 - Enrichissement: Cellule β
- ~25 gènes

Fonctionnelle

- Extinction de gène: siRNA
- 4 gènes

Publication



Littérature

~100 gènes (GWAS)

Classification

- Expression: Cellule β
 - Enrichissement: Cellule β
- ~25 gènes

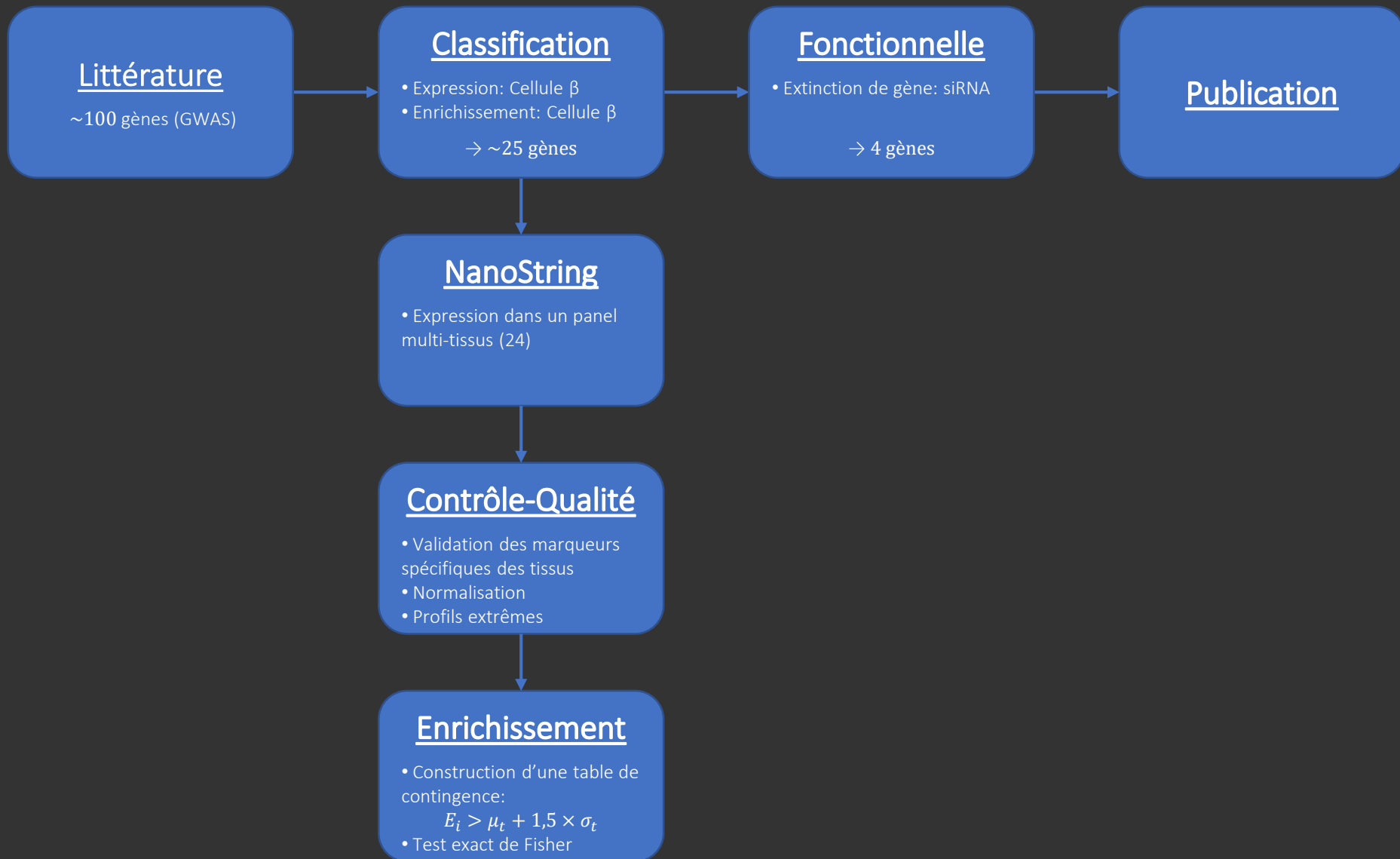
Fonctionnelle

- Extinction de gène: siRNA
- 4 gènes

Publication

NanoString

- Expression dans un panel multi-tissus (24)



Littérature

~100 gènes (GWAS)

Classification

- Expression: Cellule β
 - Enrichissement: Cellule β
- ~25 gènes

Fonctionnelle

- Extinction de gène: siRNA
- 4 gènes

Publication

NanoString

- Expression dans un panel multi-tissus (24)

Contrôle-Qualité

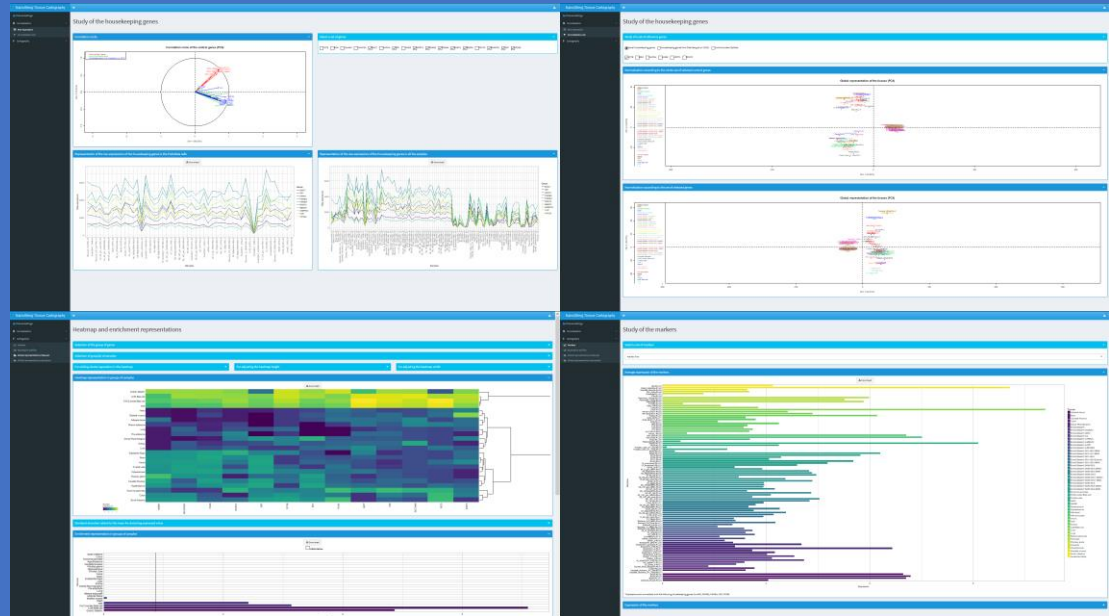
- Validation des marqueurs spécifiques des tissus
- Normalisation
- Profils extrêmes

Enrichissement

- Construction d'une table de contingence:

$$E_i > \mu_t + 1,5 \times \sigma_t$$

- Test exact de Fisher



Littérature

~100 gènes (GWAS)

Classification

- Expression: Cellule β
 - Enrichissement: Cellule β
- ~25 gènes

Fonctionnelle

- Extinction de gène: siRNA
- 4 gènes

Publication

NanoString

- Expression dans un panel multi-tissus (24)

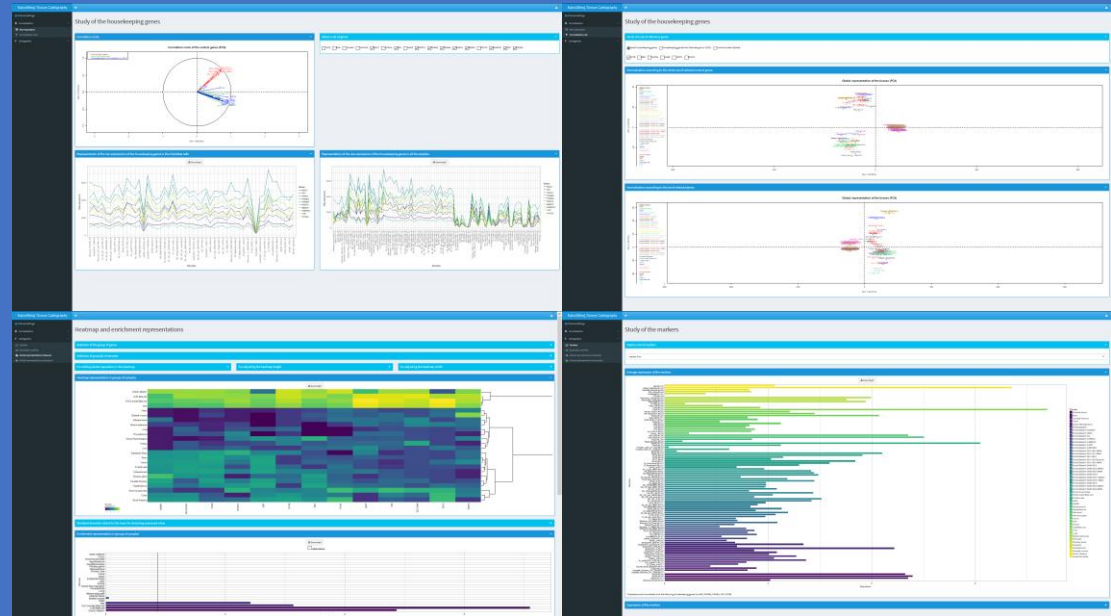
Contrôle-Qualité

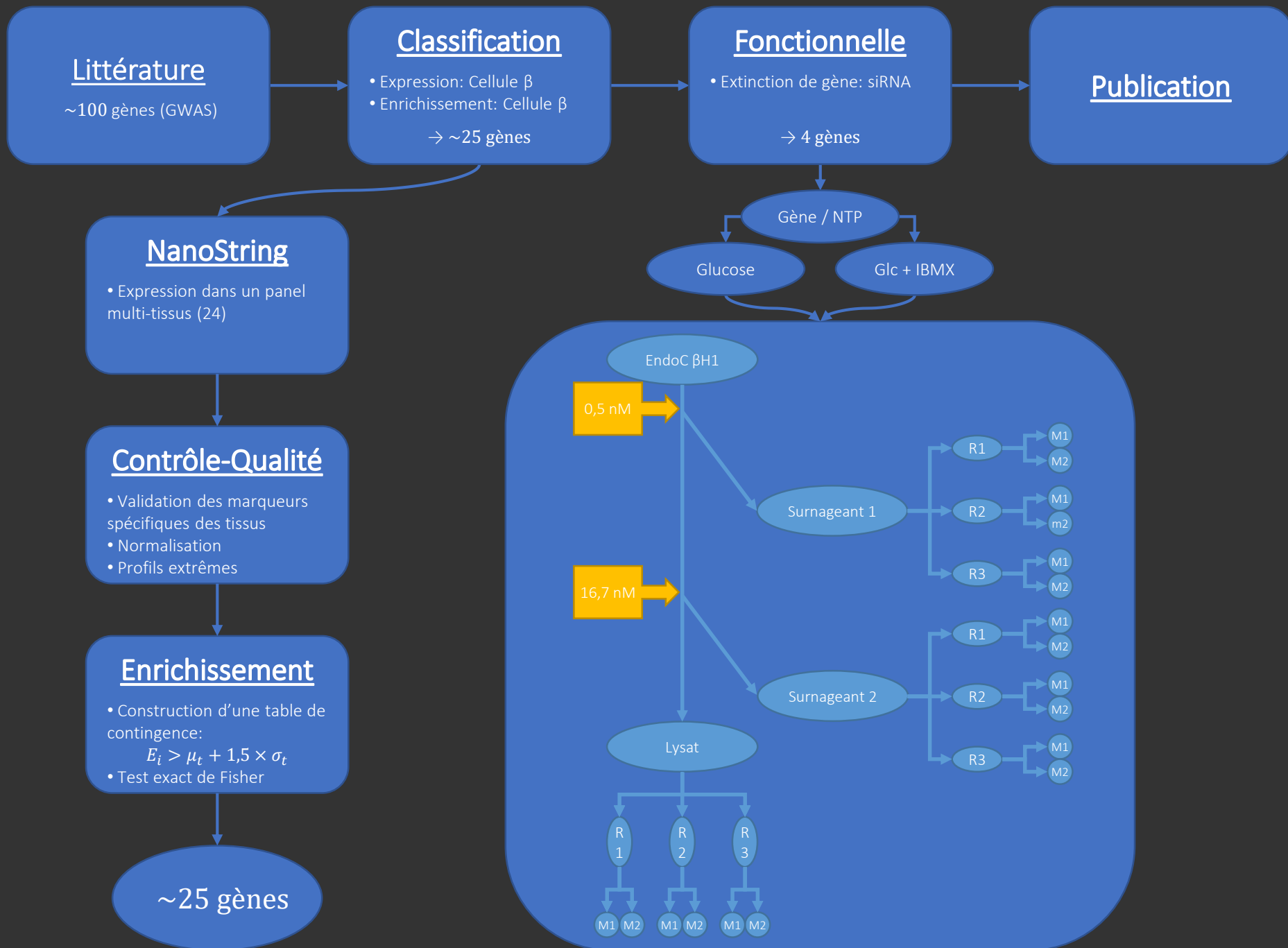
- Validation des marqueurs spécifiques des tissus
- Normalisation
- Profils extrêmes

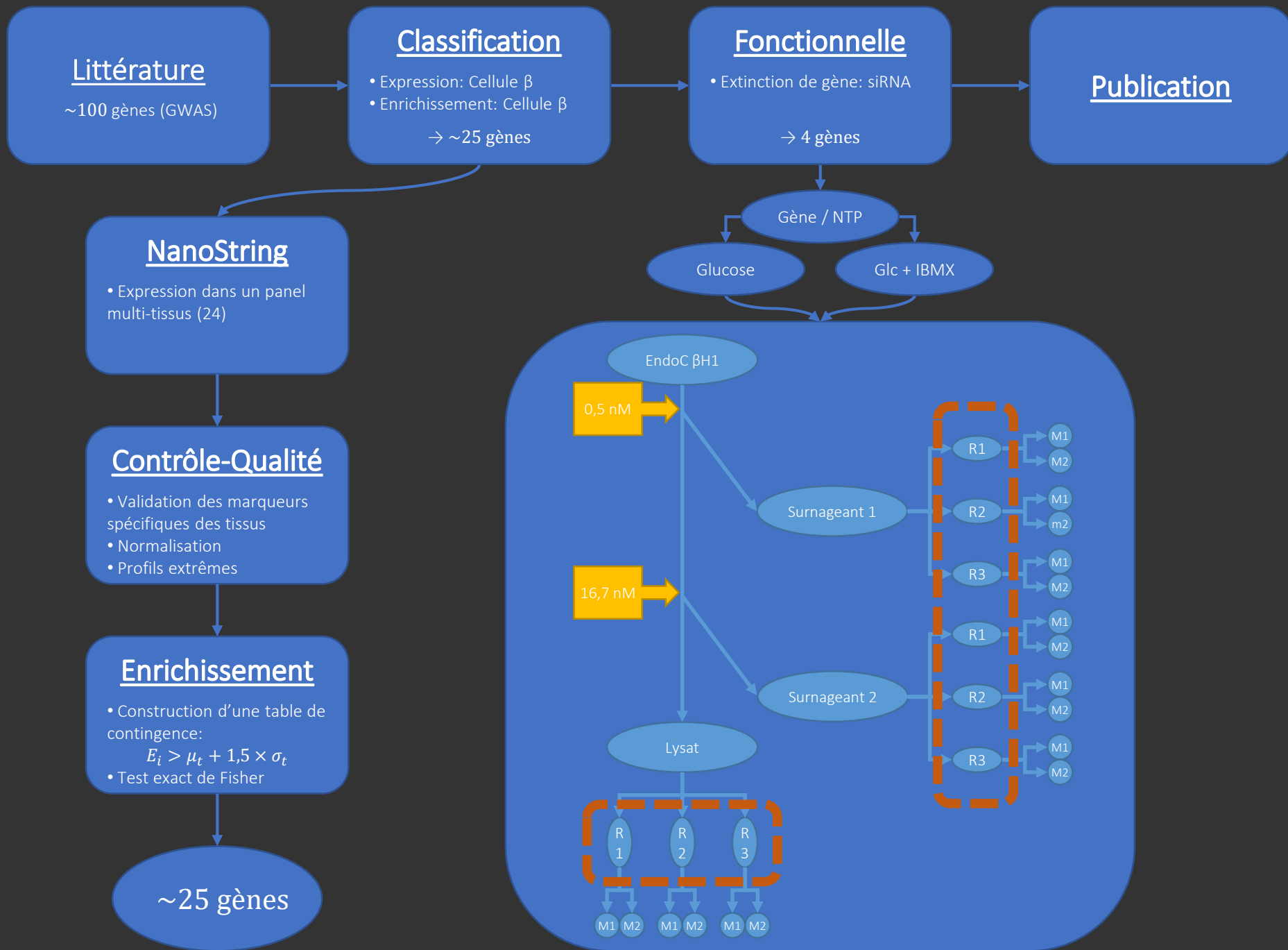
Enrichissement

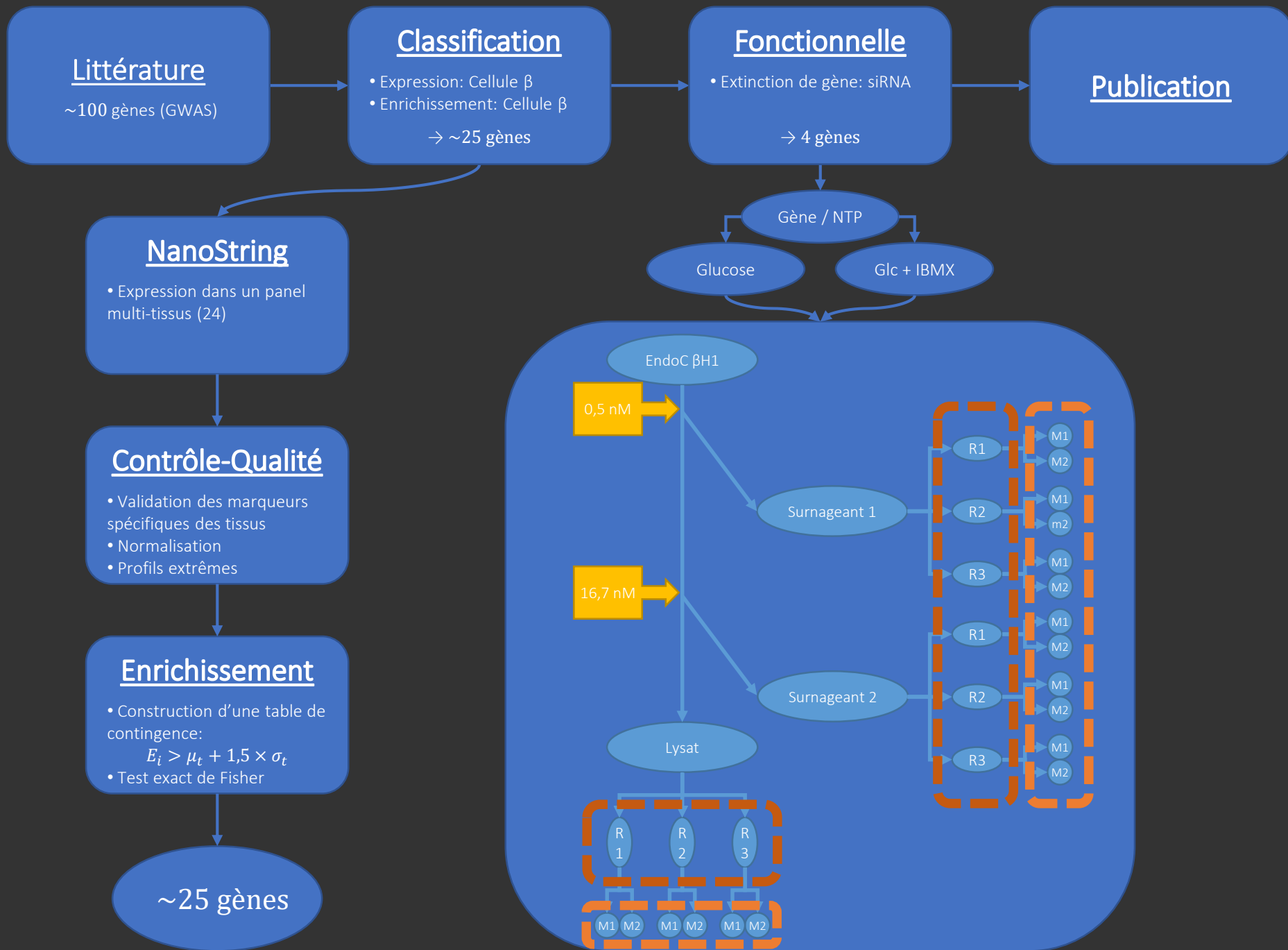
- Construction d'une table de contingence:
$$E_i > \mu_t + 1,5 \times \sigma_t$$
- Test exact de Fisher

~25 gènes









Littérature

~100 gènes (GWAS)

Classification

- Expression: Cellule β
 - Enrichissement: Cellule β
- ~25 gènes

Fonctionnelle

- Extinction de gène: siRNA
- 4 gènes

Publication

NanoString

- Expression dans un panel multi-tissus (24)

Contrôle-Qualité

- Validation des marqueurs spécifiques des tissus
- Normalisation
- Profils extrêmes

Enrichissement

- Construction d'une table de contingence:

$$E_t > \mu_t + 1,5 \times \sigma_t$$

- Test exact de Fisher

~25 gènes

Gène / NTP

Glucose

Glc + IBMX

EndoC β H1

0,5 nM

Surnageant 1

16,7 nM

Surnageant 2

Lysat

R 1

R 2

R 3

M1

M2

M1

M2

M1

M2

R1

M1

M2

R2

M1

m2

R3

M1

M2

R1

M1

M2

R2

M1

M2

R3

M1

M2

Contrôle-Qualité & Analyse

- Contrôle-Qualité
 - Erreur relative des mesures
 - Gamme étalon insuline
 - Sécrétion basale d'insuline (NTP):
$$\checkmark H_0: \frac{SN1}{Lysat+SN2} = \frac{SN2}{Lysat}$$

- Analyse

- Test:

$$\checkmark H_0: \frac{SN1_{NTP}}{Lysat_{NTP}+SN2_{NTP}} = \frac{SN1_{Gène}}{Lysat_{Gène}+SN2_{Gène}}$$

$$\checkmark H_0: \frac{SN2_{NTP}}{Lysat_{NTP}} = \frac{SN2_{Gène}}{Lysat_{Gène}}$$

- Ajustement « expérience » et « opérateur »

Littérature

~100 gènes (GWAS)

Classification

- Expression: Cellule β
 - Enrichissement: Cellule β
- ~25 gènes

Fonctionnelle

- Extinction de gène: siRNA
- 4 gènes

Publication

NanoString

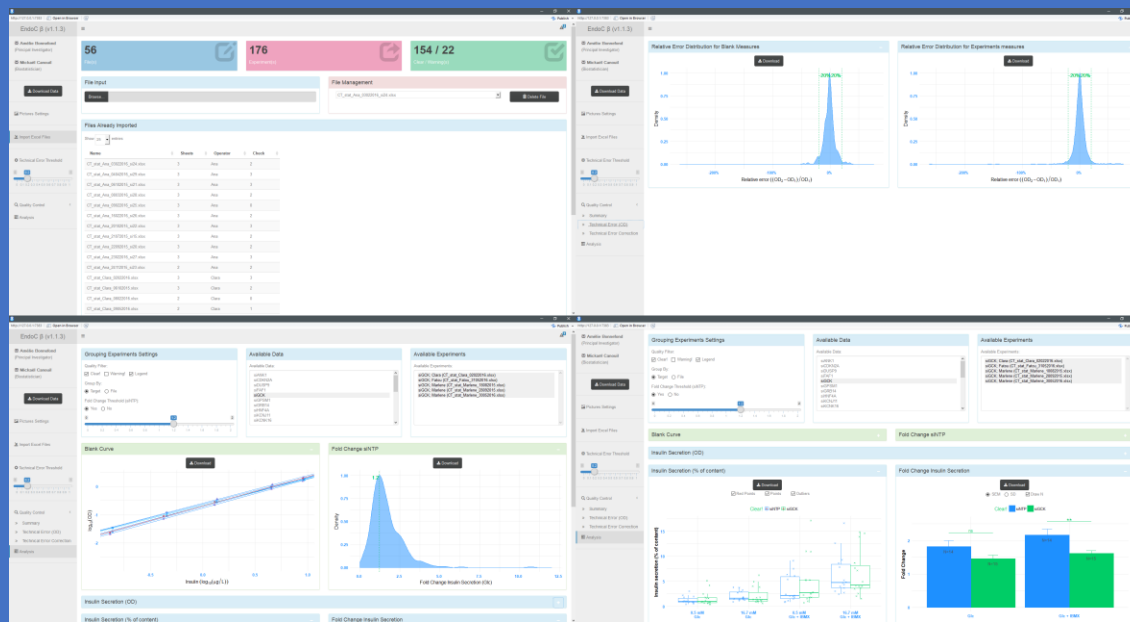
- Expression dans un panel multi-tissus (24)

Gène / NTP

Glucose

Glc + IBMX

EndoC β H1



~25 genes

Contrôle-Qualité & Analyse

- Contrôle-Qualité
 - Erreur relative des mesures
 - Gamme étalon insuline
 - Sécrétion basale d'insuline (NTP):

$$\checkmark H_0: \frac{SN1}{Lysat+SN2} = \frac{SN2}{Lysat}$$

- Analyse

- Test:

$$\checkmark H_0: \frac{SN1_{NTP}}{Lysat_{NTP}+SN2_{NTP}} = \frac{SN1_{Gène}}{Lysat_{Gène}+SN2_{Gène}}$$

$$\checkmark H_0: \frac{SN2_{NTP}}{Lysat_{NTP}} = \frac{SN2_{Gène}}{Lysat_{Gène}}$$

- Ajustement « expérience » et « opérateur »

Littérature

~100 gènes (GWAS)

Classification

- Expression: Cellule β
 - Enrichissement: Cellule β
- ~25 gènes

Fonctionnelle

- Extinction de gène: siRNA
- 4 gènes

Publication

NanoString

- Expression dans un panel multi-tissus (24)

Gène / NTP

Glucose

Glc + IBMX

EndoC β H1

4 gènes

Contrôle-Qualité & Analyse

- Contrôle-Qualité
 - Erreur relative des mesures
 - Gamme étalon insuline
 - Sécrétion basale d'insuline (NTP):

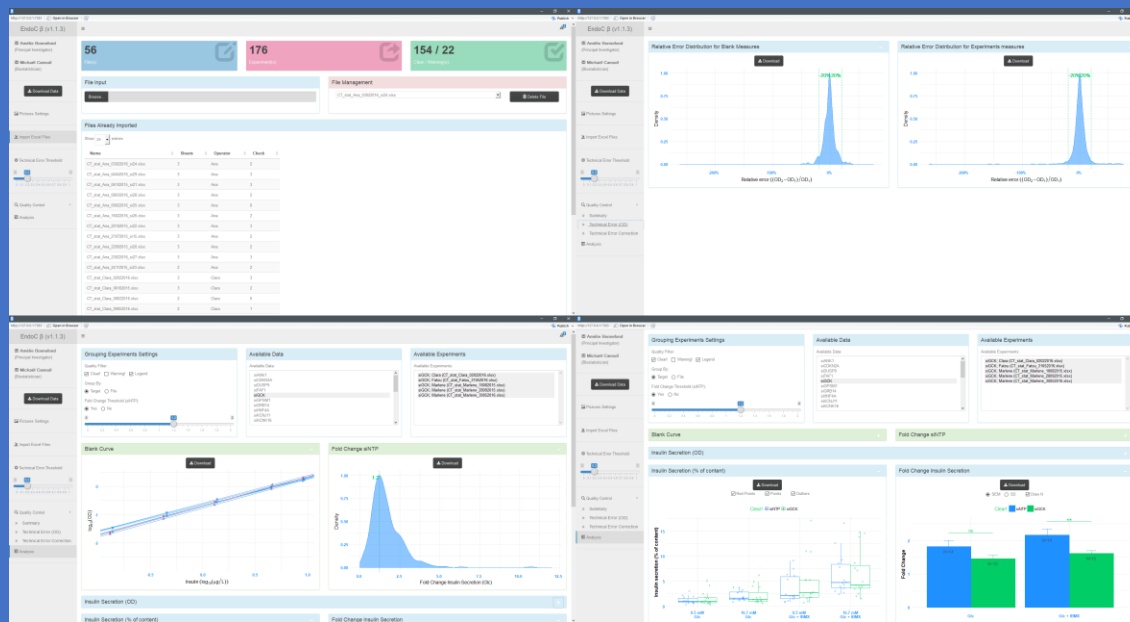
$$\checkmark H_0: \frac{SN1}{Lysat+SN2} = \frac{SN2}{Lysat}$$

- Analyse

- Test:

$$\checkmark H_0: \frac{SN1_{NTP}}{Lysat_{NTP}+SN2_{NTP}} = \frac{SN1_{Gène}}{Lysat_{Gène}+SN2_{Gène}}$$

- Ajustement « expérience » et « opérateur »



~25 genes

M1 M2 M1 M2 M1 M2

Littérature

~100 gènes (GWAS)

Classification

- Expression: Cellule β
 - Enrichissement: Cellule β
- ~25 gènes

Fonctionnelle

- Extinction de gène: siRNA
- 4 gènes

Publication

NanoString

- Expression dans un panel multi-tissus (24)

Contrôle-Qualité

- Validation des marqueurs spécifiques des tissus
- Normalisation
- Profils extrêmes

Enrichissement

- Construction d'une table de contingence:
 $E_t > \mu_t + 1,5 \times \sigma_t$
- Test exact de Fisher

~25 gènes

Gène / NTP

Glucose

Glc + IBMX

Apports
&
Contribution

4 gènes

EndoC β H1

0,5 nM

16,7 nM

Surnageant 1

Surnageant 2

Lysat

R 1

R 2

R 3

M1

M2

M1

M2

M1

M2

R1

M1

M2

R2

M1

m2

R3

M1

M2

R1

M1

M2

R2

M1

M2

R3

M1

M2

Contrôle-Qualité & Analyse

- Contrôle-Qualité
 - Erreur relative des mesures
 - Gamme étalon insuline
 - Sécrétion basale d'insuline (NTP):
 $\checkmark H_0: \frac{SN1}{Lysat+SN2} = \frac{SN2}{Lysat}$
- Analyse
 - Test:
 $\checkmark H_0: \frac{SN1_{NTP}}{Lysat_{NTP}+SN2_{NTP}} = \frac{SN1_{Gène}}{Lysat_{Gène}+SN2_{Gène}}$
 $\checkmark H_0: \frac{SN2_{NTP}}{Lysat_{NTP}} = \frac{SN2_{Gène}}{Lysat_{Gène}}$
 - Ajustement « expérience » et « opérateur »

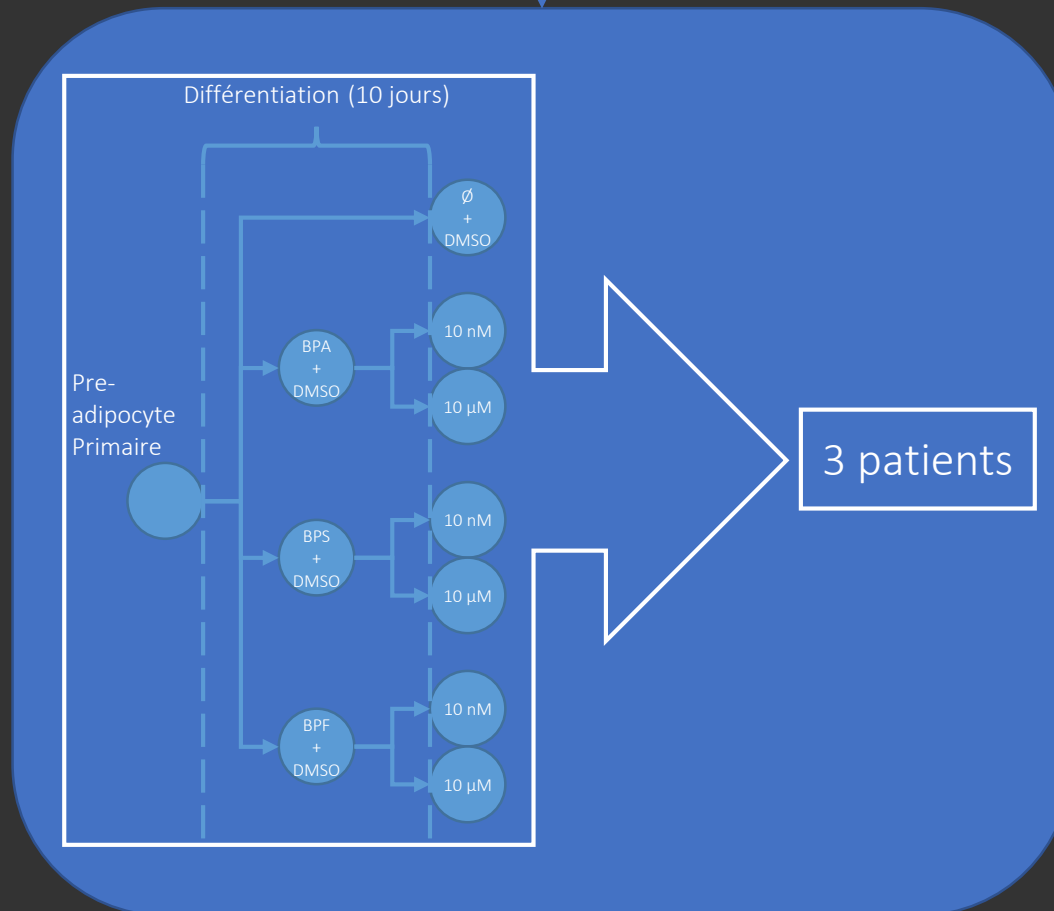
Étude Pilote

- Validation protocole
- Concentrations BPA/F/S
- Effet sur la méthylation

Étude Pilote

- Validation protocole
- Concentrations BPA/F/S
- Effet sur la méthylation

Plan d'Expérience



Étude Pilote

- Validation protocole
- Concentrations BPA/F/S
- Effet sur la méthylation

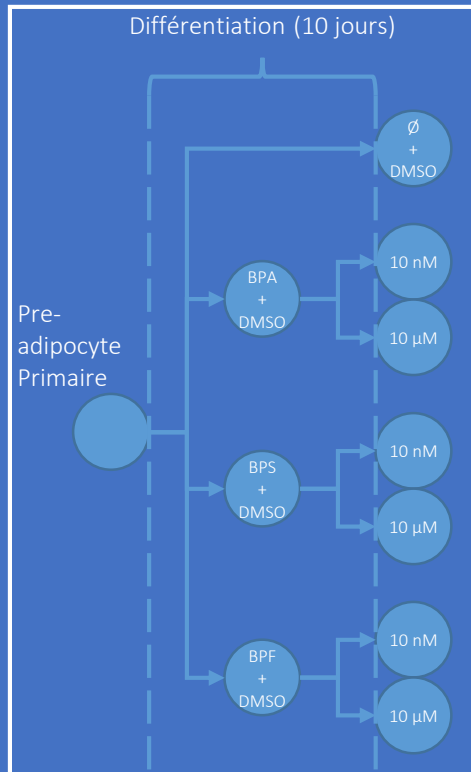
Plan d'Expérience

Méthylation

- Contrôle Qualité
 - Trans-réaction
 - SNP
 - Normalisation (BMIQ)
- Méthylation Différentielle
 - Modèle mixte avec « patient » en aléatoire
 - Correction FDR

Expression

- Contrôle Qualité
 - Normalisation
 - Profils extrêmes
- Expression Différentielle
 - Modèle mixte avec « patient » en aléatoire
 - Correction FDR

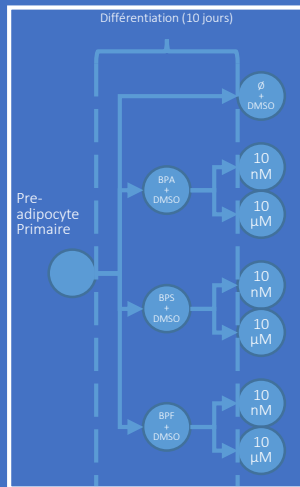


3 patients

Étude Pilote

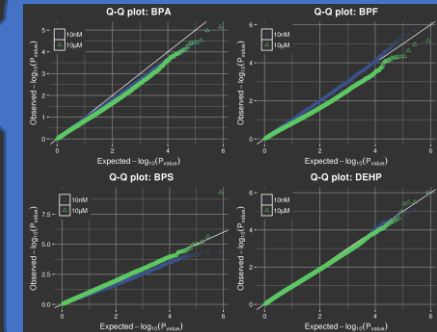
- Validation protocole
- Concentrations BPA/F/S
- Effet sur la méthylation

Plan d'Expérience



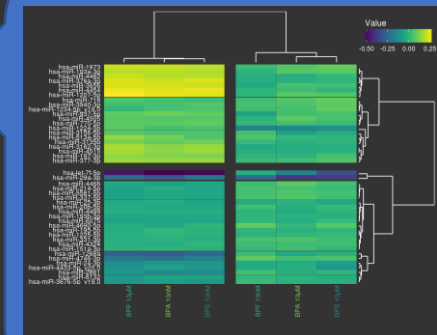
Méthylation

- Contrôle Qualité
 - Trans-réaction
 - SNP
 - Normalisation (BMIQ)
- Méthylation Différentielle
 - Modèle mixte avec « patient » en aléatoire
 - Correction FDR



Expression

- Contrôle Qualité
 - Normalisation
 - Profils extrêmes
- Expression Différentielle
 - Modèle mixte avec « patient » en aléatoire
 - Correction FDR



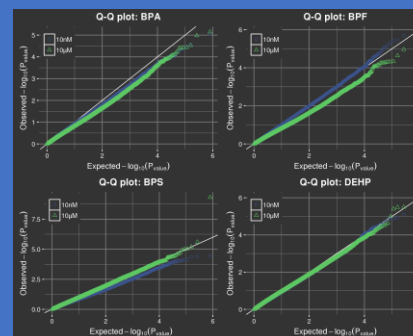
Étude Pilote

- Validation protocole
- Concentrations BPA/F/S
- Effet sur la méthylation

Plan d'Expérience

Méthylation

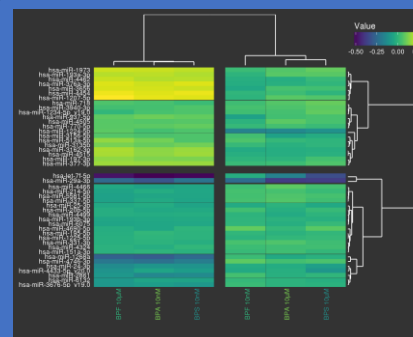
- Contrôle Qualité
 - Trans-réaction
 - SNP
 - Normalisation (BMIQ)
- Méthylation Différentielle
 - Modèle mixte avec « patient » en aléatoire
 - Correction FDR



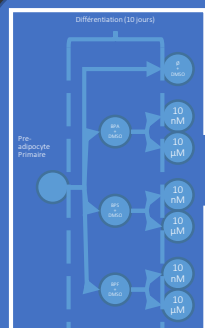
Manque de puissance

Expression

- Contrôle Qualité
 - Normalisation
 - Profils extrêmes
- Expression Différentielle
 - Modèle mixte avec « patient » en aléatoire
 - Correction FDR



Effet des Bisphénols sur l'ARN



3 patients

Étude Pilote

- Validation protocole
- Concentrations BPA/F/S
- Effet sur la méthylation

Plan d'Expérience

Méthylation

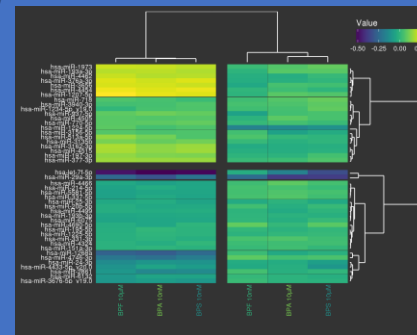
- Contrôle Qualité
 - Trans-réaction
 - SNP
 - Normalisation (BMIQ)
- Méthylation Différentielle
 - Modèle mixte avec « patient » en aléatoire
 - Correction FDR

Expression

- Contrôle Qualité
 - Normalisation
 - Profils extrêmes
- Expression Différentielle
 - Modèle mixte avec « patient » en aléatoire
 - Correction FDR

Analyse Biologique

- Ingenuity Pathway Analysis
- Taqman RT-PCR



Effet des
Bisphénols sur
l'ARN

Étude Pilote

- Validation protocole
- Concentrations BPA/F/S
- Effet sur la méthylation

Plan d'Expérience

Publication

Méthylation

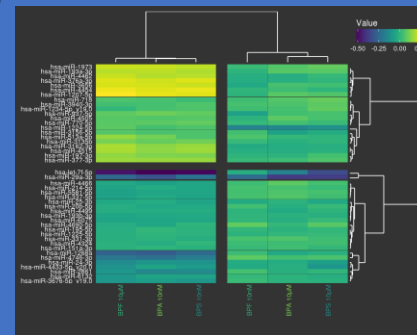
- Contrôle Qualité
 - Trans-réaction
 - SNP
 - Normalisation (BMIQ)
- Méthylation Différentielle
 - Modèle mixte avec « patient » en aléatoire
 - Correction FDR

Expression

- Contrôle Qualité
 - Normalisation
 - Profils extrêmes
- Expression Différentielle
 - Modèle mixte avec « patient » en aléatoire
 - Correction FDR

Analyse Biologique

- Ingenuity Pathway Analysis
- Taqman RT-PCR



Effet des
Bisphénols sur
l'ARN

Étude Pilote

- Validation protocole
- Concentrations BPA/F/S
- Effet sur la méthylation

Plan d'Expérience

Publication

Apports
&
Contribution

Méthylation

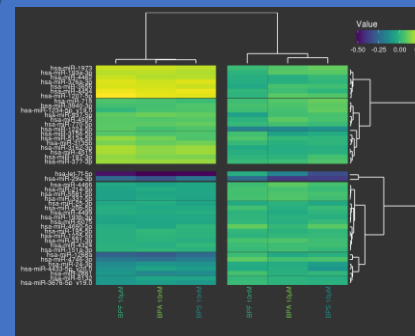
- Contrôle Qualité
 - Trans-réaction
 - SNP
 - Normalisation (BMIQ)
- Méthylation Différentielle
 - Modèle mixte avec « patient » en aléatoire
 - Correction FDR

Expression

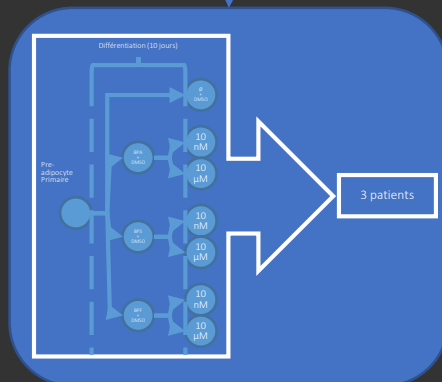
- Contrôle Qualité
 - Normalisation
 - Profils extrêmes
- Expression Différentielle
 - Modèle mixte avec « patient » en aléatoire
 - Correction FDR

Analyse Biologique

- Ingenuity Pathway Analysis
- Taqman RT-PCR



Effet des
Bisphénols sur
l'ARN



Littérature

GWAS

Modèle

- Modèle Joint (JM)
- « Two-Step » (TS)

Cohorte

D.E.S.I.R.

Contrôle-Qualité

- Phénotype
- Génomique

Simulation

- Comparaison JM et TS:
 - RMSE
 - Erreur de type 1
 - Puissance statistique
 - Temps de calcul
- Estimation: $JM \geq TS$
- Temps: $JM \gg TS$

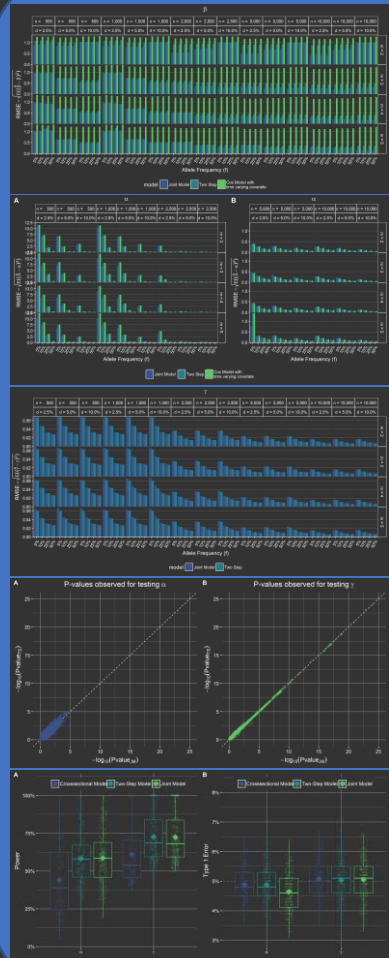
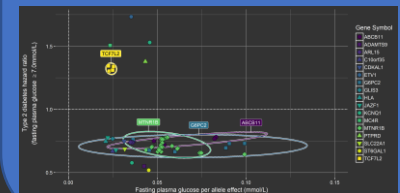
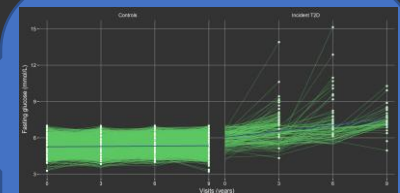
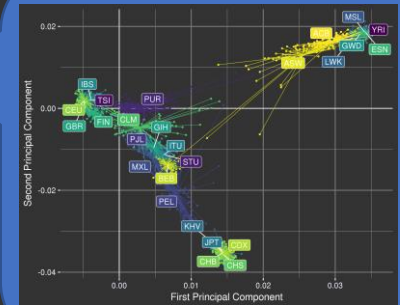
=> TS puis JM

Application

- Comparaison DIAGRAM & MAGIC
 - Cohérence des résultats

=> Réplication/validation

Publication



Littérature

GWAS

Modèle

- Modèle Joint (JM)
- « Two-Step » (TS)

Cohorte

D.E.S.I.R.

Apports
&
Contribution

Contrôle-Qualité

- Phénotype
- Génomique



Simulation

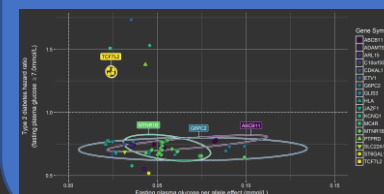
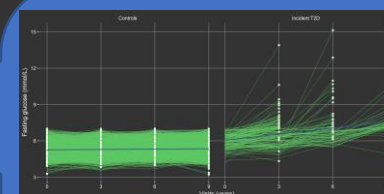
- Comparaison JM et TS:
 - RMSE
 - Erreur de type 1
 - Puissance statistique
 - Temps de calcul
- Estimation: $JM \geq TS$
- Temps: $JM > TS$

=> TS puis JM

Application

- Comparaison DIAGRAM & MAGIC
 - Cohérence des résultats

=> Réplication/validation



Publication

