

CA-075 - Variants Génétiques Associés à la Trajectoire de la Glycémie à Jeun et à l'Incidence du Diabète de Type 2 : Une Approche par Modèle Joint

Mickaël Canouil¹, Philippe Froguel^{1,2}, Ghislain Rocheleau¹

¹Université de Lille , CNRS, Institut Pasteur de Lille, UMR 8199 - EGIS, Lille, France

²Department of Genomics of Common Disease, Imperial College London, London, United Kingdom

CNRS UMR8199 - Institut de Biologie de Lille

1 Rue du Professeur Calmette

BP 245

F-59019 LILLE CEDEX

<http://mickael.canouil.fr>

+33(0)3-20-87-11-33

mickael.canouil@cnrs.fr

Introduction

Dans le but d'optimiser l'utilisation des données phénotypiques existantes, nous proposons une approche statistique par modèle joint permettant l'identification de marqueurs génétiques simultanément associés à la trajectoire temporelle d'un trait phénotypique et à la survenue d'un événement. Nous illustrons l'application du modèle joint [Tsiatis and Davidian, 2004] dans un contexte génétique des maladies métaboliques, en exploitant la forte association entre la trajectoire temporelle de la glycémie à jeun et l'incidence du diabète de type 2 (DT2).

Méthode : Modèle Joint (vraisemblance jointe)

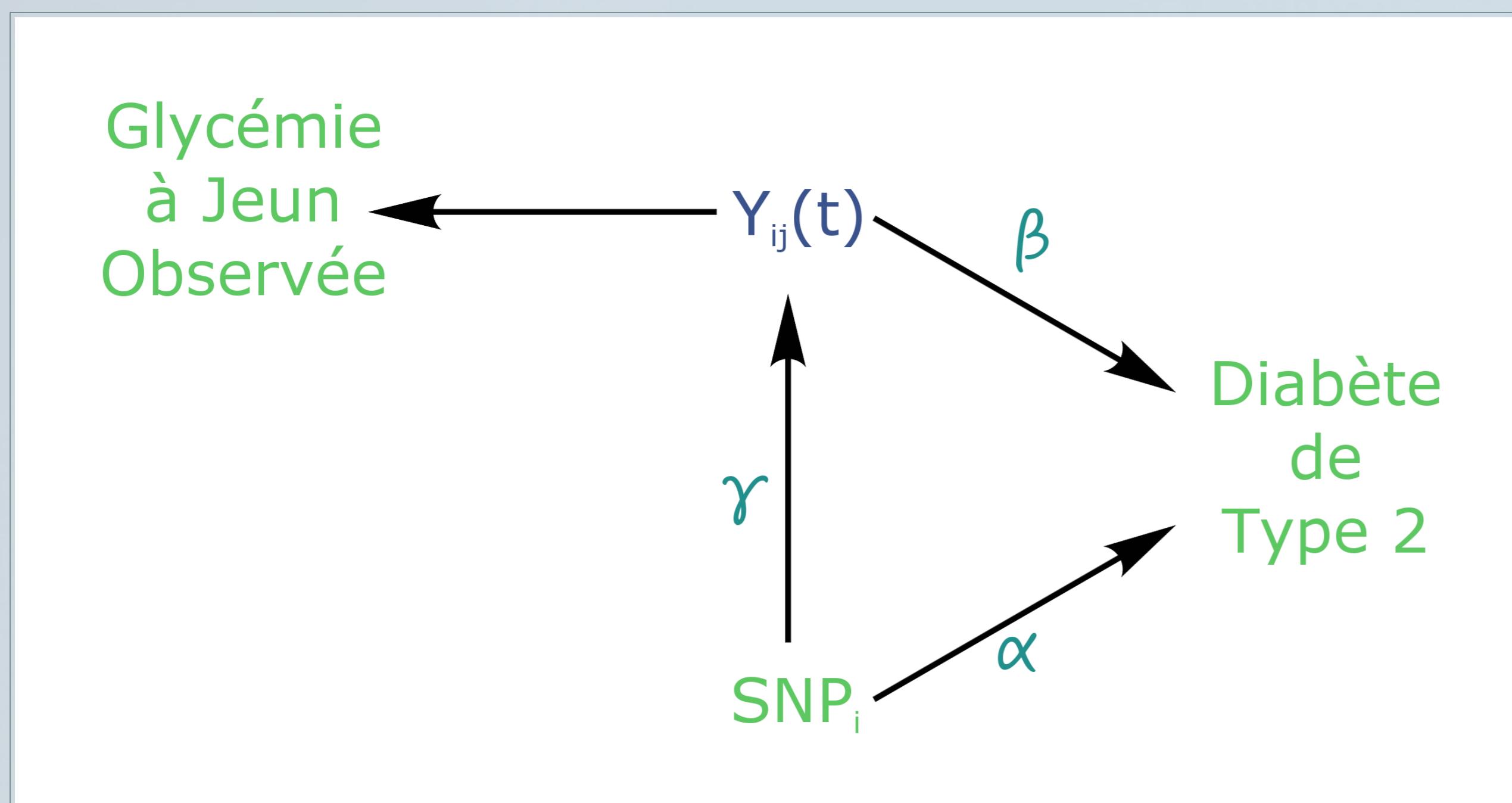


FIGURE 1: Diagramme causal du Modèle Joint (adaptée de Ibrahim et al. [2010]).

La composante longitudinale consiste généralement en un modèle (linéaire) mixte :

$$Y_{ij}(t_{ij}) = X_{ij}(t_{ij}) + \epsilon_{ij}$$

$$X_{ij}(t_{ij}) = \theta_{0i} + \theta_{1i}t_{ij} + \gamma SNP_i$$

$$\theta \sim \mathcal{N}_2(\mu, \Sigma); \epsilon_{ij} \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$$

$Y_{ij}(t_{ij})$: valeur observée ;
 $X_{ij}(t_{ij})$: valeur vraie (non observée) de la variable longitudinale ;
 γ : effet du SNP sur la trajectoire (Figure 1).

Un modèle de Cox (risque proportionnel) pour la composante de survie (incidence) :

$$\lambda_i(t_{ij}) = \lambda_0(t_{ij}) \exp(\beta X_{ij}(t_{ij}) + \alpha SNP_i)$$

$\lambda_i(t_{ij})$: fonction de risque au temps t_{ij}

α : effet du SNP sur le temps de survenue de l'événement (Figure 1).

$\lambda_0(t_{ij})$: fonction de risque de base (non spécifiée).

β : lien entre la trajectoire et le temps de survenue de l'événement (Figure 1).

Données : La Cohorte D.E.S.I.R.

4 352 individus (167 DT2 incident) de la cohorte D.E.S.I.R. et 101 165 SNPs (Illumina Metabochip) ont été analysés par un modèle joint (JM [Rizopoulos, 2010]). La puissance statistique a été également étudiée pour comparer le modèle joint aux approches transversales classiques (régression linéaire et logistique).

Références

Ibrahim, J. G., Chu, H., and Chen, L. M. (2010). Basic concepts and methods for joint models of longitudinal and survival data. *J. Clin. Oncol.*, 28(16) :2796–2801.

Rizopoulos, D. (2010). JM : An R package for the joint modelling of longitudinal and time-to-event data. *Journal of Statistical Software*, 35(9) :1–33.

Tsiatis, A. A. and Davidian, M. (2004). Joint modeling of longitudinal and time-to-event data : an overview. *Statistica Sinica*, 14 :809–834.

Résultats : Modèle Joint et Metabochip

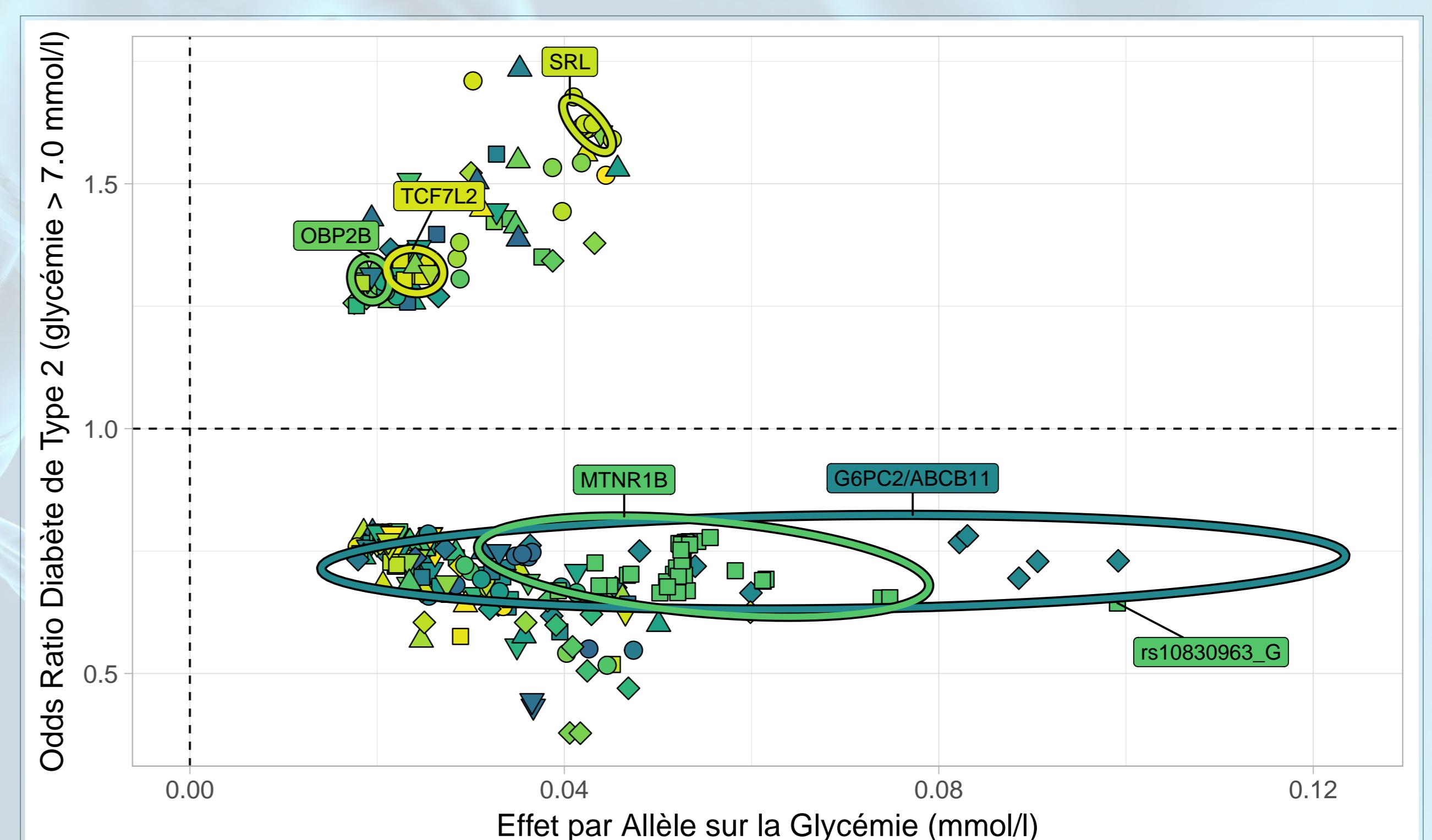


FIGURE 2: SNPs nominalement associés (p -valeur $< 0,05$) à l'incidence de DT2 et la glycémie à jeun (265 variants / 161 gènes uniques).

SNP	$\exp \alpha (p)$	$\gamma (p)$
rs112290141_A (SRL)	1.6 (7.3×10^{-03})	0.043 (1.5×10^{-02})
rs55899248_G (TCF7L2)	1.3 (2.7×10^{-02})	0.025 (1.7×10^{-02})
rs10901245_T (OBP2B)	1.3 (1.6×10^{-02})	0.02 (2.5×10^{-02})
rs573225_A (G6PC2)	0.73 (1.0×10^{-02})	0.091 (1.1×10^{-21})
rs10830963_G (MTNR1B)	0.64 (9.4×10^{-04})	0.099 (1.3×10^{-23})

TABLE 1: Estimation par modèle joint (JM [Rizopoulos, 2010]).

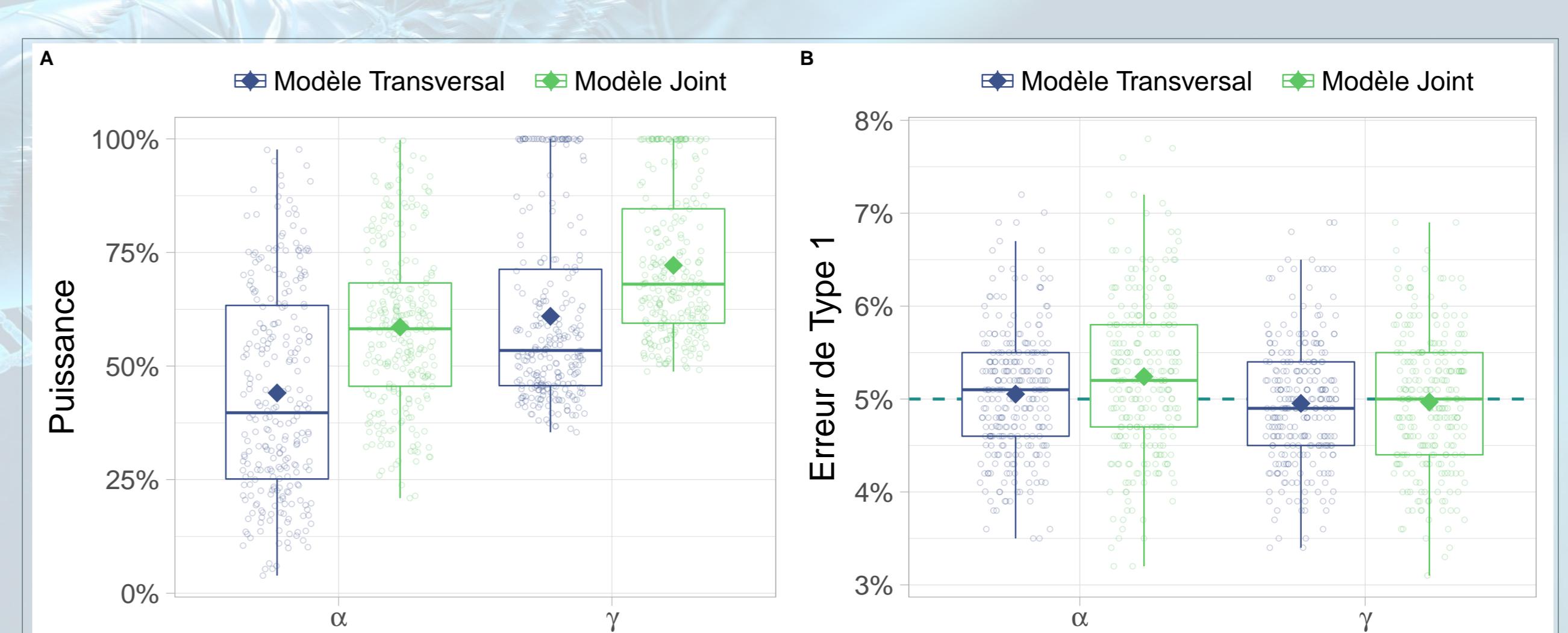


FIGURE 3: Puissance et Erreur de Type 1 de 265 SNPs (Figure 2)

Conclusion

- Puissance statistique supérieure via l'approche par Modèle Joint (Figure 3), comparée aux approches classiques (régression linéaire et logistique).
- SNPs montrant un effet simultané sur la glycémie et le risque de DT2 (p.ex. TCF7L2, Figure 2).
- rs10830963_G (MTNR1B) montre des effets contre-intuitifs entre une augmentation de la glycémie (γ) et une baisse du risque de DT2 (α) dans D.E.S.I.R. (Table 1).