

Introduction

L’essor des études d’association pangénomiques (GWAS) ont permis l’identification de très nombreux variants génétiques associés à des traits métaboliques et au diabète de type 2 (DT2), notamment 65 loci associés au risque de DT2. En outre, ces loci ont permis de souligner quelques différences physiopathologiques entre l’homéostasie du glucose dans la population générale normoglycémique et les mécanismes moléculaires conduisant au DT2. Néanmoins, ces études se sont restreintes aux données mesurées à un seul temps (données transversales), ainsi aucun variant n’a pu être simultanément associé aux trajectoires temporelles (données longitudinales) du glucose sanguin et au risque de DT2.

Objectif

L’objectif principal consiste en la découverte de nouveaux loci simultanément associés à la trajectoire temporelle du glucose sanguin et à l’incidence du diabète de type 2 (Figure 1).

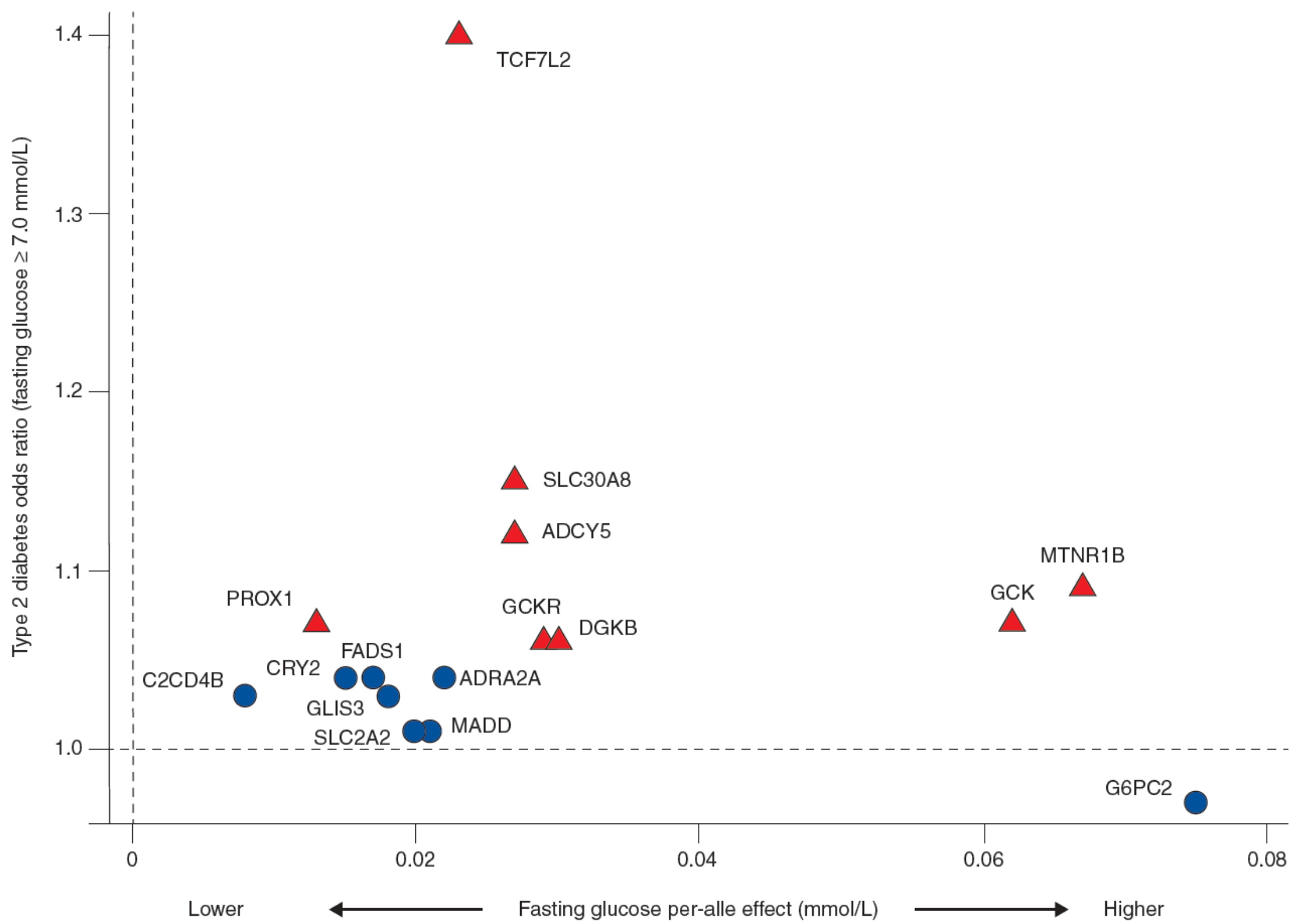


FIGURE 1: (adaptée de [Yaghootkar and Frayling, 2013]). Pour chacun des 16 variants génétiques les plus fortement associés à la glycémie à jeun, graphique de la taille de l’effet (en mmol/L) et du rapport de cotes (odds ratio) correspondant pour le diabète de type 2.

Méthodes

Nous proposons une approche statistique basée sur un modèle joint [Tsiatis and Davidian, 2004] qui confrontera la vision actuelle selon laquelle les gènes impliqués dans les niveaux de glucose chez les individus normoglycémiques diffèrent de ceux observés dans les niveaux pathologiques des sujets atteints de DT2. Le modèle joint pourra être développé à partir d’un modèle linéaire mixte (données longitudinales du glucose) et d’un modèle de survie de Cox (incidence DT2).

Références

[Ibrahim et al., 2010] 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.

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

[Yaghootkar and Frayling, 2013] Yaghootkar, H. and Frayling, T. M. (2013). Recent progress in the use of genetics to understand links between type 2 diabetes and related metabolic traits. *Genome Biol*, 14(3) :203.

Cette approche sera implémentée selon trois composantes, l’effet du SNP sur :

- la trajectoire temporelle du glucose sanguin (γ),
- l’incidence du diabète (α),
- la trajectoire temporelle du glucose sanguin et l’incidence du diabète simultanément ($\beta\gamma + \alpha$),

avec $X(t)$ la trajectoire temporelle du glucose sanguin (Figure 2).

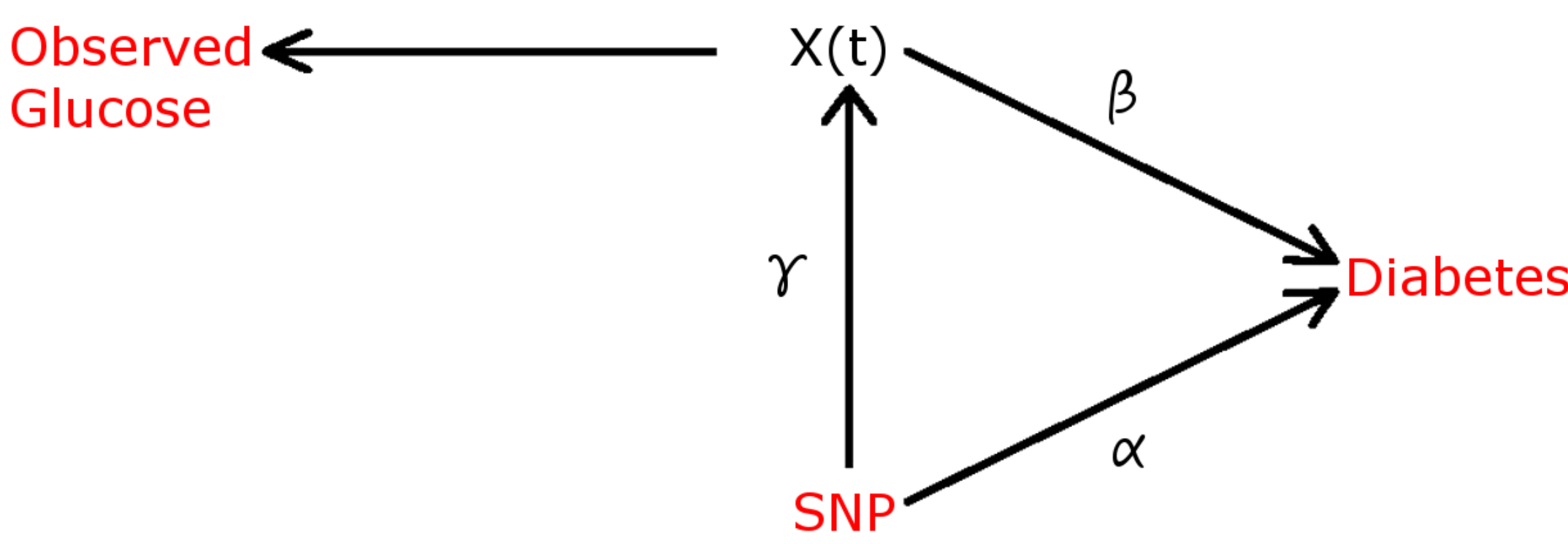


FIGURE 2: (adaptée de [Ibrahim et al., 2010]). Diagramme causal pour le modèle joint. $X(t)$: trajectoire du glucose sanguin inférée à partir des observations longitudinales ; α : effet du SNP sur le diabète ; γ : effet du SNP sur la trajectoire du glucose sanguin ; β : effet du glucose sanguin sur le diabète.

Résultats attendus

Une application de l’approche par modèle joint dans le cadre d’une étude de type GWAS pourrait représenter une percée importante dans la génétique des maladies métaboliques : cette modélisation statistique innovatrice pourrait permettre l’identification de nouveaux loci impliqués à la fois dans le dérèglement de l’homéostasie du glucose et dans la pathophysiologie du DT2.

Contexte de recherche

L’unité de recherche CNRS UMR 8199 ”Génomique Intégrative et Modélisation des Maladies Métaboliques” fondée en 1995 et dirigée par le Dr Phippe Froguel, offre un contexte de choix pour ce projet. En effet, cette unité s’est distinguée par ses contributions majeures en génétique du diabète et de l’obésité et à sa participation au projet LABEX ”European Genomic Institute for Diabetes” (EGID), en 2010.

De plus, cette unité comporte une équipe d’analyse statistique et bioinformatique, dont le Dr Ghislain Rocheleau, également porteur de ce projet, détenteur d’un doctorat en statistique et Maître de Conférence des Universités à l’Université de Lille 2 avec chaire d’excellence en biostatistique.

Direction de thèse : Dr. Ghislain ROCHELEAU & Dr. Philippe FROGUEL

