

1.

Jacquemin B, Lepeule J, Boudier A, Arnould C, Benmerad M, Chappaz C, Ferran J, Kauffmann F, Morelli X, Pin I, Pison C, Rios I, Temam S, Künzli N, Slama R, Siroux V. Impacte de la technique de géocodage sur les associations entre l'exposition à long-terme à la pollution urbaine et la fonction ventilatoire.

Introduction: Les erreurs sur le géocodage des adresses peuvent avoir un impact sur les résultats des études d'association des effets de la pollution atmosphérique sur la santé.

Objectif: Nous avons étudié l'impact de 4 techniques de géocodages sur l'association entre l'exposition à long terme à la pollution atmosphérique estimée avec un modèle à fine résolution spatiale (10mx10m) et la fonction ventilatoire chez des adultes.

Méthodes: Le Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) et la Capacité Vitale Forcée (CVF) ont été mesurés chez 354 habitants de Grenoble participant à EGEA ou ECRHS, deux cohortes sur la santé respiratoire. Les adresses des participants ont été géocodées en utilisant le "building-matching" comme méthode de référence, puis avec trois techniques d'interpolation spatiale. L'exposition au NO₂ et aux PM₁₀ des 12 mois précédents la spirométrie a été estimée à l'adresse résidentielle des participants. Les associations entre les polluants et les paramètres de fonction ventilatoire ont été ajustées sur des caractéristiques individuelles et par l'exposition à la pollution estimée le jour de la spirométrie. Les différentes techniques de géocodage ont été comparées en prenant en compte la distance entre les différentes coordonnées, les estimations des niveaux d'exposition et les effets sur la santé.

Résultats: Les distances médianes entre les coordonnées obtenues par le "building-matching" et les trois techniques d'interpolation spatiale étaient de 26.4, 27.9 et 35.6 m. Les comparaisons des niveaux d'exposition selon les différentes techniques montraient que les concentrations de PM₁₀ étaient surestimées par les techniques d'interpolations comparativement au « building-matching ». Avec les estimations d'exposition obtenues avec le "building-matching" une augmentation d'un écart interquartile de PM₁₀ (3.0 µg/m³) était associée à une diminution de la CVF% prédite de 3,72 (95% CI: -0.56, -6.88) et une diminution du VEMS% prédit de 3,85 (95% CI: -0.14, -3.24). Le niveau de l'association diminuait avec les techniques de géocodages par interpolation spatiale (par exemple, pour la CFV% prédite -2.81 (95% CI: -0.26, -5.35) en utilisant NavTEQ ou 2.08 (95%CI -4.63, 0.47, p=0.11) avec Google Maps).

Conclusions: Nos résultats suggèrent que la technique de géocodage pourrait influencer les estimations des effets de la pollution atmosphérique sur la santé quand des modèles de pollution à fine résolution spatiale sont utilisés.

Environ Health Perspect. 2013

3.

Boudier A, Curjuric I, Basagaña X, Hazgui H, Anto JM, Bousquet J, Bridevaux PO, Dupuis-Lozeron E, Garcia-Aymerich J, Heinrich J, Janson C, Künzli N, Leynaert B, de Marco R, Rochat T, Schindler C, Varraso R, Pin I, Probst-Hensch N, Sunyer J, Kauffmann F, Siroux V.

10 ans de suivi des phénotypes d'asthme de l'adulte identifiés à l'aide de méthode de classification. Une étude groupée de trois cohortes.

Contexte : La stabilité temporelle des phénotypes d'asthme identifiés à l'aide de méthode de classification n'a jamais été étudiée. Des méthodes de cluster applicables à des données longitudinales pourraient fournir de nouvelles perspectives dans l'étude de l'histoire naturelle de l'asthme.

Objectifs : Comparer la stabilité de la structure des phénotypes d'asthme de l'adulte identifiés à l'aide de méthode de classification à 10 ans d'intervalle et mesurer la transition phénotypique à l'échelle individuelle entre ces phénotypes d'asthme.

Méthodes : L'analyse en transition latent (LTA) a été appliquée sur des données longitudinales (deux recueils à 10 ans d'intervalles) de 3320 adultes asthmatiques qui ont participé aux études ECRHS (European Community Respiratory Health Survey), SAPALDIA (Swiss cohort study on air pollution and lung disease) ou EGEA (étude épidémiologique sur les facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme). Neuf variables recouvrant des caractéristiques personnelles et phénotypiques mesurés deux fois à 10 ans d'intervalles ont été considérées simultanément.

Principaux résultats : les LTA ont conduit à l'identification de 7 phénotypes d'asthme (prévalence variant de 8.4% à 20.8%), principalement caractérisés par le niveau des symptômes d'asthme (faible, modéré, élevé), le statut allergique et la fonction pulmonaire. Ces phénotypes observés indépendamment à 10 ans d'intervalles montraient de fortes similitudes. Les probabilités d'appartenir aux mêmes phénotypes à chaque temps variaient selon les phénotypes de 54% à 88%. Différentes tendances de transition ont été observées entre les phénotypes. Les transitions vers une augmentation des symptômes d'asthme ont été plus fréquemment observées chez les phénotypes non-allergiques par rapport aux phénotypes allergiques. Les résultats ont montré une forte stabilité du statut allergique au fil du temps.

Conclusion: Les phénotypes d'asthme de l'adulte identifiés à 10 ans d'intervalle par une approche de classification étaient très semblables. Cette étude est la première à modéliser les probabilités de transition entre différents phénotypes d'asthme identifiés par une méthode de classification.

Am J Respir Crit Care Med. 2013

4.

Dumas O, Le Moual N, Siroux V, Heederik D, Garcia-Aymerich J, Varraso R, Kauffmann F, Basagaña X.

Asthme lié au travail. Une analyse causale pour contrôler le biais du travailleur sain.

Objectifs : Le biais du travailleur sain a généralement pour conséquence une sous-estimation de l'association entre les expositions professionnelles et l'asthme. Le rôle des irritants dans l'asthme lié au travail est discuté. Nous avons estimé l'effet des expositions professionnelles sur l'expression de l'asthme dans une approche longitudinale, en utilisant un modèle marginal structural pour contrôler le biais du travailleur sain.

Méthodes : Les analyses ont été conduites chez 1284 participants (âgés de 17 à 79 ans, 48% d'hommes) au suivi (2003-2007) de l'étude Epidémiologique sur les facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme (étude cas-témoin). L'âge de début d'asthme, les périodes avec/sans crises d'asthme au cours de la vie et l'histoire professionnelle ont été évalués rétrospectivement. Les expositions à des asthmogènes connus, à des irritants ou à un faible niveau de produits chimiques ou d'allergènes ont été évaluées par une matrice emploi-exposition. L'histoire professionnelle a été divisée en intervalles de 5 ans.

Résultats : Trente-et-un pourcent des sujets avaient été exposés dans leur vie à des asthmogènes professionnels. Chez les 38% des sujets asthmatiques durant la vie, des crises étaient rapportées pour 52% de l'ensemble des périodes de temps. En utilisant une analyse statistique traditionnelle, aucune association n'était observée entre l'exposition à des asthmogènes connus (OR (95% CI): 0.99 (0.72 to 1.36)) ou à des irritants / allergènes à faible niveau d'exposition (0.82 (0.56 to 1.20)) et les crises d'asthme. En utilisant un modèle marginal structural pour contrôler le biais du travailleur sain, une association avec les crises d'asthme était suggérée pour les asthmogènes connus (1.26 (0.90 to 1.76)), et une association significative était observée pour les irritants / allergènes à faible niveau (1.56 (1.02 to 2.40)).

Conclusions : le biais du travailleur sain a un impact important dans l'estimation des risques dans les études de l'asthme lié au travail. Les modèles marginaux structuraux sont utiles pour éliminer les déséquilibres dans le niveau d'exposition lié à la sélection basée sur l'asthme. Les résultats soulignent le rôle des irritants dans l'asthme lié au travail.

Occup Environ Med. 2013

5.

Melén E, Granell R, Kogevinas M, Strachan D, Gonzalez JR, Wjst M, Jarvis D, Ege M, Braun-Fahrländer C, Genuneit J, Horak E, Bouzigon E, Demenais F, Kauffmann F, Siroux V, Michel S, von Berg A, Heinzmann A, Kabesch M, Probst-Hensch NM, Curjuric I, Imboden M, Rochat T, Henderson J, Sterne JA, McArdle WL, Hui J, James AL, William Musk A, Palmer LJ, Becker A, Kozyrskyj AL, Chan-Young M, Park JE, Leung A, Daley D, Freidin MB, Deev IA, Ogorodova LM, Puzyrev VP, Celedón JC, Brehm JM, Cloutier MM, Canino G, Acosta-Pérez E, Soto-Quiros M, Avila L, Bergström A, Magnusson J, Söderhäll C, Kull I, Scholtens S, Marika Boezen H, Koppelman GH, Wijga AH, Marenholz I, Esparza-Gordillo J, Lau S, Lee YA, Standl M, Tiesler CM, Flexeder C, Heinrich J, Myers RA, Ober C, Nicolae DL, Farrall M, Kumar A, Moffatt MF, Cookson WO, Lasky-Su J.

Etude d'association pangénomique sur l'indice de masse corporelle chez 24 000 individus caucasiens avec et sans asthme

Contexte : L'asthme et l'obésité sont des maladies complexes influencées par des facteurs environnementaux et génétiques. Il a été suggéré que des facteurs génétiques communs à l'asthme et à l'obésité puissent expliquer en partie les observations épidémiologiques de comorbidité de ces traits. Objectif : Identifier des variants génétiques associés à l'indice de masse corporelle (IMC) chez des enfants et des adultes et évaluer s'il y a des différences dans la génétique de l'IMC entre les asthmatiques et les individus en bonne santé.

Méthodes : Au total, 19 études ont participé à une analyse pangénomique (GWAS) réunissant des données sur plus de 23 000 individus, d'origine européenne prédominante, dont 8165 étaient asthmatiques

Résultats : Nous rapportons les associations entre plusieurs variants de DENND1B ($p=2.2 \times 10^{-7}$ pour rs4915551) sur le chromosome 1q31 et l'IMC à partir de la méta analyse des données GWAS sur 2691 enfants asthmatiques (données de screening). Les SNPs les plus significatifs pour DENND1B ont ensuite été évalués dans sept échantillons indépendants de réplication, réunissant 2014 asthmatiques et l'association pour rs4915551 était répliquée au p nominal ($p < 0.05$) pour 2 des 7 études et à la limite de la signification pour une autre ($p=0.059$). Cependant, une forte évidence d'hétérogénéité était observée et de façon globale, l'association entre rs4915551 et l'IMC n'était pas significative dans l'ensemble de la population de réplication, $p=0.71$. En utilisant un modèle à effet aléatoire, l'IMC augmentait de 0.30 kg/m² ($p=0.01$ en combinant l'échantillon initial de screening et les échantillons de réplication $N=4,705$) par allèle G additionnel pour ce snp de DENND1B. FTO était confirmé comme un gène important pour l'IMC chez l'adulte et l'enfant, indépendamment du statut asthmatique.

Conclusions : DENND1B a été récemment identifié comme un gène de susceptibilité à l'asthme dans une GWAS chez des enfants, et ici nous avons mis en évidence que des variants de DENND1B pourraient aussi être associés avec l'IMC chez des enfants asthmatiques. Cependant, l'association n'a pas été répliquée de façon globale dans des échantillons de réplication et l'hétérogénéité de l'effet de DENND1B souligne que la complexité des associations avec les maladies étudiées nécessite des études complémentaires

Clin Exp Allergy. 2013

6.

Li L, Kabesch M, Bouzigon E, Demenais F, Farrall M, Moffatt MF, Lin X, Liang L. Utilisation d'eQTL pondéré pour améliorer la puissance des études d'association pan-génomique: Etude génétique de l'asthme de l'enfant.

De plus en plus de preuves suggèrent que les polymorphismes dinucléotidiques (SNP) associés à des caractères complexes sont plus susceptibles d'être l'expression de loci de traits quantitatifs (eQTLs). L'intégration de données d'eQTL aurait le potentiel d'augmenter la puissance des études d'association pan-génomique (GWAS). Dans cet article, nous proposons d'utiliser des eQTLs pondérés comme information à priori dans les tests d'association avec les SNPs afin d'améliorer la puissance des tests tout en conservant le contrôle du Family Wise Error Rate (FWER) ou du taux de fausses découvertes (FDR). Nous avons appliqué les méthodes proposées à l'analyse d'un GWAS de l'asthme de l'enfant incluant 1296 sujets non apparentés d'origine allemande. Les résultats confirment que les eQTLs sont enrichies en SNPs précédemment trouvés associés à l'asthme. Nous avons également trouvé que certains SNPs sont non-significatifs en l'absence de prise en compte d'une pondération par les eQTLs, mais deviennent significatifs lorsque l'on utilise les procédures de Bonferroni ou Benjamini-Hochberg pondérées d'eQTL, tout en contrôlant les mêmes niveaux de FWER ou FDR. Certains de ces SNPs ont été rapportés récemment dans la littérature par des études indépendantes. Les résultats suggèrent que les procédures pondérées d'eQTL sont une approche prometteuse pour améliorer la puissance des GWAS. Nous présentons également les résultats de notre méthode appliquée aux données à grande échelle du consortium européen GABRIEL.

Front Genet. 2013