

# Exposome et santé publique

## De la recherche à l'expertise

Rencontre scientifique

Mardi 30 novembre 2021 • Maison de la RATP - Paris 12<sup>e</sup>

# Effet des facteurs environnementaux sur la santé respiratoire

## *Approches statistiques*

Valérie Siroux

Equipe d'épidémiologie environnementale appliquée  
au développement et à la santé respiratoire

IAB, univ Grenoble-Alpes, Inserm, Cnrs

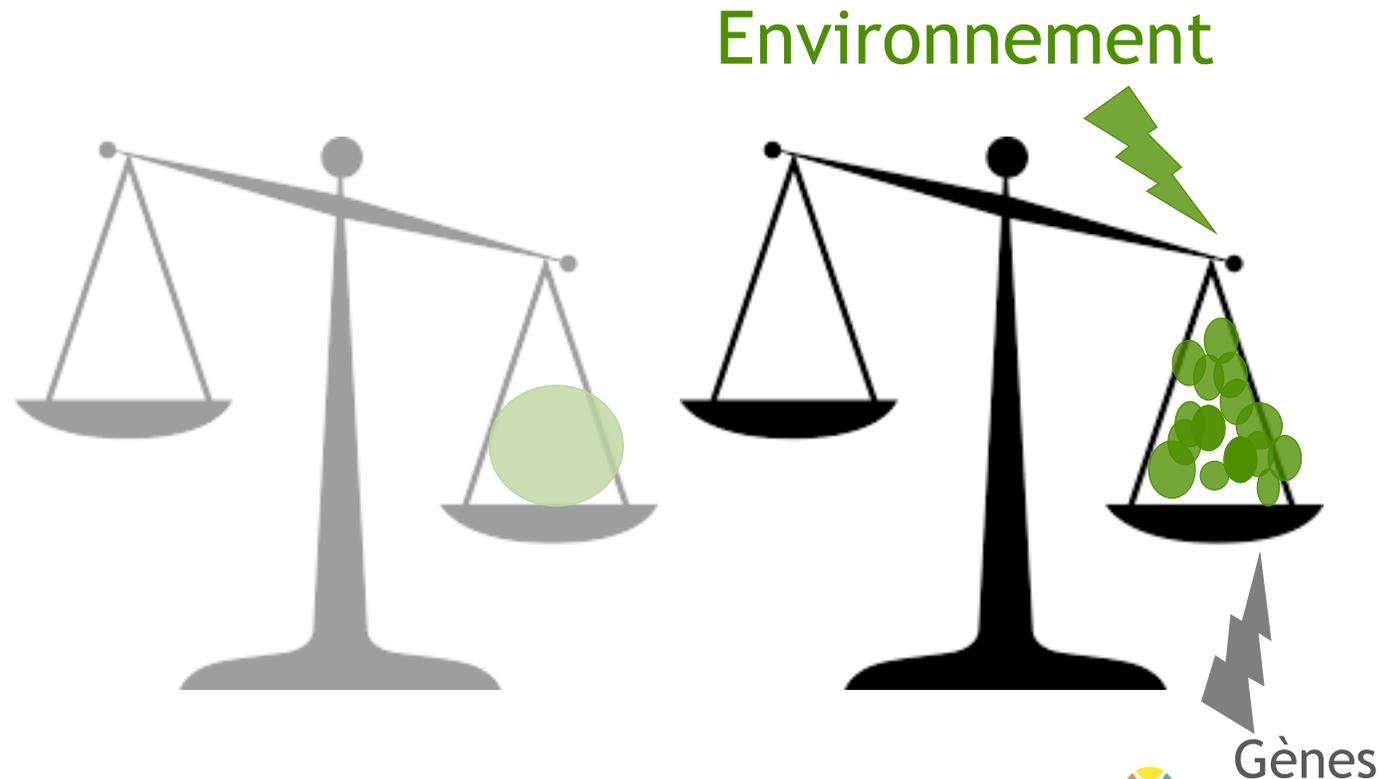
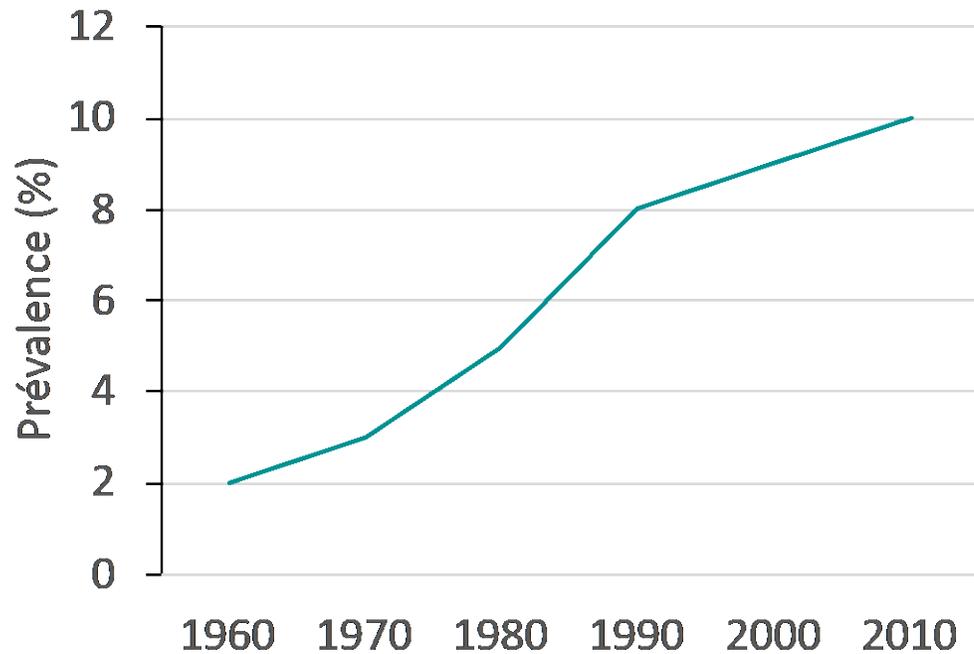
Grenoble

[valerie.siroux@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:valerie.siroux@univ-grenoble-alpes.fr)



# Asthme

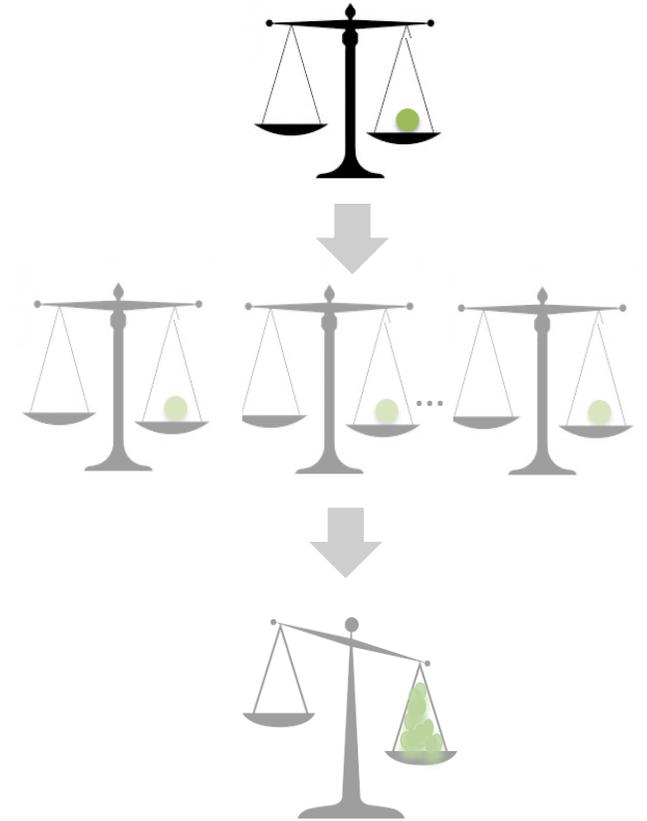
- Prévalence qui a doublé, voire triplé, en quelques décennies
- ~300 millions de personnes dans le monde; ~10% de la population française



# Approches pour identifier les facteurs de risque environnementaux

I  
N  
T  
E  
G  
R  
A  
T  
I  
O  
N

- Approche ciblée sur un unique facteur d'exposition (ou une unique famille)
- Approche Exposome Wide Association Studies (ExWAS) / Modèles multivariés avec sélection de variables (DSA, LASSO, ...)
- Approches permettant d'évaluer le rôle de multiples facteurs d'exposition conjointement





# Approche ciblée sur un unique facteur d'exposition

## *Principe*

- Évalue l'association entre un facteur d'exposition et un événement de santé, en prenant en compte des facteurs de confusion incluant des co-expositions
- C'est ce qui a été majoritairement fait jusqu'à présent en épidémiologie environnementale
- Identification de nombreux facteurs environnementaux et comportementaux dans le développement de l'asthme
  - tabagisme actif/passif, infections virales respiratoires, aéroallergènes, pollution de l'air extérieure, pollution de l'air intérieure, expositions professionnelles, présence d'animaux domestiques, moisissures, facteurs nutritionnels, facteurs sociaux, ...

# Approche ciblée sur un unique facteur de confusion

## ***Forces et limites***



- Forces
  - Facile à mettre en œuvre
  - Conduit à des messages de santé publique « simple »
- Limites
  - Les résultats peuvent être partiellement biaisés car absence d'ajustement sur toutes les co-expositions



# Approche ciblée sur un unique facteur de confusion

## ***Forces et limites***

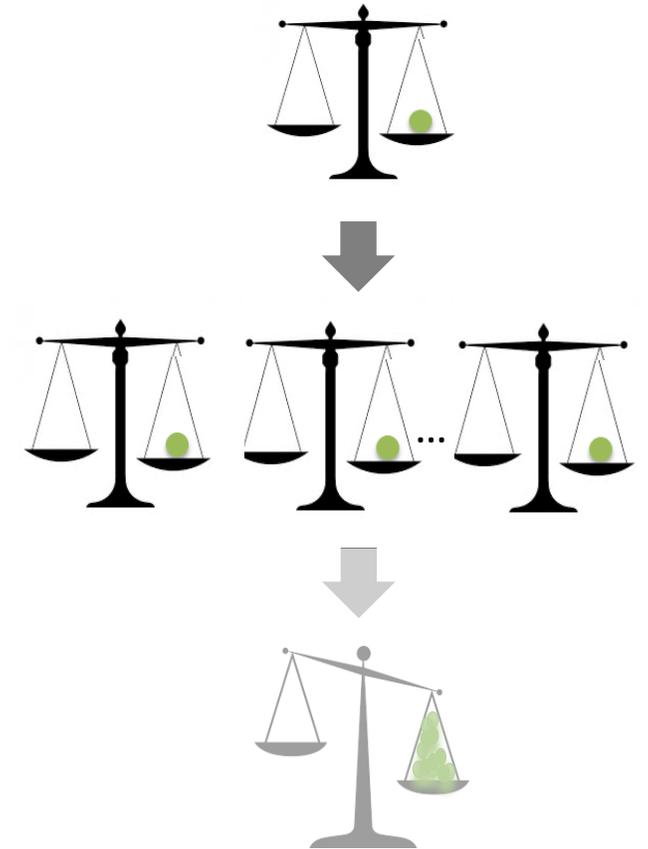


- Forces
  - Facile à mettre en œuvre
  - Conduit à des message de santé publique « simple »
- Limites
  - Les résultats peuvent être partiellement biaisés car absence d'ajustement sur tous les facteurs de co-exposition
  - Biais de publication
  - Tests multiples non visibles
  - Effets de mélange non pris en compte

# Approches pour identifier les facteurs de risque environnementaux

I  
N  
T  
E  
G  
R  
A  
T  
I  
O  
N

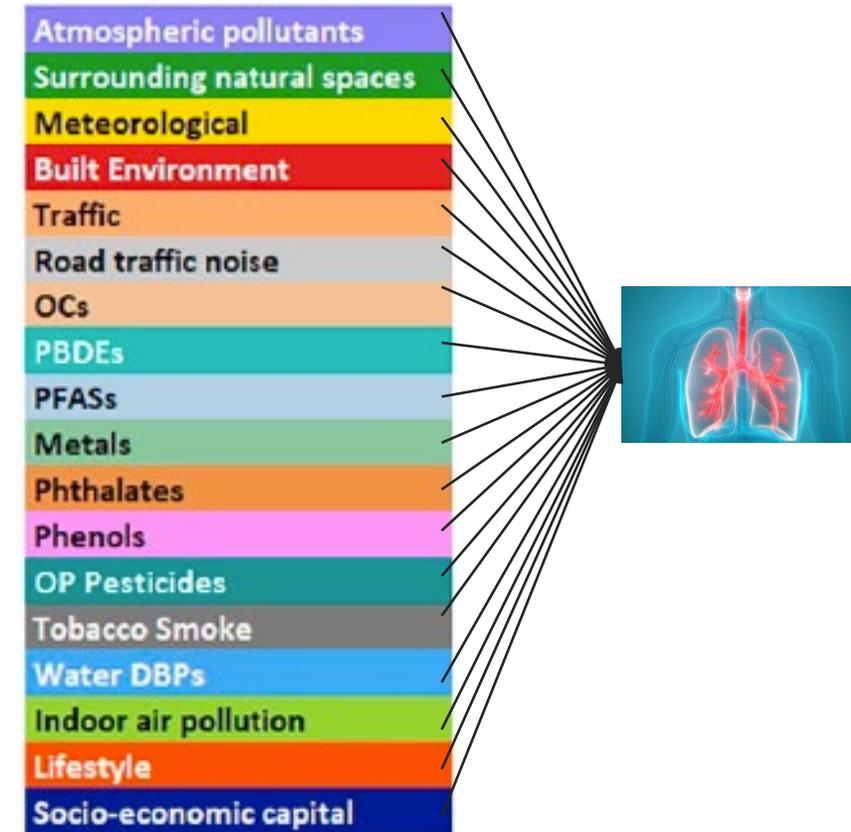
- Approche ciblée sur un unique facteur d'exposition (ou une unique famille)
- Approche Exposome Wide Association Studies (ExWAS) / Modèles multivariés avec sélection de variables (DSA, LASSO, ...)
- Approches permettant d'évaluer le rôle de multiples facteurs d'exposition conjointement

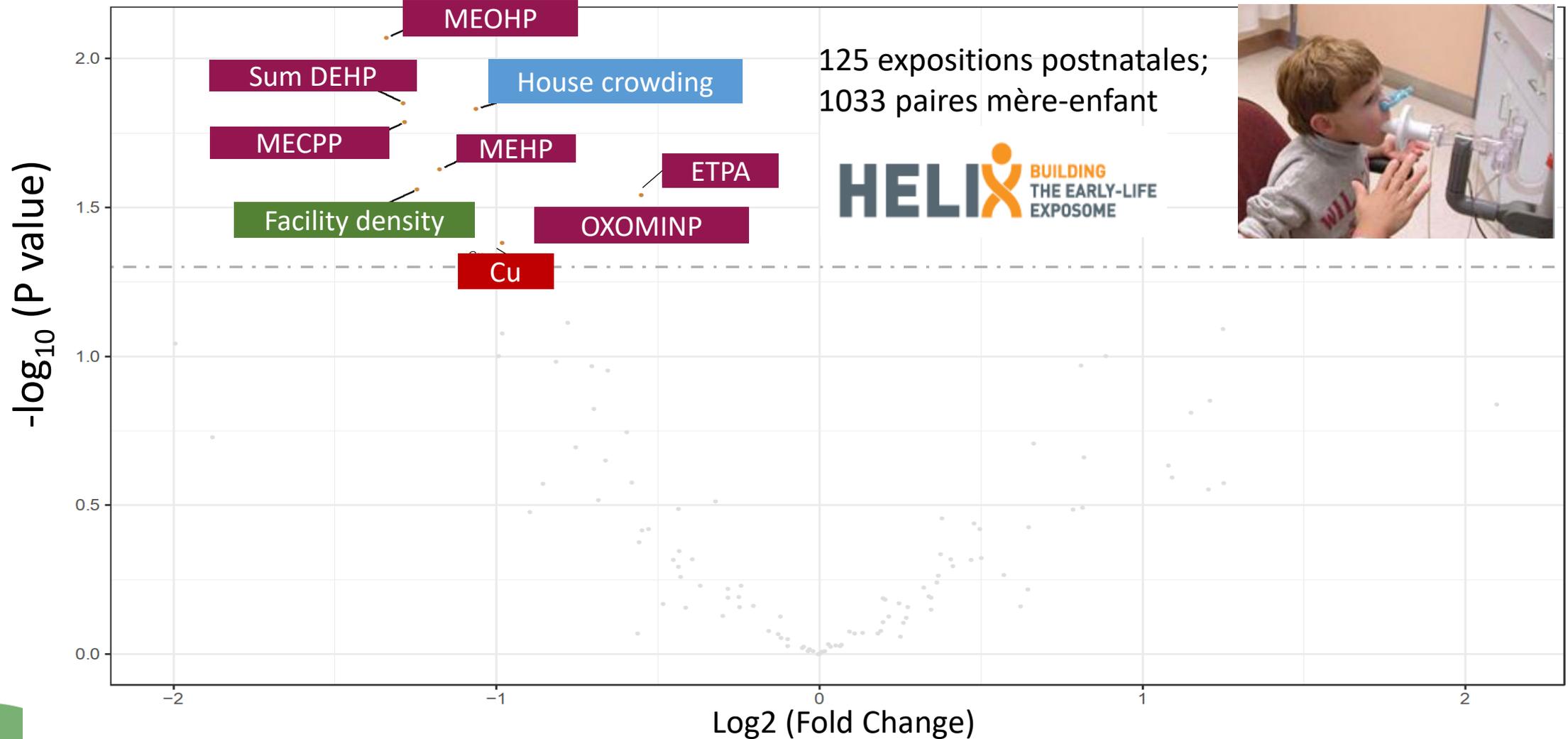


# ExWAS

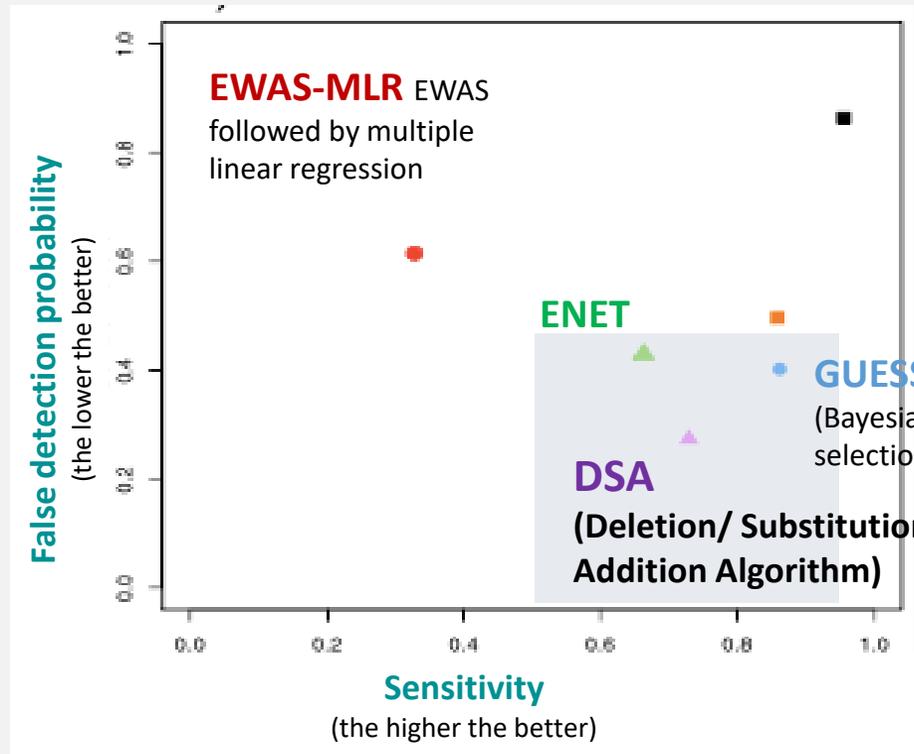
## Principe

- Évalue l'association entre un large nombre d'expositions et un événement de santé, via des modèles de régression considérant successivement chaque exposition





# Modèles multivariés avec sélection de variables



**EWAS**  
Exposome wide association study

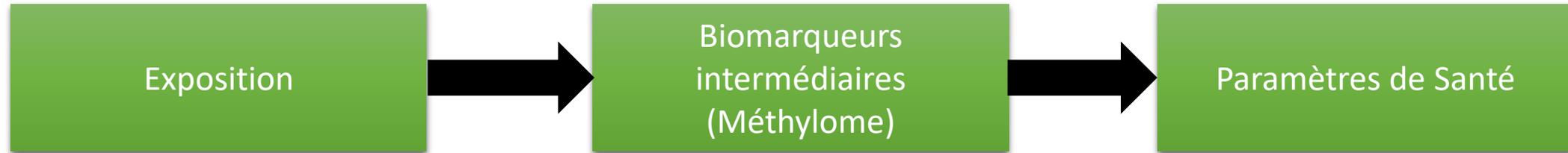
Problème de stabilité du modèle

Simulation study aiming at identifying  $k=1, 2, 10$  or  $25$  real predictors out of  $238$  exposures (average results)



# Modèles multivariés avec sélection de variables

*Utilisation de données biologiques pour améliorer la sélection de variables*



- « Meet-in-the middle », « Oriented meet-in-the-middle », médiation
- Augmentation de la puissance statistique en réduisant la dimension de l'exposome en intégrant des connaissances biologiques *a priori* (par exemple, en utilisant les données de méthylation)
- Réduction du taux de faux positif pour des expositions dont l'effet est médié par des mécanismes biologiques

# ExWAS / Modèles multivariés



## Forces

- Amélioration en comparaison avec les études ciblées sur une unique exposition
  - Ajustement sur les co-expositions
  - Limite le risque de biais de publication (*produit un catalogue des associations utile pour les futures méta-analyses*)
  - Prise en compte des tests multiples
- Identification des expositions à cibler dans les futures recherches
  - Priorisation des facteurs de risque ?
    - Variation de l'erreur de mesure entre les expositions
    - Prévalence de l'exposition à l'échelle de la population

# ExWAS /modèles multivariés

## Limites

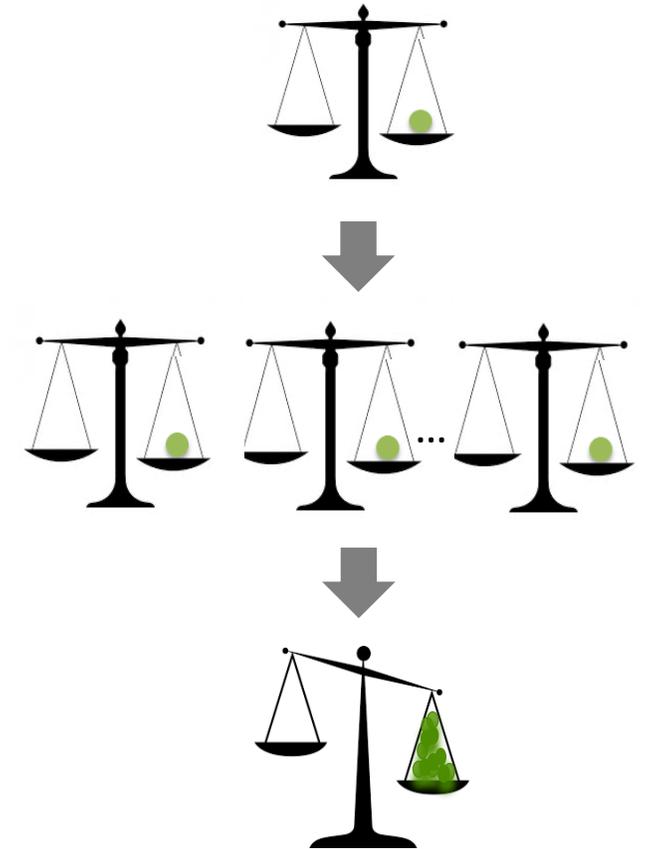
- Nécessite de larges échantillons
  - Multiplicité des tests → inflation du risque de faux positifs → méthodes pour prendre en compte des tests multiples → diminution de la puissance statistique
- Effets de mélange non pris en compte



# Approches pour identifier les facteurs de risque environnementaux

I  
N  
T  
E  
G  
R  
A  
T  
I  
O  
N

- Approche ciblée sur un unique facteur d'exposition (ou une unique famille)
- Approche Exposome Wide Association Studies (ExWAS) / Modèles multivariés avec sélection de variable (DSA, LASSO, ...)
- Approches permettant d'évaluer le rôle de multiples facteurs d'exposition conjointement



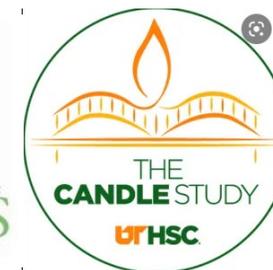
# Analyse de multiples expositions conjointement



## Principe

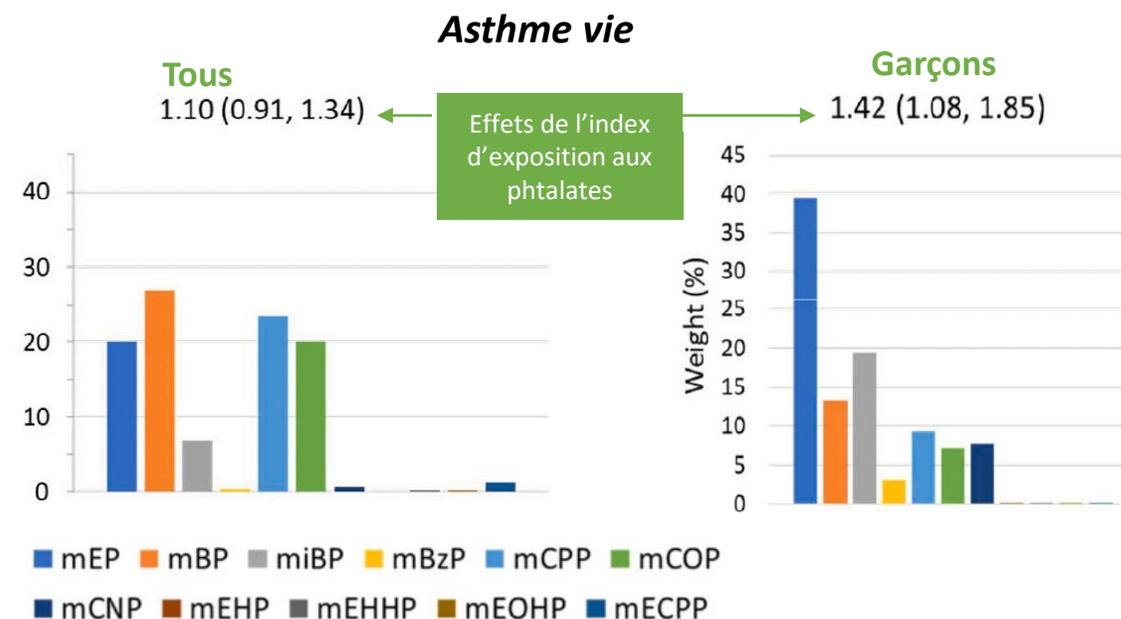
- Évalue l'association de multiples facteurs environnementaux conjointement sur un paramètre de santé
- Pertinence
  - Schéma des expositions en vie réelle
  - La recherche des facteurs de risque de maladies complexes
- Différentes approches statistiques
  - Weighted Quantile Sum Regression (WQS) → indice cumulatif d'exposition
  - Bayesian Kernel Machine Regression (BKMR) → modèle de mélange avec flexibilité sur la forme de la relation
  - Analyse de classification (supervisée ou non supervisée) → profils d'exposition

# Weighted Quantile Sum Regression (WQS)



- **Hypothèse:** un faible niveau d'exposition à un unique facteur d'exposition pourrait avoir un effet nul ou non détectable, mais une exposition combinée à de multiples facteurs à faible dose pourrait avoir un effet
- **Principe:** quantifie l'exposition cumulée des différents facteurs (*somme pondérée de chacun des facteurs catégorisé en quartile*) à travers un index d'exposition

n=1481; 11 métabolites de phtalates (dosage urinaire Trim3)



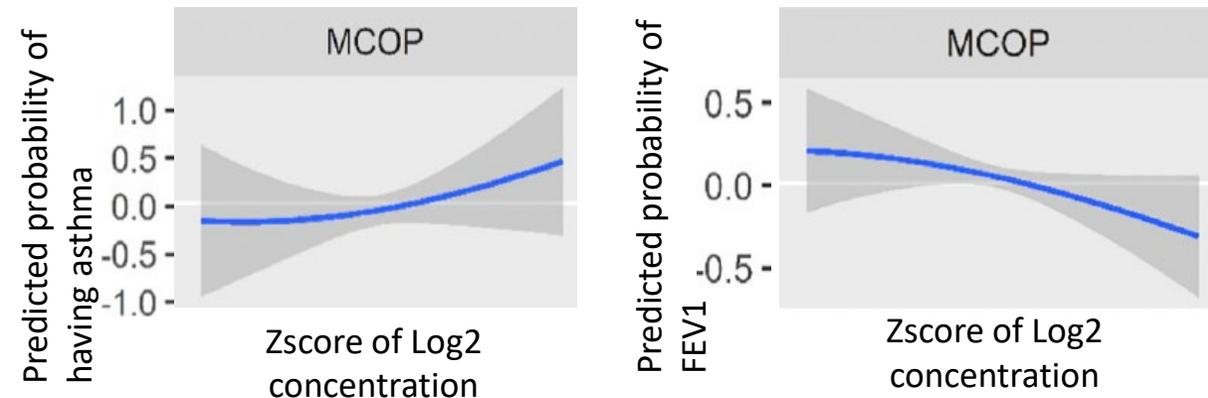
Mono-ethyl phthalate (MEP) avait un poids important dans l'index d'exposition aux phtalates associé à un risque augmenté d'asthme vie chez les garçons

# Bayesian Kernel Machine Regression (BKMR)



- **Objectif:** analyser conjointement plusieurs biomarqueurs, en recherchant des effets non-linéaires et des interactions.
- **Principe:** Modélise l'association de chaque biomarqueur avec le paramètre de santé dans le contexte des concentrations de tous les autres biomarqueurs du modèle (médiane).
- Permet de faire de la sélection de variables

N=319; Exposition prénatale aux phtalates, parabènes et phénols (20 biomarqueurs); VEMS mesuré à 7 ans;



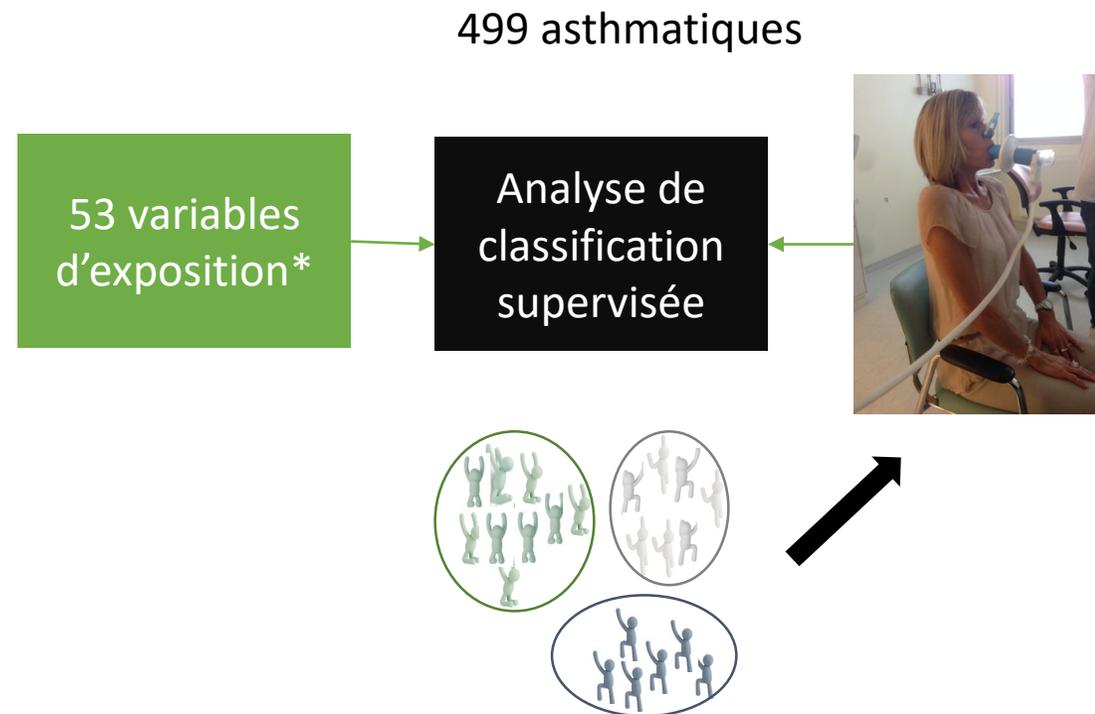
Le MCOP (*métabolite du phtalate de diisononyl (DiNP)*) était associé à une probabilité accrue d'avoir un asthme et de présenter un VEMS plus faible. Résultats similaires (dans une moindre mesure) pour le 2,4-dichlorophénol.

# Approche de classification pour identifier des profils d'exposition



**EGEA**  
Étude épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, hyperréactivité bronchique et atopie  
Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy

- **Objectif:** Identifier différents sous-groupes dans la population, caractérisés par des profils d'exposition distincts
- **Principe:** Différentes approches (clustering hiérarchique (CHA) / par partitionnement (k-means)/ par modélisation (modèles de mélange))
  - non-supervisées
  - supervisées



\*Expositions environnementales (pollution de l'air, espaces verts, UV, ...), style de vie (alimentation, tabac, activité physique...), sociales (SES au niveau individuel et contextuel).

# Approche de classification pour identifier des profils d'exposition

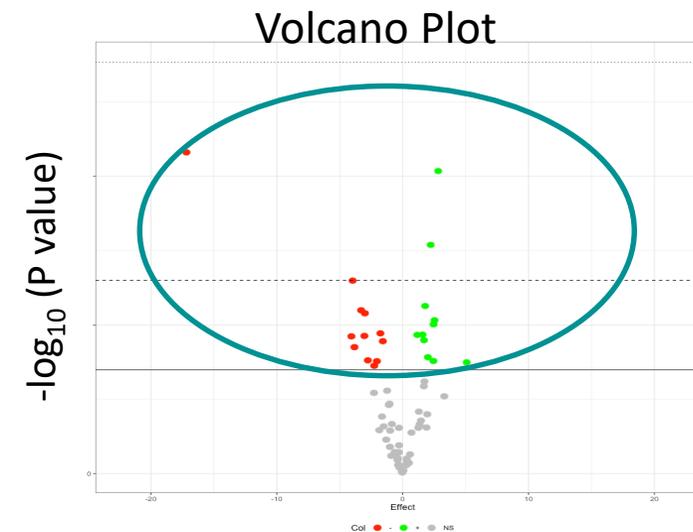


Sélection des expositions  
« associées » au VEMS

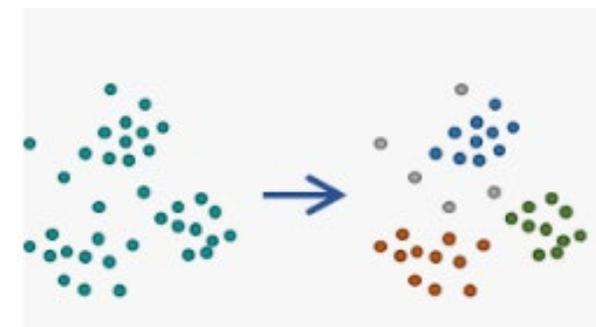
Etape 1: Réduction de la dimension de l'exposome sur la base des résultats de l'ExWAS ajustée sur les facteurs de confusion (age, sexe, taille, centre, CSP) et de la matrice de corrélation  
53 variables

Variabes avec  $< 0.20$   
and  $|r| < 0.70$   
→ 15 variables

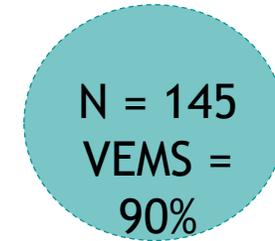
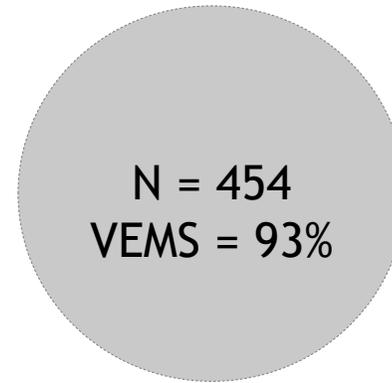
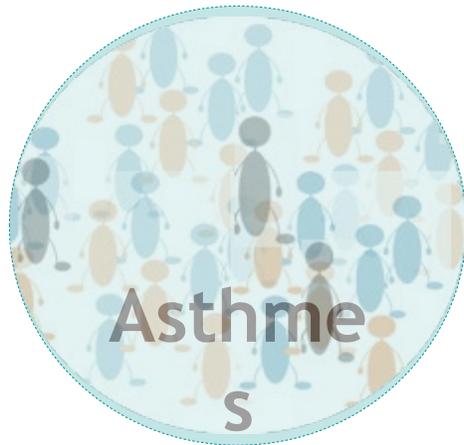
Etape 2: Analyse de classification sur l'exposome réduit par la méthode BPR (Bayesian Profile Regression) supervisée



Identification de groupes d'individus selon leur profil d'exposition et leur niveau de VEMS



# Approche de classification pour identifier des profils d'exposition



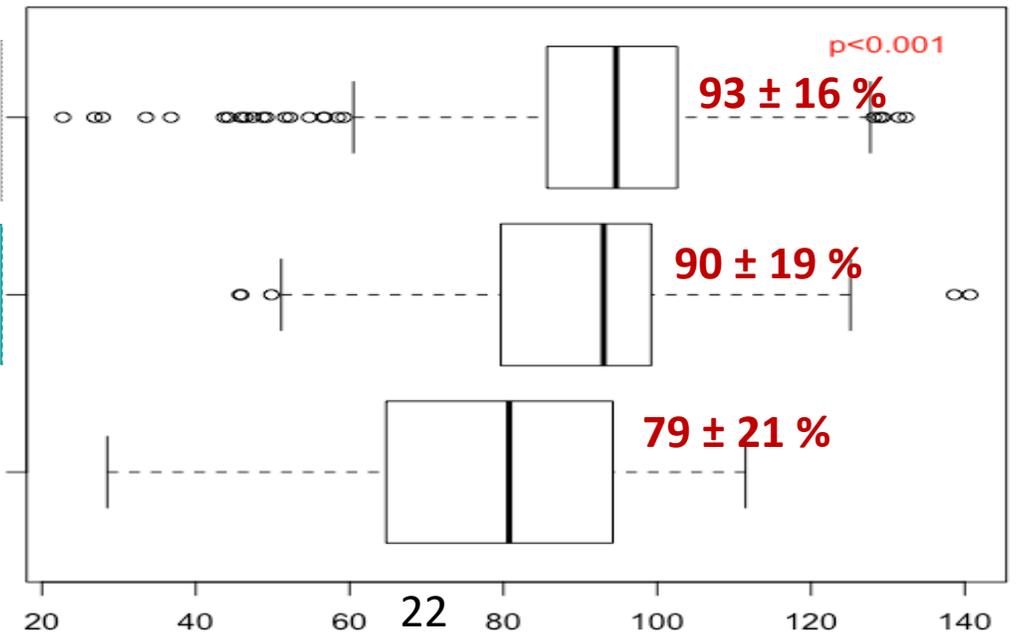
Cluster 3



Cluster 2



Cluster 1



# Conclusion

- L'implémentation de l'exposome en épidémiologie est complexe
- Absence de stratégie d'analyse et de modèle statistique établis pour l'approche exposome (multiples questions → multiples approches)
- Les premières tentatives illustrent les enjeux (taille d'échantillon, tests multiples, faux positifs, erreurs de mesure...)
- Nécessité de poursuivre par une approche intégrée (sciences de l'environnement, statistique, épidémiologie, sciences sociales, toxicologie, biologie...)



# Remerciements

- Team of environmental epidemiology applied to development and respiratory health
  - R Slama, L Agier, A Guillien
- Colleagues from the HELIX and ATHLETE consortia
  - M Vrijheid, X Basagagna
- Colleagues from Inserm, CESP, teams of integrative respiratory epidemiology
  - R Varraso
- Funding
  - HELIX \_ EU FP7/2007–2013 (n°308333)
  - ATHLETE \_ EU H2020 (No 874583)
  - LIFE \_ ANR « Investissements d’avenir” (ANR-15-IDEX-02)
  - ANSES: PENDORE (2018-264) - MULTIASTHMANET(2018-1-055)

