

Utilisation de la lipidomique plasmatique pour l'identification de biomarqueurs prédictifs du diabète

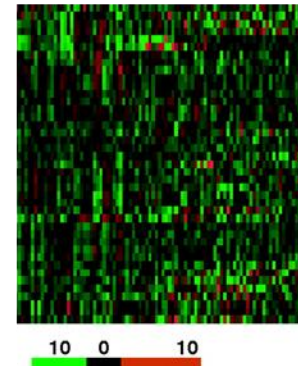
Pr Christophe Magnan
Université Paris Diderot-CNRS UMR 8251
Equipe REGLYS
(REgulation of GLycemias by nervous sYstem)

La nomenclature des « omiques »

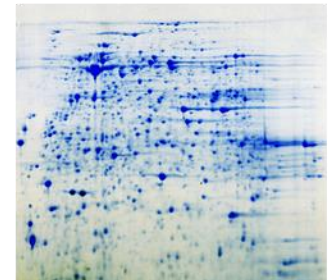
Génomique → ADN (Gène) → ~ 30 000



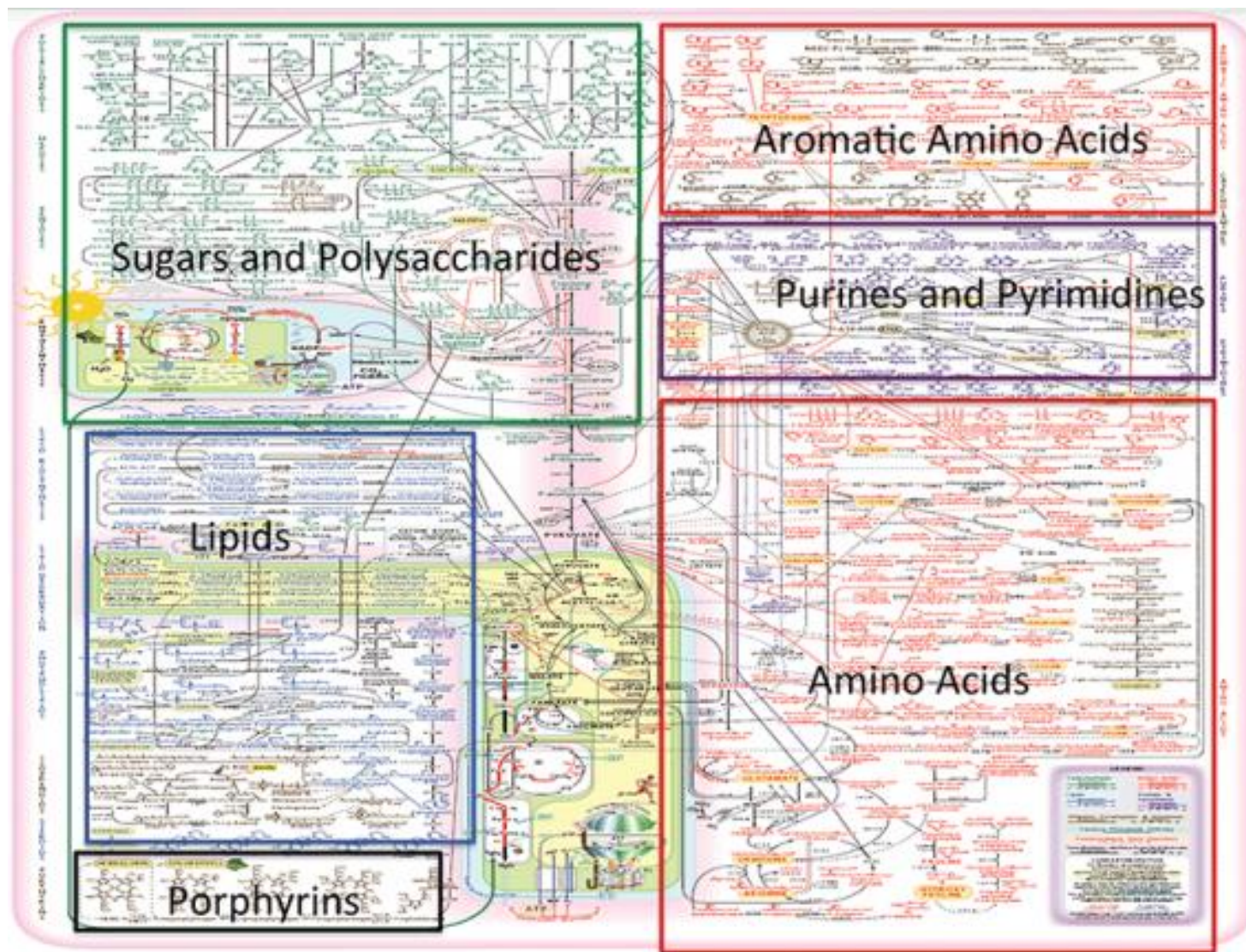
Transcriptomique → ARN → ~ 30 000



Protéomique → Protéine → ~ 100 000

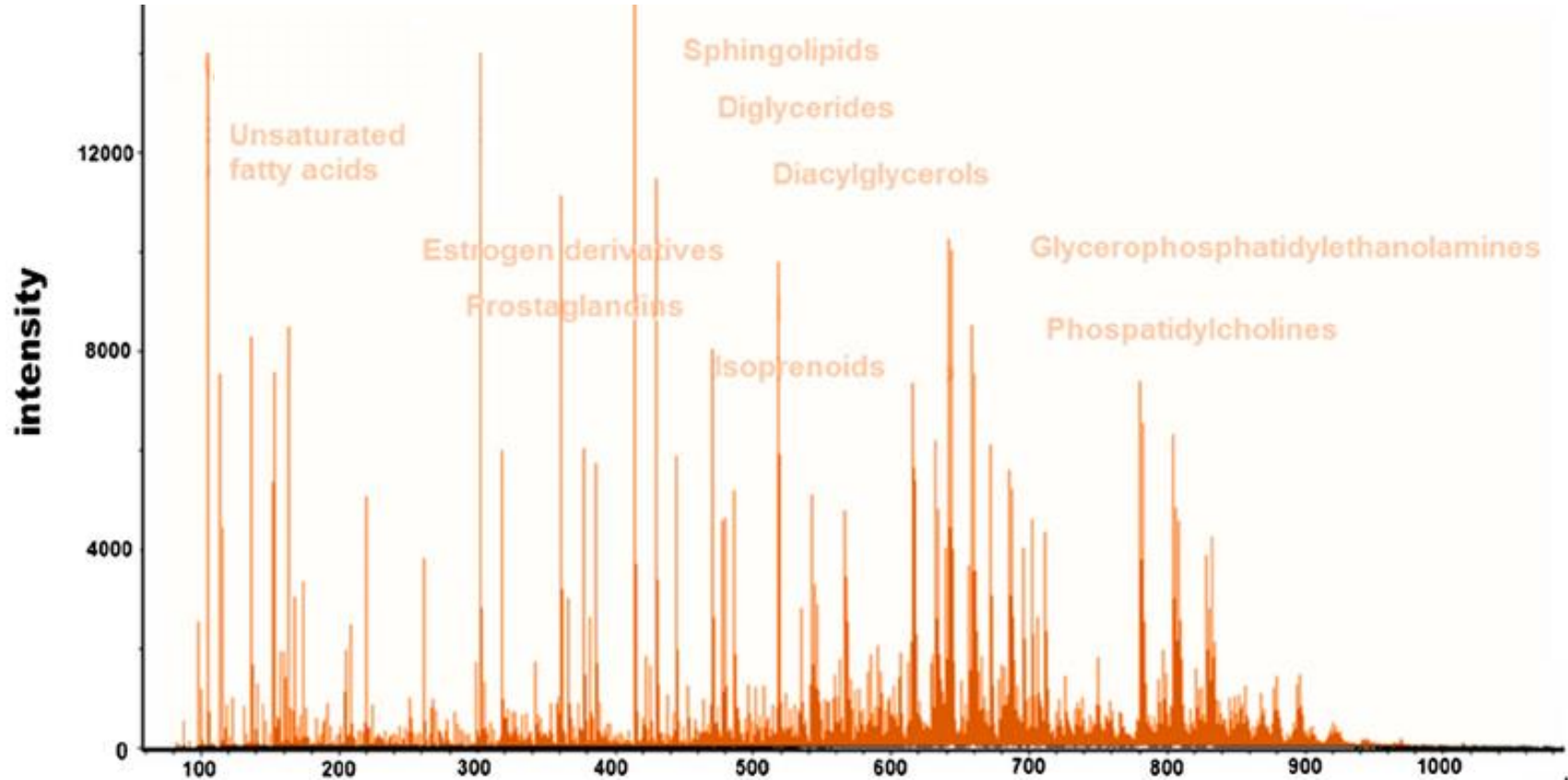
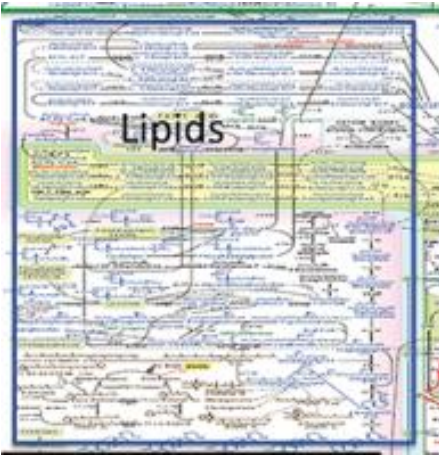


Métabolomique (Analyse des métabolites présents dans un tissu, une cellule ou un fluide)



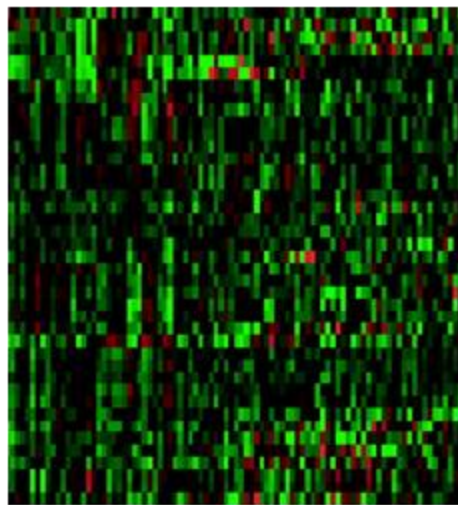
(Source: <http://metamapp.blogspot.fr/>)

Lipidomique: analyses des lipides...

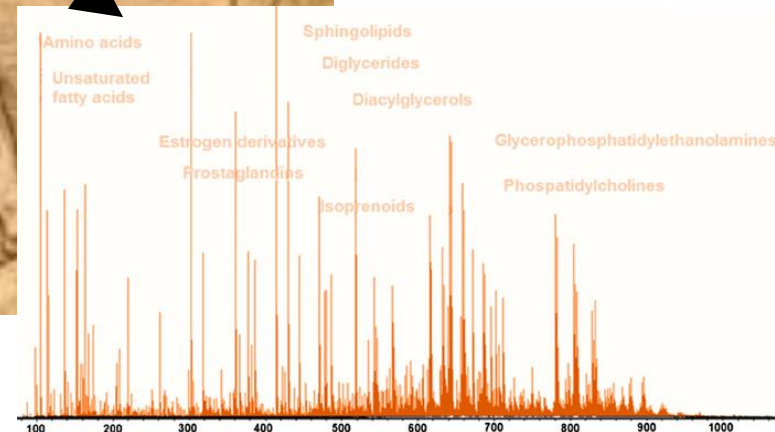
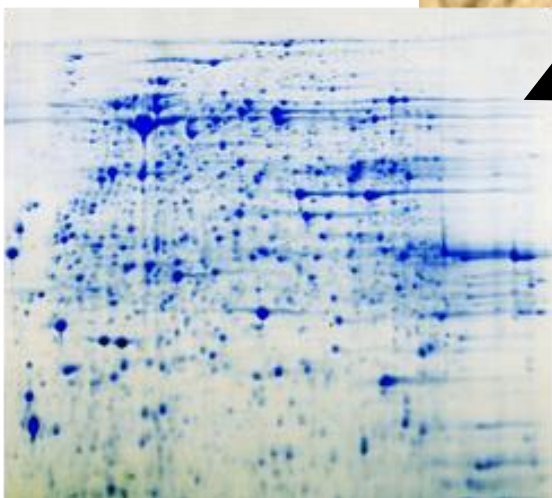
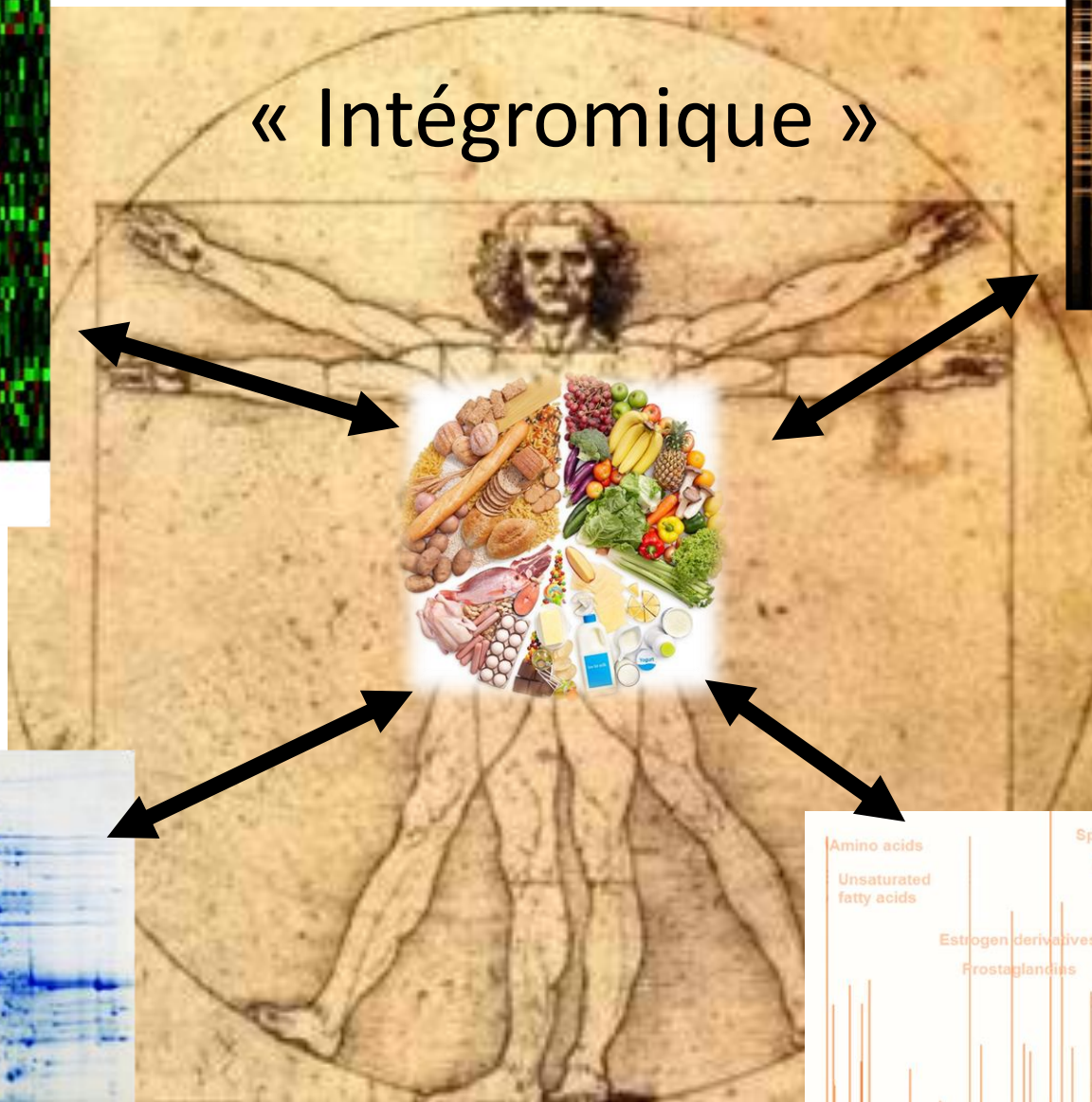
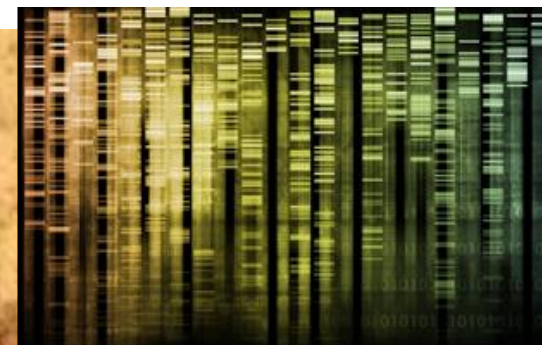


Les omiques: les « big datas » d'un individu

« Intégromique »



10 0 10



Utilisation de la lipidomique: Identification de biomarqueurs lipidiques prédictifs de la dérégulation de la glycémie

Six souches de souris soumises à un régime standard ou hyperlipidique pendant 90 jours



C57BL6



A/J



BALBC



AKR



129S2



DBA2J

Jours

2

10

30

90

Mesures

Lipidomique plasmatique	✓	✓	✓	✓
Prise alimentaire	✓	✓	✓	✓
Poids, Composition corporelle	✓	✓	✓	✓
Glycémie, insulinémie	✓	✓	✓	✓
Test de tolérance au glucose	✓	✓	✓	✓

(Wigger et al, soumis)

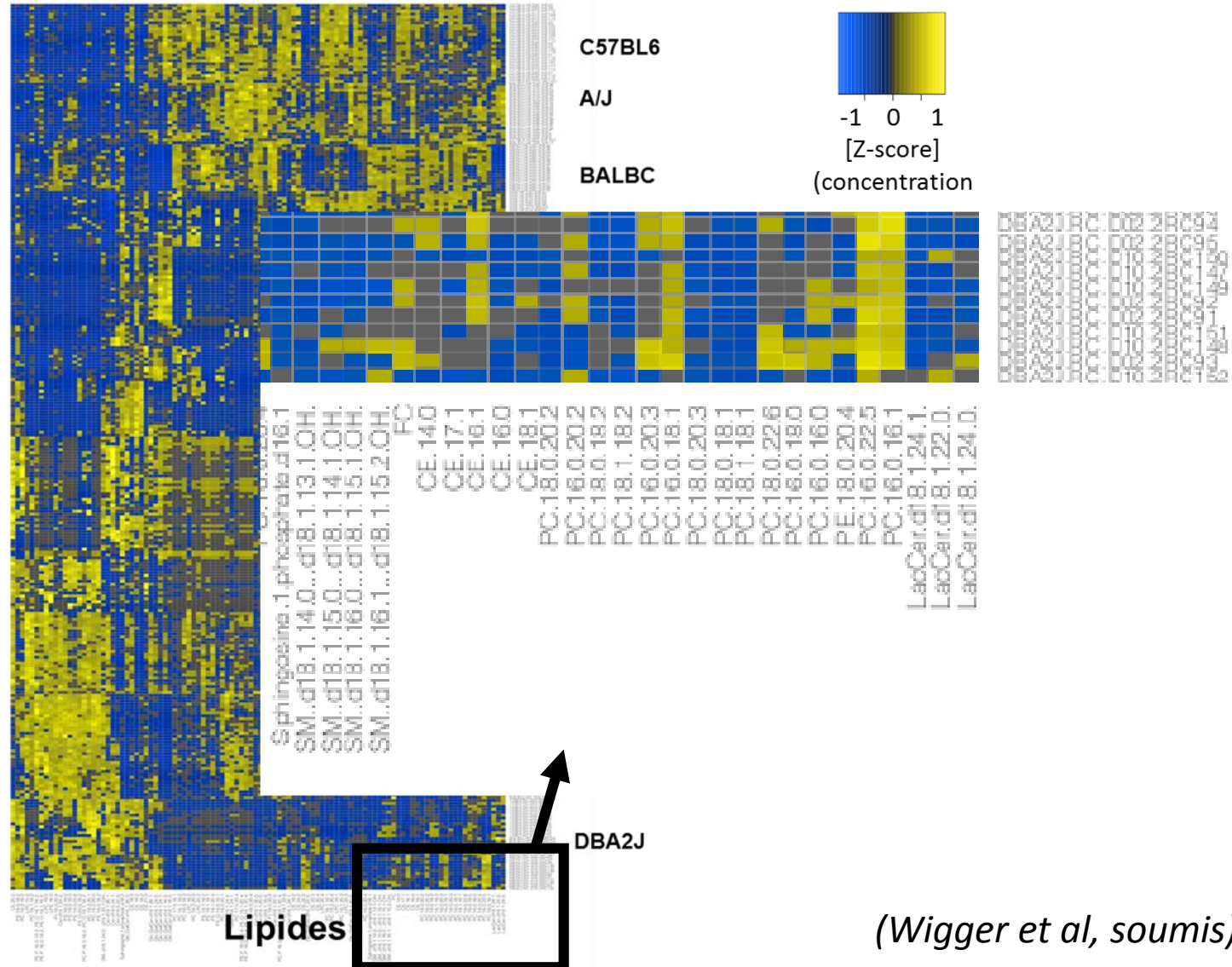
Lipidomique dans le plasma des différentes souches



Heat map

Régime hyperlipidique

Régime Standard



(Wigger et al, soumis)

Analyse des données...

L'effet souche (fond génétique) sur la concentration de certains lipides



C57BL6



A/J



BALBC



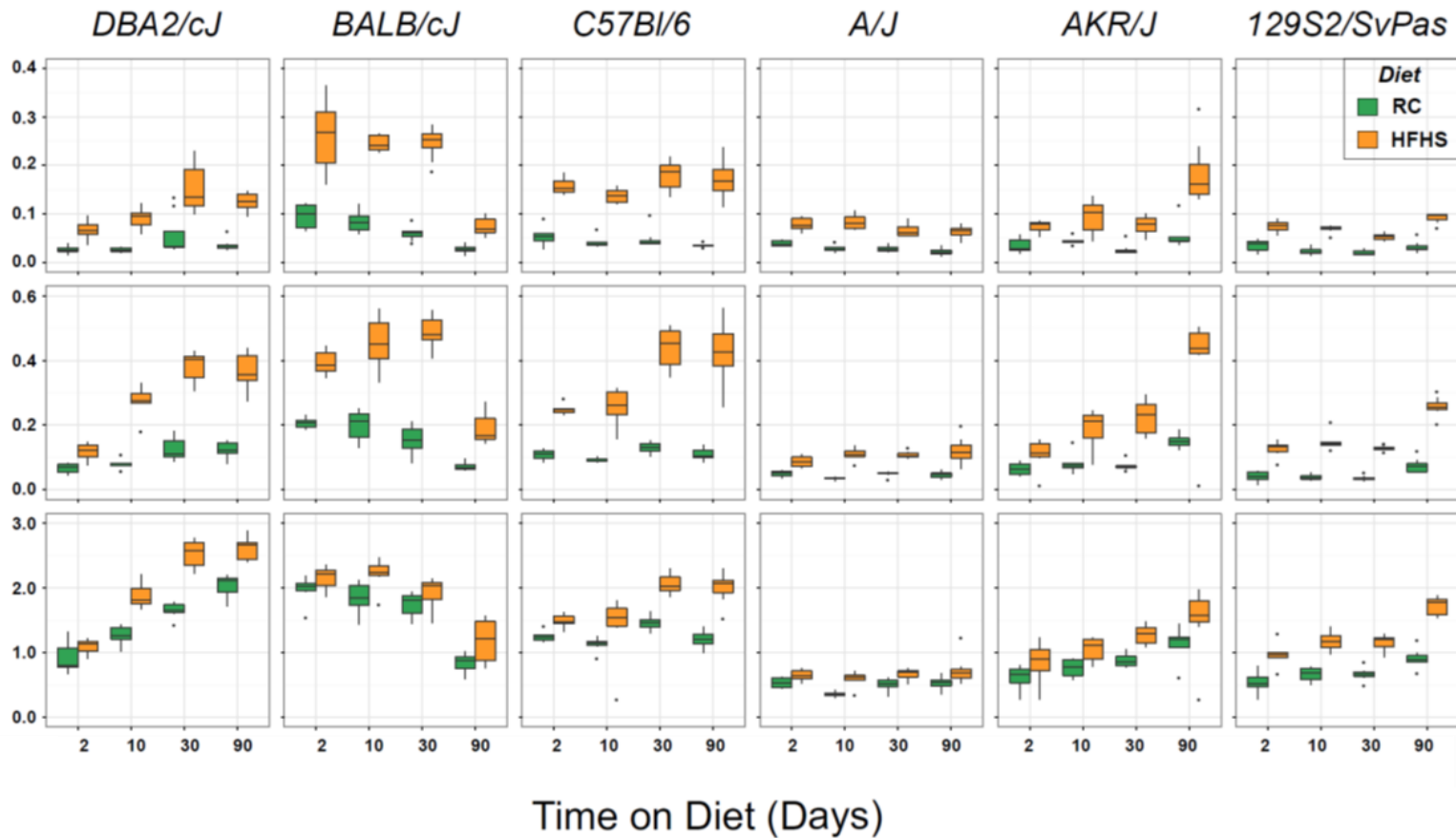
AKR



129S2



DBA2J



(Wigger et al, soumis)

Séparation des lipides selon les souches et les régimes



C57BL6



A/J



BALBC



AKR

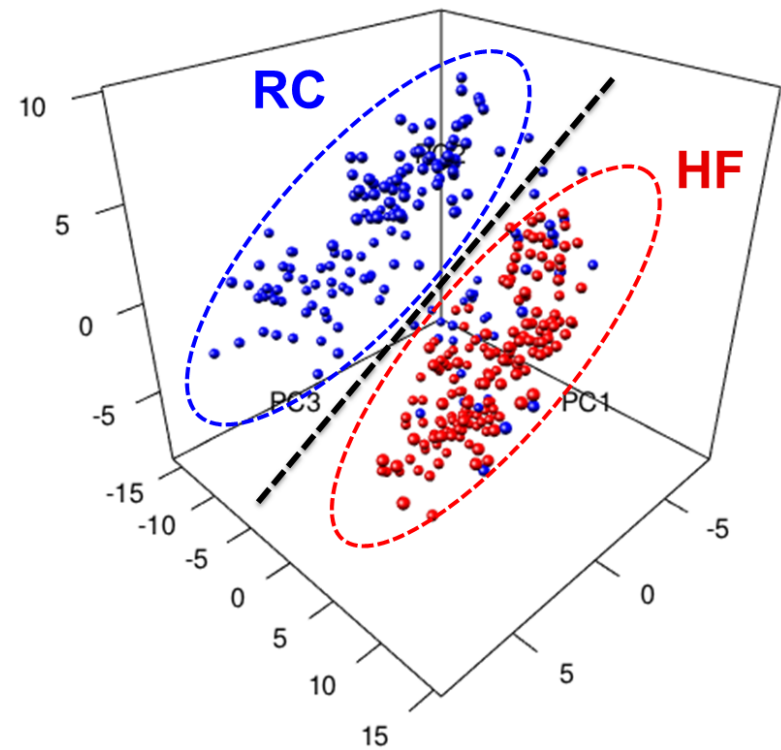
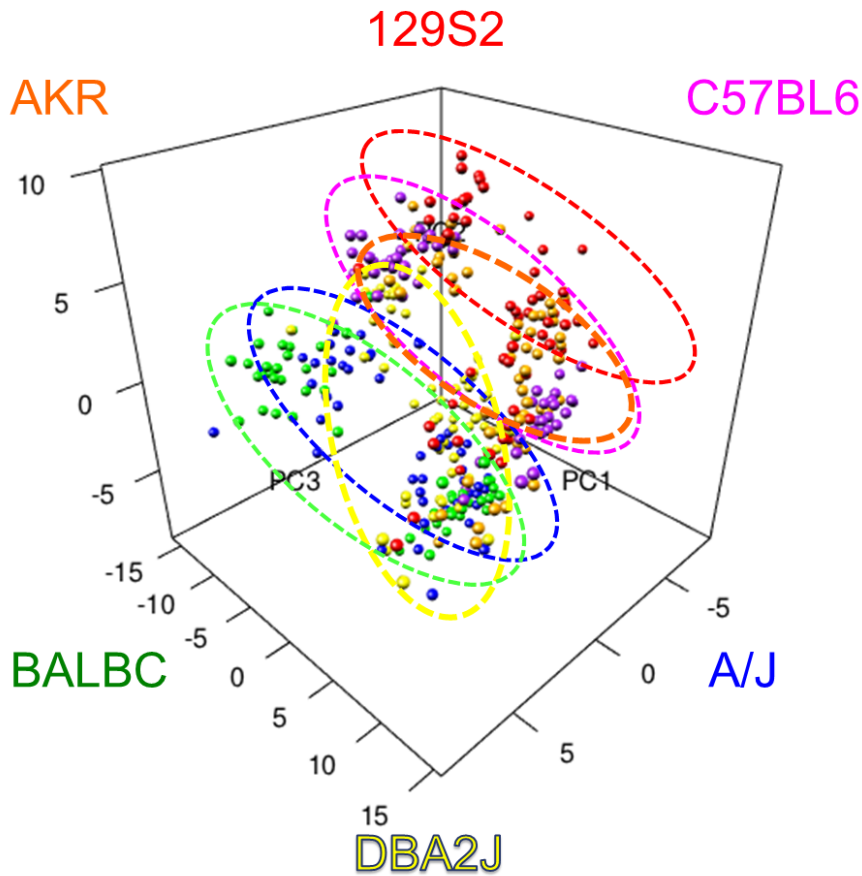


129S2



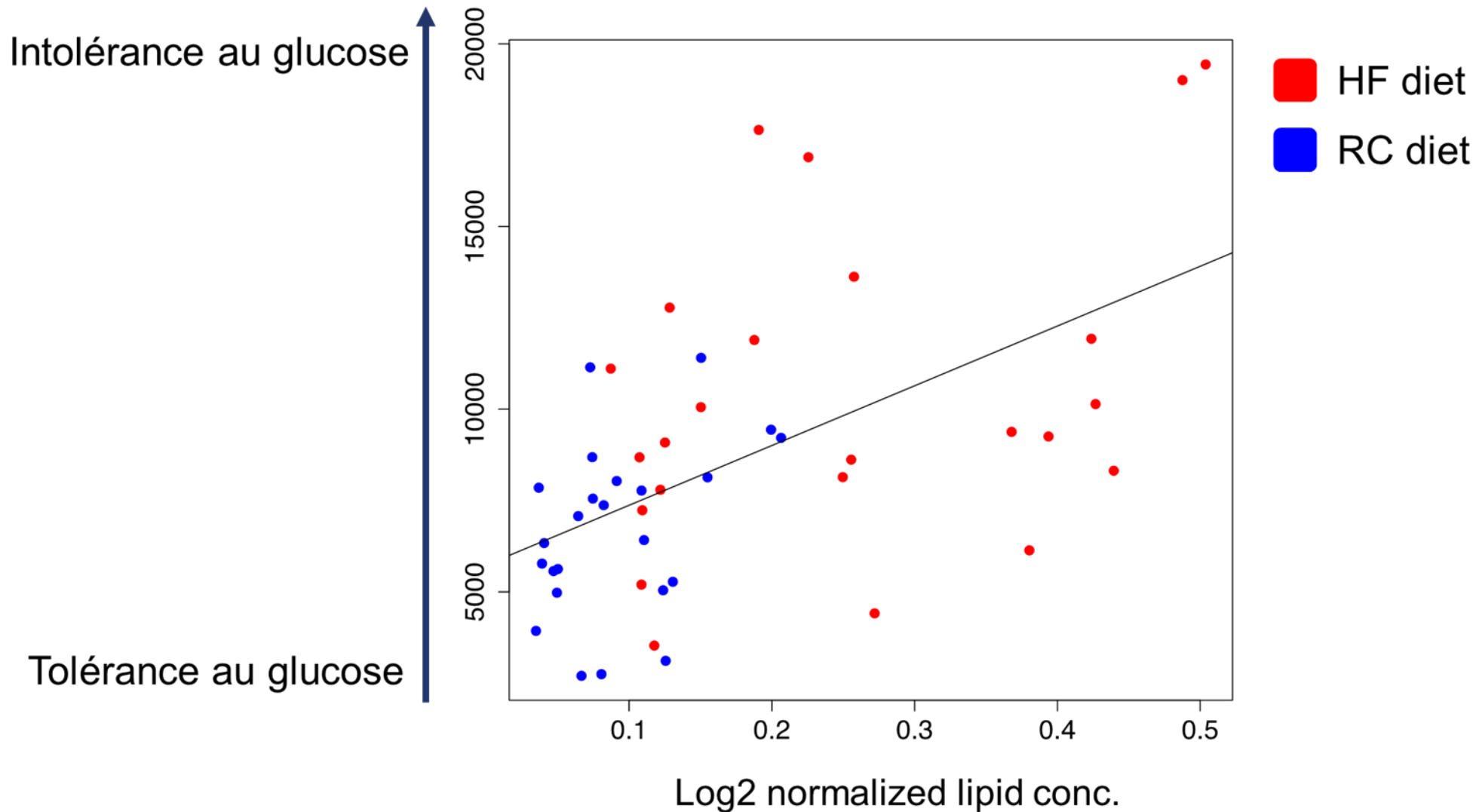
DBA2J

RC: Regular Chow
HF: High Fat



(Wigger et al, soumis)

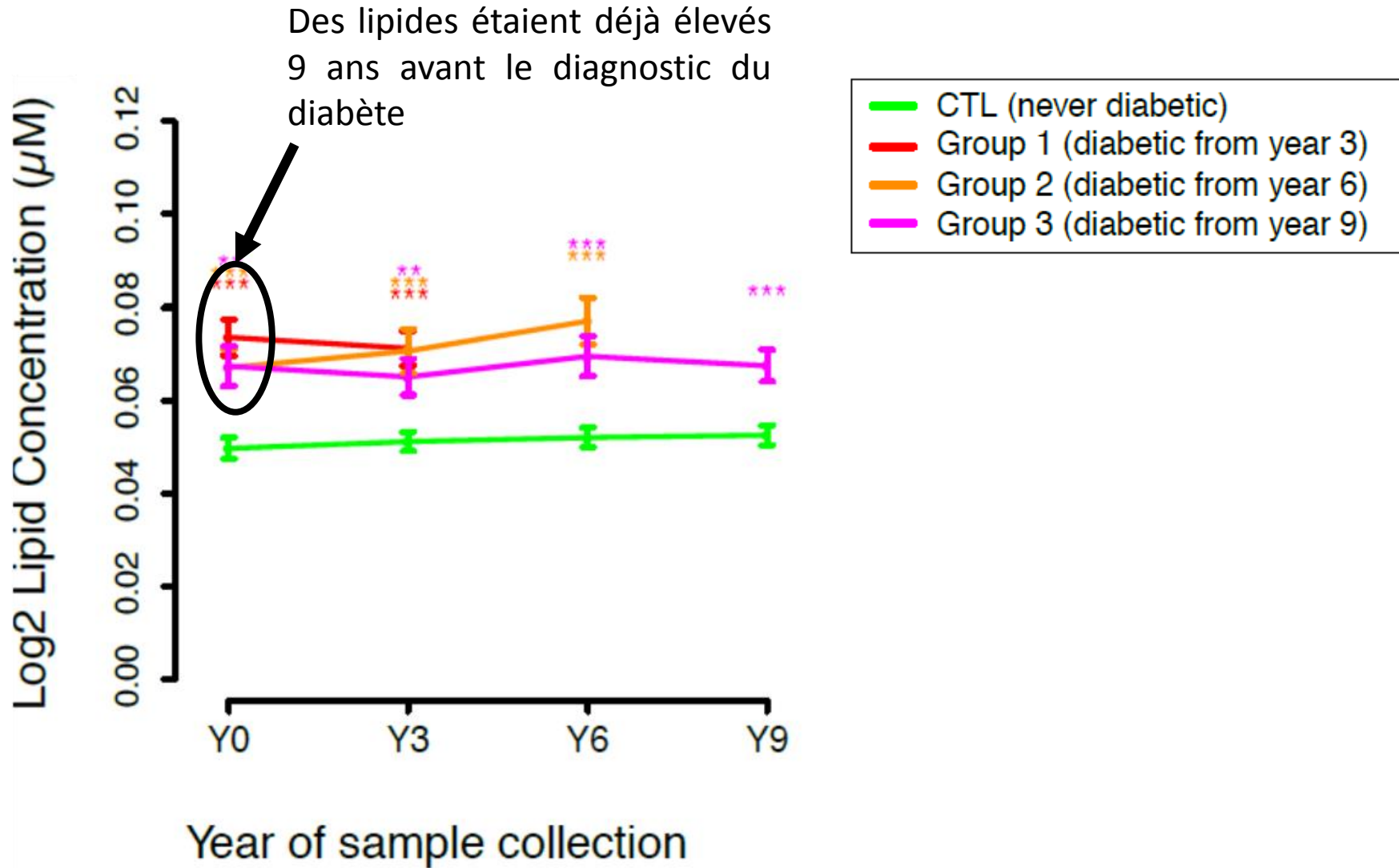
Certains lipides sont positivement corrélés à l'intolérance au glucose



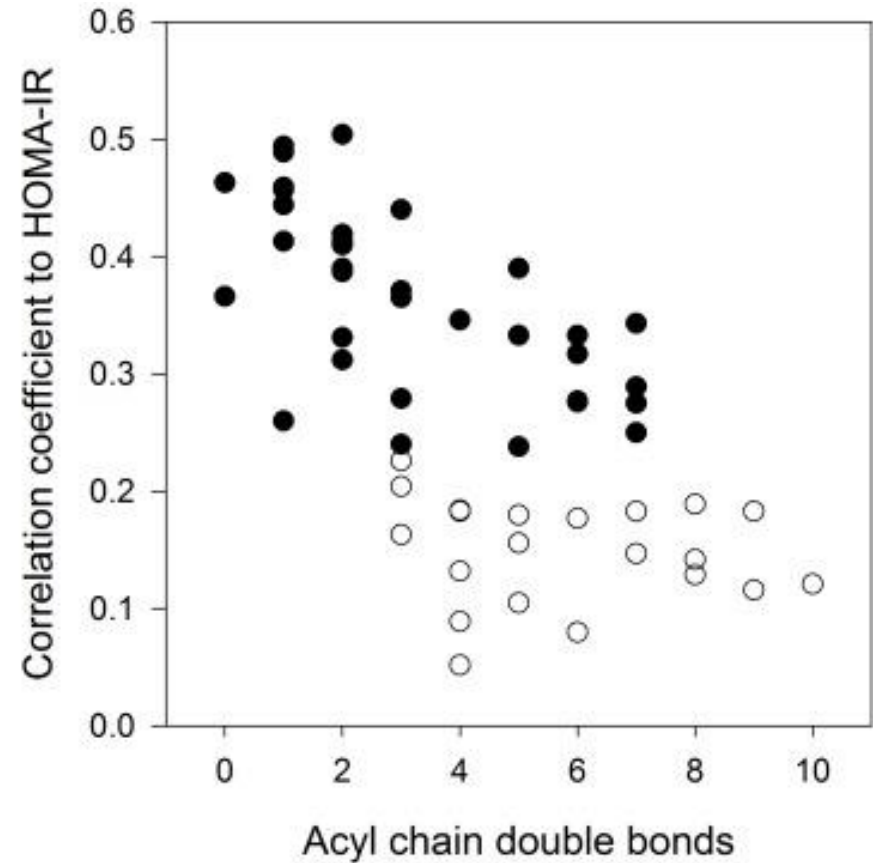
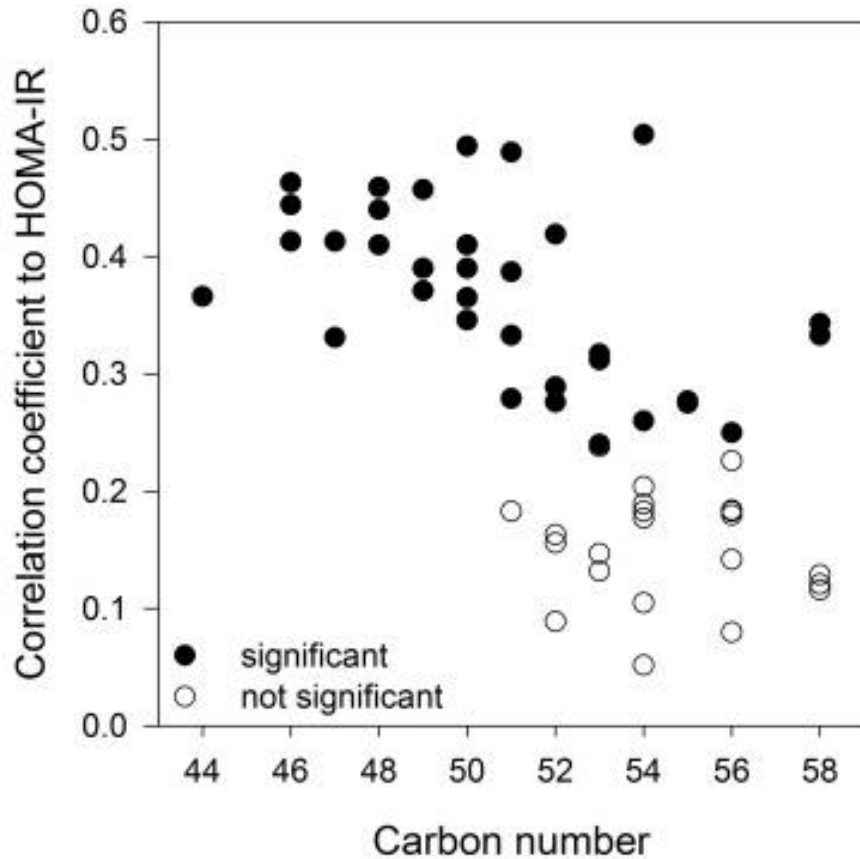
(Wigger et al, soumis)

Validation chez l'Homme des lipides
d'intérêt identifier dans les modèles
précliniques

Chez l'Homme: identification de lipides circulants biomarqueurs prédictifs de l'apparition du diabète (cohorte DESIR)



Une autre étude montre une association entre certains triglycérides ou acides gras circulants et l'insulino-résistance



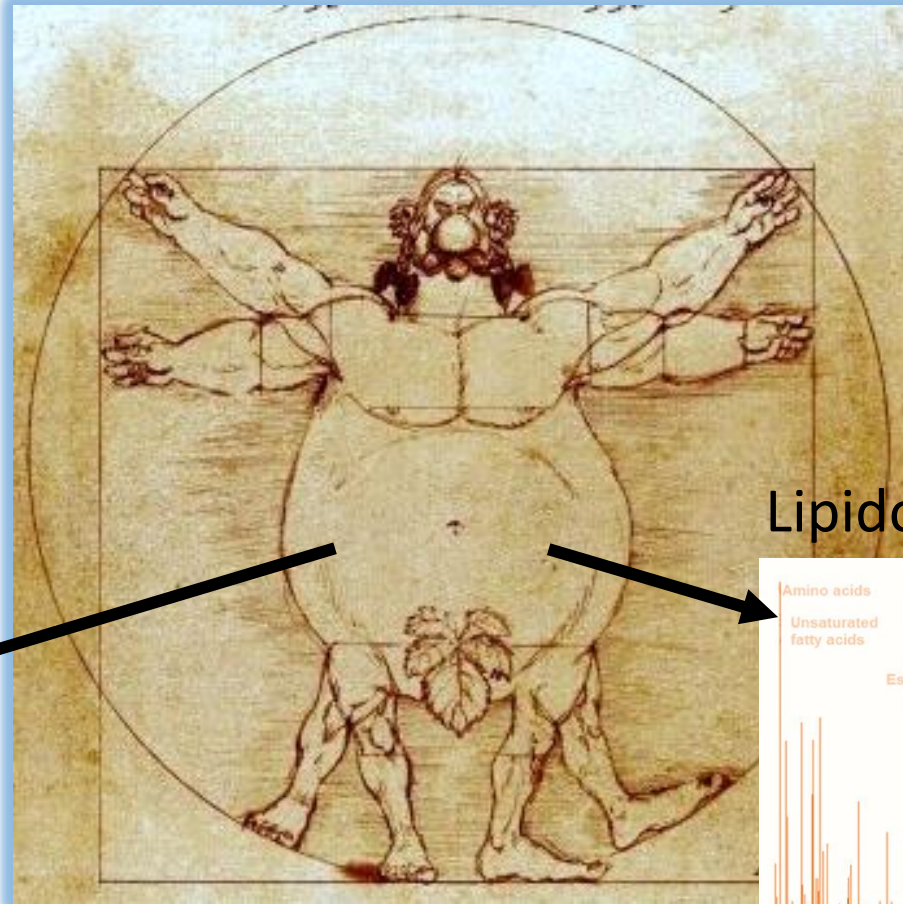
Association entre la sensibilité à l'insuline et des lipides plasmatiques indicateurs de la consommation de produits laitiers

Specific plasma lipid classes and phospholipid fatty acids indicative of dairy food consumption associate with insulin sensitivity¹⁻³

Paul John Nestel, Nora Straznicky, Natalie Ann Mellett, Gerard Wong, David Peter De Souza, Dedreia Lorraine Tull, Christopher Kenneth Barlow, Mariee Teresa Grima, and Peter John Meikle

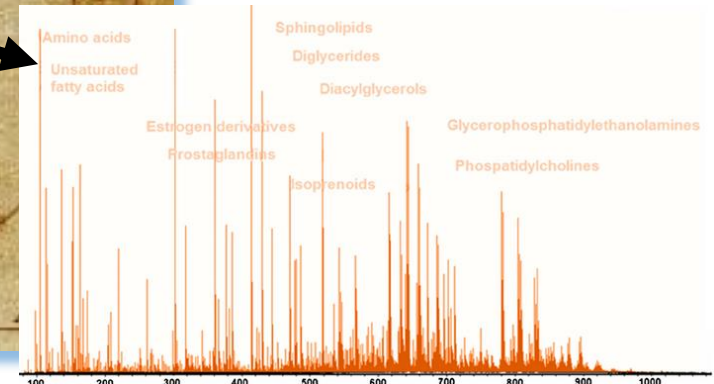
Am J Clin Nutr 2014;99:46-53. Printed

Etude sur 86 sujets en surpoids ou obèses



Mesure de la sensibilité à l'insuline

Lipidomique plasmaticque



Protocole: consommation pendant 4 jours consécutifs de:

250 ml de lait

200 g de yogourt

30 g de beurre

40 g de fromage

50 g de crème glacée

Choix entre high fat ou low fat

Etude lipidomique: principaux résultats

- Corrélation positive entre consommation de produits laitiers et présence dans le plasma de lipides caractéristiques des laits de ruminants (lysophosphatidylcholine (LPC) avec acide gras 15:0 et 17:0)

Linear regression of LPC and LPC(O) species against servings of full-fat dairy consumption, adjusted for age, sex, systolic blood pressure, and waist:hip ratio¹

Predictor	β coefficient (95% CI)	<i>P</i>	Corrected <i>P</i>
LPC 15:0	0.95 (0.54, 1.35)	<0.001	<0.01
LPC 17:0	0.77 (0.39, 1.16)	<0.001	<0.01
LPC(O) 20:0	0.73 (0.19, 1.26)	<0.001	<0.01
LPC(O) 22:1	0.85 (0.28, 1.43)	<0.001	<0.01

¹Corrected *P* values were corrected for multiple comparisons (all lipid species analyzed) by using the Benjamini-Hochberg approach. Only significant lipids are shown. LPC, lysophosphatidylcholine; LPC(O), lyso-platelet-activating factor.

- Index d'insulino-résistance (HOMA-IR) était inversement proportionnel à la concentration de lysophospholipides (comme le 17:0) indicateurs de la consommation de produits laitiers (entier)

	Phospholipid class			
	LPC ² Waist:hip ratio	LPC ³ BMI	LPC(O) ² Waist:hip ratio	LPC(O) ³ BMI
HOMA-IR				
β coefficient (95% CI)	-0.78 (-1.27, -0.30)	-0.70 (-1.21, -0.19)	-0.81 (-1.34, -0.28)	-0.72 (-1.27, -0.17)
<i>P</i>	<0.001	<0.01	<0.001	<0.01
Corrected <i>P</i>	0.04	0.14	0.04	0.14

¹ Corrected *P* values were corrected for multiple comparisons by using the Benjamini-Hochberg approach. AUC_{0-120min}, plasma insulin AUC between 0 and 120 min after an oral glucose load; LPC, lysophosphatidylcholine; LPC(O), lyso-platelet-activating factor.

² Adjusted for covariates age, sex, systolic blood pressure, and waist:hip ratio.

³ Adjusted for covariates age, sex, systolic blood pressure, and BMI.

Conclusion de cette étude

- L'analyse lipidomique peut renseigner sur les habitudes alimentaires (ici consommation de produits laitiers entiers ou écrémés)
- Certains lipides caractéristique du lait des ruminants (lysophosphatidylcholine 15:0 et 17:0) sont positivement corrélés avec la sensibilité à l'insuline

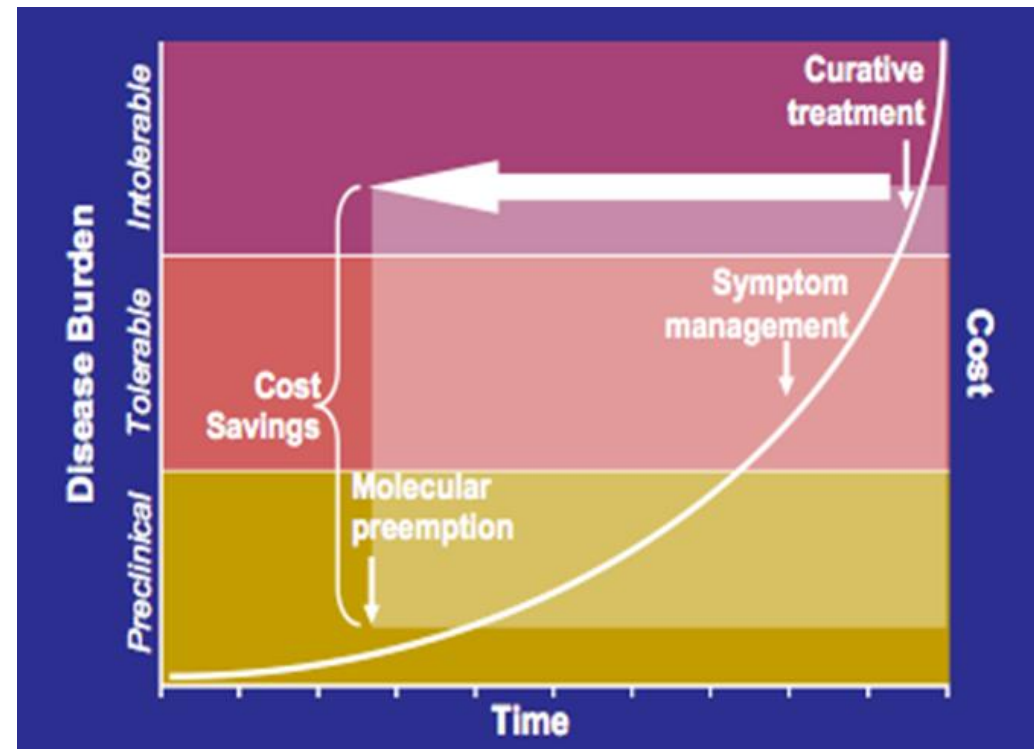
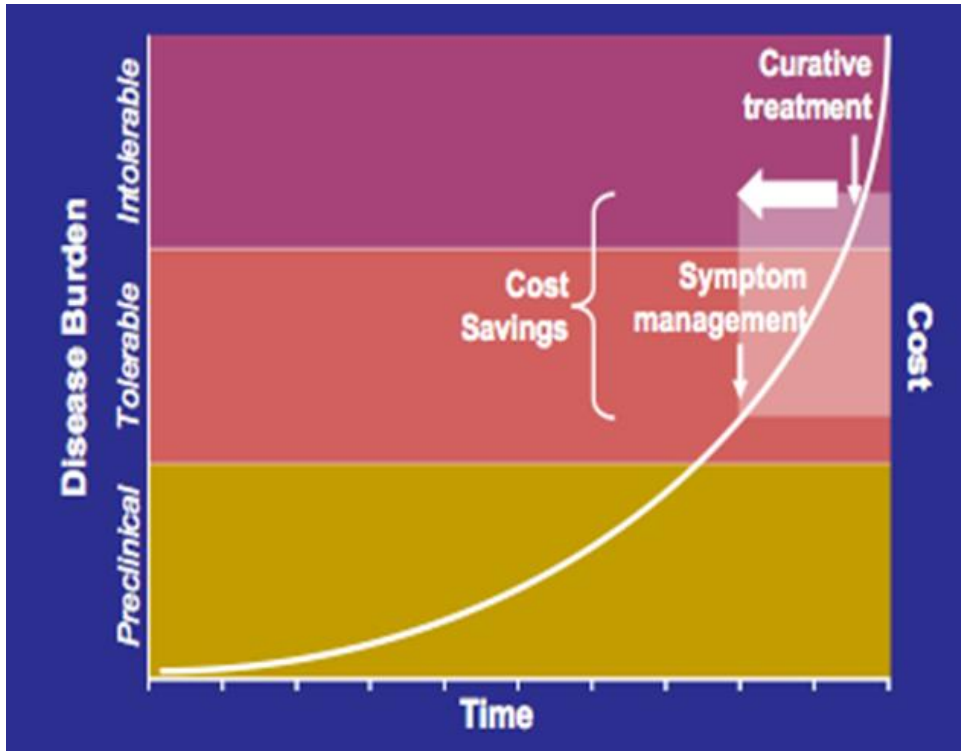
Conclusion générale/perspectives

- Une analyse lipidomique peut permettre d'identifier des biomarqueurs:
- Prédicatifs de l'apparition de certaines maladies « métaboliques » comme le diabète de type 2.
- Associés à des habitudes alimentaires et des paramètres biologiques (sensibilité à l'insuline...).
- L'identification de ces biomarqueurs permet de proposer des conseils nutritionnels
- Parmi ces biomarqueurs, certains peuvent également être des cibles d'intérêt thérapeutique

Identification de biomarqueurs: favoriser les interventions précoces dans le traitement des maladies

Paradigme actuel: traiter la maladie

Dans le futur: prévenir la maladie



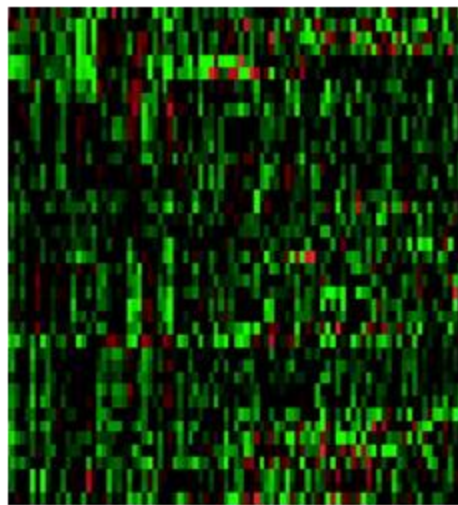
(Source: E. Zerhouni – WHY personalized Medicine; September 23 2005)

Opportunités offertes par les biomarqueurs

- Meilleure compréhension de la mise en place des maladies et optimisation du développement et de l'utilisation des médicaments
- Permettre aux pouvoirs publics d'optimiser l'évaluation des avantages et des risques
- Fournir des conseils aux prescripteurs et aux patients (conseils nutritionnels)
- Gestion des risques liés aux effets indésirables
- Gains de santé du patient (par exemple, qualité de vie)
- Favoriser la mise en œuvre d'interventions à moindre coût

Les omiques: les « big datas » d'un individu

« Intégromique »



10 0 10

