

## Utilisation de la lipidomique plasmatique pour identifier des biomarqueurs prédictifs du diabète

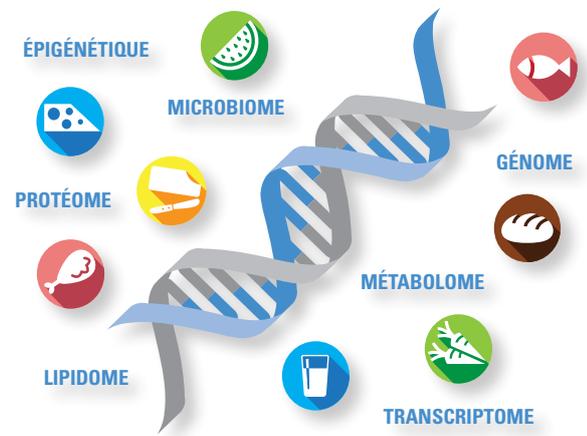
### ■ Pr Christophe Magnan

Université Paris Diderot, Unité CNRS 8251 « Biologie fonctionnelle et adaptative », Equipe REGLYS (régulation de la glycémie par le système nerveux)

L'identification de biomarqueurs prédictifs de la détérioration du métabolisme énergétique et de l'apparition de dérégulations nutritionnelles pouvant mener à des maladies comme le diabète de type 2 (DT2) est un enjeu de santé publique majeur. En effet pouvoir détecter des sujets à risques permettra de proposer de façon personnalisée des interventions nutritionnelles et de retarder le passage à l'administration de médicament et/ou d'affiner la stratégie thérapeutique. Un biomarqueur prédictif devra être « facile » à mesurer - de préférence dans le sang ou l'urine - et ne pas nécessiter une technologie et un coût prohibitifs. Parmi les biomarqueurs circulants d'intérêt se trouve les lipides qui peuvent être analysés sur des plateformes à haut débit permettant d'identifier plusieurs milliers d'espèces à partir d'un seul échantillon sanguin.

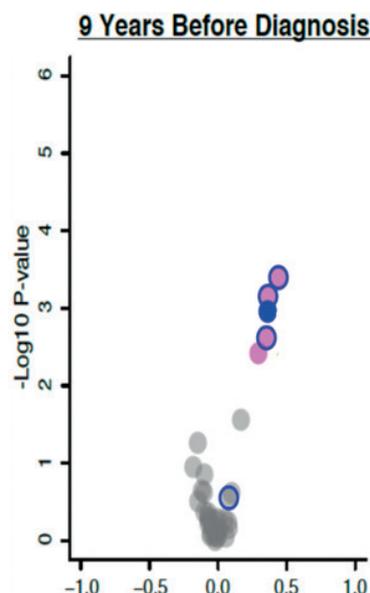
Dans des modèles précliniques de DT2, comme des souris soumises à un régime hyperlipidique, on pourra suivre en parallèle pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois l'évolution de la tolérance au glucose, de la glycémie basale ou du poids corporel et celle des lipides circulants. L'analyse bioinformatique de ces données lipidomiques permettra d'établir des profils (des « signatures ») de lipides pouvant être prédictifs de la détérioration progressive de l'homéostasie glucidique et de la mise en place de l'hyperglycémie chronique, caractéristique du DT2.

Dans une étude récente, nous avons ainsi soumis des souches de souris avec un fond génétique différent à un même régime hyperlipidique diabétogène pendant 3 mois. Certaines de ces souris ont développé une prise de poids importante associée à une intolérance au glucose, à une hyperinsulinémie et finalement à l'apparition d'un DT2. A l'inverse d'autres souris avec un fond génétique différent ne prenaient pas de poids de façon plus importante que les souris contrôles nourries avec un régime équilibré et résistaient également à l'apparition de l'insulino-résistance et au DT2.



L'analyse lipidomique à partir du plasma de ces souris a permis de mettre en évidence un profil lipidique différent entre les futures souris diabétiques et obèses par rapport aux souris résistantes à la prise de poids et au diabète et ce, avant toute mise sous régime diabétogène. Ainsi on a pu définir une signature lipidique « prédictive » de la future détérioration de l'homéostasie énergétique en relation avec le fond génétique des souris.

La suite de l'étude a consisté à effectuer la même analyse lipidomique dans deux cohortes prospectives indépendantes (DESIR et CoLaus). De façon similaire à ce que nous avons observé dans les modèles précliniques, nous avons également trouvé une « signature » lipidique caractéristique des futurs sujets ayant évolué vers un diabète de type 2 et ce jusqu'à 9 ans avant le diagnostic de la maladie comme l'indique la figure ci-dessous.



Exemple d'un groupe de lipides circulants anormalement élevés chez des futurs diabétiques, jusqu'à 9 ans avant le diagnostic de la maladie (Données non publiées).

totallement inconnus jusqu'ici, d'identifier de nouveaux marqueurs et surtout de refléter la complexité des effets de la nutrition. Ainsi par exemple chez 80 volontaires, 600 métabolites couvrant 72 voies métaboliques ont été identifiés<sup>(10)</sup>. Le nutri-métabolome généré par 6 aliments riches en polyphénols chez 481 sujets de l'étude EPIC conduit à 2824 métabolites et donc autant de marqueurs<sup>(11,12)</sup>. De multiples exemples seront donnés concernant l'impact des produits laitiers sur le métabolome<sup>(13-16)</sup>

Pour le praticien l'intérêt est peut-être d'abord d'appréhender avec plus d'humilité l'impact de ses prescriptions, ou leur échec, et d'autre part de le persuader davantage de la pertinence d'une diététique globale. A terme cela devrait lui permettre d'aller vers une nutrition personnalisée sur la base des effets attendus en fonction de l'effet identifié selon des traits génétiques. Toutefois les études disponibles montrent

que les patients prédisposés et justifiables de conseils personnalisés, sont réceptifs (voire demandeurs) à de tels conseils et qu'ils modifient davantage leur alimentation comparativement à des sujets non génétiquement prédisposés, à court terme mais pas à long terme<sup>(17)</sup>. D'autre part les études montrent que l'impact des changements alimentaires n'est pas toujours différent sur des paramètres comme le poids selon les traits génétiques<sup>(17)</sup> tels que FTO<sup>(3)</sup>. De plus les données prédictives peuvent être contradictoires (Hesketh l'illustre ainsi « mon gène A fait qu'un supplément en acide folique diminue mon risque cardiovasculaire, mais augmente mon risque de cancer, et mon gène B réduit mon risque cardiovasculaire si je consomme plus d'acides gras insaturés »<sup>(4)</sup>).

Ainsi les avantages d'une diététique personnalisée ne sont pas encore formels, d'autant qu'ils pourraient demain nous empêcher de manger encore ensemble !

## Références

1. Scalbert, A.; Brennan, L.; Manach, C.; Andres-Lacueva, C.; Dragsted, L. O.; Draper, J.; Rappaport, S. M.; van der Hoof, J. J. J.; Wishart, D. S. *The food metabolome: a window over dietary exposure. The American journal of clinical nutrition* **2014**, *99*, 1286–308.
2. Abdullah, M. M. H.; Jones, P. J. H.; Eck, P. K. *Nutrigenetics of cholesterol metabolism: observational and dietary intervention studies in the postgenomic era. Nutrition Reviews* **2015**, *73*, 523–543.
3. Dumont, J. *Variabilité interindividuelle de la réponse à l'alimentation : une question de gènes ?*; 2016; Vol. 51.
4. Hesketh, J. *Personalised nutrition: how far has nutrigenomics progressed? European Journal of Clinical Nutrition* **2013**, *67*, 430–435.
5. Kussmann, M.; Van Bladeren, P. J. *The Extended Nutrigenomics - Understanding the Interplay between the Genomes of Food, Gut Microbes, and Human Host. Frontiers in genetics* **2011**, *2*, 21.
6. Odriozola, L.; Corrales, F. J. *Discovery of nutritional biomarkers: future directions based on omics technologies. International journal of food sciences and nutrition* **2015**, *66* Suppl 1, S31-40.
7. Zeisel, S. H. *Nutrigenomics and metabolomics will change clinical nutrition and public health practice: insights from studies on dietary requirements for choline. The American journal of clinical nutrition* **2007**, *86*, 542–8.
8. Desai, M.; Jellyman, J. K.; Ross, M. G. *Epigenomics, gestational programming and risk of metabolic syndrome. International Journal of Obesity* **2015**, *39*, 633–641.
9. Nestel, P. J.; Straznický, N.; Mellett, N. A.; Wong, G.; De Souza, D. P.; Tull, D. L.; Barlow, C. K.; Grima, M. T.; Meikle, P. J. *Specific plasma lipid classes and phospholipid fatty acids indicative of dairy food consumption associate with insulin sensitivity. American Journal of Clinical Nutrition* **2014**, *99*, 46–53.
10. Guo, L.; Milburn, M. V.; Ryals, J. A.; Lonergan, S. C.; Mitchell, M. W.; Wulff, J. E.; Alexander, D. C.; Evans, A. M.; Bridgewater, B.; Miller, L.; Gonzalez-Garay, M. L.; Caskey, C. T. *Plasma metabolomic profiles enhance precision medicine for volunteers of normal health. Proceedings of the National Academy of Sciences* **2015**, *112*, E4901–E4910.
11. Edmands, W. M.; Ferrari, P.; Rothwell, J. A.; Rinaldi, S.; Slimani, N.; Barupal, D. K.; Biessy, C.; Jenab, M.; Clavel-Chapelon, F.; Fagherazzi, G.; Boutron-Ruault, M.-C.; Katzke, V. A.; Kuhn, T.; Boeing, H.; Trichopoulou, A.; Lagiou, P.; Trichopoulos, D.; Palli, D.; Grioni, S.; Tumino, R.; Vineis, P.; Mattiello, A.; Romieu, I.; Scalbert, A. *Polyphenol metabolome in human urine and its association with intake of polyphenol-rich foods across European countries. American Journal of Clinical Nutrition* **2015**, *102*, 905–913.
12. Zamora-Ros, R.; Touillaud, M.; Rothwell, J. A.; Romieu, I.; Scalbert, A. *Measuring exposure to the polyphenol metabolome in observational epidemiologic studies: current tools and applications and their limits. American Journal of Clinical Nutrition* **2014**, *100*, 11–26.
13. Lillefosse, H. H.; Clausen, M. R.; Yde, C. C.; Ditlev, D. B.; Zhang, X.; Du, Z.-Y.; Bertram, H. C.; Madsen, L.; Kristiansen, K.; Liaset, B. *Urinary Loss of Tricarboxylic Acid Cycle Intermediates As Revealed by Metabolomics Studies: An Underlying Mechanism to Reduce Lipid Accretion by Whey Protein Ingestion? Journal of Proteome Research* **2014**, *13*, 2560–2570.
14. Zheng, H.; Yde, C. C.; Dalsgaard, T. K.; Arnberg, K.; Mølgaard, C.; Michaelsen, K. F.; Larnkjær, A.; Bertram, H. C. *Nuclear magnetic resonance-based metabolomics reveals that dairy protein fractions affect urinary urea excretion differently in overweight adolescents. European Food Research and Technology* **2015**, *240*, 489–497.
15. Zheng, H.; Yde, C. C.; Clausen, M. R.; Kristensen, M.; Lorenzen, J.; Astrup, A.; Bertram, H. C. *Metabolomics Investigation To Shed Light on Cheese as a Possible Piece in the French Paradox Puzzle. Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2015**, *63*, 2830–2839.
16. Zheng, H.; Lorenzen, J.; Astrup, A.; Larsen, L.; Yde, C.; Clausen, M.; Bertram, H. *Metabolic Effects of a 24-Week Energy-Restricted Intervention Combined with Low or High Dairy Intake in Overweight Women: An NMR-Based Metabolomics Investigation. Nutrients* **2016**, *8*, 108.
17. Ferguson, J. F.; Allayee, H.; Gerszten, R. E.; Ideraabdullah, F.; Kris-Etherton, P. M.; Ordovas, J. M.; Rimm, E. B.; Wang, T. J.; Bennett, B. J. *Nutrigenomics, the Microbiome, and Gene-Environment Interactions: New Directions in Cardiovascular Disease Research, Prevention, and Treatment. Circulation: Cardiovascular Genetics* **2016**, *9*, 291–313.