

Omique nutritionnelle : y-a-t-il des applications pour le praticien ?

■ Dr Jean-Michel Lecerf

Service Nutrition, Institut Pasteur de Lille

Le lien entre nutrition et santé repose sur des études expérimentales et épidémiologiques qui ont cherché à identifier l'effet de nutriments précis sur des marqueurs biologiques bien individualisés.

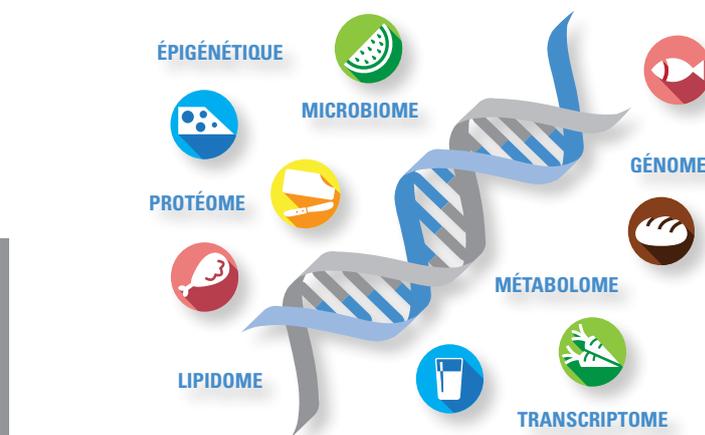
La recherche en nutrition de l'ère « pré-omique » a ainsi permis de dépasser les limites des enquêtes alimentaires et de leurs imprécisions, en utilisant des marqueurs biologiques des apports alimentaires⁽¹⁾. Cette approche est à l'origine des recommandations nutritionnelles générales. Mais ceci reste toujours sous-tendu par l'équation : un nutriment - un marqueur - un effet. Or notre alimentation comporte plus de 27 000 composés, la plupart d'entre eux étant métabolisés par le microbiote, absorbés puis métabolisés par les tissus. D'autre part les associations observées sont modulées par l'interaction nutriments - gènes qui rend compte, via les approches gène - candidat de la variabilité interindividuelle : ceci est l'objet de la nutriginétique^(2,3). Elle vise en théorie à identifier les réponses variables selon les profils génétiques des répondants⁽⁴⁾.

En effet le praticien a toujours cherché à individualiser ses recommandations et à aller vers une nutrition personnalisée dans la mesure où il reconnaît que ses patients n'ont pas les mêmes réponses à des régimes identiques, ce qui rejoint les résultats des études d'intervention.

Or les études d'intervention les plus efficaces en terme de prévention sont celles qui ont agi simultanément sur un grand nombre de facteurs nutritionnels en modifiant les styles alimentaires, telle les études PREDIMED, DASH, DPP ou DIRECT mais pas celles qui ont tenté d'agir sur un nutriment telle l'étude WHI.

Ceci a conduit les nutritionnistes à tenir de plus en plus compte au niveau des aliments de l'effet matrice, et au niveau de l'alimentation des interactions entre les aliments (food génome), le microbiome (génome du microbiote) et le génome de l'hôte (génome humain)⁽⁵⁾.

L'approche omique a permis de révéler, ou de confirmer, la complexité de l'interaction nutrition/santé par une approche globale. Ces données sont issues des études d'associations pangénomiques ou GWAS (*genome - wide association studies*). Contrairement aux approches gène-candidat



les études GWAS ne se basent pas sur des hypothèses physiopathologiques fortes mais elles visent à identifier, sans à priori, de nouveaux mécanismes biologiques⁽³⁾ associés à un phénotype. La nutriginétique est ainsi née. C'est d'abord un outil de recherche.

Selon le type de molécules étudiées l'approche omique a généré quatre disciplines, la génomique, la transcriptomique, la protéomique et la métabolomique qui, appliquées à la science nutritionnelle, ont conduit à la nutriginétique, la nutriscience, la nutritranscriptomique, la nutripotéomique et la nutrimétabolomique⁽⁶⁾.

Ainsi la nutriginétique a permis d'associer environ 15 000 variants à divers phénotypes⁽³⁾. En effet les nutriments peuvent influencer l'expression des gènes en agissant directement comme ligands sur des récepteurs nucléaires ou indirectement en induisant des modifications épigénétiques c'est-à-dire sans modifier la séquence de l'ADN (la nutri-épigénomique)^(7,8). Les changements de l'expression des gènes sont mesurés au niveau de l'ARN messager par les techniques de transcriptomique. Plus récemment la nutriscience a émergé, en étudiant comment les nutriments peuvent affecter les micro-ARN (petites séquences ARN non codantes de nucléotides entre des gènes codant des protéines). La protéomique a d'abord été utilisée dans le domaine du médicament. Appliquée à la nutrition elle a permis par exemple de mieux identifier les peptides bioactifs issus des protéines alimentaires, ceux des produits laitiers par exemple⁽⁵⁾.

La métabolomique mesure les changements de profil des métabolites mais a permis aussi d'identifier de nouveaux marqueurs. Plus de 40 à 50 000 composés chimiques ont été retrouvés dans l'organisme humain. On appelle métabolites les petites molécules de masse atomique inférieure à 1,5 kDa. Il peut être exogène, endogène (issu du métabolisme) ou dériver du métabolisme microbien. Ainsi le food-métabolome ou nutri-métabolome est une part du métabolome humain⁽¹⁾. La lipidomique correspond à la métabolomique pour les métabolites hydrophobes c'est-à-dire les lipides et dérivés⁽⁹⁾.

Au-delà de leur intérêt évident en recherche, ces approches ont permis de découvrir de nouveaux effets biologiques,

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⁽¹⁰⁾. 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^(11,12). De multiples exemples seront donnés concernant l'impact des produits laitiers sur le métabolome⁽¹³⁻¹⁶⁾

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⁽¹⁷⁾. 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⁽¹⁷⁾ tels que FTO⁽³⁾. 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 »⁽⁴⁾).

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.