

Nutrigénétique et maladies métaboliques

Frédéric Fumeron

Université Paris-Diderot

et Centre de Recherche des Cordeliers, INSERM U1138, Equipe 2 « Complications vasculaires du diabète », Paris

La génomique nutritionnelle étudie le rôle des nutriments et aliments dans la santé, en tenant compte de leurs relations avec le génome. Cette approche multi-disciplinaire inclut la « nutriginomique » et la « nutrigénétique ». On parle de nutriginomique pour désigner les modifications de l'expression des gènes sous l'influence de facteurs nutritionnels. Lorsque les variations de structure du génome, autrement dit les variations génétiques, modifient les effets nutritionnels, ou inversement, quand la nutrition module l'influence de la variation génétique, on parle de nutrigénétique. La finalité de la génomique nutritionnelle est de proposer une nutrition personnalisée.

Le génome humain comporte environ 25 000 gènes. Ces gènes existent sous plusieurs formes ou variants (polymorphismes) qui influencent notre adaptation à l'environnement. Ces dernières années, les progrès de la génétique, par l'utilisation des puces à ADN, ont permis de multiplier les connaissances sur les facteurs de prédisposition à l'obésité et aux troubles cardiovasculaires (études d'associations pangénomiques ou GWAS [*genome – wide association studies*]). La communication dans les media « grand public » de ces résultats laisse penser que nous sommes « programmés » pour devenir obèses, diabétiques, etc. Cependant, sauf pour quelques cas très rares dits « monogéniques », où la maladie résulte d'un défaut majeur d'un seul gène, la prédisposition génétique est le résultat de l'influence faible de nombreux gènes, en interaction avec les facteurs d'environnement au sens large, notamment l'alimentation et l'activité physique. L'obésité et les facteurs de risque cardiovasculaire associés, comme le diabète de type 2 et les anomalies des lipides sanguins, résultent de ce type d'interactions. On parle de troubles multifactoriels. La nutrigénétique est la discipline qui étudie ces interactions.

modulée par plusieurs polymorphismes, dont ceux de la leptine⁽⁵⁾, de son récepteur⁽⁶⁾, de la protéine découplante du tissu brun (UCP1)⁽⁷⁾, et en termes de lipides circulants par ceux de la lipoprotéine-lipase⁽⁸⁾ et de l'apolipoprotéine B⁽⁹⁾. Dans le domaine cardiovasculaire, nous avons également montré des interactions entre la consommation d'alcool et un polymorphisme de la CETP sur le HDL-cholestérol (HDL-C) et le risque d'infarctus dans l'étude ECTIM (étude cas témoins sur l'infarctus du myocarde)⁽¹⁰⁾. Une revue récente fait le point de manière relativement exhaustive sur les corrélations lipides sanguins-nutrition dans les études épidémiologiques et sur la réponse lipidique aux interventions nutritionnelles, en fonction des gènes du métabolisme du cholestérol et des lipides⁽¹¹⁾. Dans les facteurs nutritionnels sont considérés les lipides totaux (régimes « low-fat », « high fat ») ainsi que les différentes classes d'acides gras (saturés, mono- et polyinsaturés, acides gras oméga 3 et huiles de poisson), les phytostérols, les glucides, les régimes hypocaloriques...

L'étude DESIR (Données épidémiologiques sur le syndrome d'insulino-résistance)

Plus récemment, dans l'étude DESIR, nous avons montré des interactions entre les polymorphismes de gènes du métabolisme des acides gras et la consommation lipidique sur le risque de diabète de type 2. PPAR γ est un récepteur nucléaire impliqué dans la différenciation adipocytaire, le métabolisme lipidique et la sensibilité à l'insuline. C'est un facteur de transcription activé par les acides gras. Il existe un polymorphisme modifiant la séquence de la protéine, Pro12Ala. Le variant Ala est

Un peu d'histoire...

En France, le Pr Marian Apfelbaum a été un pionnier dans le domaine de la nutrigénétique. Avec son équipe, nous avons d'abord montré des associations entre polymorphismes génétiques, obésité et complications lipidiques de celle-ci⁽¹⁻⁴⁾. Par la suite, nous nous sommes attachés à mettre en évidence des interactions entre ces polymorphismes et les facteurs nutritionnels. Dans le domaine de l'obésité, nous avons montré que la réponse au régime hypocalorique en termes de perte de poids était

numéro
153

NOVEMBRE - DÉCEMBRE
2016

(1) Fumeron F, Rigaud D, Bertière MC et al. Association of apolipoprotein ε 4 allele with hypertriglyceridemia in obesity. *Clin Genet* 1988;34:258-264.

(2) Oppert JM, Fumeron F, Moreel JFR, Apfelbaum M. Association of a DNA polymorphism of the apolipoprotein A-I/C-III/A-IV gene cluster with hypertriglyceridemia in obese people. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:891-896

(3) Durack-Bown I, Fumeron F, Betoulle D et al. XmnI restriction polymorphism of apolipoprotein AI gene and lipoprotein levels in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18:460-64

(4) Jemaa R, Tuzet S, Portos C et al. Lipoprotein lipase gene polymorphisms : association with hypertriglyceridemia and body mass index in obese people. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:270-274

(5) Mammès O, Betoulle D, Aubert R et al. Novel polymorphisms in the 5' region of the LEP gene: association with leptin levels and response to low-calorie diet in human obesity. *Diabetes* 1998;47:487-489. Erratum in: *Diabetes* 2000;49:1617.

(6) Mammès O, Aubert R, Betoulle D et al. LEPR gene polymorphisms: associations with overweight, fat mass and response to diet in women. *Eur J Clin Invest* 2001;31:398-404.

(7) Fumeron F, Durack-Bown I, Betoulle D. Polymorphisms of uncoupling protein (UCP) and beta 3 adrenoreceptor genes in obese people submitted to a low calorie diet. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:1051-1054.

(8) Jemaa R, Tuzet S, Betoulle D et al. Hind III polymorphism of the lipoprotein lipase gene and plasma lipid response to low calorie diet. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:280-283.

(9) Jemaa R, Mebazaa A, Fumeron F. Apolipoprotein B signal peptide polymorphism and plasma LDL-cholesterol response to low-calorie diet. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:902-905.

(10) Fumeron F, Betoulle D, Luc G et al. Alcohol intake modulates the effect of a polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein gene on plasma high density lipoprotein and the risk of myocardial infarction. *J Clin Invest* 1995;96:1664-1671.

(11) Abdullah MM, Jones PJ, Eck PK. Nutrigenetics of cholesterol metabolism: observational and dietary intervention studies in the postgenomic era. *Nutr Rev* 2015;73:523-543.

(12) Jaziri R, Lobbens S, Aubert R et al, for the D.E.S.I.R. Study Group. The PPARγ Pro12Ala polymorphism is associated with a decreased risk of developing hyperglycemia over 6 years, and combines with the effect of the APM1 G-11391A single nucleotide polymorphism: The Data From an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) Study. *Diabetes* 2006;55:1157-1162

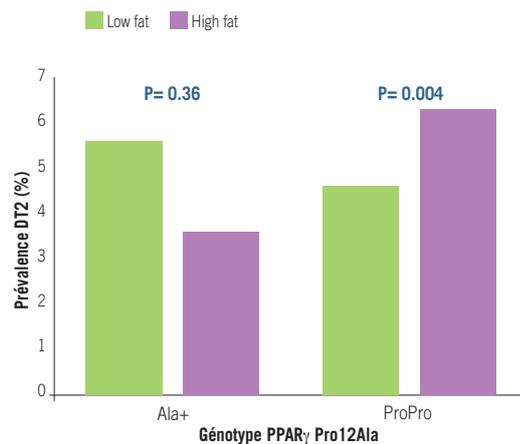
(13) Lamri A, Abi Khalil C, Jaziri R et al. Dietary fat intake and polymorphisms at the PPARγ locus modulate BMI and type 2 diabetes risk in the D.E.S.I.R. prospective study. *Int J Obes* 2012;36:218-224.

(14) Ichimura A, Hirasawa A, Poulain-Godefroy et al. Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human. *Nature* 2012;483:350-354.

associé dans de nombreuses études, dont la nôtre, à une diminution du risque de diabète de type 2 (12). Par la suite, nous avons montré qu'une consommation lipidique élevée était un facteur de risque du diabète de type 2 chez les individus porteurs du génotype ProPro, mais pas chez les sujets porteurs d'Ala (figure 1). Le moindre risque de diabète associé en général au variant Ala pourrait donc provenir d'une moins grande sensibilité aux lipides (13). On observe aussi une interaction entre Ala et consommation lipidique sur l'IMC, mais paradoxalement, ce sont les sujets porteurs du génotype AlaAla qui ont un IMC plus élevé que les sujets porteurs de Pro quand la consommation de lipides est élevée. Ce paradoxe avec le polymorphisme de PPARγ (risque de diabète diminué mais IMC augmenté) est à rapprocher de l'effet des glitazones. Ces médicaments antidiabétiques sont des activateurs de PPARγ. Ils augmentent la sensibilité à l'insuline, mais en même temps entraînent une prise de poids.

Figure 1 Risque de diabète associé à la consommation lipidique et au génotype de PPARγ Pro12Ala (étude DESIR) (16)

INTERACTION : Une consommation lipidique élevée est un facteur de risque du diabète de type 2 chez les individus porteurs du génotype ProPro, mais pas chez les sujets Ala.



GPR120 est un récepteur d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne (notamment les oméga 3). Un variant codant (R270H, une histidine remplaçant une arginine) est associé à l'obésité (14) et au diabète de type 2 (15). Cependant, nous avons montré que cette association avec le diabète de type 2 ne se voyait que chez les petits consommateurs de lipides (16). De même, des données issues de l'étude SUVIMAX montrent des effets variables des polymorphismes de différents gènes (apolipoprotéines et récepteur de la leptine, entre autres) sur le risque de syndrome métabolique en fonction des consommations lipidiques.

Dans l'étude DESIR, la consommation de produits laitiers était associée à un moindre risque de survenue d'un trouble de la glycémie et du syndrome métabolique au cours d'un suivi de 9 ans. Nos travaux en cours montrent des inte-

ractions entre cette consommation et les polymorphismes du récepteur de la vitamine D sur ce risque métabolique, sans doute en raison de l'importance de la vitamine D dans le métabolisme du calcium. Ainsi un variant est associé à une augmentation du risque d'hyperglycémie/diabète de type 2 chez les sujets consommant moins d'une portion de produits laitiers par jour, mais cet effet disparaît chez les sujets consommant une portion ou plus. Le même variant semble augmenter le risque de syndrome métabolique chez les sujets consommant moins d'une portion de fromage par jour, mais est associé à une diminution du risque chez les sujets ayant une consommation plus élevée. Il existe une interaction analogue entre consommation de fromage et polymorphisme Pro12Ala de PPARγ: le variant Ala dans l'étude DESIR, n'est associé significativement à une diminution du risque d'hyperglycémie/diabète type 2 que chez les sujets consommant plus d'une portion par jour

Les grandes études d'association pangénomiques

Depuis 2007, grâce à la technologie des « puces à ADN », on peut rechercher entre 500 000 et 2 millions de variants génétiques dans de grandes études de type cas-témoins incluant des dizaines de milliers de sujets non apparentés. Plusieurs dizaines de variants de gènes de prédisposition ont été récemment découverts dans l'obésité et le diabète de type 2. Ainsi la connaissance du terrain génétique s'est spectaculairement améliorée. Pourtant, même les gènes arrivés en tête du classement des associations n'ont que peu d'effet individuellement. L'interaction avec l'environnement explique en partie ce résultat.

FTO et obésité

Les variants du gène *FTO* sont associés au risque d'obésité dans toutes les études effectuées dans le monde entier, en première place des facteurs de prédisposition (17). Cependant, ils n'exercent une influence significative que chez les individus les plus sédentaires. Dans la Malmö Diet and Cancer Cohort, comprenant plus de 20 000 sujets, l'association avec la masse grasse disparaît chez les 40 % ayant la plus grande activité physique pendant leurs loisirs (18). Une méta-analyse de 45 études chez les adultes, incluant plus de 200 000 sujets, et de 9 études chez les enfants et adolescents (environ 19 000 sujets) montre que l'activité physique diminue de 30 % le risque d'obésité associé au variant chez les adultes, mais pas chez les enfants (19). Les auteurs constatent que leurs « résultats s'élèvent contre la vision déterministe partagée par beaucoup, qui est qu'on ne peut modifier des influences géné-

tiques ». Le manque d'interaction observé chez les enfants pourrait être dû en partie à la faible corrélation entre activité physique et IMC chez eux. Toujours dans l'étude de Malmö, l'association du génotype avec la masse grasse ne s'observe que dans le tertile supérieur de consommation lipidique (20). On peut observer que l'importance de ce gène dans la susceptibilité à l'obésité n'aurait jamais pu être découverte avant l'ère des GWAS. Son rôle est encore très mal connu. Il intervient dans les modifications épigénétiques (méthylations) de l'ADN, et donc vraisemblablement dans l'expression des gènes, ce qui semble cohérent avec les interactions observées. Cependant les études les plus récentes montrent que le mécanisme de l'association avec l'obésité est extrêmement complexe. Le changement de séquence de *FTO* modifie la fixation d'un facteur de transcription (ARIDB5) qui agit sur 2 gènes voisins, *IRX3* et *IRX5*. Quand l'activité de ces gènes est inhibée, les adipocytes blancs qui stockent les lipides se transforment en adipocytes beiges, qui dissipent l'énergie rapidement au lieu de la stocker (21,22). *FTO* pourrait aussi réguler, à travers la liaison d'un autre facteur de transcription (CUX1), un autre gène voisin, *RPGRIP1L*, lié à l'action de la leptine (23).

TCF7L2, diabète de type 2 et risque cardiovasculaire

D'abord caractérisé par une équipe travaillant sur les cancers colorectaux (24), le gène *TCF7L2* est en tête des gènes de prédisposition au diabète de type 2. Il a été découvert par des études de familles (25), mais il a ensuite été confirmé systématiquement par les GWAS comme le facteur génétique le plus important, au moins dans les populations d'origine européenne (26-28). *TCF7L2* est impliqué dans de nombreuses fonctions. Il appartient à une voie importante du développement embryonnaire, Wnt, et participe notamment au développement des cellules β du pancréas, des adipocytes, des cellules intestinales. Il est impliqué dans la sécrétion des hormones du métabolisme glucidique : insuline, proglucagon et incrétine GLP-1 (hormone sécrétée par l'intestin augmentant la sécrétion de l'insuline en réponse au glucose).

L'influence de la variation génétique de *TCF7L2* sur le diabète de type 2 est modifiée par l'environnement nutritionnel dans plusieurs études (29-31). Dans l'étude du DPP (Diabetes Prevention Program), l'augmentation du risque lié au variant génétique est plus faible dans le groupe soumis à un régime hypocalorique et à une activité physique modérée (+15 %) que dans le groupe sans intervention (+81 %) (29). Dans l'étude des Infirmières américaines, le risque génétique s'élève avec l'index glycémique du régime (30). Le résultat le plus récent, issu du consortium InterAct, montre dans l'étude EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) incluant plus de

8 000 cas incidents de diabète de type 2, une association inverse entre consommation de café et risque de diabète (31). Cette association est plus évidente chez les porteurs de l'allèle à risque, avec une diminution de 4 (hétérozygotes) à 7 % (homozygotes) du risque par tasse de café, comme si le café annulait l'effet délétère du génotype. Cette étude montre également que l'effet du café semble être lié à un effet « incrétine ».

Bien que *TCF7L2* ne soit pas un gène de susceptibilité à l'obésité, il modifie également la relation entre l'alimentation et les variations de poids (32-34). Un essai d'intervention avec le régime Méditerranéen (étude PREDIMED, plus de 7 000 sujets inclus) modifie le risque associé au gène *TCF7L2*, à la fois biologique (glycémie et lipides circulants) mais aussi cardiovasculaire, en particulier celui de l'accident vasculaire cérébral (AVC) (35). Ainsi les sujets avec l'allèle à risque ont une glycémie supérieure en l'absence de suivi du régime Méditerranéen, mais cette association disparaît en présence du régime. Les sujets homozygotes pour cet allèle (possédant 2 exemplaires) ont un risque d'AVC multiplié par 3 environ en l'absence de régime, mais avec le régime, ce risque disparaît.

Scores génétiques

Puisque les effets individuels des polymorphismes sont faibles, des scores génétiques ont été construits afin de prendre en compte l'ensemble des polymorphismes significativement associés à la prédisposition aux différentes maladies. Pour construire ces scores, on fait la somme du nombre de variants à risque chez chaque individu. La valeur prédictive d'un score de prédisposition à l'obésité incluant 32 polymorphismes a ainsi été testée (36). Ce score est un prédicteur significatif de l'IMC et de l'obésité dans la population d'origine européenne ARIC. Cependant la valeur ajoutée en incluant le score dans le modèle de prédiction de l'obésité n'est que de 6 %, ce qui est d'un intérêt clinique limité. Ce score de prédisposition à l'obésité a été testé dans de grandes études épidémiologiques comme celle des Infirmières et des Professionnels de santé américains. Dans ces études, les effets de la prédisposition génétique étaient modifiés par la consommation de boissons sucrées (37) (figure 2) et d'aliments frits (38), ainsi que par le temps passé devant la télévision et l'activité physique pendant les loisirs (39). Walter et al. (40) ont associé un score de risque génétique avec l'indice de masse corporelle dans plusieurs cohortes de sujets nés à différentes périodes (avant 1924, entre 1924 et 1933, entre 1934 et 1943, entre 1944 et 1958). Plus la date de naissance est récente, plus l'IMC s'élève avec le score génétique. Ce résultat démontre l'évolution des modes de vie et de l'environnement, de plus en plus « obésogènes » et leur importance dans l'expression des influences génétiques.

- (15) Bonnefond A, Lamri A, Leloire A et al. Contribution of the low-frequency, loss-of-function p.R270H mutation in *FFAR4* (GPR10) to increased fasting plasma glucose levels. *J Med Genet* 2015;52:595e8.
- (16) Lamri A, Bonnefond A, Meyre et al; D.E.S.I.R. Study Group. Interaction between *GPR120* p.R270H loss-of-function variant and dietary fat intake on incident type 2 diabetes risk in the D.E.S.I.R. study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26:931-936.
- (17) Loos RJ, Yeo GS. The bigger picture of *FTO*: the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:51-61.
- (18) Sonestedt E, Gullberg B, Ericson U et al. Association between fat intake, physical activity and mortality depending on genetic variation in *FTO*. *Int J Obes* 2011;35:1041-1049.
- (19) Kilpeläinen TO, Qi L, Brage S. Physical activity attenuates the influence of *FTO* variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. *PLoS Med* 2011;8:e1001116.
- (20) Sonestedt E, Roos C, Gullberg B, Ericson U. Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the *FTO* genotype and obesity. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1418-1425.
- (21) Clausnitzer M, Dankel SN, Kim KH et al. *FTO* Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans. *N Engl J Med* 2015;373:895-907.
- (22) Herman MA, Rosen ED. Making Biological Sense of GWAS Data: Lessons from the *FTO* Locus. *Cell Metab* 2015;22:538-539.
- (23) Stratigopoulos G, Burnett LC, Rausch R. Hypomorphism of *Fto* and *Rpgrip1l* causes obesity in mice. *J Clin Invest* 2016;126:1897-1910.
- (24) Duval A, Rolland S, Tubacher E, Bui H, Thomas G, Hamelin R. The human T-cell transcription factor-4 gene: structure, extensive characterization of alternative splicings, and mutational analysis in colorectal cancer cell lines. *Cancer Res* 2000;60:3872-3879.
- (25) Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2006;38:320-323.
- (26) Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 2007;316:1341-1345.
- (27) Sladek R, Rocheleau G, Rung J et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007;445:881-885.
- (28) Steinthorsdottir V, Thorleifsson G, Reynisdottir I et al. A variant in *CDKAL1* influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2007;39:770-775.
- (29) Florez JC, Jablonski KA, Bayley N et al; Diabetes Prevention Program Research Group. *TCF7L2* polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med* 2006;355:241-250.
- (30) Cornelis MC, Qi L, Kraft P, Hu FB. *TCF7L2*, dietary carbohydrate, and risk of type 2 diabetes in US women. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1256-1262.

(31) InterAct Consortium.
Investigation of gene-diet interactions in the incretin system and risk of type 2 diabetes: the EPIC-InterAct study.
Diabetologia 2016;59:2613-2621.

(32) Grau K, Cauchi S, Holst C et al.
TCF7L2 rs7903146-macronutrient interaction in obese individuals' responses to a 10-wk randomized hypoenergetic diet.
Am J Clin Nutr 2010;91:472-479

(33) Fisher E, Meidtner K, Angquist L et al.
Influence of dietary protein intake and glycemic index on the association between TCF7L2 HapA and weight gain.
Am J Clin Nutr 2012;95:1468-1476.

(34) Roswall N, Ångquist L, Ahluwalia TS et al.
Association between Mediterranean and Nordic diet scores and changes in weight and waist circumference: influence of FTO and TCF7L2 loci.
Am J Clin Nutr 2014;100:1188-1197.

(35) Corella D, Carrasco P, Sorli JV et al.
Mediterranean diet reduces the adverse effect of the TCF7L2-rs7903146 polymorphism on cardiovascular risk factors and stroke incidence: a randomized controlled trial in a high-cardiovascular-risk population.
Diabetes Care 2013;36:3803-3811.

(36) Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI et al.
Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index.
Nat Genet 2010;42:937-948.

(37) Qi Q, Chu AY, Kang JH et al.
Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity.
N Engl J Med 2012;367:1387-1396.

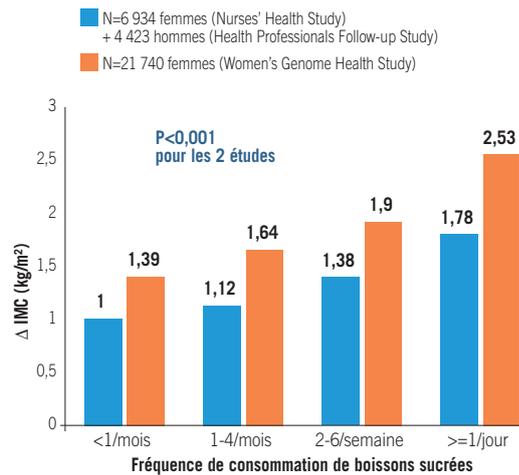
(38) Qi Q, Chu AY, Kang JH et al.
Fried food consumption, genetic risk, and body mass index: gene-diet interaction analysis in three US cohort studies.
BMJ 2014;348:g1610.

(39) Qi Q, Li Y, Chomistek AK et al.
Television watching, leisure time physical activity, and the genetic predisposition in relation to body mass index in women and men.
Circulation 2012;126:1821-1827.

(40) Walter S, Mejía-Guevara I, Estrada K et al.
Association of a Genetic Risk Score With Body Mass Index Across Different Birth Cohorts.
JAMA 2016;316:63-69

(41) Ma Y, Follis JL, Smith CE et al.
Interaction of methylation-related genetic variants with circulating fatty acids on plasma lipids: a meta-analysis of 7 studies and methylation analysis of 3 studies in the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology consortium.
Am J Clin Nutr 2016;103:567-578.

Figure 2 Posséder 10 allèles à risque augmente l'IMC en fonction de la consommation de boissons sucrées (d'après 37)



Hypothèse de mécanisme: polymorphismes des apolipoprotéines, consommation d'acides gras oméga 3 et interactions avec l'épigénétique

On a observé des interactions complexes entre polymorphismes génétiques et concentrations de différentes molécules d'acides gras circulants sur la méthylation de certains gènes (épigénétique) et les concentrations en lipides circulants. Le consortium CHARGE (Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology) a mené une série de méta-analyses dans le but de montrer que le mécanisme des interactions entre les variants des gènes du métabolisme lipidique et les acides gras oméga 3 sur les triglycérides et le HDL-cholestérol circulants passait par une méthylation de ces gènes et donc des variations de leur expression (41). ABCA1 est un transporteur de cholestérol responsable de l'efflux cellulaire de celui-ci et, notamment au niveau des macrophages, première étape du transport inverse du cholestérol. En sortant de la cellule, le cholestérol va former des HDL naissantes en se complexant à l'apolipoprotéine A1. Dans leurs analyses, les auteurs montrent tout d'abord l'association d'un polymorphisme génétique d'ABCA1 (rs2246293 G/C) avec le HDL-C (l'allèle C est associé à un HDL-C plus bas). L'acide eicosapentaénoïque

(EPA) circulant est corrélé positivement au HDL-C. Il existe une interaction : l'augmentation du HDL-C avec l'EPA est plus importante chez les porteurs de l'allèle C. Ils montrent ensuite que le variant C est associé à une méthylation plus importante du promoteur d'ABCA1, alors que l'EPA est associé à une diminution de la méthylation. Enfin il existe aussi une interaction entre les 2 : chez les porteurs de l'allèle C, l'EPA est associé à une diminution de la méthylation, mais chez les individus avec le génotype GG, la méthylation augmente avec l'EPA. Enfin les auteurs montrent qu'une méthylation élevée est corrélée à un HDL-C bas et à une expression d'ABCA1 diminuée. Ainsi les modifications épigénétiques semblent responsables d'une diminution de l'expression du gène ABCA1 et donc du HDL-C. Dans le même article, les auteurs présentent des résultats analogues concernant les effets d'une interaction entre le polymorphisme de l'apolipoprotéine E et l'acide alpha-linolénique (ALA) sur les triglycérides circulants. Ces variations épigénétiques seraient le mécanisme expliquant les effets à la fois des polymorphismes, des acides gras EPA et ALA, et de leurs interactions, sur les lipides et le risque cardiovasculaire.

Conclusion

Le but ultime de ces observations est d'arriver à une médecine personnalisée, pour la prévention et le traitement. La génétique seule ne permettra pas d'atteindre ce but comme le montre le peu d'effet de l'inclusion des facteurs génétiques dans les scores de prédiction. Une approche globale incluant les différents « omiques » le permettra peut-être dans l'avenir. En attendant, ces recherches ont permis d'affiner nos connaissances sur l'influence de la nutrition sur le phénotype global. Quelques conclusions peuvent cependant être tirées : les modifications de l'alimentation n'auront pas le même effet chez tous les individus, et même en présence d'une prédisposition génétique, on peut agir sur l'environnement nutritionnel pour modifier son risque. Génétique n'est pas synonyme de fatalité.

Frédéric FUMERON

Cholé-doc prend soin de la planète !

D'ici quelques mois, Cholédod sera disponible en version numérique uniquement.

- Vous pourrez toujours le consulter sur : http://www.cerin.org/documents/chole_doc
- Et si vous souhaitez vous abonner, dès janvier créez un compte sur : <http://www.cerin.org/mon-compte/> puis allez sur l'onglet « Mes publications »

Yoon H, Flores LF, KIM J.

MicroRNAs in brain cholesterol metabolism and their implications for Alzheimer's disease

Biochim Biophys Acta 2016 ; 1861 : 2139-47
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbali.2016.04.020>

Athanasopoulos D, Karagiannis G, Tsolaki M.

Recent Findings in Alzheimer Disease and Nutrition Focusing on Epigenetics

Adv Nutr 2016 ; 7 : 917-27
<http://dx.doi.org/10.3945/an.116.012229>

Yan D, Zhang Y, Liu L, Yan H.

Pesticide exposure and risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis

Sci Rep 2016 ; 6 : 32222
<http://dx.doi.org/10.1038/srep32222>

Wellington CL, Frikke-Schmidt R.

Relation between plasma and brain lipids

Curr Opin Lipidol 2016 ; 27(3) : 225-32
<http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000291>

Smith PJ, Blumenthal JA.

Dietary Factors and Cognitive Decline

J Prev Alzheimers Dis 2016 ; 3(1) : 53-64
<http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2015.71>

Zhang Y, Chen J, Qiu J, Li Y, Wang J, Jiao J.

Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies

Am J Clin Nutr 2016 ; 103(2) : 330-40
<http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.115.124081>

Visoli F, Burgos-Ramos E.

Selected Micronutrients in Cognitive Decline Prevention and Therapy

Mol Neurobiol 2016 ; 53(6) : 4083-93
<http://dx.doi.org/10.1007/s12035-015-9349-1>

Coley N, Vours C, Andrieu S.

Nutrition and Cognition in Aging Adults

Clin Geriatr Med 2015 ; 31(3) : 453-464
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2015.04.008>

Barberger-Gateau P, Samieri C, Féart C.

Le régime méditerranéen peut-il ralentir le déclin cognitif lié à l'âge ?

Phytothérapie 2015 ; 13(2) : 96-103
<http://dx.doi.org/10.1007/s10298-015-0943-1>

Creegan R, Hunt W, Mcmanus A et al.

Diet, nutrients and metabolism: cogs in the wheel driving Alzheimer's disease pathology?

Br J Nutr 2015 ; 113(10) : 1499-517
<http://dx.doi.org/10.1017/S0007114515000926>

Morris MC, Tangney CC, Wang Y et al.

MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease

Alzheimers Dement 2015;11(9) : 1007-14
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2014.11.009>

Ano Y, Ozawa M, Kutsukake T, Sugiyama S et al.

Preventive Effects of a Fermented Dairy Product against Alzheimer's Disease and Identification of a Novel Oleamide with Enhanced Microglial Phagocytosis and Anti-Inflammatory Activity

PLoS ONE 2015 ; 10(3) : e0118512
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0118512>

Van de Rest O, Berendsen AA, Haveman-Nies A et al.

Dietary Patterns, Cognitive Decline, and Dementia: A Systematic Review

Adv Nutr 2015 ; 6(2) : 154-168
<http://dx.doi.org/10.3945/an.114.007617>

Dauncey MJ.

Nutrition, the brain and cognitive decline: insights from epigenetics

Eur J Clin Nutr 2014 ; 68(11) : 1179-85
<http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2014.173>

Mosconi L, Murray J, Davies M et al.

Nutrient intake and brain biomarkers of Alzheimer's disease in at-risk cognitively normal individuals: a cross-sectional neuroimaging pilot study

BMJ Open 2014 ; 4(6) : e004850
<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-004850>

Magierski R, Kloszewska I, Sobow T.

Evaluation of the influence of metabolic processes and body composition on cognitive functions: Nutrition and Dementia Project (NutrDem Project)

Eur J Clin Nutr 2014 ; 68(11) : 1200-3
<http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2014.171>

Kuczmarski MF, Allegro D, Stave E.

The association of healthful diets and cognitive function : a review

J Nutr Gerontol Geriatr 2014 ; 33(2) : 69-90
<http://dx.doi.org/10.1080/121551197.2014.907101>

Ozawa M, Ohara T, Ninomiya T, et al.

Milk and Dairy Consumption and Risk of Dementia in an Elderly Japanese Population: The Hisayama Study

J Am Geriatr Soc 2014 ; 62(7) : 1224-30
<http://dx.doi.org/10.1111/jgs.12887>

Annweiler C.

Les effets neurocognitifs de la vitamine D chez la personne âgée

OCL 2014 ; 21(3) : D307

Grant WB.

Trends in Diet and Alzheimer's Disease During the Nutrition Transition in Japan and Developing Countries

J Alzheimers Dis 2014 ; 38(3) : 611-20
<http://dx.doi.org/10.3233/JAD-130719>

Amtul Z, Park JW, Murphy MP et al.

Dietary lipids and Alzheimer's disease

Curr Alzheimer Res 2013 ; 10(5) : 542-548

Naqvi R, Liberman D, Rosenberg J et al.

Preventing cognitive decline in healthy older adults

CMAJ 2013 ; 185(10) : 881-5
<http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.121448>

Mi W, van Wijk N, Cansev M, S et al.

Nutritional approaches in the risk reduction and management of Alzheimer's disease

Nutrition 2013;29(9) : 1080-9
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2013.01.024>

Moreira PI.

High-sugar diets, type 2 diabetes and Alzheimer's disease

Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2013 ; 16(4) : 440-5
<http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e31828361c7d1>

Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J et al.

Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review

Epidemiology 2013 ; 24(4) : 479-89
<http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182944410>

Anstey KJ, Bahar-Fuchs A, Herath P et al.

A 12-week multidomain intervention versus active control to reduce risk of Alzheimer's disease: study protocol for a randomized controlled trial

Trials 2013 ; 14(1) : 60
<http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-14-60>

Shah R.

The Role of Nutrition and Diet in Alzheimer Disease: A Systematic Review

J Am Med Dir Assoc 2013 ; 14(6) : 398-402
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2013.01.014>

Duron E, Funalot B, Brunel N, Coste J et al.

Insulin-Like Growth Factor-I and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 in Alzheimer's Disease

J Clin Endocrinol Metab 2012 ; 97(12) : 4673-4681
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-2063>

Alles B, Samieri C, Féart C et al.

Dietary patterns: a novel approach to examine the link between nutrition and cognitive function in older individuals

Nutr Res Rev 2012 ; 25(2) : 207-22
<http://dx.doi.org/10.1017/S0954422412000133>

Rönnemaa E, Zethelius B, Vessby B et al.

Serum fatty-acid composition and the risk of Alzheimer's disease: a longitudinal population-based study.

Eur J Clin Nutr 2012 ; 66(8) : 885-90
<http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2012.63>

Gu Y, Schupf N, Cosentino SA et al.

Nutrient intake and plasma beta-amyloid.

Neurology 2012 ; 78(23) : 1832-40
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318258f7c2>

Cunnane SC, Schneider JA, Tangney C et al.

Plasma and brain fatty acid profiles in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.

J Alzheimers Dis 2012 ; 29(3) : 691-7
<http://dx.doi.org/10.3233/JAD-2012-110629>

Aiello M, Silani V, Rumiati RI.

You stole my food! Eating alterations in frontotemporal dementia

Neurocase 2016 ; 22 : 400-9
<http://dx.doi.org/10.1080/13554794.2016.1197952>

Bérard E, Bongard V, Dallongeville J et al.

Impact of cardiovascular risk factor control on long-term cardiovascular and all-cause mortality in the general population

Ann Med 2016; 48(7) : 559-67
<http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2016.1217035>

Bhat HF, Bhat ZF, Kumar S, Bhat HF.

Antihypertensive Peptides of Animal Origin: A Review

Crit Rev Food Sci Nutr 2017 ; 57 : 566-78
<http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2014.898241>

Chambers L.

Complementary feeding: Vegetables first, frequently and in variety

Nutr Bull 2016 ; 41 : 142-6
<http://dx.doi.org/10.1111/nbu.12202>

Chung M, Tang AM, Fu Z et al.

Calcium intake and cardiovascular disease risk: An updated systematic review and meta-analysis

Ann Intern Med 2016
<http://dx.doi.org/10.7326/m16-1165>

Deth R, Clarke A, Ni J, Trivedi M.

Clinical evaluation of glutathione concentrations after consumption of milk containing different subtypes of -casein: results from a randomized, cross-over clinical trial

Nutr J 2016 ; 15 : 1-6
<http://dx.doi.org/10.1186/s12937-016-0201-x>

Drouillet-Pinard P, Dubuisson C, Bordes I et al.

Socio-economic disparities in the diet of French children and adolescents: a multidimensional issue

Public Health Nutr 2016
<http://dx.doi.org/10.1017/s1368980016002895>

Fransen HP, Boer JM, Beulens JW et al.

Associations between lifestyle factors and an unhealthy diet

Eur J Public Health 2016
<http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckw190>

Givens DJ, Soedamah-Muthu SS.

Dairy fat: does it increase or reduce the risk of cardiovascular disease? (editorial)

Am J Clin Nutr 2016 ; 104(5) : 1191-2
<http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.116.144766>

Godos J, Bella F, Sciacca S et al.

Vegetarianism and breast, colorectal and prostate cancer risk: an overview and meta-analysis of cohort studies

J Hum Nutr Diet 2016
<http://dx.doi.org/10.1111/jhn.12426>

Grasgruber P, Sebera M, Hrazdira E et al.

Food consumption and the actual statistics of cardiovascular diseases: an epidemiological comparison of 42 European countries

Food Nutr Res 2016 ; 60 : 31694
<http://dx.doi.org/10.3402/fnr.v60.31694>

He J, Wang Y, Feng M, Zhang X et al.

Dietary intake and risk of rheumatoid arthritis-a cross section multicenter study

Clin Rheumatol 2016; 35(12): 2901-8
<http://dx.doi.org/10.1007/s10067-016-3383-x>

Hidayat K, Du HZ, Yang J et al.

Effects of milk proteins on blood pressure: a meta-analysis of randomized control trials

Hypertens Res 2016
<http://dx.doi.org/10.1038/hr.2016.135>

Jones AD, Hoey L, Blesh J et al.

A Systematic Review of the Measurement of Sustainable Diets

Adv Nutr 2016 ; 7 : 641-64
<http://dx.doi.org/10.3945/an.115.011015>

Julian C, Lentjes MAH, Huybrechts I et al.

Fracture Risk in Relation to Serum 25-Hydroxyvitamin D and Physical Activity: Results from the EPIC-Norfolk Cohort Study

PLoS ONE 2016 ; 11 : e0164160
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0164160>

Kiecolt-Glaser JK, Fagundes CP, Andridge R et al.

Depression, daily stressors and inflammatory responses to high-fat meals: when stress overrides healthier food choices

Mol Psychiatry 2016
<http://dx.doi.org/10.1038/mp.2016.149>

Kim MK, Chon SJ, Noe EB et al.

Associations of dietary calcium intake with metabolic syndrome and bone mineral density among the Korean population: KNHANES 2008-2011

Osteoporos Int 2016
<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-016-3717-1>

Le Huerou-Luron I, Bouzerzour K, Ferret-Bernard S et al.

A mixture of milk and vegetable lipids in infant formula changes gut digestion, mucosal immunity and microbiota composition in neonatal piglets

Eur J Nutr 2016
<http://dx.doi.org/10.1007/s00394-016-1329-3>

Lecerf JM, Birlouez E, Duez H et al.

Dossier: sommeil, rythmes, alimentation et poids.

Prat Nutr 2016 ; 48 : 9-26

Madjd A, Taylor MA, Neek L et al.

Effect of weekly physical activity frequency on weight loss in healthy overweight and obese women attending a weight loss program: a randomized controlled trial

Am J Clin Nutr 2016 ; 104(5) : 1202-5
<http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.116.136408>

Mailhot G, Perrone V, Alos N et al.

Cow's Milk Allergy and Bone Mineral Density in Prepubertal Children

Pediatrics 2016; 137(5) : e20151742
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-1742>

Marcone S, Belton O, Fitzgerald DJ.

Milk-derived bioactive peptides and their health promoting effects: a potential role in atherosclerosis

Br J Clin Pharmacol 2017; 83(1) : 152-62
<http://dx.doi.org/10.1111/bcp.13002>

McCrickerd K, Forde CG.

Parents, portions and potential distortions: Unpicking children's meal size

Nutr Bull 2016 ; 41 : 67-71
<http://dx.doi.org/10.1111/nbu.12190>

Moschonis G, Van D, Mavrogianni C, Singh-Povel C et al.

Associations of Milk Consumption and Vitamin B2 and 12 Derived from Milk with Fitness, Anthropometric and Biochemical Indices in Children.

Nutrients 2016 ; 8 : 634
<http://www.mdpi.com/2072-6643/8/10/634>

Patro-Golab B, Zalewski BM, Kołodziej M et al.

Nutritional interventions or exposures in infants and children aged up to 3 years and their effects on subsequent risk of overweight, obesity and body fat: a systematic review of systematic reviews

Obes Rev 2016; 17(12) :1245-57
<http://dx.doi.org/10.1111/obr.12476>

Pirbaglou M, Katz J, Souza RJ et al.

Probiotic supplementation can positively affect anxiety and depressive symptoms: a systematic review of randomized controlled trials

Nutr Res 2016 ; 36 : 889-98
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2016.06.009>

Priebe MG, McMonagle JR.

Effects of Ready-to-Eat-Cereals on Key Nutritional and Health Outcomes: A Systematic Review

PLoS ONE 2016 ; 11 : e0164931
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0164931>

Sun L, Tan KW, Lim JZ et al.

Dietary fat and carbohydrate quality have independent effects on postprandial glucose and lipid responses

Eur J Nutr 2016
<http://dx.doi.org/10.1007/s00394-016-1313-y>

Szabo D, Druesne-Pecollo N, Arnault N et al.

Characteristics of Beverage Consumption Habits among a Large Sample of French Adults: Associations with Total Water and Energy Intakes

Nutrients 2016 ; 8 : 627
<http://www.mdpi.com/2072-6643/8/10/627>