

# Nutrigénétique et maladies métaboliques

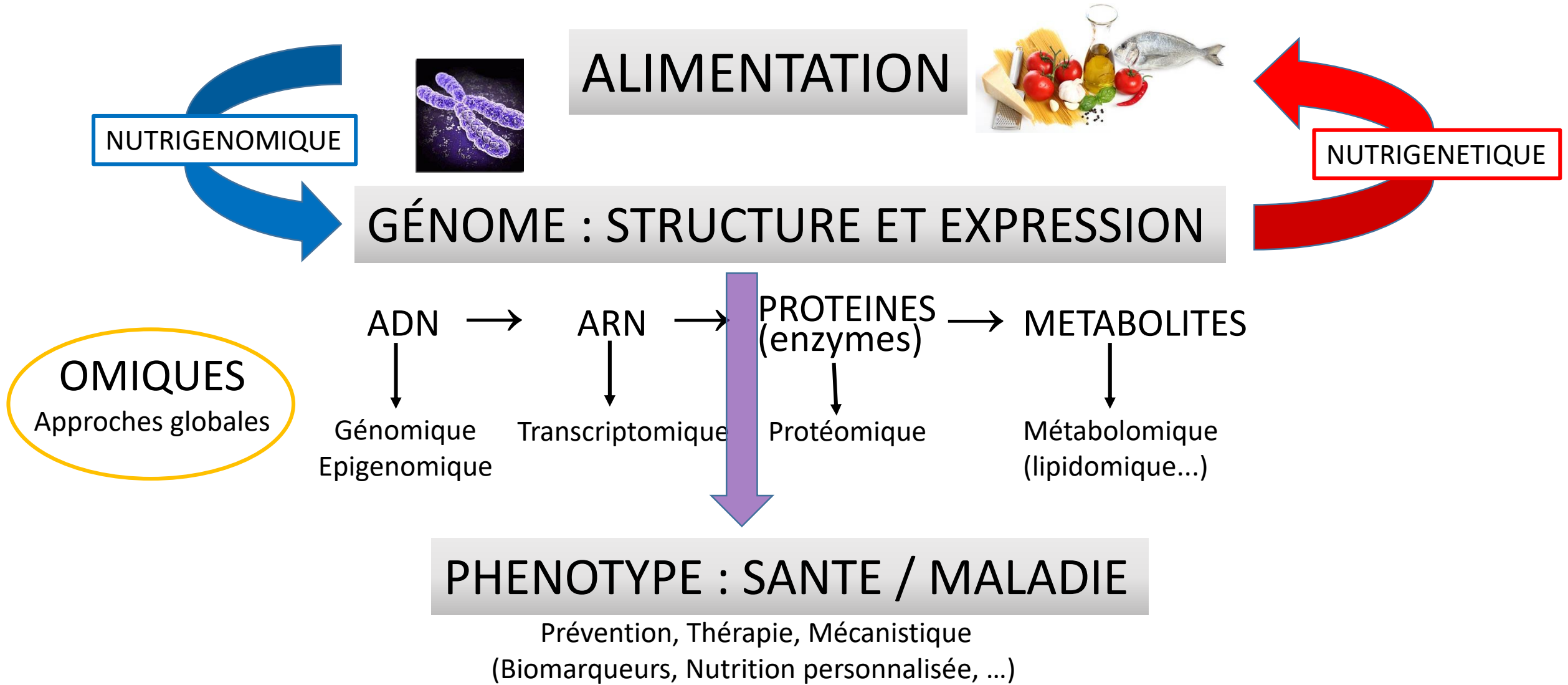
Frédéric Fumeron

Centre de Recherche des Cordeliers, INSERM U1138

# L'OFFENSIVE DES OMIX...



# Génomique nutritionnelle et « omiques »

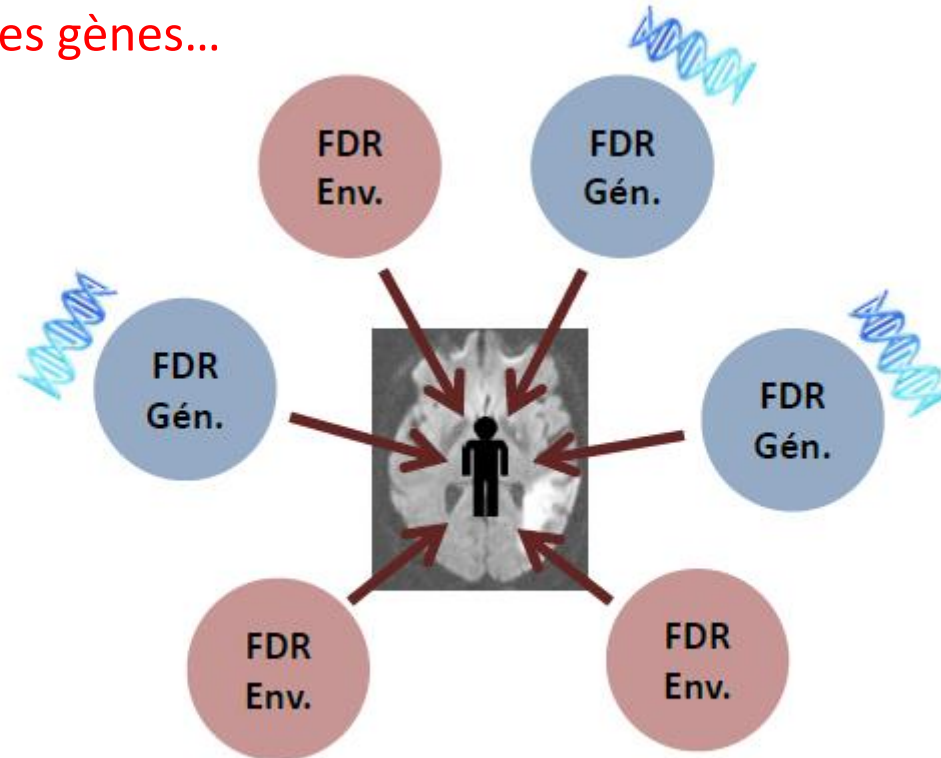


# Génétique des maladies métaboliques

Les maladies métaboliques (obésité, diabète de type 2,...) sont multifactorielles, dues à multiples facteurs de susceptibilité génétiques et facteurs de risque environnementaux (ex.: NUTRITION) qui peuvent interagir entre eux.

**Interaction:** les effets d'un facteur sont modifiés par ceux d'un autre facteur, ils ne s'additionnent pas...

**Nutrigénétique:** étudier comment les gènes modifient l'impact de la nutrition, ou comment la nutrition modifie l'impact des gènes...







# Etude des Influences Génétiques



## 2007 : Genome Wide Association Studies

- Grandes études d'association « pangénomiques »
- Puces de 100 000 à 2 M de polymorphismes génétiques (SNPs\*)
- Répartis sur tous les chromosomes
- Testés dans des études cas-témoins (grand n sujets)

\*SNP= single nucleotide polymorphism =





# Interactions entre *TCF7L2* et régime Méditerranéen: étude PREDIMED (Espagne)

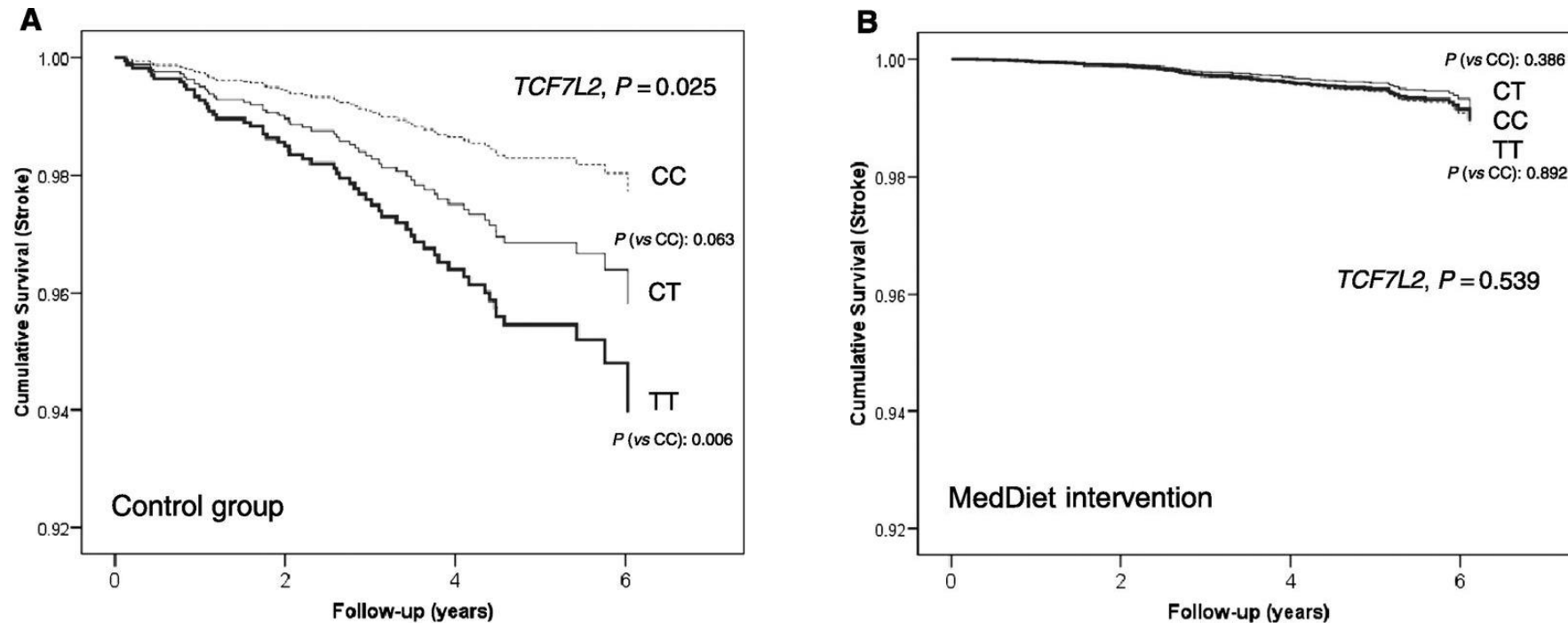
- Essai multicentrique randomisé, 3 groupes (n=7447) à haut risque CV, mais non CVD à l'entrée, suivi ≈ 5 ans
  - Contrôle (conseil ↓ lipides)
  - MedDiet + noix mélangées
  - MedDiet + huile d'olive extra-vierge
- → MedDiet ↓ CVD incidence (- 30%)

*Dolores Corella and Jose M. Ordovas*

*How does the Mediterranean diet promote cardiovascular health? Current progress toward molecular mechanisms. Gene-diet interactions at the genomic, transcriptomic, and epigenomic levels provide novel insights into mechanisms Bioessays 2014; 36: 526–537*

# PREDIMED: risque d'AVC en fonction du polymorphisme *TCF7L2* et du régime Méditerranéen

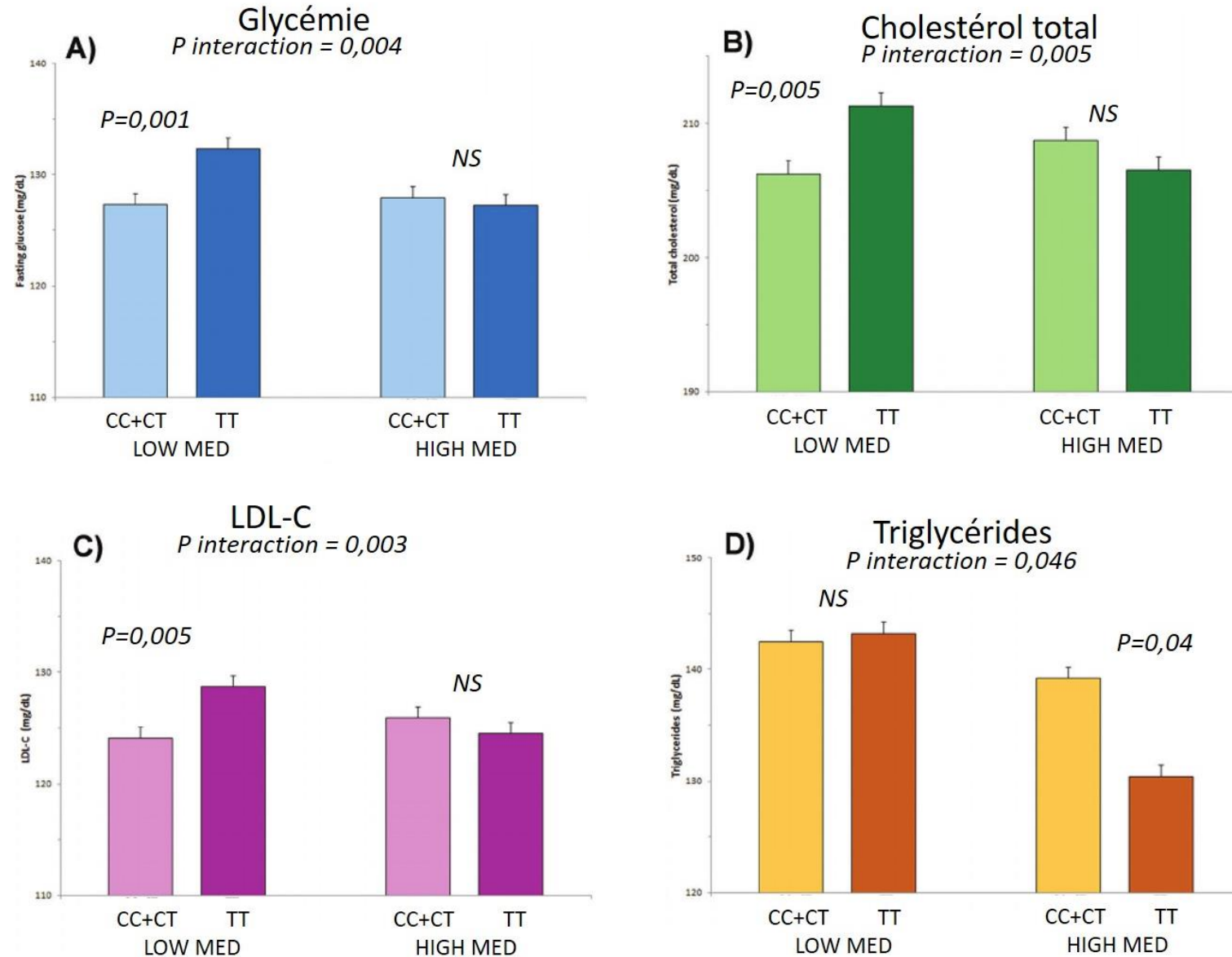
Courbes de survie en l'absence d'AVC en fonction du génotype *TCF7L2*-rs7903146 chez les contrôles (A) (n = 2 291) et dans le groupe d'intervention soumis au régime Méditerranéen (B) (n = 4 827).



adjusted by sex, age, center, type 2 diabetes, BMI, intervention group, alcohol, smoking, total energy intake, and adherence to the MedDiet at baseline



# Interactions entre le régime Méditerranéen et le polymorphisme rs7903146 du gène *TCF7L2*: variables biologiques



# PPAR $\gamma$ : régulation du métabolisme des lipides

## **Récepteur nucléaire PPAR $\gamma$**

Facteur de transcription, Activation par acides gras



***Développement du Tissu adipeux blanc  
+ Sensibilité à l'insuline***

Polymorphisme Pro12Ala : Ala ↓ diabète type 2

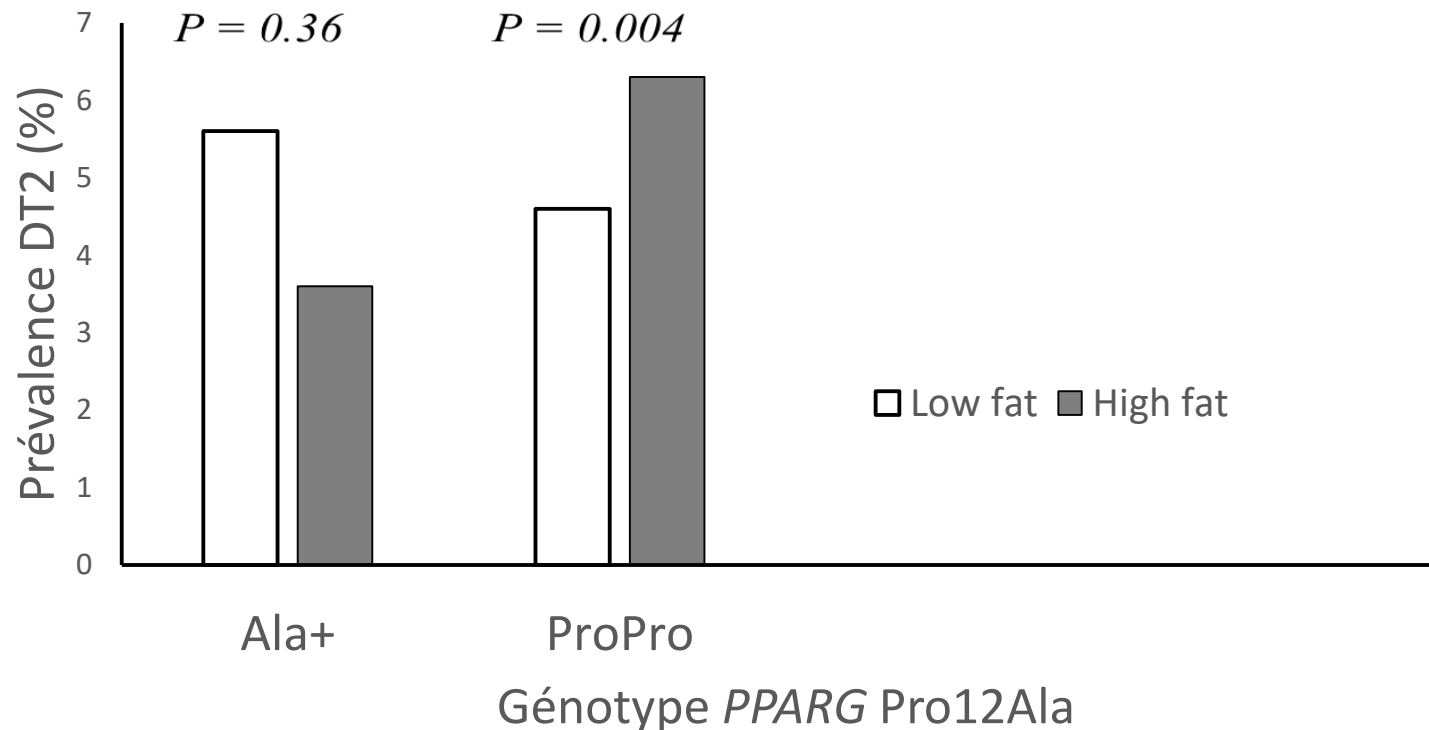
# Cohorte D.E.S.I.R. Polymorphisme Pro12Ala PPAR Gamma

- Cohorte D.E.S.I.R. (Données Épidémiologiques sur le Syndrome d'Insulino-Résistance):
  - 5000 sujets population générale France
  - Suivi 9 ans, examens tous les 3 ans
  - Données anthropométriques, biologiques, cliniques, nutritionnelles
- Variant Ala associé à risque diminué d'hyperglycémie/DT2
- Conso. produits laitiers associée à ↓ syndrome métabolique et hyperglycémie; fromage ↓ syndrome métabolique

*(Jaziri et al. Diabetes 2006;  
Fumeron et al. Diabetes Care 2011)*

# Risque de diabète associé à la consommation lipidique et au génotype de *PPARγ* Pro12Ala (étude D.E.S.I.R.)

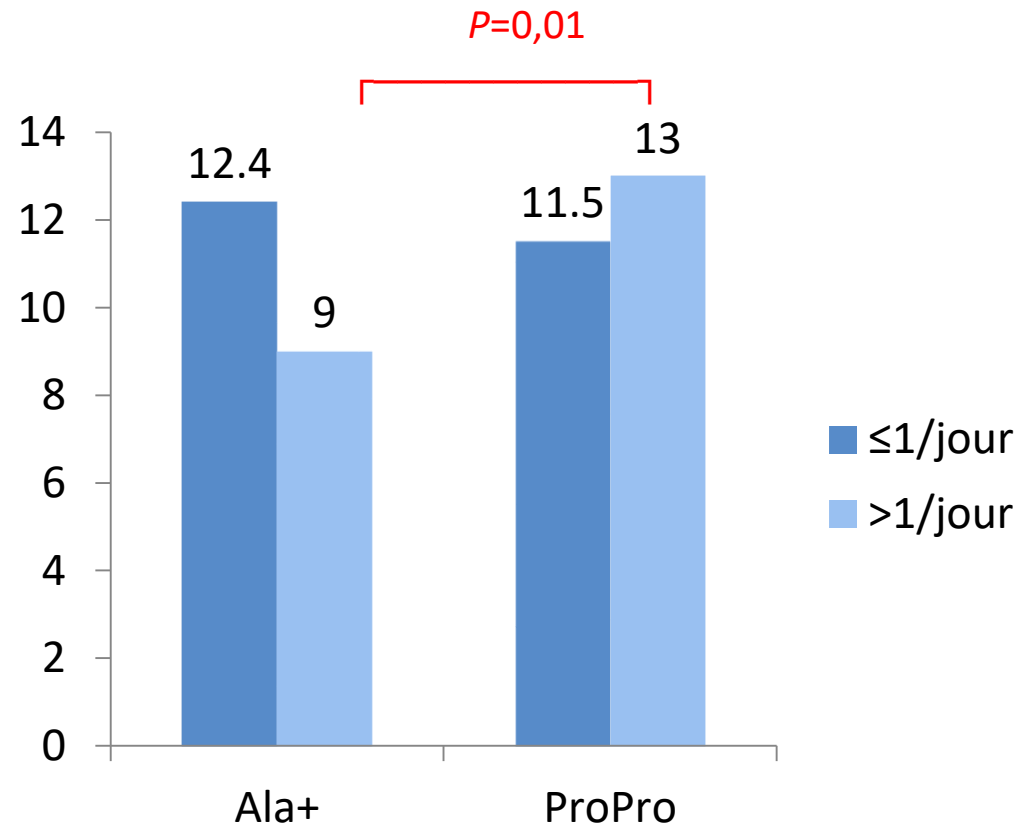
- Risque diabète type 2 : Variant Ala ↓, Consommation lipidique ↑
- **MAIS INTERACTION** : consommation lipidique élevée = facteur de risque du diabète de type 2 chez les individus porteurs du génotype ProPro, mais pas chez les sujets Ala.



# Interactions gène x nutrition (étude D.E.S.I.R.)

## PPAR Gamma

Incidence d'hyperglycémie/DT2 (%) en fonction des génotypes PPARG et de la consommation de fromage

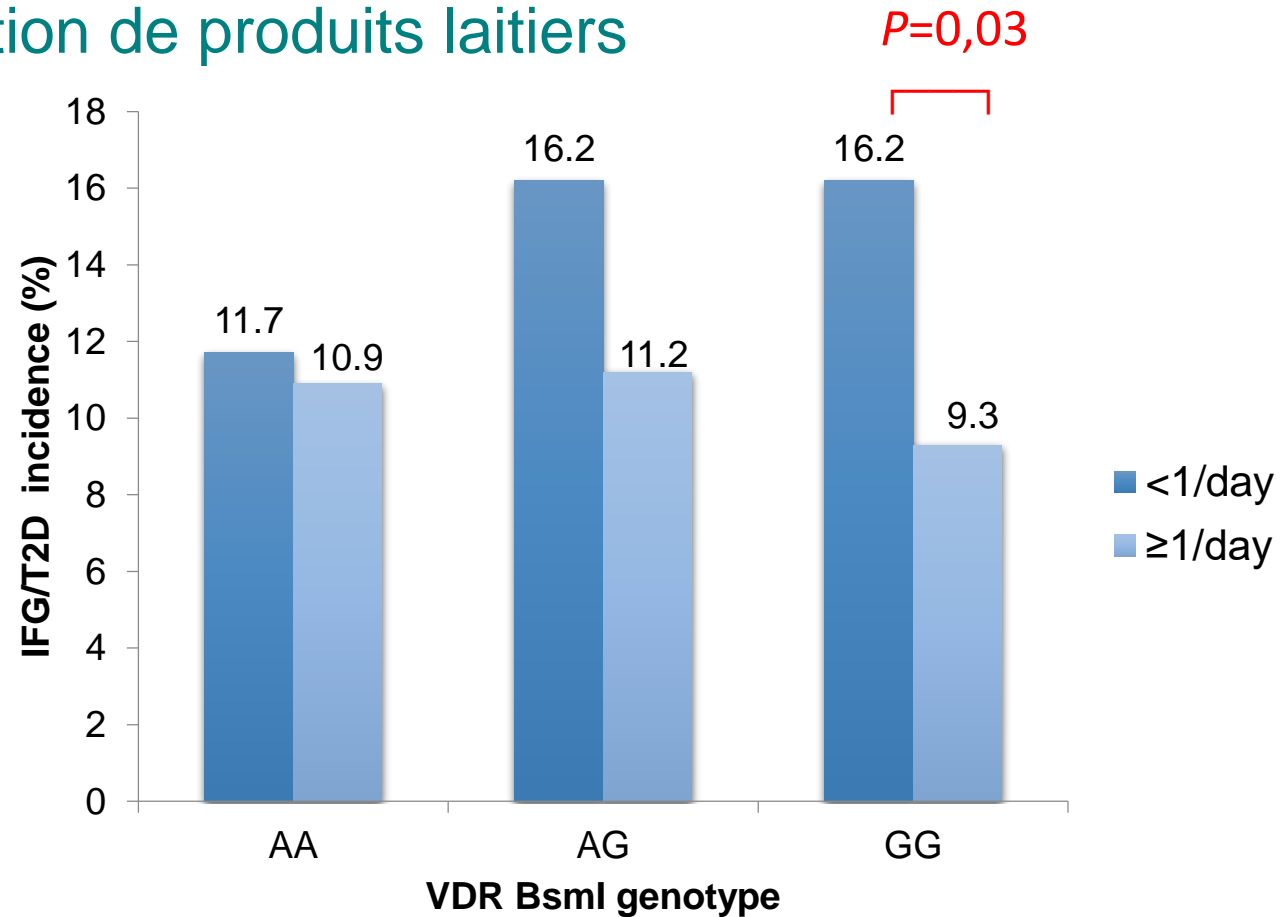


Le variant Ala n'est associé à une diminution du risque que chez les sujets consommant plus d'une portion/jour de fromage



# Interactions gène x nutrition (étude D.E.S.I.R.) Récepteur de la Vitamine D

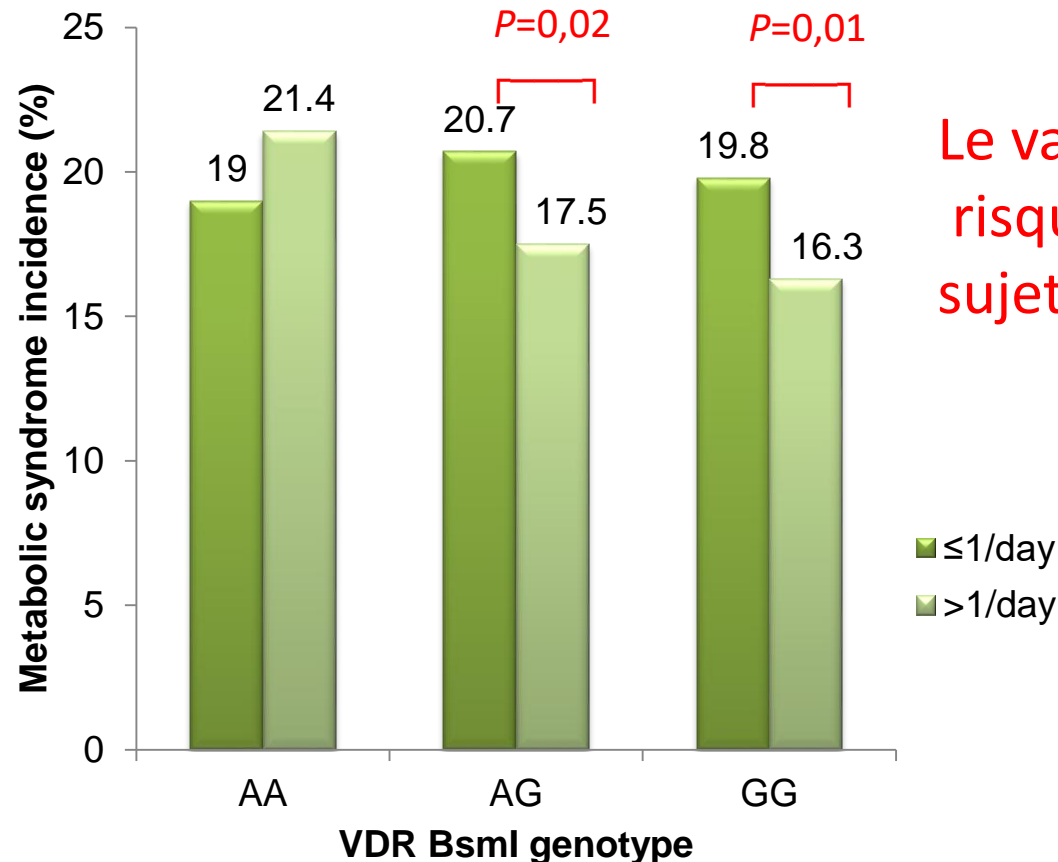
Incidence d'hyperglycémie/DT 2 en fonction des génotypes VDR  
et de la consommation de produits laitiers



Une consommation de produits laitiers  $\geq 1$  portion/jour  
annule l'effet « délétère » du variant G

# Interactions gène x nutrition (étude D.E.S.I.R.) Récepteur de la Vitamine D

Incidence du syndrome métabolique en fonction des génotypes VDR et de la consommation de fromage



Le variant G est associé à une diminution du risque de syndrome métabolique chez les sujets consommant  $\geq 1$  portion/jour de fromage.

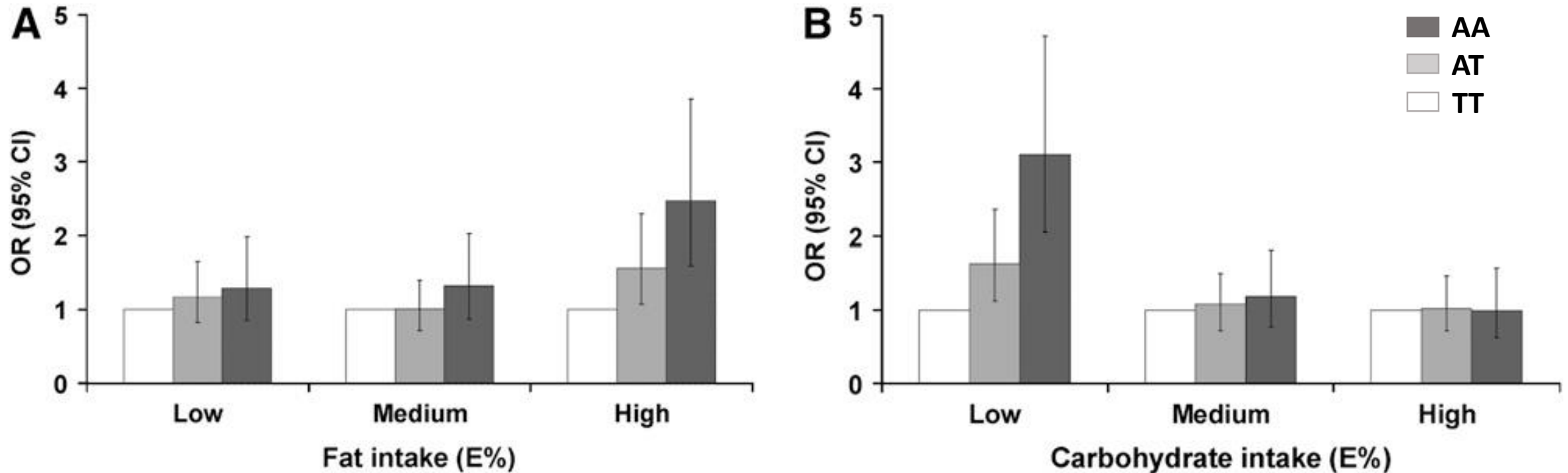
Effet variant G chez les  $>1/j$ :  $p=0,02$

# Un variant fréquent du gène *FTO* est associé à l'IMC et prédispose à l'obésité infantile et adulte

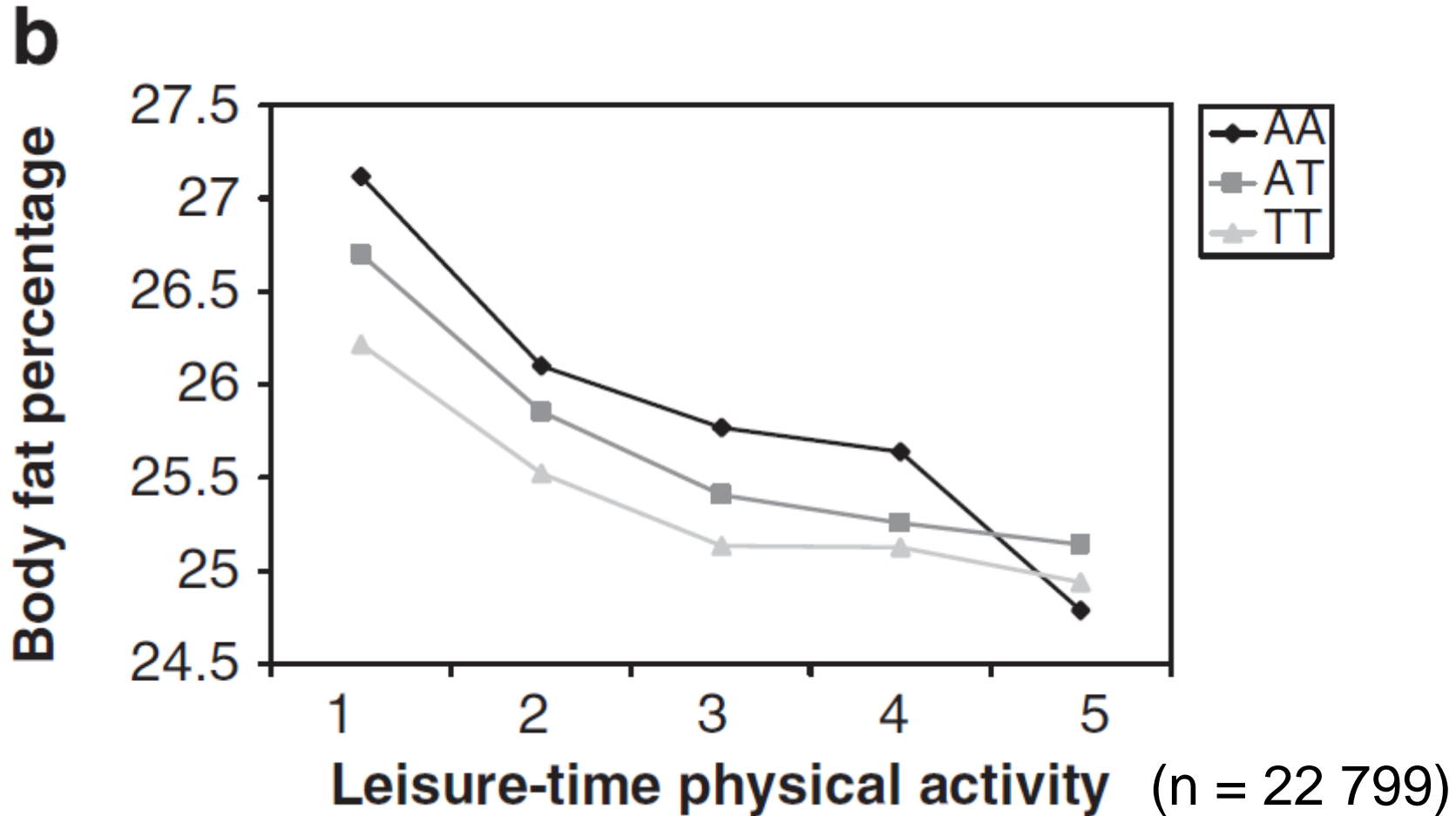
- 1ères GWAS sur le diabète type 2 et l'obésité
- En 1<sup>ère</sup> position des gènes de susceptibilité à l'obésité (variant rs9939609 [A])
- Les 16% d'adultes homozygotes AA pèsent environ **3 kg** de plus et ont un risque d'**obésité X 1,67** comparés aux sujets TT.

# Gène *FTO*, macronutriments, et obésité (Malmö Diet and Cancer Cohort)

Association entre génotype *FTO* (rs9939609) et obésité en fonction des tertiles de consommation lipidique et glucidique

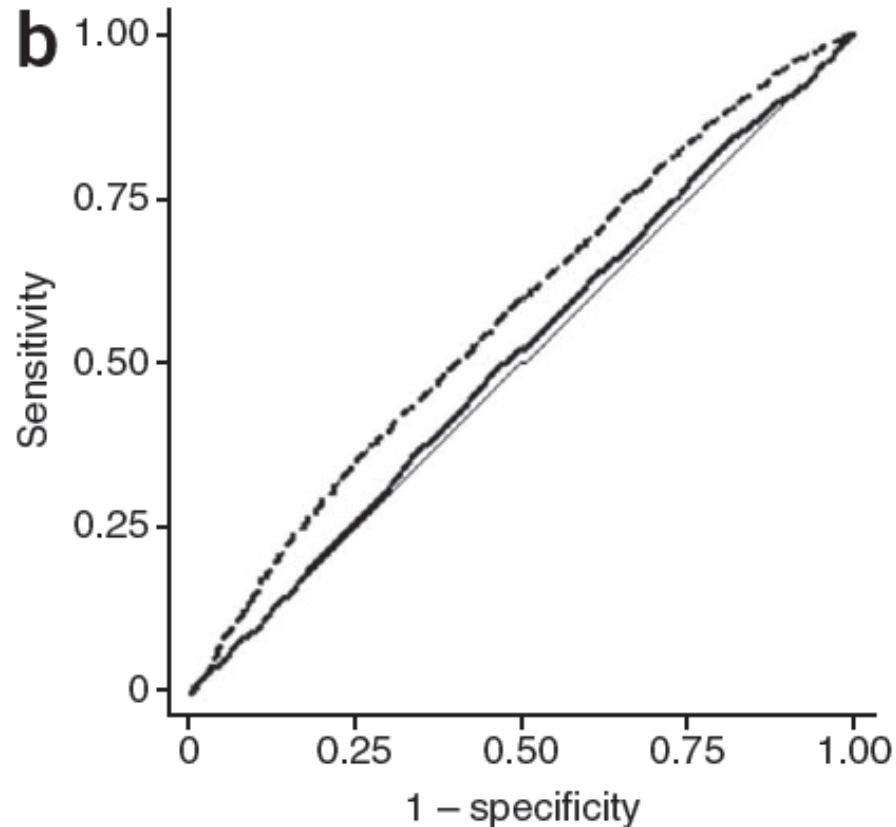


Masse grasse (%) en fonction de l'activité physique (loisir) et du génotype *FTO* (rs9939609): Malmö Diet and Cancer Cohort





# Score génétique (32 polymorphismes) Valeur prédictive pour l'obésité



ARIC study (n= 8 120)

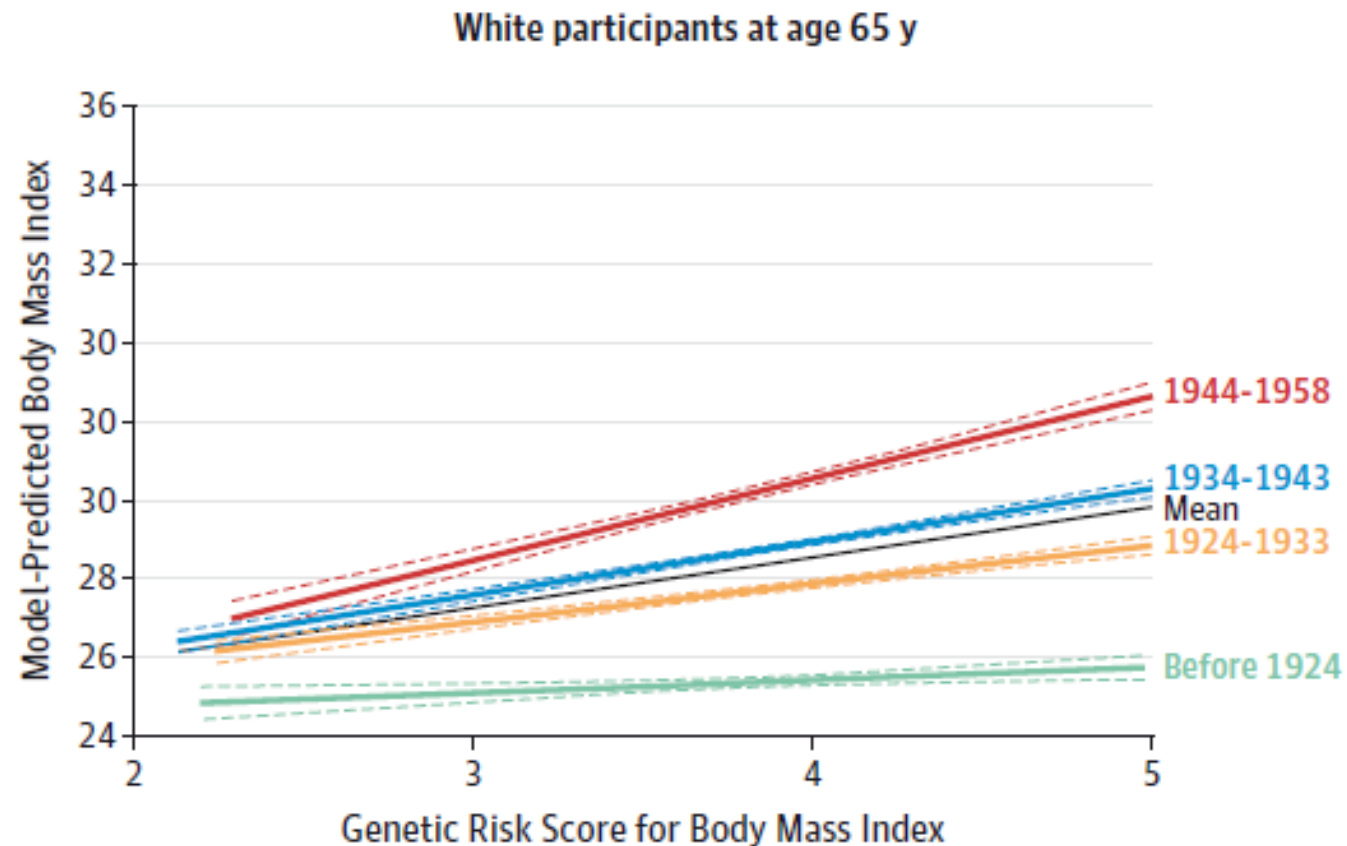
Score génétique = somme des allèles à risque

La prise en compte du score génétique  
n'améliore que de 6% la valeur prédictive  
( $P < 0,0001$ ).

⇒ Intérêt clinique faible.....

Model 1, solid line, includes age, age2 and sex (AUC = 0.515). Model 2, dashed line, includes age, age2, sex and the 32 confirmed BMI SNPs (AUC = 0.575). The difference between both AUCs is significant ( $P < 10^{-4}$ ) = 6%

# Association d'un score de risque génétique avec l'indice de masse corporelle en fonction de la date de naissance.



Plus la date de naissance est récente, plus l'IMC s'élève avec le score génétique !

# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 11, 2012

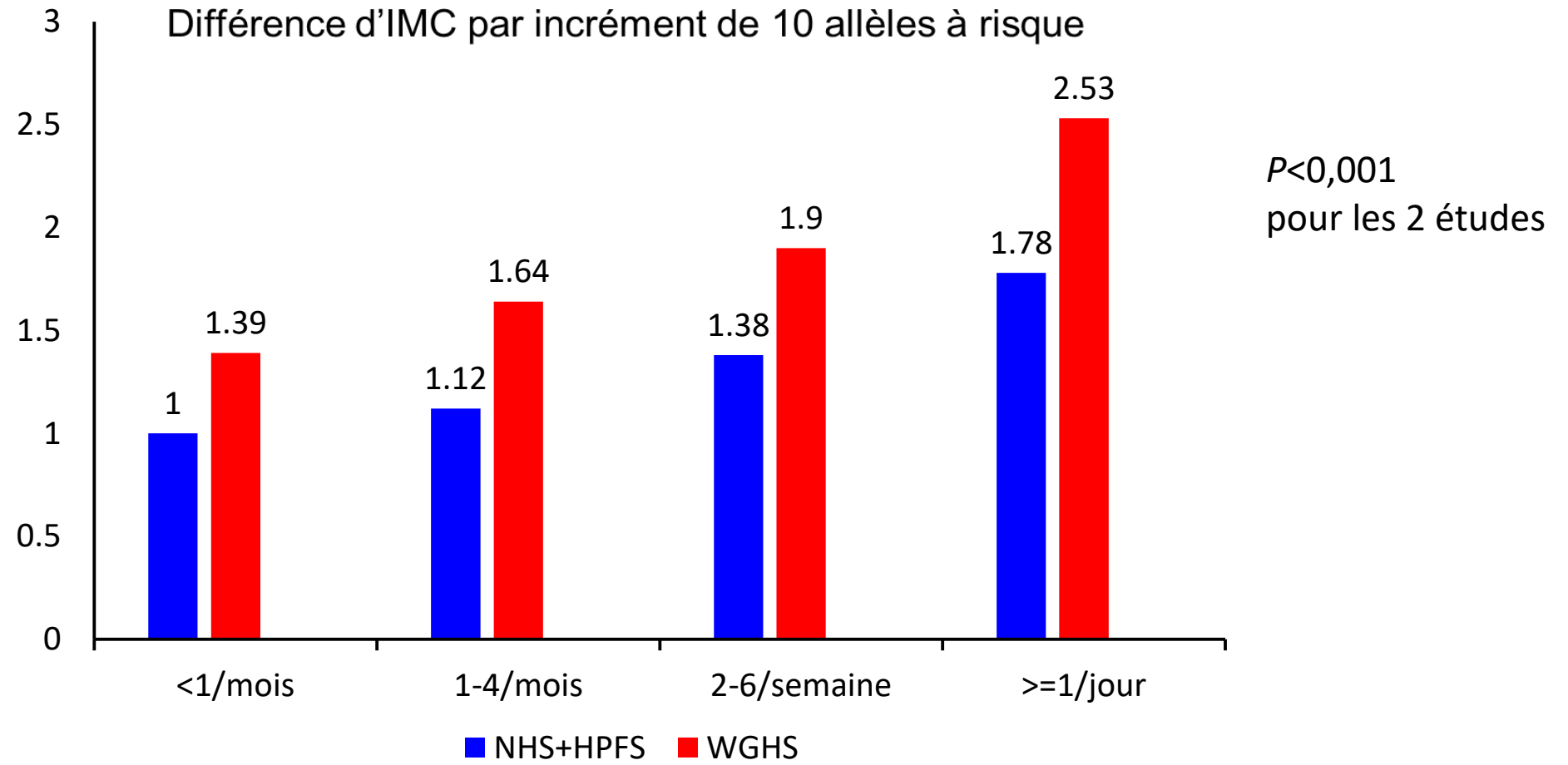
VOL. 367 NO. 15

## Sugar-Sweetened Beverages and Genetic Risk of Obesity

Qibin Qi, Ph.D., Audrey Y. Chu, Ph.D., Jae H. Kang, Sc.D., Majken K. Jensen, Ph.D., Gary C. Curhan, M.D., Sc.D., Louis R. Pasquale, M.D., Paul M. Ridker, M.D., M.P.H., David J. Hunter, M.B., B.S., Sc.D., Walter C. Willett, M.D., Dr.P.H., Eric B. Rimm, Sc.D., Daniel I. Chasman, Ph.D., Frank B. Hu, M.D., Ph.D., and Lu Qi, M.D., Ph.D.

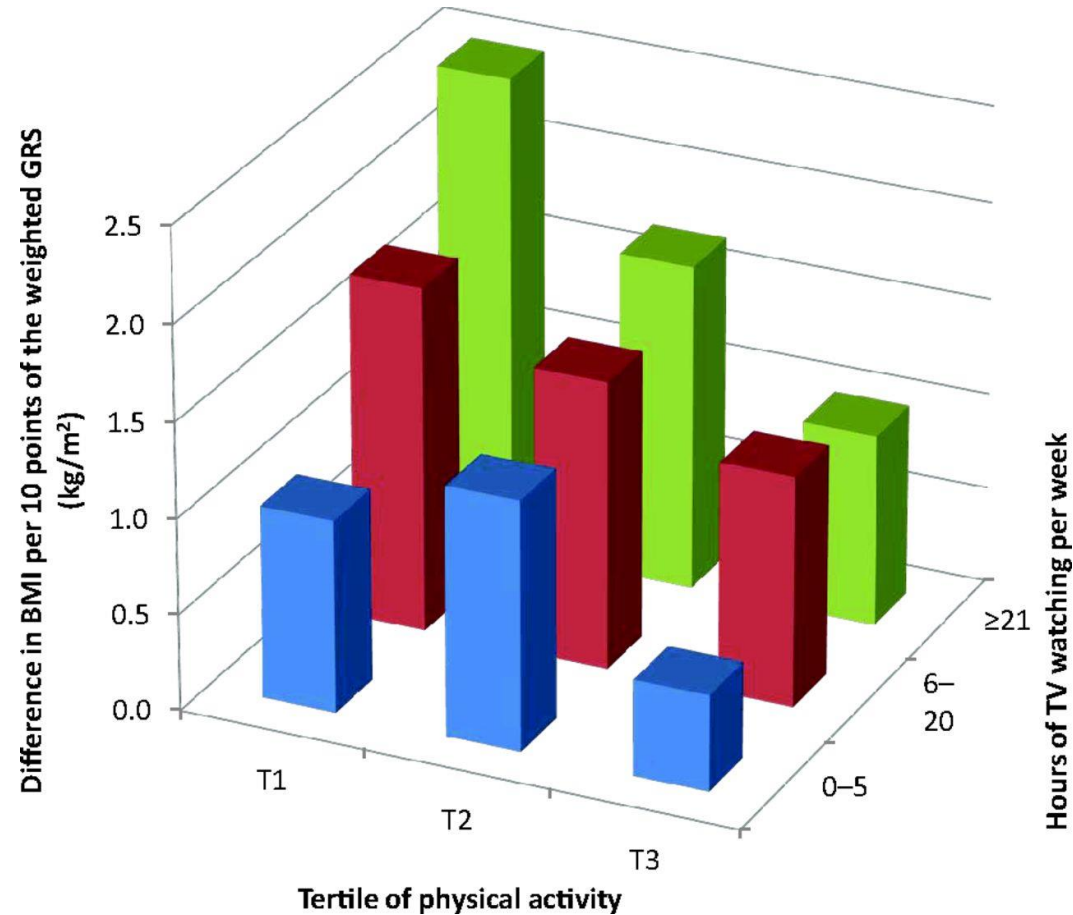
- 6934 femmes (Nurses' Health Study)
- + 4423 hommes (Health Professionals Follow-up Study)
- + 21 740 femmes, réplication (Women's Genome Health Study)

# Posséder 10 allèles à risque augmente l'IMC en fonction de la consommation de boissons sucrées



# Relation entre heures de télévision, activité physique et score génétique dans le risque d'obésité

L'effet de 10 points du score de risque génétique dépend de l'activité physique et du nombre d'heures passées devant la télévision.





# Conclusions

- Les influences génétiques dépendent de l'alimentation et de l'environnement.
- Ce genre d'études permet une meilleure compréhension des interactions gène-nutrition.
- Le génotypage seul ne permet pas de prédire les risques pour la santé.
- Il est plus facile de modifier des facteurs environnementaux (alimentation, mode de vie) que des facteurs génétiques...