

## Nutriginétique et maladies métaboliques

### ■ Frédéric Fumeron

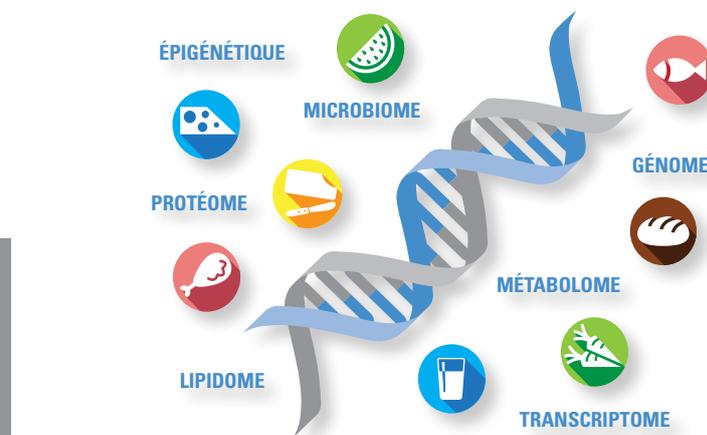
Université Paris-Diderot et Centre de Recherche des Cordeliers, INSERM U1138, Equipe 2 « Complications vasculaires du diabète »

La génomique nutritionnelle est une approche multidisciplinaire nécessaire pour approcher le rôle des nutriments et aliments dans la santé. Cette approche inclut à la fois les différents « omiques » et la variabilité génétique individuelle qui les affecte... Le but des « omiques » dans leur ensemble est la médecine personnalisée, et donc celui des « nutri-omiques » (ou génomique nutritionnelle), la nutrition personnalisée.

Ces dernières années, les progrès de la génétique, par l'utilisation des puces à ADN, ont permis de multiplier les connaissances des facteurs de prédisposition à l'obésité et aux troubles cardiovasculaires (études d'associations pangénomiques ou GWAS [*genome-wide association studies*]). La communication dans les médias « grand public » de ces résultats laisse penser que nous sommes « programmés » pour devenir obèses, diabétiques, etc.

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 nutriginétique est la discipline qui étudie ces interactions.

Le génome humain comporte environ 25.000 gènes. Ces gènes existent sous plusieurs formes ou variants (polymorphismes) qui influencent notre adaptation à l'environnement. On peut actuellement rechercher entre 500.000 et 2 millions de variants génétiques dans de



grandes études incluant des dizaines de milliers de sujets. 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 n'ont que peu d'effet individuellement. L'interaction avec l'environnement explique en partie ce résultat. Certains variants du gène FTO associés au risque d'obésité dans toutes les études effectuées dans le monde entier, en première place des facteurs de prédisposition, n'exercent une influence significative que chez les individus les plus sédentaires. Dans le domaine du diabète de type 2, le régime Méditerranéen (étude PREDIMED) modifie le risque associé au gène TCF7L2, lui aussi en tête des gènes de prédisposition. Les gènes associés au cholestérol sanguin modifient la réponse aux interventions nutritionnelles et/ou les interventions modifient l'effet des variants génétiques.

Nos propres études avaient montré depuis longtemps des interactions entre consommation d'alcool et un polymorphisme de la CETP sur le cholestérol-HDL et le risque d'infarctus dans l'étude ECTIM (Etude Cas Témoins sur l'Infarctus du Myocarde). Dans le domaine de l'obésité, nous avons montré que la réponse au régime hypocalorique en termes de perte de poids était modulée par plusieurs polymorphismes (dont ceux de la leptine), et en termes de lipides circulants par ceux de la lipoprotéine-lipase et de l'apolipoprotéine B. Plus récemment, dans l'étude DESIR (Données Epidémiologiques sur le Syndrome d'Insulino-Résistance), nous avons montré des interactions entre les polymorphismes de gènes du métabolisme des acides gras (PPAR $\gamma$  et GPR120) et la consommation lipidique sur le risque de diabète de type 2. De même, des données

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.