



La diversité des réponses au régime : une question de gène ?

Julie Dumont

Inserm UMR 744 – Université Lille 2 – Institut Pasteur de Lille (France)

julie.dumont@pasteur-lille.fr

- **Déclaration d'intérêts de Mme : Julie Dumont**

- **Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports**

Non Société(s) :

- **Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion**

Non Société(s) :

- **Intérêts financiers (actions, obligations)**

Non Société(s) :

- **Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance**

Non Société(s) :

- **Réception de dons sur une association dont je suis responsable**

Non Société(s) :

- **Perception de fonds d'une association dont je suis responsable et qui a reçu un don**

Non Société(s) :

- **Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie**

Non Société(s) :

* Effacer l'option inadéquate

Variations des gènes et conséquences

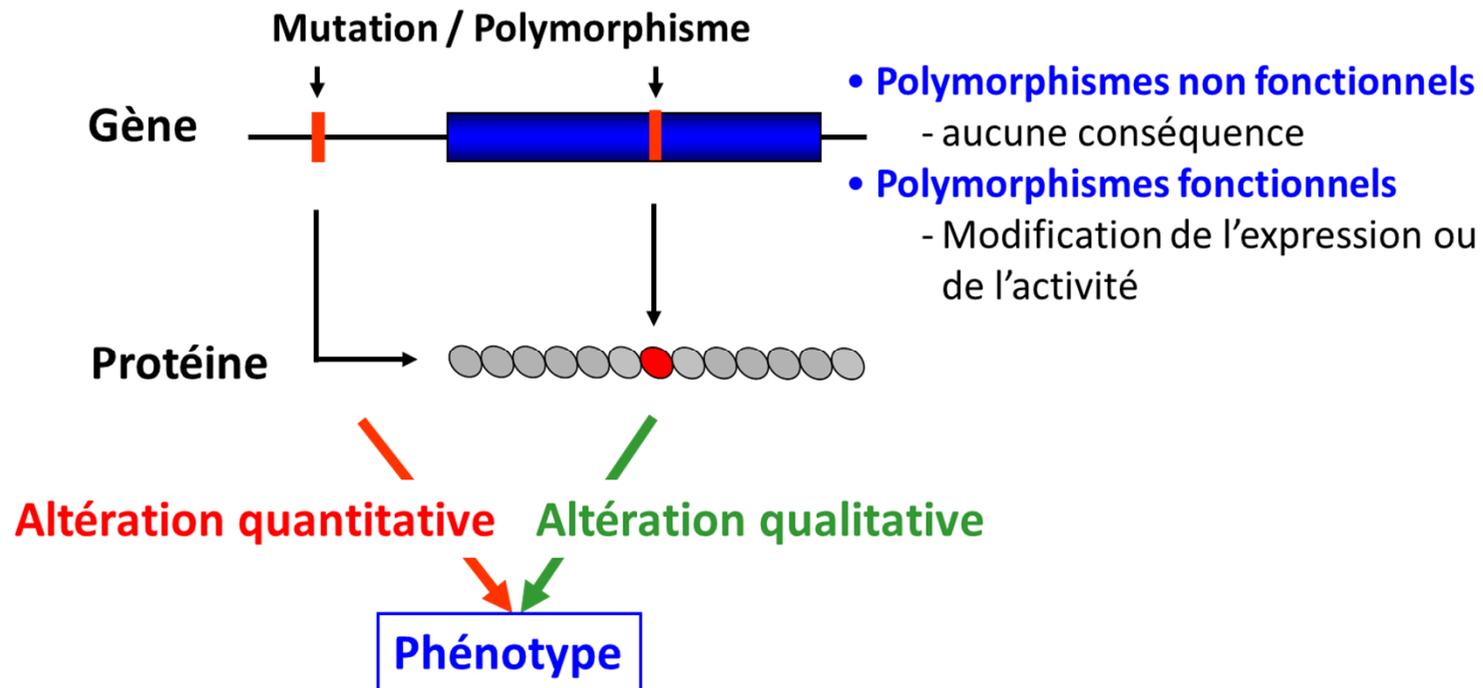


2001 : séquençage du génome humain achevé à 95 %

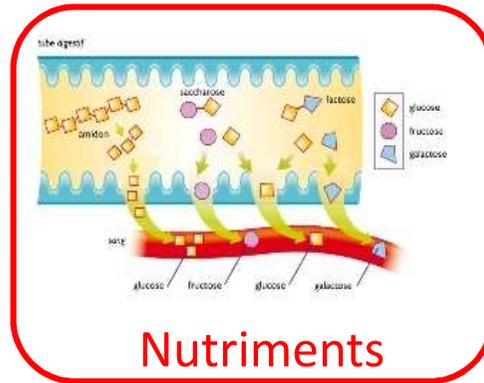


3 milliards de bases et **20 000 à 25 000 gènes**
~ **10 millions de polymorphismes validés**

□ **Polymorphisme** (SNP) : changement ponctuel d'une base par une autre



Interactions complexes entre polymorphisme génétique, alimentation et phénotype



Phénotype



Poids

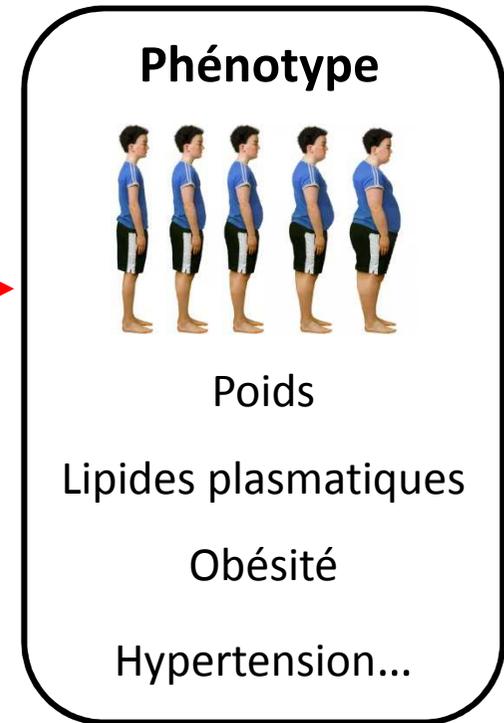
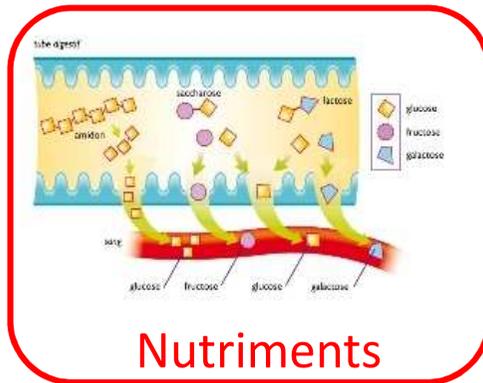
Lipides plasmatiques

Obésité

Hypertension...

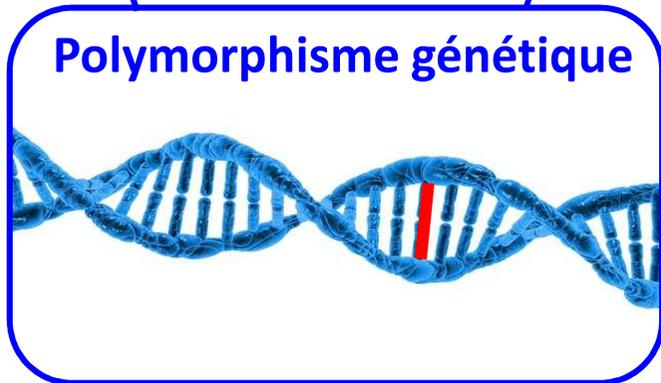
A series of five illustrations of a man's silhouette, showing a progression from a normal build to increasing levels of obesity.

Interactions complexes entre polymorphisme génétique, alimentation et phénotype

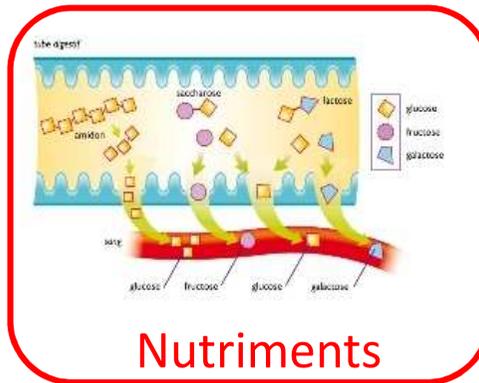


Absorption,
Métabolisme,
Distribution,
Elimination

Voies de signalisation,
activité de facteurs de
transcription...



Interactions complexes entre polymorphisme génétique, alimentation et phénotype



Polymorphisme génétique

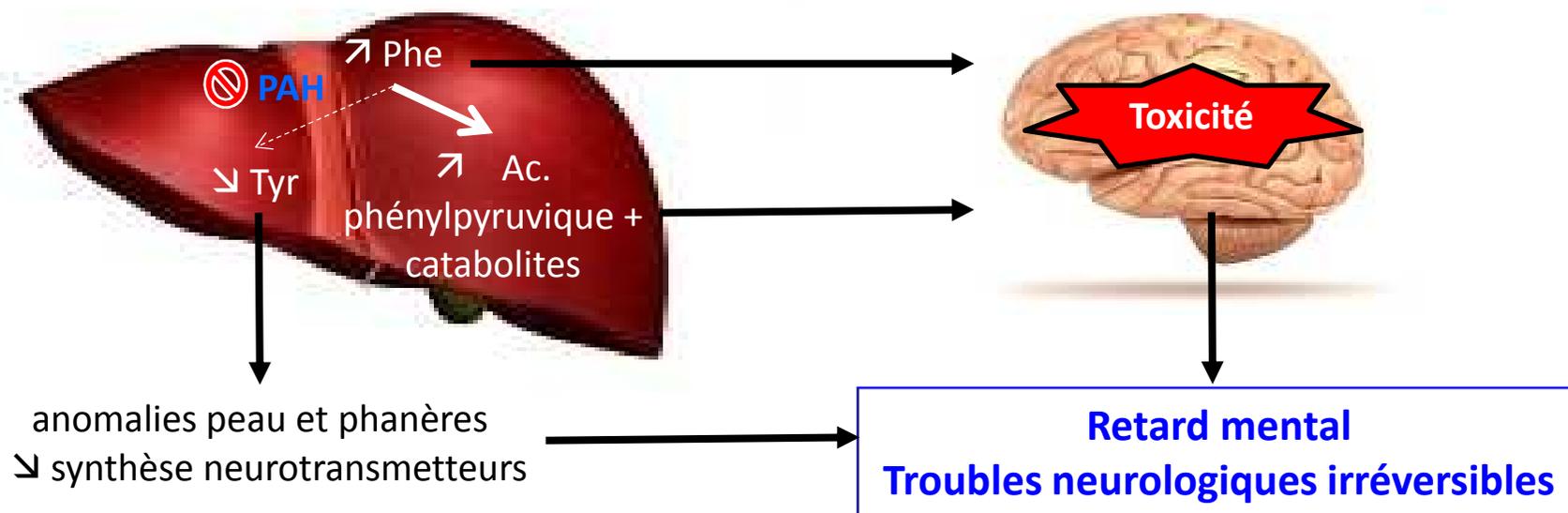
- Gène majeur**
 - Polymorphismes rares
 - Expliquent une forte part de la variabilité
- Gènes de susceptibilité**
 - Polymorphismes fréquents
 - Expliquent une faible part de la variabilité

Phénotype

- Monogénique**
 - Phénylcétonurie
 - Galactosémie
 - ...
- Multifactoriel**
 - Obésité
 - Lipides,
 - Maladies cardiovasculaires
 - ...

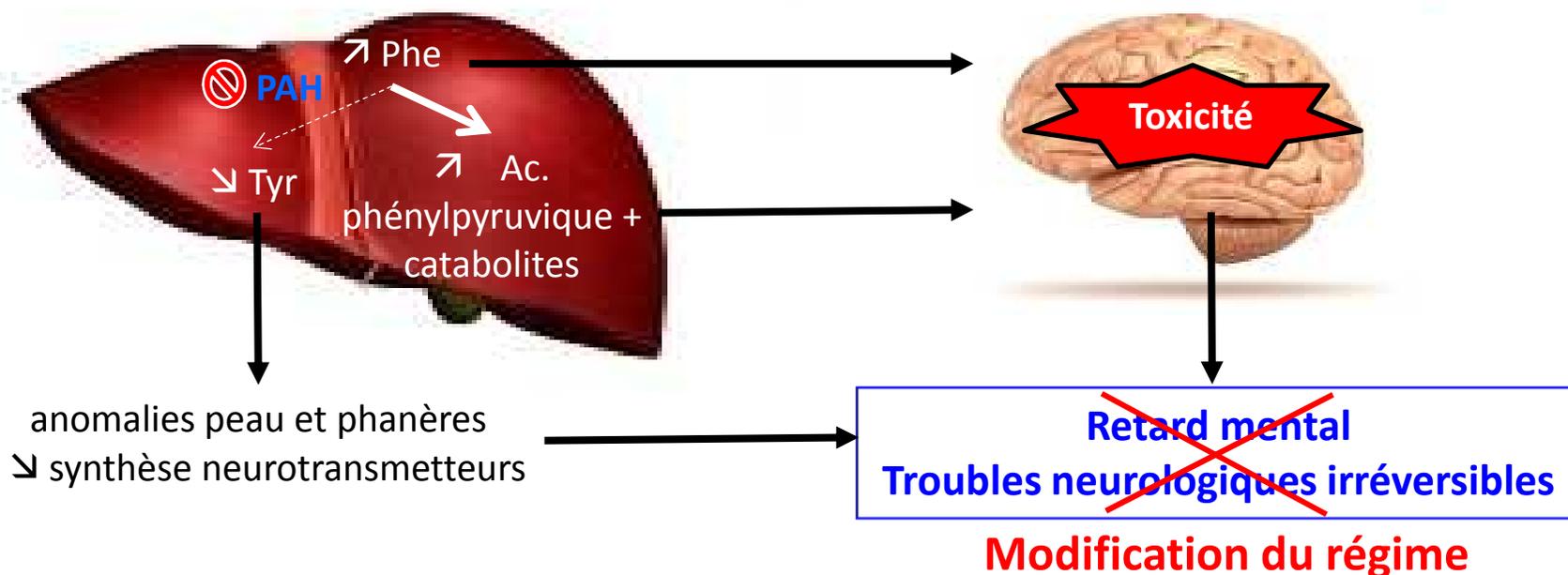
Un gène majeur influence le phénotype en réponse à l'alimentation : exemple de la phénylcétonurie

- ❑ Défaut du catabolisme hépatique de la phénylalanine
- ❑ Prévalence : 1/4000 à 1/40000
- ❑ Mutations dans le **gène codant la phénylalanine hydroxylase (PAH)** (98% des cas)



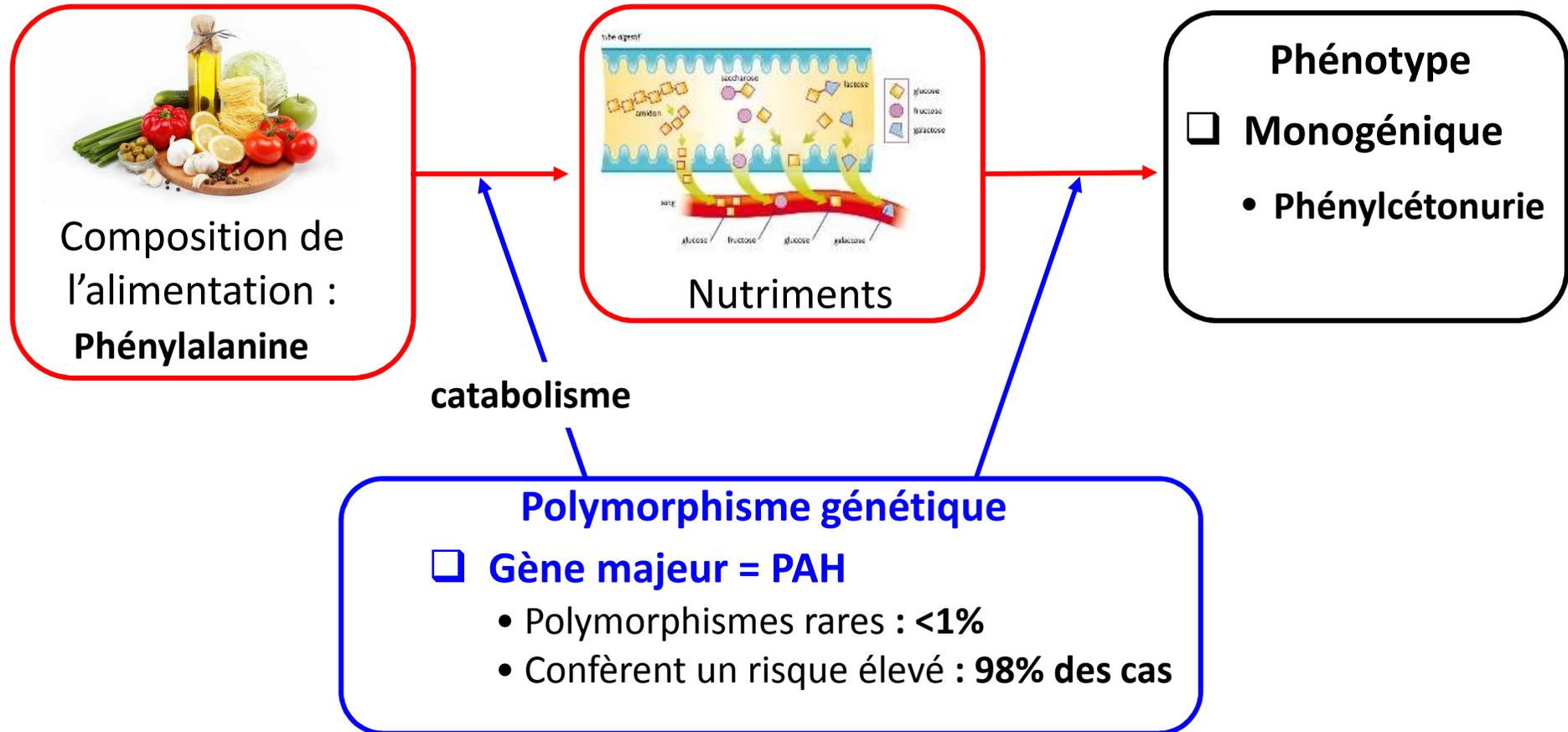
Un gène majeur influence le phénotype en réponse à l'alimentation : exemple de la phénylcétonurie

- ❑ Défaut du catabolisme hépatique de la phénylalanine
- ❑ Prévalence : 1/4000 à 1/40000
- ❑ Mutations dans le **gène codant la phénylalanine hydroxylase (PAH)** (98% des cas)



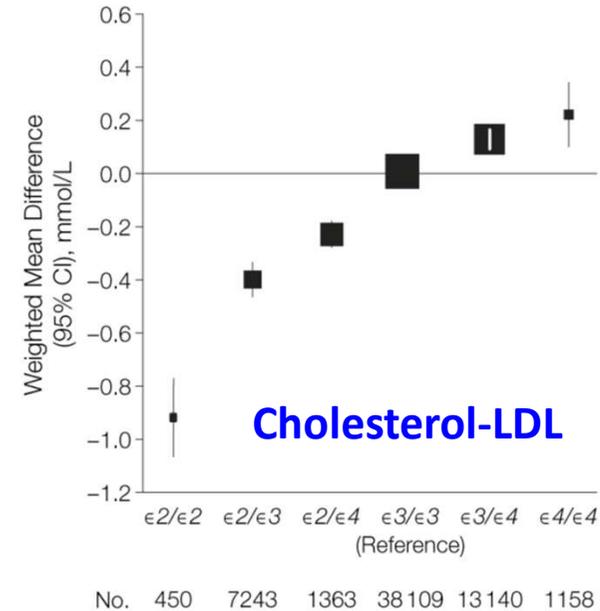
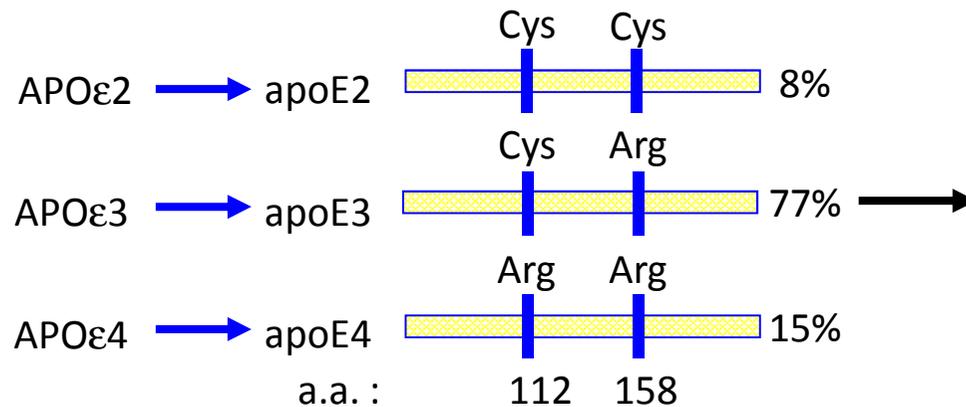
- ❑ Dépistage biologique néonatal systématique (Phénylalaninémie)
- ❑ **Modification du régime**
Pas de viandes, poissons, lait, riz, aspartame
Apport d' AA indispensables, micronutriments, vitamines

Interactions complexes entre polymorphisme génétique, alimentation et phénotype



En pratique, traitement = modification du régime alimentaire

Des gènes de susceptibilité influencent le phénotype en réponse à l'alimentation : exemple du gène codant l'apolipoprotéine E



Infarctus du myocarde

Allèle ε4 : facteur de risque

OR ε4 vs ε3 [IC 95%] = 1.22 [1.12 – 1.32]

Allèle ε2 : facteur protecteur

OR ε2 vs ε3 [IC 95%] = 0.78 [0.69 – 0.89]

Des gènes de susceptibilité influencent le phénotype en réponse à l'alimentation : exemple du gène codant l'apolipoprotéine E

- Le génotype de l'**APOE** modifie l'effet d'un régime appauvri en graisses sur les niveaux de **cholestérol-LDL**

Group	Number	High Fat	Low Fat	Change
LDL Cholesterol (mg/dl)				
All males ^b	86	154 ± 40	130 ± 41	- 23 ± 21*
E3/4	10	168 ± 40	127 ± 33	- 41 ± 34*, ***
E3/3	60	153 ± 41	132 ± 43	- 21 ± 19*
E2/3	13	145 ± 38	122 ± 38	- 23 ± 17*

Des gènes de susceptibilité influencent le phénotype en réponse à l'alimentation : exemple du gène codant l'apolipoprotéine E

- Le génotype de l'APOE modifie l'effet d'un régime appauvri en graisses sur les niveaux de cholestérol-LDL

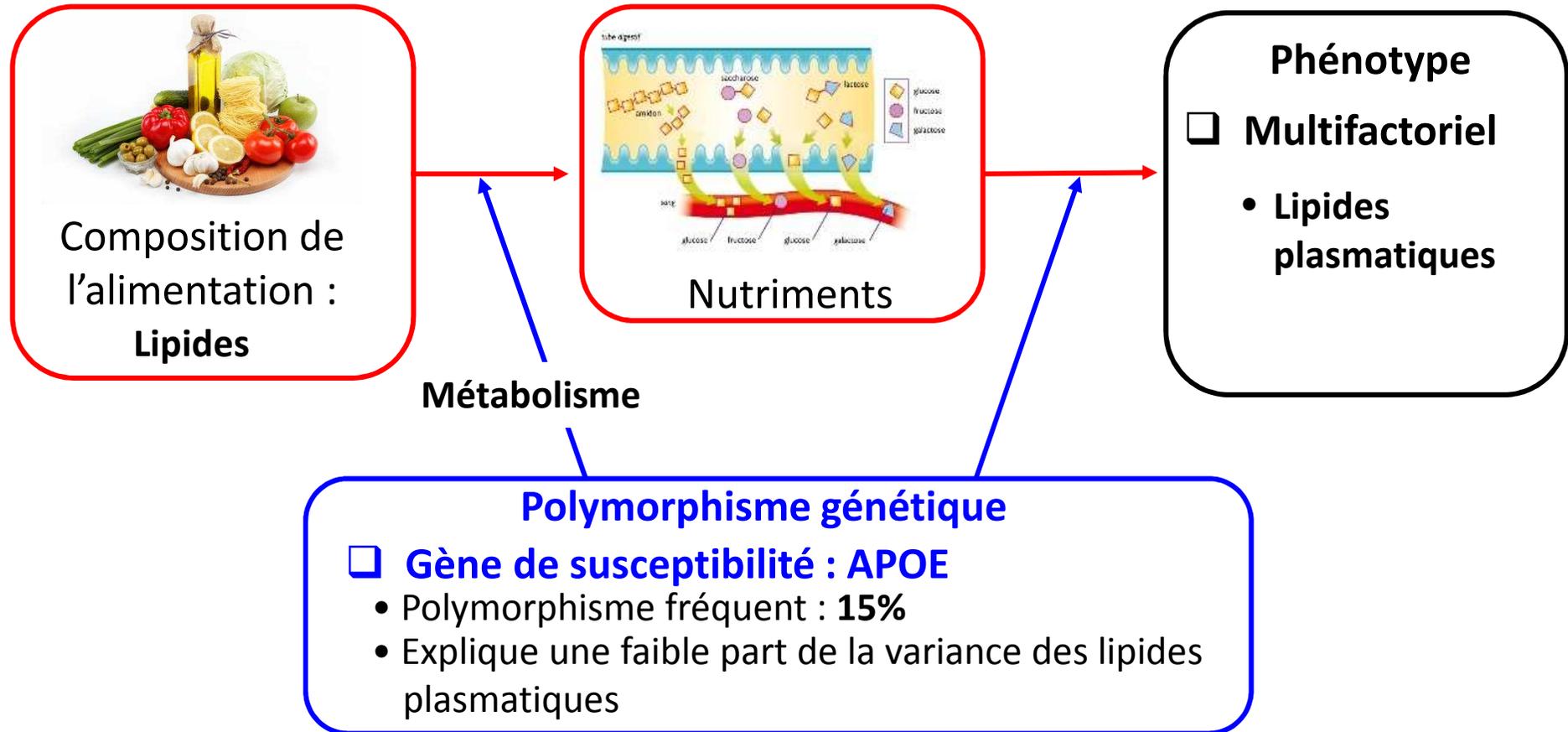
Group	Number	High Fat	Low Fat	Change
LDL Cholesterol (mg/dl)				
All males ^b	86	154 ± 40	130 ± 41	- 23 ± 21*
E3/4	10	168 ± 40	127 ± 33	- 41 ± 34*, ***
E3/3	60	153 ± 41	132 ± 43	- 21 ± 19*
E2/3	13	145 ± 38	122 ± 38	- 23 ± 17*

- Bilan de 46 études d'intervention

Porteurs de l'allèle ε4 : réponse plus importante au changement de régime

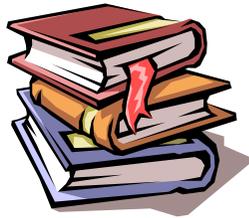
- Cholestérol total : 8/46
- Cholestérol-LDL : 11/46
- Cholestérol-HDL : 4/46

Interactions complexes entre polymorphisme génétique, alimentation et phénotype



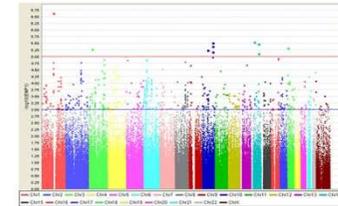
En pratique : pas de modification du régime alimentaire en fonction du génotype de l'APOE

Stratégies d'identification des polymorphismes génétiques modifiant la réponse au régime



**Approche gène
candidat**

Hypothèses
fortes



**Approche
pangénomique**

Pas
d'hypothèses

Stratégies d'identification des polymorphismes génétiques modifiant la réponse au régime : approches pangénomiques

Puces à ADN (1998)

↓
Quelques centaines de milliers à quelques millions de SNPs simultanément

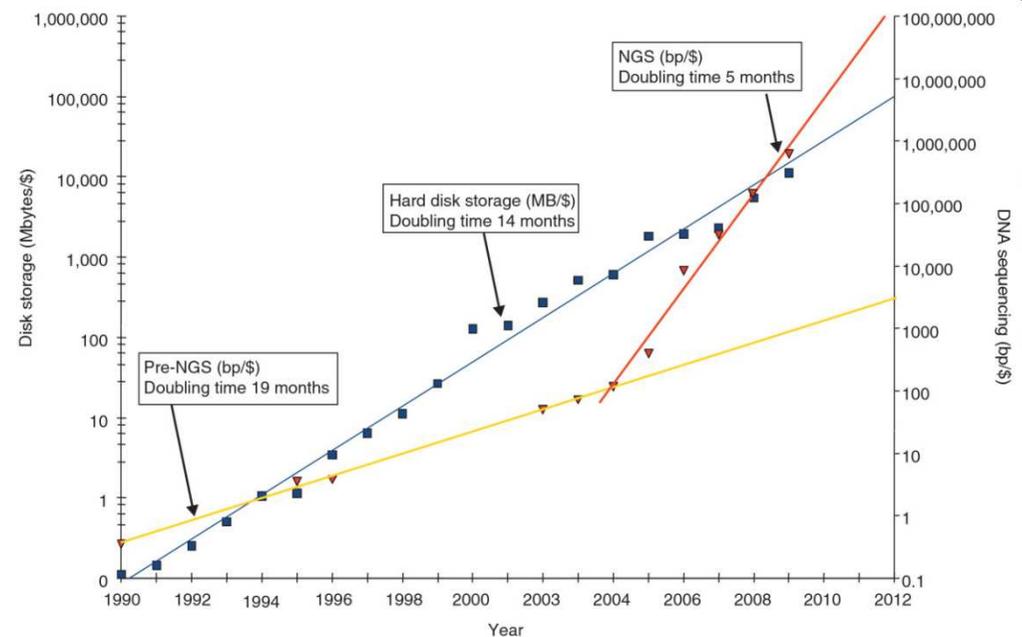


Human Genome Project (1990)

13 ans, 2800 scientifiques, 2.7 milliards \$

↓ Séquenceur à très haut débit

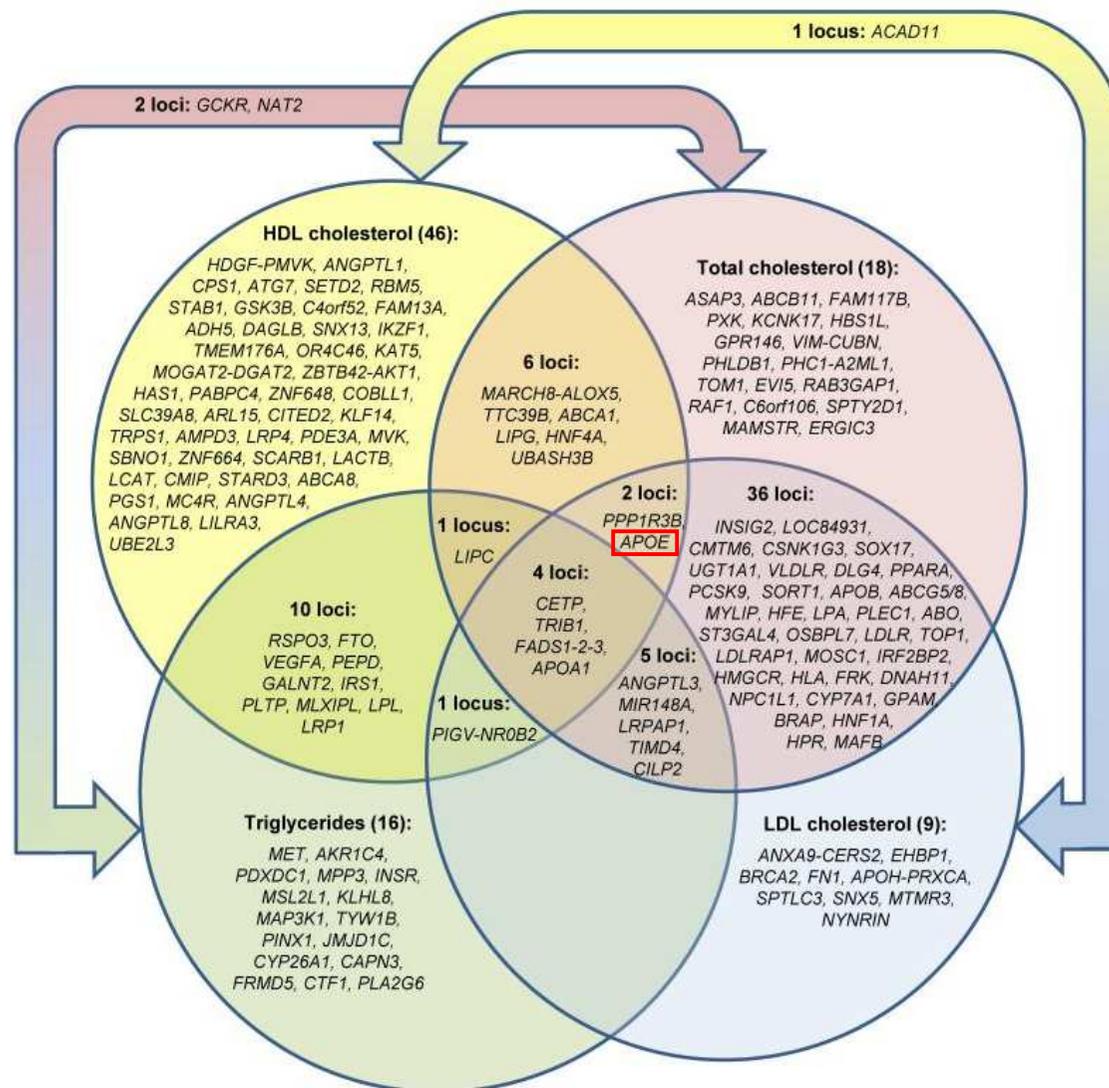
3 jours, 1 scientifique, ~1000\$



Wang et al. Science 1998
Stein et al. Genome Biology 2010

Les approches pangénomiques ont identifié 157 gènes associés aux lipides plasmatiques

- ❑ Méta-analyse d'études d'association pangénomiques (GWAS)
- ❑ n > 180 000
- ❑ 157 gènes associés aux concentrations plasmatiques de lipides



Effets des gènes associés aux lipides plasmatiques sur la réponse à un changement de régime

- ❑ **Scores de prédisposition génétique** construit à partir de **40 polymorphismes génétiques** associés aux **concentrations de lipides** par approche pangénomique (GWAS)

 - ❑ 479 patients à risque cardiovasculaire

 - ❑ Essai contrôlé randomisé
 - ❑ 4 semaines de **régime de référence riche en graisses saturées** (~18% of energy SFA, 12% MUFA, 38% total fat, 45% CHO)
 - ❑ Puis soit :
 - Régime de référence
 - MUFA= ~10% SFA, 20% MUFA, 38% total fat, 45% CHO
 - LF= ~10% SFA, 11% MUFA, 28% total fat, 55% CHO
- pendant 24 semaines

Effets des gènes associés aux lipides plasmatiques sur la réponse à un changement de régime

- Scores de prédisposition génétique associés aux concentrations plasmatiques de lipides avant le changement de régime

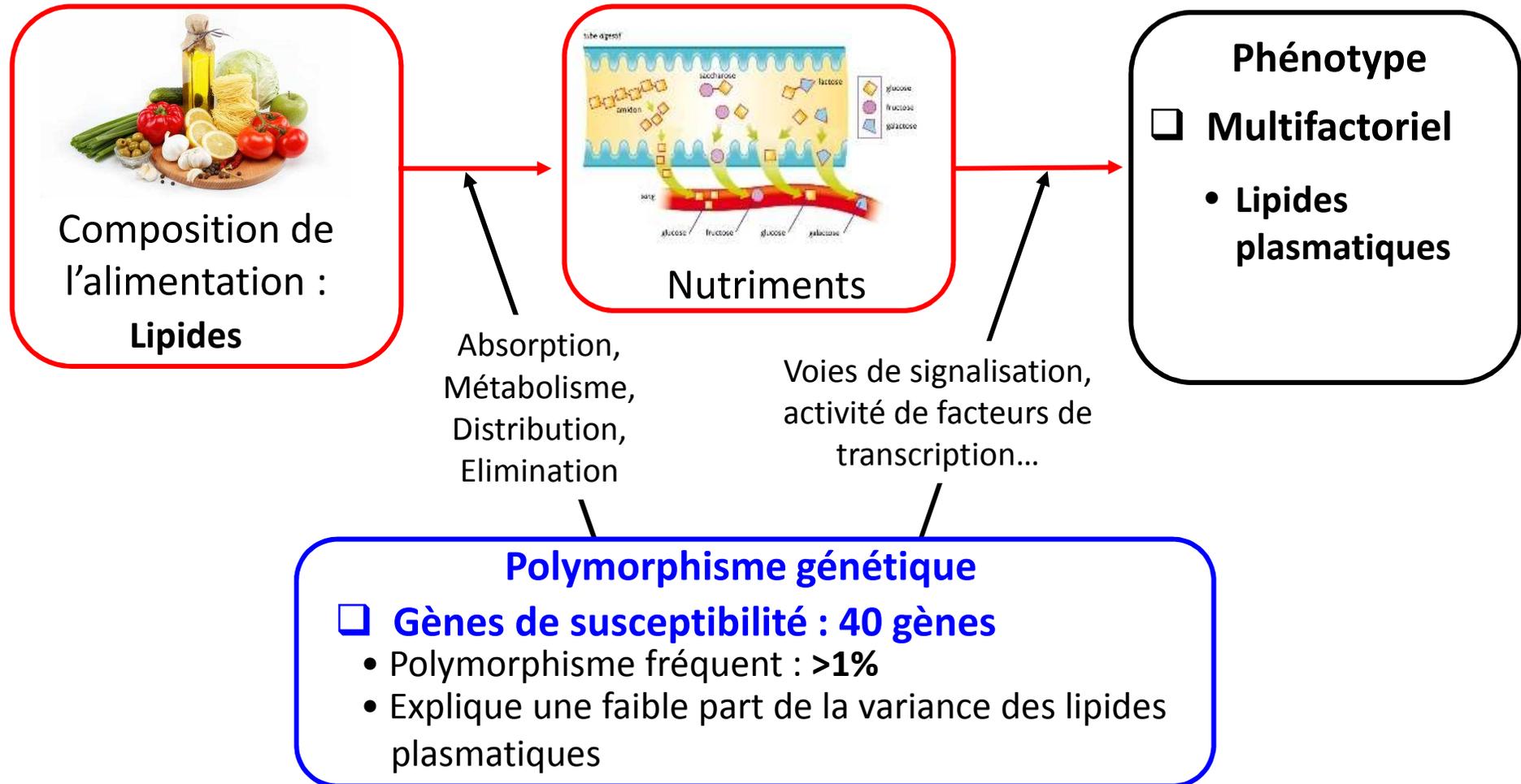
Meta-analysis				
	Effect	95%CI	95%CI	P
TC (mM)	0.08	0.01	0.15	0.02
LDL-C (mM)	0.06	0.02	0.10	0.002
HDL-C (mM)	-0.03	-0.04	-0.02	8.9×10^{-9}
lnTG (mM)	0.04	0.02	0.06	0.001

Effets des gènes associés aux lipides plasmatiques sur la réponse à un changement de régime

- Les facteurs de risque génétiques des dyslipidémies (score) ne modifient pas les bénéfices d'une diminution de la consommation en lipides saturés sur le bilan lipidique

Meta-analysis				
	Effect	95%CI	95%CI	P
Δ TC (mM)	-0.03	-0.075	0.007	0.10
Δ LDL-C (mM)	-0.01	-0.030	0.015	0.51
Δ HDL-C (mM)	-0.01	-0.012	0.001	0.09
Δ TG (mM)	0.00	-0.028	0.027	0.99

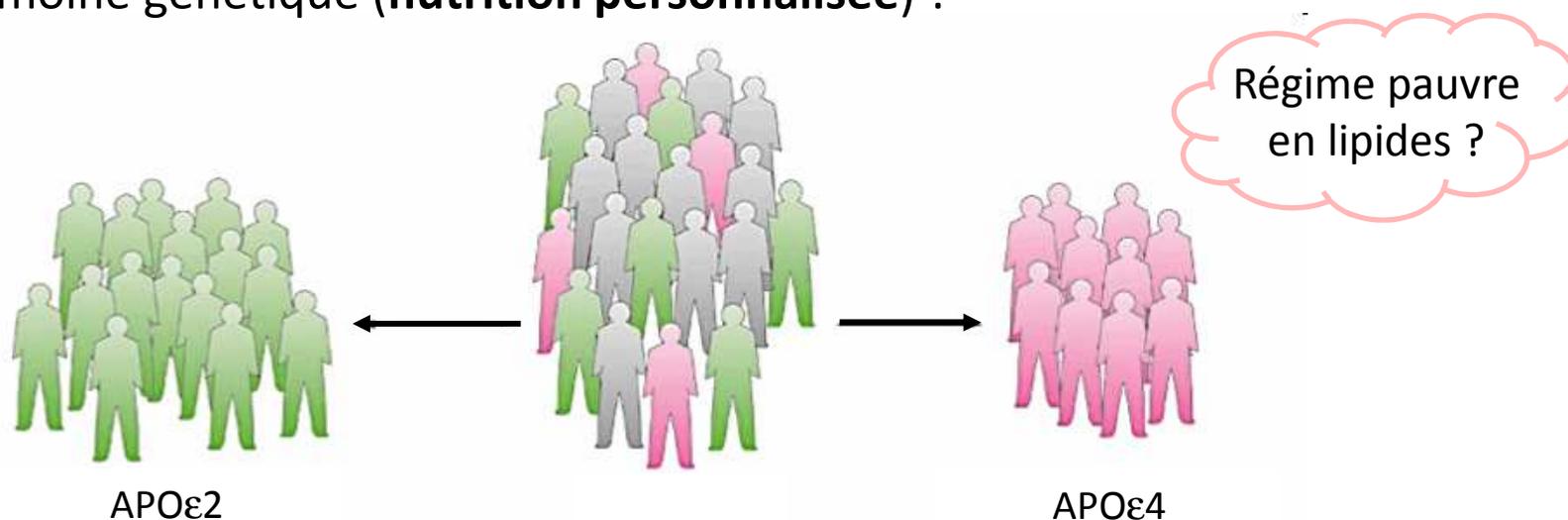
Interactions complexes entre polymorphisme génétique, alimentation et phénotype



En pratique : pas de modification du régime alimentaire en prévention

Conclusions

- La réponse au régime alimentaire dépend du patrimoine génétique de l'individu
- Fin 2014, peut-on envisager de modifier le régime en fonction du patrimoine génétique (**nutrition personnalisée**) ?



- **Oui**, lorsque la réponse au régime n'est conditionnée que par un seul gène (phénotype **monogénique**)
- **Non**, lorsque la réponse au régime est conditionnée par de **nombreux facteurs de susceptibilité génétique** (phénotype **multifactoriel**)

157 gènes identifiés par GWAS → 12% de la variance des lipides plasmatiques

Conclusions

