

Obésité : Actualités de la recherche, 4^{ème} édition

Rencontre chercheurs-associations-grand public

au Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon - 19 mai 2022

Une soixantaine de personnes ont participé à la 4^{ème} rencontre dédiée à la recherche sur l'obésité organisée par l'Inserm le 19 mai 2022. Cette rencontre Chercheurs-Associations-Grand public s'est tenue au Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon sur le site de l'hôpital de Vinatier à Bron. Neuf associations de patients dans les domaines de l'obésité et du diabète étaient présentes, de même que des professionnels de la nutrition, du soin et de la recherche (diététicien.nes.s, psychologues, professionnels de la restauration collective, étudiant.e.s, thérapeutes et chercheurs).

Trois présentations ont permis de couvrir un large éventail des recherches menées sur l'obésité et le diabète, avec le rôle anti-obésité des fibres alimentaires (Gilles Mithieux), l'immunité chez les personnes obèses (Assia Eljaafari) et les effets du manque de sommeil sur l'obésité et le diabète (Karine Spiegel). Vous trouverez ci-dessous un résumé des trois présentations.

Les fibres alimentaires « anti-obésité » grâce à la coopération entre le microbiote et le métabolisme intestinal.

Gilles Mithieux, directeur du laboratoire « Nutrition Diabète et Cerveau », Inserm U1213 - Université Lyon 1

C'est quoi le microbiote ?

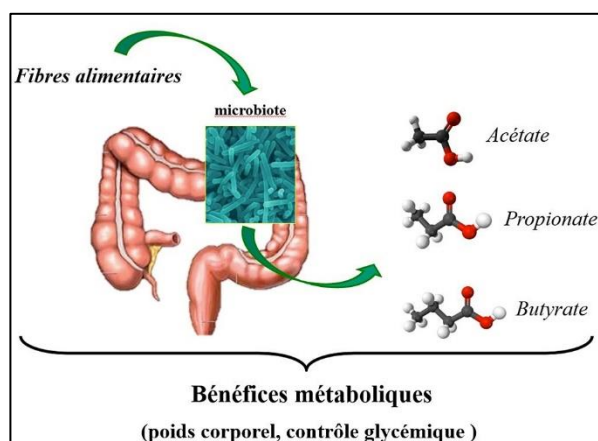
L'intestin du fœtus est stérile, sans micro-organisme. Ce n'est qu'à la naissance que le microbiote commence à s'y implanter, surtout quand l'accouchement a lieu par voie naturelle. Des bactéries, des virus, des parasites et des champignons non-pathogènes pour l'hôte le composent. On estime à 10 000 milliards le nombre de micro-organismes formant le microbiote, soit autant que le nombre de cellules formant le corps humain.

On retrouve des microorganismes tout le long du tube digestif mais ils sont particulièrement enrichis au niveau du gros intestin ou colon. Le microbiote contient environ 200 espèces de bactéries majoritaires, et près de 1000 autres espèces moins communes. La plupart de ces bactéries peuvent être regroupées en deux classes principales, les Firmicutes et les Bacteroidetes. Il y a une dizaine d'années, des études chez la souris ont montré que le microbiote était altéré chez les souris obèses, avec plus de Firmicutes et moins de Bacteroidetes que chez les souris minces, et avec une baisse de la diversité des espèces présentes.

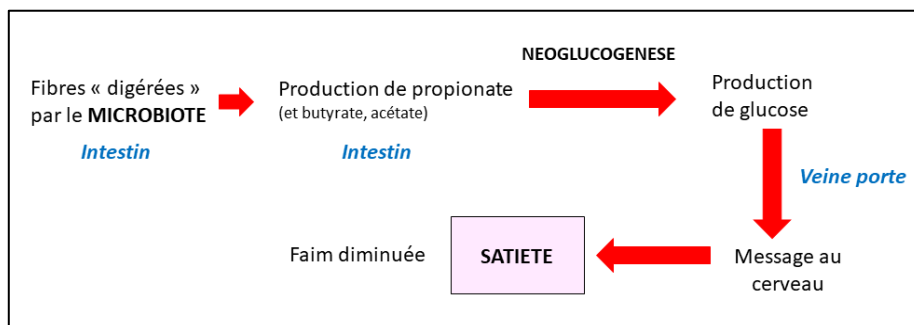
Le rôle du microbiote dans l'alimentation

Le microbiote apporte un nombre incroyable de gènes « extérieurs » qui permet de compléter le génome humain. En effet, l'homme ne possède pas certaines enzymes qui lui permettraient de digérer des aliments comme les fibres, ou encore il est incapable de récupérer certaines vitamines à partir des aliments, ce sont les gènes apportés par le microbiote qui vont permettre la réalisation de ces tâches.

Les fibres sont digérées par fermentation par le microbiote au niveau du gros intestin. Il en résulte la production de petites molécules très bénéfiques telles que le butyrate, le propionate et l'acétate. Ces molécules apportent un bénéfice métabolique pour l'organisme en contribuant au maintien du poids corporel et de la glycémie. Le butyrate est utilisé sous forme d'énergie par l'intestin. Quant au propionate, il va être inclus dans une



chaîne métabolique dans les cellules de l'intestin, aboutissant à la formation de glucose par néoglucogénèse, un mécanisme qui est particulièrement actif dans les périodes suivant la digestion des aliments, dites « post-absorptives » (la nuit par exemple ou en dehors des repas). La petite quantité de glucose produit par néoglucogénèse à partir du propionate (et donc de la digestion des fibres) passe au niveau de la veine porte (foie) et envoie un message au cerveau pour initier la « satiété ». La sensation de faim est diminuée. La néoglucogénèse participe aussi au maintien de la glycémie à 1g/litre, notamment dans les périodes post-absorptives.



Des expériences chez la souris ont validé ces hypothèses. En effet, des souris capables de faire la néoglucogénèse intestinale (=produire du glucose) et nourries avec un régime enrichi en fibres montrent une prise de poids bien inférieure (et un tissu adipeux moins abondant) que les souris n'ayant pas ou peu de fibres dans leur ration alimentaire. En revanche, si les souris ne peuvent effectuer la néoglucogénèse (suite à une modification génétique), elles prennent beaucoup de poids et accumulent des graisses, qu'elles soient nourries ou non avec des fibres. La néoglucogénèse est donc indispensable pour obtenir l'effet anti-obésité à partir des fibres.

Comment varie la composition du microbiote ?

Chez la souris, des changements de composition dans le microbiote sont observés après un by-pass gastrique ou encore après une inactivation de la néoglucogénèse. Le microbiote varie également en fonction de l'alimentation. Une alimentation riche en fibres favorisera certaines espèces bactériennes considérées comme bénéfiques. En fait **le microbiote modifie sa composition pour s'adapter** à chaque situation, et faire en sorte de récupérer un maximum de molécules utiles pour l'hôte selon l'endroit où il se trouve et selon les nutriments à disposition dans son environnement.

RESUME : Les fibres alimentaires digérées par le microbiote dans l'intestin donnent naissance à des petites molécules qui pourront être converties en glucose par la néoglucogénèse. En passant dans la veine porte, le glucose produit envoie un signal au cerveau dans une zone qui contrôle la satiété et le poids corporel. La sensation de faim et le stockage des graisses sont ainsi diminués, produisant un effet anti-obésité qui explique l'effet bénéfique des fibres alimentaires.

Dossier Inserm pour en savoir plus :

Le microbiote : <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>

Obésité : <https://www.inserm.fr/dossier/obesite/>

Obésité, Inflammation et défauts de réponse immunitaire : Mécanismes impliqués.

Assia Eljaafari, Praticien Hospitalier en recherche clinique, HCL-Lyon sud, laboratoire CarMeN

« Cardiovasculaire Métabolisme Diabétologie et Nutrition », Inserm U1060 – Université Lyon 1 - INRAé

La crise du Covid19 a particulièrement touché les personnes obèses dont la présence dans les services hospitaliers en soins intensifs ou en réanimation était surreprésentée par rapport au nombre de

personnes obèses dans la population générale. Plus l'obésité était prononcée et plus les atteintes dues au Covid 19 étaient sévères. Quelles sont les raisons possibles de cette sensibilité particulière à l'infection ?

Obésité, immunité diminuée

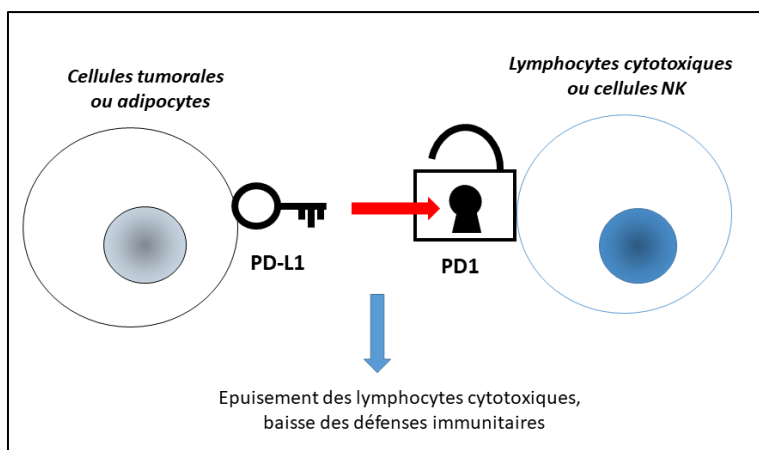
Des études antérieures s'étaient déjà intéressées à l'immunité des personnes en surpoids ou obèses et avaient montré que ces dernières présentaient une susceptibilité accrue aux infections et une diminution de leur nombre de lymphocytes cytotoxiques, ceux capables de tuer des cellules infectées par des virus afin d'empêcher la propagation de l'infection aux autres cellules ou de tuer des cellules tumorales. Les lymphocytes cytotoxiques sont les lymphocytes T CD8 et les cellules NK (Natural Killer). De plus, des recherches plus poussées ont montré qu'il y avait une différence entre les individus obèses métaboliquement sains, n'ayant pas de signe d'insulino-résistance (l'excès de tissu adipeux se trouve en dehors du ventre, par exemple sur les cuisses) et les obèses métaboliquement malades (excès de tissu adipeux sur le ventre et la taille). En effet, chez ces derniers a été observé une diminution bien plus importante du nombre de leurs lymphocytes cytotoxiques. Cependant, une perte de poids corporel permet de restaurer le nombre de lymphocytes cytotoxiques, aussi bien les cellules NK que les lymphocytes CD8. L'immunité des personnes obèses étant diminuée, les travaux présentés ci-dessous ont cherché à comprendre les raisons et les mécanismes de cette baisse d'immunité.

Les adipocytes et PD-L1, une molécule qui freine la réponse immunitaire cytotoxique

En raison de l'hypertrophie des cellules graisseuses (adipocytes) dans le tissu adipeux des sujets obèses, le Dr Eljaafari a suggéré un parallèle avec les cellules tumorales. En effet, les cellules tumorales ont développé un subterfuge pour tromper le système immunitaire en exprimant à leur surface la molécule PD-L1 (Programmed death-ligand 1). Cette molécule PD-L1 se comporte comme un signal négatif ou signal STOP (on parle de points de contrôles immuns) qui épuise les lymphocytes cytotoxiques et les empêche d'attaquer et de détruire les cellules tumorales.

Comme l'immunité via les lymphocytes cytotoxiques est réduite chez les personnes obèses, l'hypothèse d'une similitude entre les points de contrôles immuns des cellules cancéreuses et ceux présents au niveau du tissu adipeux des personnes obèses a été testée par son équipe.

Ils ont montré que, chez les souris obèses, les points de contrôles immuns sont renforcés avec une expression augmentée de PD-L1 dans le tissu adipeux blanc viscéral issu de souris obèses mais pas dans le tissu adipeux sous-cutané. Chez l'homme, il a pu être montré dans des cultures de cellules que cette augmentation des points de contrôles immuns (et donc de la baisse de la réponse immunitaire cytotoxique) était en lien avec une augmentation de l'inflammation dans le tissu adipeux blanc chez les personnes obèses. Ce sont les cellules souches adipocytaires du tissu adipeux provenant de sujets obèses qui induisent l'inflammation.



Quels sont les moyens de réduire l'inflammation dans le tissu adipeux ?

La consommation de certains aliments représente une possibilité pour réduire l'inflammation chez les sujets obèses. Une augmentation de la ration en acides gras polyinsaturés de type oméga 3 est favorable pour réduire l'inflammation alors que les acides gras de type oméga 6 sont plutôt inflammatoires. Les oméga 3 se trouvent en quantité dans les poissons gras, les graines de lin ou chia, les noix, les huiles de colza, lin ou noix par exemple. Le ratio oméga 3 / oméga 6 recommandé est de 3 à 5 (3 à 5 fois plus d'oméga 3 consommé que d'oméga 6). Chez les sujets obèses, ce ratio oméga 3 sur oméga 6 varie de 10 à 20 en général, il convient

donc de rééquilibrer la quantité d'oméga 3 consommé au détriment des oméga 6. Il a été montré que l'enrichissement en oméga 3 inhibait l'inflammation induite par l'obésité, améliorait le métabolisme de l'insuline, diminuait la taille des adipocytes dans le tissu adipeux des sujets obèses. De même, les oméga 3 diminuent l'expression de la molécule PD-L1 dans le tissu adipeux obèse, permettant une meilleure réponse immunitaire cytotoxique.

D'autres aliments peuvent également contribuer à réduire l'inflammation, notamment les aliments riches en polyphénols (choux, agrumes, fruits rouges, tomates, oignons, ails, gingembre et le curcuma) car ils sont antioxydants.

RESUME : Les personnes obèses ont une diminution de leur immunité vis-à-vis des agents infectieux et vis-à-vis des cellules tumorales. Une augmentation de la molécule PD-L1 est observée dans le tissu adipeux viscéral des sujets obèses ce qui freine les réponses immunitaires de type cytotoxique via les lymphocytes CD8 ou cellules NK. Il existe une inflammation chronique du tissu adipeux chez les sujets obèses, favorisant l'augmentation de PD-L1 et la baisse de l'immunité, ce qui pourrait contribuer à l'augmentation des formes sévères du Covid-19 chez les sujets obèses. Une diminution du poids corporel permet de restaurer l'immunité. Des aliments riches en acide gras polyinsaturés de type oméga 3 permettent de réduire l'inflammation, de même qu'une consommation d'aliments antioxydants riches en polyphénols.

Les effets du manque de sommeil sur les risques d'obésité et de diabète.

Karine Spiegel, chercheuse Inserm, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Inserm U1028, CNRS UMR 5292, Université Lyon 1, Université Jean Monnet St-Etienne

Les maladies métaboliques telles que l'obésité et le diabète sont en constante augmentation. Les comportements impliqués dans ces deux maladies sont, au moins à l'origine, une prise alimentaire non-adaptée à la dépense énergétique liée entre autres à l'activité physique. Depuis une vingtaine d'années, les chercheurs analysent le rôle que pourrait aussi avoir le sommeil sur ces deux maladies.

Un sommeil en quantité et qualité suffisante, c'est quoi ?

Tous les animaux dorment, le sommeil est nécessaire au maintien des fonctions qui touchent à la perception, l'attention, la mémoire, au langage ou au raisonnement, ou encore aux interactions avec les autres. La privation de sommeil a des répercussions délétères sur un grand nombre de nos fonctions telles que la vigilance ou la mémoire par exemple. Le sommeil jouerait aussi un rôle sur la qualité des défenses immunitaires, sur la régénération tissulaire, sur la capacité de notre cerveau à éliminer les déchets et donc à prévenir les risques de maladie d'Alzheimer ou encore sur notre humeur, le stress ou la dépression.

Le sommeil doit être suffisant en quantité (nombre d'heure minimal variant en fonction de l'âge) et en qualité (sommeil profond, réparateur, sans réveil fréquent). Il doit aussi être régulier et intervenir à des horaires appropriés (problème des travailleurs de nuit entre autres). Certaines pathologies nuisent aux effets bénéfiques du sommeil, citons les insomnies ou les apnées du sommeil. Paradoxalement, notre sommeil est peu valorisé dans notre société moderne et il existe une véritable épidémie de manque de sommeil.

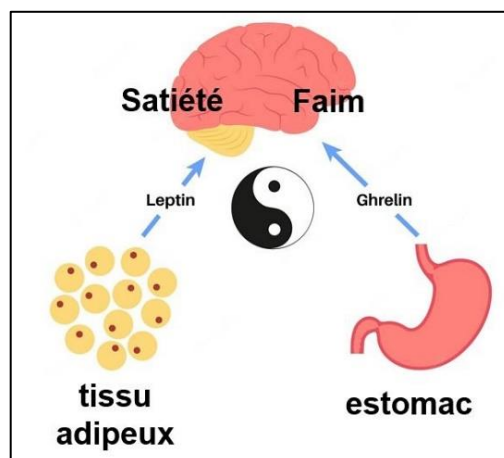
La durée quotidienne de sommeil des adultes américains a diminué de 1h30 sur les cinquante dernières années, les jeunes Européens auraient perdu presque 2h de sommeil en 100 ans. La durée recommandée de sommeil varie de 7 à 9h pour les adultes de 18 à 64 ans, 7 à 8h pour les plus de 65 ans. Ces durées de sommeil recommandées sont bien supérieures chez les nouveau-nés (14 à 17h), les jeunes enfants de moins d'un an (12 à 15h), pour arriver à 9-11h chez les enfants de 6-13 ans et à 8-10 h pour la catégorie 14-17ans. Dans la réalité, un déficit en sommeil est observé chez une grande partie de la population, dans toutes les catégories d'âge.

Quelles sont les conséquences du manque de sommeil sur le métabolisme ? Deux grosses études (on parle de méta-analyse) en 2014 et 2015 compilant les données de la littérature scientifiques ont indiqué qu'un sommeil court doublait quasiment les risques de développer une obésité, aussi bien chez l'enfant et l'adolescent que chez les adultes. Quels sont les mécanismes qui lient le sommeil à l'obésité ?

Sommeil et hormones régulant l'appétit

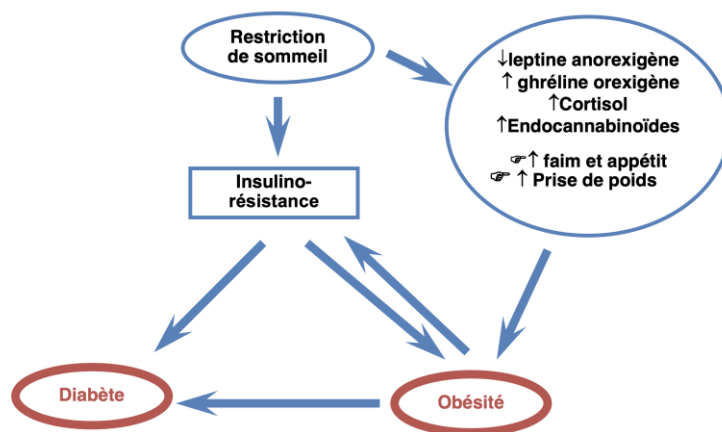
Schématiquement, l'estomac sécrète de la ghréline pour signaler la faim au cerveau tandis que le tissu adipeux produit de la leptine indiquant la satiété. Le manque de sommeil induit une augmentation des taux de ghréline, l'hormone de la faim, tout en diminuant les taux de leptine, l'hormone de la satiété. Il en résulte une sensation de faim globale plus élevée après une privation de sommeil, en particulier pour les aliments gras, sucrés, salés.

Une méta-analyse de 2017 a estimé le surplus de calories consommées après une restriction de sommeil à 385 kcalories /jour sans noter de dépense énergétique supplémentaire, ce qui se traduit par un excédent au niveau de balance énergétique. En 2013, une étude sur plus de 200 volontaires avait déjà mis en évidence une prise de poids d'environ 1 kg après 5 nuits avec seulement 4 h de sommeil. Toutes ces études vont dans le même sens et indiquent que le manque de sommeil aggrave le risque de développer une obésité. Qu'en est-il du diabète ?



Sommeil et Diabète

La première étude ayant rapporté les effets néfastes d'un manque de sommeil sur le risque de diabète date de 1999. Depuis, une compilation de différentes études épidémiologiques sur le sommeil et le diabète a indiqué que le manque de sommeil aggravait le risque de développer un diabète de type 2, le diabète induit par une diminution de sensibilité à l'insuline, l'hormone qui maintient la glycémie à 1g /litre. Un faisceau d'études expérimentales a montré que le manque de sommeil entraînait une diminution de la sensibilité à l'insuline, ce qui provoque des effets métaboliques majeurs. Le manque de sommeil augmente également les taux de cortisol (hormone du stress) et d'endocannabinoïdes (molécules sécrétées par le cerveau), ces deux types de composés augmentent la sensation de faim et jouent un rôle dans le métabolisme énergétique. L'insulino-résistance induite par le manque de sommeil agit directement sur le diabète mais également au niveau de l'obésité, alimentant un cercle vicieux dans lequel s'invite également l'inflammation dans le tissu adipeux.



Spiegel et al, Nature Endocrinol Reviews, 2009

Restaurer un meilleur sommeil pour traiter l'obésité et le diabète ?

Des études sont actuellement en cours à Lyon pour étudier cette hypothèse. Le Dr Spiegel et ses collègues étudient si une extension de la durée de sommeil chez les « petits dormeurs » présentant une obésité peut jouer sur le métabolisme et la prise alimentaire. Les résultats complets de ces travaux seront présentés ultérieurement à l'issue de l'étude.



Inserm

Dormir pour restaurer un système immunitaire performant ?

La présentation du Dr Eljaafari a mis en avant les déficits immunitaires chez les personnes obèses, notamment vis-à-vis des agents infectieux et des cellules tumorales. Mais y a-t-il un lien entre le manque de sommeil et les performances du système immunitaire ?

Une étude de 2002 du Dr Spiegel et de ses collègues, sur un petit nombre de personnes, a montré qu'une vaccination contre la grippe donnait un taux d'anticorps plus élevé chez des personnes dormant suffisamment en comparaison à des personnes en déficit de sommeil. La protection était donc moins importante chez les sujets avec un sommeil réduit. Depuis, d'autres travaux menés avec divers vaccins ont confirmé ces résultats, à savoir qu'un manque de sommeil induit une diminution de la quantité d'anticorps obtenus après vaccination.

RESUME : La production des hormones qui régulent l'appétit, la sensation de faim, la satiété ou le stress est affectée par la privation de sommeil. L'insulino-résistance induite par le déficit de sommeil favorise l'obésité et le diabète de type 2. Un manque de sommeil (en qualité et /ou en quantité) constitue donc un facteur de risque d'obésité et de diabète de type 2. Améliorer son sommeil est bénéfique pour la santé à de multiples niveaux, que ce soit pour améliorer les fonctions cognitives, le métabolisme énergétique ou encore le système immunitaire. Pour atteindre cet objectif, les préconisations conseillent notamment de diminuer l'intensité lumineuse au moins 1h avant l'heure du coucher, en évitant les écrans et leurs lumières bleues, d'avoir un rythme régulier des heures de coucher et de lever et d'éviter l'activité physique dans la soirée.

Pour trouver des informations sérieuses sur le sommeil :

<https://institut-sommeil-vigilance.org/>

<https://reseau-morphee.fr/>

Vidéos pour les jeunes: 3 semaines pour mieux dormir :

<https://www.youtube.com/channel/UCGSpSSPxaYV4rpdFILPfLow>

Dossier Inserm sur le sommeil

<https://www.inserm.fr/dossier/sommeil/>

<https://www.inserm.fr/dossier/insomnie/>

<https://www.inserm.fr/dossier/apnee-sommeil/>

Un grand merci aux trois intervenants pour leurs présentations et leurs explications, ainsi qu'au public qui a posé de nombreuses questions pour prolonger les discussions. Merci également à ceux qui ont rempli le questionnaire, nous avons déjà grâce à vous des idées pour l'édition 2023 de cette rencontre.

Rédaction : Claudie Lemerrier, chercheur Inserm, Chargée de Mission auprès des associations, délégation régionale Inserm AuRA - Claudie.lemercier@inserm.fr

Relecture : Gilles Mithieux, Assia El Jaafari, Karine Spiegel