

OBÉSITÉ

Un « pschitt »
pour leurrer
le cerveau
et l'intestin

Garder le plaisir du gras sans les calories qui vont avec. Tel est l'objectif du spray mis au point par Naim Khan, spécialiste de l'obésité à l'université de Bourgogne, et développé par la start-up EktaH, pour aider les personnes en surpoids ou obèses à mieux s'alimenter.



© Schramm/Adobe Stock

« Selon l'Organisation mondiale de la santé, plus de 1,9 milliard de personnes – adultes et enfants – dans le monde sont en surpoids[❖] ou obèses[❖]. Et en France, d'après une étude de la Ligue contre l'obésité, si on ne réagit pas, en 2030, un Français sur trois sera obèse ! souligne Naim Khan, responsable de l'équipe Inserm Physiologie de la nutrition et toxicologie (Nutox) à l'université de Bourgogne de Dijon. Or, l'obésité est responsable de pathologies diverses : hypertension artérielle, arthrose, diabète de type 2... C'est donc une catastrophe mondiale pour la santé. » Un fléau contre lequel le chercheur se propose de lutter grâce à un simple « pschitt » sur la langue. Le principe de ce spray : flatter les papilles avec un faux lipide qui leurre le cerveau et l'intestin. L'origine de ces travaux vient de la démonstration, en 2005, par l'équipe Physiologie de la nutrition alors dirigée par Philippe Besnard et dans laquelle Naim Khan vient d'arriver, que les papilles de la langue des souris et des rats – grands amateurs de gras –

est dotée d'un « détecteur » gustatif des lipides, le récepteur CD36. Ainsi, lorsque les chercheurs suppriment le gène correspondant chez les animaux, ces derniers se désintéressent de leur saveur favorite. « La surconsommation d'aliments riches en graisse contribue largement à l'obésité, rappelle Naim Khan. J'ai donc vu dans ces travaux le moyen d'étudier les mécanismes de ce fléau sanitaire pour y apporter une solution. » Le chercheur a dès lors mené une véritable enquête, alimentée par ses propres études et celles d'équipes du monde entier.

Comprendre le goût du gras...

Certes, les adultes et les enfants obèses sont plus attirés par les aliments gras que les minces, mais « il ne faut pas qu'ils culpabilisent », souligne Naim Khan. Ces personnes présentent une faible sensibilité aux lipides alimentaires. De fait, l'équipe bourguignonne a remarqué que les enfants obèses ont un seuil de détection des lipides élevé qui s'accompagne d'une consommation accrue d'aliments gras. C'est en quelque

sorte comme s'ils devaient manger plus gras que les enfants non obèses pour obtenir les mêmes sensations. Or, chez les personnes obèses – adultes et enfants –, l'équipe a observé la fréquence élevée d'une version mutée du gène CD36, et des modifications épigé-

❖ **Personne en surpoids.** Personne dont l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 25

❖ **Personne obèse.** Personne dont l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 30

Naim Khan, Philippe Besnard : unité 1231 Inserm/ Université de Bourgogne, Lipides, nutrition, cancer

🔗 Ligue contre l'obésité. *Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité*, juin 2021

🔗 F. Laugerette *et al. J Clin Invest.*, novembre 2005 ; doi : 10.1172/JCI25299

🔗 A. Drownowski *et al. Physiol Behav.*, octobre 1985 ; doi : 10.1016/0031-9384(85)90150-7

🔗 A. Sayed *et al. Int J Obes (Lond.)*, 17 février 2015 ; doi : 10.1038/ijo.2015.20

🔗 I. Mrizak *et al. Br J Nutr.*, 30 mars 2015 ; doi : 10.1017/S0007114515000343

🔗 J. Plesnik *et al. Br J Nutr.*, 15 février 2018 ; doi : 10.1017/S0007114517003981

🔗 H. Daoudi *et al. Nutrients*, 4 novembre 2015 ; doi : 10.3390/nu7115455

🔗 M. Berrichi *et al. J Clin Med.*, 23 juin 2020 ; doi : 10.3390/jcm9061956

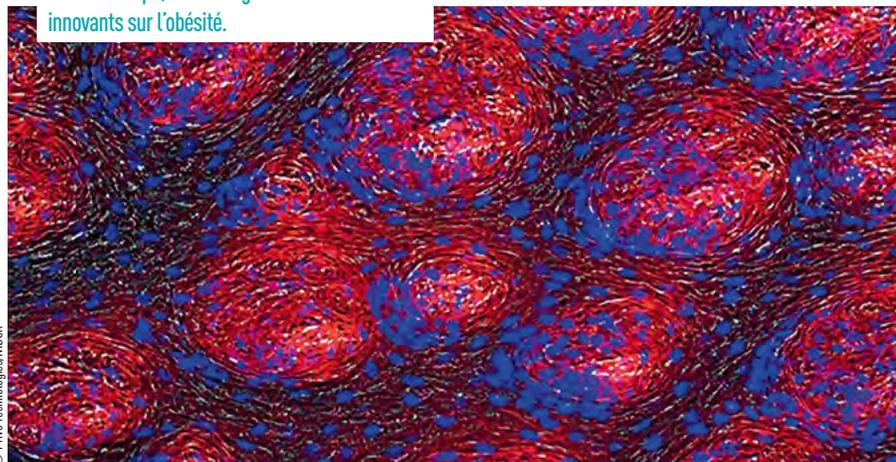
nétiques ; c'est-à-dire que le code génétique reste inchangé, mais de petites molécules chimiques se fixent dessus. Dans les deux cas, l'expression du gène est moindre. Enfin, diverses études ont permis d'identifier un autre récepteur, GPR120 (pour *G-Protein Coupled Receptor 120*), qui a une action complémentaire à CD36 pour la perception du gras.

Ces travaux ont permis de décrypter ce qu'il se passe quand un individu mange des lipides. « *Chez une personne mince, à l'approche d'un repas, les récepteurs CD36 s'expriment fortement. Quand les lipides se fixent dessus, des messages sont transmis au cerveau. Cela active les circuits de la récompense, mais aussi informe l'intestin, qui libère des messagers anorexigènes* [des coupe-faim, ndlr.], explique Naim Khan. *Puis très vite, les CD36 disparaissent, tandis que les GPR120 se mettent en place. Stimulés par les lipides, ils vont moduler la satiété.* » Mais chez la majorité des personnes obèses, il y a moins de CD36. Donc pour obtenir le même plaisir et la libération des coupe-faim, il leur faudra ingérer de plus grandes quantités de lipides. Et, plus elles mangent gras, plus l'expression des CD36 est perturbée.

... pour créer de faux lipides !

Ce mécanisme établi, Naim Khan et son équipe ont synthétisé, en 2019, des leurres anti-obésité. « *En se fixant*

⬇ La mise en évidence du récepteur lipidique CD36 au niveau des papilles gustatives (ici vues au microscope) est à l'origine de ces travaux innovants sur l'obésité.



© Privo Technologies/INDICR



⬆ Naim Khan dans son laboratoire dédié à la physiologie de la nutrition et à la toxicologie

© Coll. privée

sur les récepteurs CD36 et GPR120, ces molécules, plus puissantes que les lipides alimentaires mais non caloriques, engendrent le même plaisir, et favorisent la libération des messagers anorexigènes et de la satiété, explique le chercheur. *Grâce à elles, les obèses pourront manger de tout, y compris des aliments gras, mais ce sera en quantité raisonnable, et ils perdront ainsi du poids. De plus, nos faux lipides ne fonctionnent pas chez les gens non obèses.* » Au vu de ce potentiel, deux brevets ont été déposés. Puis Naim Khan et

« Ces molécules, plus puissantes que les lipides alimentaires mais non caloriques, engendrent le même plaisir »

Xavier Boidevezi, expert marketing dans le domaine de la FoodTech, ont créé en 2021 la start-up EktaH, afin de développer ces leurres. Cette année, une première étude a débuté chez 30 volontaires non obèses à Nantes. Si le produit est sûr, il sera évalué chez des personnes obèses. Il faudra alors déterminer la dose à administrer et à quel rythme l'utiliser : pen-

dant combien de jours, de fois dans l'année... « *Nous espérons donc que notre spray sera disponible pour tous d'ici quatre à cinq ans* », conclut le chercheur, qui n'a pas encore dit son dernier mot en matière d'obésité. Des enfants non obèses sont en effet porteurs de la mutation délétère de *CD36*, ce qui soulève deux questions auxquelles il souhaite répondre. Vont-ils devenir obèses ? Et surtout, peut-on les dépister très tôt afin de les aider à adopter un comportement alimentaire adapté ? Traiter l'obésité, c'est bien, mais la prévenir serait encore mieux.

Françoise Dupuy Maury