

Obésité : Actualités de la recherche, 3^{ème} édition

La 3^{ème} rencontre dédiée à la recherche sur l'obésité a pu se tenir le 28 septembre dans l'amphithéâtre du Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, en « mode Covid », et avec la participation de 6 associations de patients, des professionnels de la nutrition et du soin.

Outre l'Inserm, la rencontre a été organisée cette année avec le **Centre Intégré de l'Obésité à Lyon** et la présentation du Dr Erika Guyot. Le **laboratoire CarMeN pour Cardiovasculaire, Métabolisme, Diabétologie et Nutrition** (Inserm U1060, INRAE, CNRS, Université Lyon 1, INSA) a animé une intervention sur les lipides laitiers (Dr MC Michlaski) tandis que la troisième présentation nous a été proposée par Dr Gilles Mithieux, directeur du laboratoire **NUDICE pour Nutrition, Diabète et Cerveau** (Inserm U1213, Université Lyon 1).

Un grand merci aux associations de patients pour leur participation à cette rencontre et leurs nombreuses questions posées à la suite de chaque exposé.

- **Vivre Autrement Ses Formes** (VASF)
- **Pèse-Plume 01**
- **Se Sentir Mieux**
- **Corps en Révolte**
- **Gen & Zic**
- **La Ligue Contre le Cancer 69**

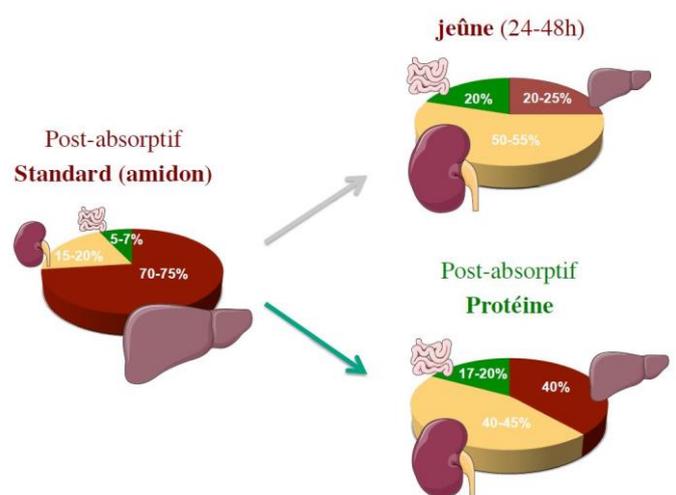
Cerveau et Obésité

Dr Gilles Mithieux, laboratoire Nutrition, Diabète, Cerveau. Inserm U1213 - Université Lyon 1

Le bon fonctionnement de notre organisme nécessite un contrôle efficace par l'insuline du taux de glucose sanguin (ou glycémie) autour de 1g/litre. Le **glucose** est la source d'énergie préférentielle pour nos cellules en général, le cerveau et les muscles en particulier. Plusieurs organes peuvent relarguer du glucose dans la circulation, principalement le **foie** à partir de la *dégradation du glycogène*, mais aussi **les reins et l'intestin** qui eux effectuent la **néoglucogenèse**. L'enzyme clé dans cette synthèse de glucose est la **glucose-6-phosphatase** qui est exprimée dans ces trois tissus seulement.

Après le repas, c'est le foie qui produit 75% du glucose circulant, la part des reins étant de 15% et celle de l'intestin de seulement 5%. **En période de jeûne, ces proportions changent** : le rein relargue près de 50% du glucose sanguin, le foie environ 30% tandis que le pourcentage libéré par l'intestin s'élève à 20%, soit 4 fois plus qu'en condition « nourri ».

Le laboratoire NUDICE a été le premier à montrer que le glucose intestinal produit dans la **veine porte** (on parle de glucose portal) communiquait avec les **nombreux neurones présents au niveau de l'intestin**, puis avec le cerveau qui intègre cette information en diminuant la sensation de faim, en **induisant la satiété**. Un repas riche en protéines, ou en fibres, de même qu'une chirurgie de l'obésité de type by-pass gastrique produisaient des effets similaires sur le cerveau en induisant la satiété.



Soty et al, Cell Metab, 2017

Au niveau du cerveau, c'est une région particulière nommée **hypothalamus qui gère la prise alimentaire**. Cependant, l'hypothalamus a beaucoup d'autres fonctions nécessaires à la survie telles que l'éveil, le sommeil

et les rythmes circadiens, les comportements sexuels et de reproduction, les émotions comme la peur, le stress ou d'autres émotions plus complexes.

Les chercheurs ont étudié si les nutriments ou la néoglucogenèse intestinale pouvaient réguler **d'autres fonctions** que la faim au niveau de l'hypothalamus.

Différentes études ont suggéré qu'un régime riche en protéines ou en fibres pourraient avoir des effets positifs sur le **comportement émotionnel** et les maladies neurodégénératives, via une action indirecte passant par le microbiote intestinal, ce dernier permettant la fermentation des fibres et la production d'acides gras à courtes chaînes (acétate, butyrate, propionate). La question restait de savoir quels mécanismes pourraient expliquer ces effets bénéfiques ?

Pour y répondre, le laboratoire NUDICE a réalisé une étude pour savoir si la néoglucogenèse intestinale et l'alimentation, notamment les protéines, pourraient **influencer l'état d'anxiété ou de sérénité** chez des souris. Des souris normales, capables de produire du glucose intestinal par la néoglucogenèse quand elles ont une nourriture riche en protéines, explorent leur environnement d'une manière typique de ces rongeurs, indiquant un état de sérénité. Chez des souris déficientes en glucose-6-phosphatase intestinale (où l'enzyme clé de la néoglucogenèse est absente de l'intestin), chez lesquelles il n'y a pas production de glucose intestinal, les souris restent d'avantage immobiles et peu exploratoires, indiquant un état d'anxiété. Ces expériences suggèrent que la production de glucose intestinal, en plus d'envoyer un message de satiété vers le cerveau, pourrait également jouer un tout autre rôle **en influençant positivement les émotions telles que l'anxiété ou le stress**. Les études du laboratoire indiquent également que la production de glucose intestinal par la néoglucogenèse pourrait même avoir une **action bénéfique de prévention des états de type dépressif**.

EN RESUME

La production de glucose par la néoglucogenèse intestinale intervient en période de jeûne, entre les prises alimentaires, après des repas riches en protéines ou en fibres, ou encore lors d'une chirurgie de l'obésité de type by-pass gastrique. Elle agit à différents niveaux sur le cerveau, notamment sur l'hypothalamus en induisant une réponse de « satiété/diminution de la faim » et en ayant un effet anti-diabète et anti-obésité. D'autres effets sont observés sur le cerveau, en particulier sur les émotions, avec un effet bénéfique sur l'anxiété, le stress et la dépression.

Les produits laitiers, de nouveaux alliés du cardiométabolisme

Dr Marie-Caroline Michalski, laboratoire CarMeN, Inserm U1060, INRAE, Université Lyon1, Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes)

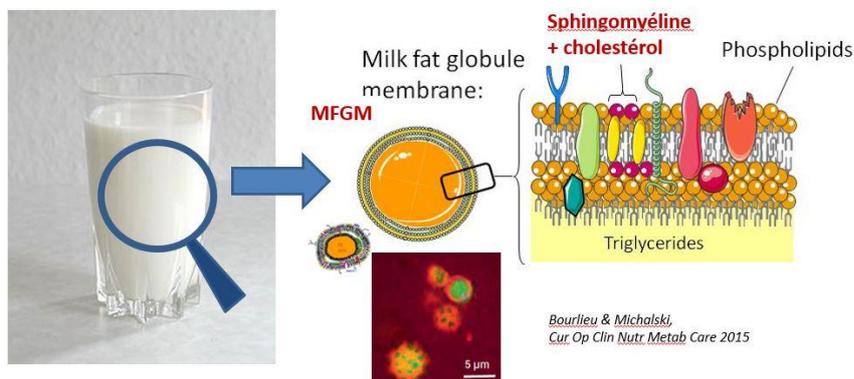
Quelle est la place des lipides laitiers dans l'alimentation ? Dans la presse grand public, ils sont encore souvent présentés comme source d'acides gras saturés jugés plutôt délétères pour la santé cardiométabolique, même si des effets bénéfiques anti-inflammatoires commencent à être mis en avant concernant les produits lacto-fermentés riches en probiotiques (yaourts, fromages artisanaux, boissons fermentées). Mais qu'en est-il vraiment d'après les connaissances scientifiques récentes ?

Composition du lait

Le lait contient plus de **85% d'eau**, et on y retrouve de nombreux nutriments : des **protéines, des sucres, des minéraux, des vitamines et des lipides en suspension**. Ces derniers sont contenus dans les **globules gras** qui constituent une source de lipides particulièrement riche et diversifiée au niveau alimentaire. Les globules gras du lait sont de tailles (0,1 à 10 micromètre) et de compositions variées. Une membrane composée de 3 couches de phospholipides, incluant de la sphingomyéline et du cholestérol entoure un cœur lipidique contenant des triglycérides à chaîne plus ou moins longue (voir figure).

La composition des globules gras varie selon la nature du produit, ainsi les fromages et les yaourts n'ont pas le même type de globules gras. Le lait et les produits laitiers renferment jusqu'à **400 acides gras différents**, plus ou moins longs, plus ou moins insaturés, plus ou moins complexes, constituant une richesse infinie que l'on ne retrouve pas dans les graisses issues des végétaux.

- Les globules gras : les pépites du lait !



Différentes études scientifiques récentes soulèvent d'ailleurs **une controverse**, suggérant qu'une réduction de la consommation d'acides gras saturés ne serait pas forcément bénéfique pour réduire le risque cardiovasculaire. Ces travaux soulignent aussi qu'il convient désormais de bien prendre en compte la source alimentaire de ces acides gras saturés, selon les recommandations transmises par les experts à l'organisation mondiale de la santé en 2019. En effet, les acides gras saturés consommés sous forme de produits laitiers ont **plutôt une fonction bénéfique**.

Ainsi, une compilation à grande échelle des données scientifiques publiées entre 2013 et 2018 indique que les produits laitiers n'ont **pas d'influence négative sur le risque cardiovasculaire**, ils pourraient même être **cardioprotecteurs**. La même tendance est retrouvée en ce qui concerne le diabète de type 2, à savoir un effet neutre ou bénéfique des produits laitiers sur le risque de développer un **diabète de type 2**. En revanche, lorsque la quantité d'acides gras saturés consommés sous forme de viandes augmentent, le risque cardiovasculaire est alors plus élevé.

Quels sont les résultats au niveau de la gestion du poids corporel ?

Les produits laitiers n'ont **pas d'effets néfastes** sur la composition corporelle des enfants et des adolescents. Chez les adultes de corpulence normale, la consommation de produits laitiers a un effet neutre ou protecteur sur le poids corporel. En ce qui concerne les régimes visant à perdre du poids chez l'adulte, les études indiquent qu'il est pertinent d'y inclure des produits laitiers car ils ont globalement soit un rôle neutre, soit même un rôle bénéfique pour la perte de poids. Les effets éventuels des différents types de produits laitiers et de leur teneur en matières grasses doivent être déterminés plus précisément maintenant.

Les lipides polaires

Ce sont des lipides incluant des phospholipides et des sphingolipides qui jouent un rôle essentiel dans l'organisme, en étant des éléments constitutifs de toutes les membranes cellulaires. Un sphingolipide particulier, la **sphingomyéline**, est même présente en grande quantité autour des nerfs et dans le cerveau. Les lécithines sont un groupe d'ingrédients alimentaires d'origine naturelle constituées de lipides polaires et retrouvés dans de nombreux aliments transformés. Les analyses biochimiques indiquent que contrairement aux lécithines végétales (soja, ...), **les lipides polaires issus du lait sont extrêmement riches en sphingomyélines**, en particulier dans **le babeurre** (entre 1 et 9 g/litre de lipides polaires dont un quart de sphingomyéline).

Chez la souris, plusieurs études ont montré que les lipides polaires laitiers avaient un impact métabolique au niveau du côlon, en influençant notamment la composition du **microbiote intestinal**, en favorisant des bactéries ayant une action plutôt anti-inflammatoire (les bifidobactéries par exemple) et en défavorisant des bactéries dont la présence est corrélée à une prise de poids (des espèces du genre *Lactobacillus* par exemple).

Une nouvelle stratégie alimentaire pour la prévention des risques cardiovasculaires ?

Une étude récente (projet VALOBAB, 2020) ouvre des perspectives pour **valoriser le babeurre** (lait ribot) un coproduit de l'industrie laitière peu valorisé en France. Or le babeurre est une source majeure de lipides polaires du lait. Les effets d'une supplémentation en lipides polaires laitiers durant 4 semaines, sous forme d'un fromage

à tartiner enrichi en concentré de babeurre, ont été examinés chez des femmes ménopausées à risque cardiométabolique élevé. Cette étude a montré que l'incorporation de lipides polaires laitiers dans l'alimentation quotidienne a diminué le taux de cholestérol total (- 6%), le taux de LDL (« mauvais » cholestérol, -9%) et la concentration des triglycérides du sang (-15%). De plus, les analyses montrent également une diminution dans le sérum de lipides favorisant l'inflammation et une plus grande élimination de coprostanol dans les selles, un produit de dégradation du cholestérol, transformé par les bactéries du tube digestif.

EN RESUME

- Les études statistiques sur des cohortes indiquent que les lipides laitiers ont un effet neutre ou bénéfique sur la santé cardiovasculaire.
- La consommation de produits laitiers ne favorise pas l'obésité, elle est même recommandée en phase de perte de poids.
- Les recommandations alimentaires : pour les adultes, 2 produits laitiers par jour (lait, yaourt, fromage et fromage blanc). Pour les enfants, adolescents et personnes âgées : 3 ou 4 produits laitiers par jour.
- Des recherches sont menées pour pouvoir proposer de nouvelles stratégies alimentaires et préciser le rôle des lipides laitiers dans le cadre de la prévention du risque cardiométabolique.

Exploration des préférences alimentaires après une chirurgie de l'obésité

Dr Erika Guyot, coordinatrice au Centre Intégré de l'Obésité de Lyon. Laboratoire CarMen (Inserm U1060, INRAE, Université Lyon1, Centre de Recherche en Nutrition Humaine)

L'obésité touche 650 millions d'adultes dans le monde et elle constitue un fardeau pour la santé, avec un risque élevé de développer des maladies secondaires à cette obésité, générant un coût économique élevé.

Les déterminants de l'obésité sont multifactoriels, associant des causes biologiques, psychologiques, sociétales ou environnementales, avec un déséquilibre dans la balance énergétique se traduisant par des apports alimentaires supérieurs à la quantité dépensée.

La consommation alimentaire comprend différentes composantes : l'exposition à la nourriture, l'abondance alimentaire, la densité énergétique, la taille des portions et la palatabilité (plaisir procuré par les aliments, qui sont agréables au goût et/ou au palais, en général aliments plutôt sucrés, gras, salés).

Deux types de processus **régulent la prise alimentaire** : 1) **les processus dit homéostatiques**, basés sur le contrôle de l'appétit, avec une incitation à manger lorsque les réserves énergétiques sont faibles, et 2) **des processus dits hédoniques**, basés sur la récompense alimentaire et qui incitent à manger alors que les réserves énergétiques ne sont pas épuisées. Chez les personnes **en état d'obésité, les processus hédoniques de prise alimentaire semblent altérés**, avec semble-t-il une diminution de l'olfaction pour les personnes avec les poids les plus importants et une diminution de la sensibilité au goût sucré. Deux pistes sont à l'étude pour comprendre la récompense alimentaire : 1) premièrement, les personnes en situation d'obésité auraient une récompense alimentaire plus importante, notamment pour les aliments hautement palatables (gras, sucré, salé), ce qui pourrait les prédisposer à une surconsommation ou 2) certaines personnes éprouveraient des déficits de récompense qui pourraient augmenter leur consommation d'aliments très agréables au goût pour satisfaire leurs besoins hédoniques. **Ces altérations modifieraient la prise alimentaire** et des études ont montré que le pourcentage d'énergie provenant des matières grasses (lipides) était plus important chez les personnes obèses que chez les personnes avec un poids normal. De plus, d'autres études indiquent qu'un **polymorphisme génétique particulier est présent chez les personnes obèses** autour du gène du récepteur à la mélanocortine 4 (MC4R), ce qui favoriserait les apports accrus en lipides et en sucres.

Chirurgie bariatrique et obésité

Les deux types de chirurgie les plus réalisées pour les patients en obésité modérée à sévère, après échec des interventions non-invasives, sont la **sleeve gastrectomie** (46% des interventions, ablation partielle de l'estomac) et le **by-pass gastrique** avec Roux-en-Y (40% des interventions, dérivation du bol alimentaire du haut de l'estomac vers l'intestin). En terme de perte de poids, les deux interventions sont **efficaces** et réduisent les comorbidités et la mortalité liée à l'obésité. Pour autant, **ces interventions ne sont pas dénuées d'effets secondaires** puisqu'elles induisent des carences en minéraux et en vitamines et une malnutrition vis-à-vis de

l'utilisation des protéines. De plus, tous les patients opérés ne répondent pas de la même façon sur le long terme et certains reprendront du poids rapidement alors que d'autres se stabilisent.

Y a-t-il un lien entre la chirurgie bariatrique et les préférences alimentaires et ces dernières contribuent-elles au succès de la perte de poids ? Ces deux aspects sont à l'étude, en formulant l'hypothèse d'une diminution de l'appréciation des aliments gras et sucrés après l'opération. Des résultats contradictoires ayant été publiés, cette question a donc été réexaminée au cours de la thèse d'Erika Guyot, notamment sur le volet de la récompense alimentaire.

Dans un premier temps une revue systématique de la littérature a été effectuée, sur la base d'études chez des personnes avec un Indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 35 ayant subies soit une sleeve, soit un by-pass gastrique. Cette analyse montre que **les protéines sont davantage utilisées dans l'apport énergétique 12 mois après l'opération**, ce qui est compensé par une diminution de la part des lipides dans l'alimentation. En terme de sélection, **les aliments « sains » sont d'avantage utilisés après une chirurgie**, au dépend des aliments hautement palatables (gras & sucrés). D'autre part, cette analyse montre aussi qu'il y a plutôt une diminution de la valeur « récompense » de beaucoup d'aliments après chirurgie, même à long terme en ce qui concerne les aliments sucrés à l'exception du chocolat.

A Lyon, une étude clinique sous forme de questionnaire en ligne a été menée auprès de 220 personnes opérées afin de déterminer si les **préférences alimentaires et les altérations sensorielles (goût, odorat)** après opération pouvaient être reliées à la perte de poids. Les résultats indiquent qu'il existe plusieurs types de profil, avec parfois des modifications au niveau du goût (dans 64% des cas) et de l'odorat (38% des cas). Les patients avec **un goût altéré** ont une diminution de leurs préférences pour la viande rouge, le lait, les fromages, les desserts, les aliments frits et l'eau, tandis que ceux avec **un odorat altéré** aiment moins le fromage. Ces préférences peuvent varier à court (- de 2 ans après chirurgie) ou à long terme (+ de 2 ans après chirurgie). Les patients ayant un succès dans leur perte de poids aimaient plus les légumes verts, et moins les féculents et les produits laitiers sucrés ou non.

Une 2^{ème} étude clinique (questionnaire en ligne) a été entreprise pour savoir s'il y avait des différences au niveau de la **récompense alimentaire** entre des personnes en situation d'obésité et non opérées, et des personnes opérées par sleeve ou par by-pass gastrique. Les résultats seront bientôt publiés, globalement ils indiquent qu'il n'y a **peu de différences entre les deux types de chirurgie** au niveau de la récompense alimentaire, suggérant qu'un mécanisme, par lequel la récompense alimentaire est altérée après opération, pourrait être commun aux deux types de chirurgie.

Enfin une 3^{ème} étude se met en cours, sur la base d'un buffet alimentaire qui sera proposé aux participants (personnes en situation d'obésité, opérées ou non) afin d'étudier sur le terrain les différents aspects des préférences et de la récompense alimentaire.

EN RESUME

- Après une chirurgie de l'obésité, des modifications dans les préférences alimentaires sont observées.
- Des altérations au niveau sensoriel (goût et odorat) et au niveau de la récompense alimentaire sont fréquentes, quel que soit le type de chirurgie étudié (sleeve gastrectomie ou by-pass gastrique)
- Les profils des patients sont très diversifiés et il convient de prendre en compte leurs préférences alimentaires personnelles dans le cadre de la médecine bariatrique de précision.

Un grand merci aux trois intervenants pour leurs présentations et au public qui a posé de nombreuses questions pour prolonger les discussions.

Claudie Lemerrier

Chargée de Mission auprès des associations

Chercheur Inserm

Délégation régionale Inserm AuRA, Claudie.lemerrier@inserm.fr