

Obésité, actualités de la recherche – 1^{ère} édition Génétique, microbiote et plus encore

Avec une très forte progression dans le monde, **l'obésité fait désormais partie des problèmes de santé publique très préoccupant**. Définie comme un excès pondéral associé à une accumulation du tissu adipeux, **l'obésité affecte la santé des personnes atteintes à de multiples niveaux**: problèmes inflammatoires, articulaires, cardio-vasculaires, hépatiques, développement d'un diabète, auxquels il faut ajouter les répercussions psychologiques liées au surpoids. L'obésité s'inscrit dans les **maladies dites multifactorielles**, ses mécanismes ne sont que partiellement connus. Afin de **changer le regard** sur les personnes en surpoids et faire un point sur **l'actualité de la recherche** concernant les mécanismes cellulaires, génétiques et physiologiques sous-jacents à l'obésité, l'Inserm, en partenariat avec les associations de malades et le **laboratoire Inserm CarMen** a organisé à Lyon une rencontre chercheurs-associations à l'occasion de la **journée européenne de l'obésité**. Cette rencontre a eu lieu le 24 mai 2019 à l'Hôpital Sud de Lyon, dans les locaux de la Faculté de médecine et de maïeutique.

Quatre associations de malades et une fédération d'association étaient présentes : **Vivre Autrement Ses Formes** (VASF), **Pèse-Plume 01**, **Equibr'emoi**, la **Ligue Contre le Cancer**, comité du Rhône, et **France Assos Santé** (regroupant 94 associations), de même qu'une dizaine de scientifiques du laboratoire CarMen, des soignants (infirmières, diététiciennes, psychologues, étudiants en filière médicale) et du grand public, soit environ 55 participants.

La rencontre a commencé par une présentation des actions de l'**Inserm** pour et avec **les associations de malades** (Claudie Lemercier, Délégation régionale Inserm, relations avec les associations), suivie de **deux témoignages** intimes sur le parcours de vie avec l'obésité depuis l'enfance. Aurélie de **VASF** a souligné que c'est le regard des autres plutôt que l'obésité elle-même qui a perturbé sa vie de jeune adulte. Même après une chirurgie, le combat contre l'obésité est constant, avec des hauts et des bas au fil des événements de la vie. Pour Ludovic de **Pèse-Plume**, une alimentation totalement anarchique a démarré suite à la disparition d'un être cher dans la pré-adolescence. L'obésité s'est développé au fil des ans, avec des problèmes importants de mobilité et d'essoufflement, et elle a contrecarré la direction professionnelle qu'il affectionnait le plus, avec dans ce cas encore un impact important des préjugés sur les personnes obèses dans son entourage professionnel. Que ce soit pour Aurélie ou Ludovic, le besoin d'aider les personnes dans la même situation qu'eux et probablement aussi d'agir pour changer le regard de la société sur l'obésité, les a amenés à s'investir dans le domaine associatif pour partager leurs expériences. Ces deux témoignages ont bien resitué le sujet de l'obésité dans la vie courante, avec les problèmes physiques liés au surpoids et les inégalités sociales liées au regard des autres.

A la suite de ces témoignages, 3 thèmes scientifiques ont été abordés par les chercheurs du **laboratoire CarMeN** : Cardiovasculaire, Métabolisme, Diabétologie, Nutrition, une unité de recherche mixte Inserm, INRA, Université UCB Lyon1, INSA. Directeur : Dr Hubert Vidal

Vous pouvez aussi consulter le dossier Obésité de l'Inserm: <https://www.inserm.fr/information-sante/dossiers-information/obesite>

L'Obésité, une maladie inflammatoire chronique

par **Dr Assia ElJaafari**, praticien hospitalier en recherche clinique, laboratoire CarMeN

Selon l'organisation mondiale de la santé, près de de **40% de la population mondiale est touchée par l'obésité** (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²), une affection qui atteint davantage les femmes que les hommes. Si elle est liée à un excès de l'apport énergétique alimentaire par rapport à la dépense calorique, d'autres facteurs tels que les prédispositions génétiques, les polluants, le manque de sommeil, le stress ou le tabagisme jouent également un rôle dans le développement de l'obésité. Les graisses sont stockées sous forme de triglycérides dans les adipocytes du tissu adipeux blanc (régulé par l'insuline), ce dernier pouvant représenter jusqu'à 50 à 60 % de la masse corporelle chez un individu obèse, contre 20 à 30% chez une personne mince. **Deux hormones** sécrétées par l'adipocyte régulent le tissu

adipeux, l'adiponectine qui donne une sensibilité à l'insuline et la leptine qui favorise l'insensibilité à l'insuline.

Insulino-résistance et inflammation - Chez la personne obèse, la leptine prend le dessus et conduit à une insulino-résistance. D'autre part le **tissu adipeux des personnes obèses est infiltré par des cellules immunitaires qui sécrètent des molécules favorisant l'inflammation**, tandis que celui des personnes minces produit des molécules anti-inflammatoires. D'autres études ont montré que les adipocytes des personnes obèses se régénèrent très mal. Ceci serait dû à **un déficit en cellules souches des adipocytes chez les personnes obèses**, avec en plus une **perte de la sensibilité à l'insuline**. Le dépôt de sucre sur les protéines du sang (albumine entre autre) favorise encore plus la production de molécules inflammatoires médiées par les cellules souches des adipocytes.

En résumé, **un cercle vicieux** s'installe chez les individus obèses avec une l'inflammation du tissu adipeux qui devient chronique et entraîne une résistance à l'insuline et un défaut de régénération des cellules souches des adipocytes.

Des moyens pour rompre ce cercle vicieux - Dans l'alimentation, il faut **favoriser les aliments riches en acides gras polyinsaturés oméga 3** (poissons gras, noix, huile et graine de lin, ...) qui ont une **action anti-inflammatoire**. A l'inverse les acides gras omega 6 ont une action inflammatoire. Des études ont montré que les omega 3 réduisaient l'inflammation du tissu adipeux et la taille des adipocytes. **Les polyphénols** présents dans les fruits (fruits rouges, agrumes, ...), les légumes (choux, ...) et les épices (curcuma, gingembre, ...) **induisent également une diminution de l'inflammation** car ils sont anti-oxydants.

A côté d'un changement au niveau alimentaire, une activité physique adaptée est nécessaire car le corps s'habitue petit à petit à la réduction calorique. Il faut donc augmenter la dépense énergétique par une activité physique pour continuer la perte de poids.

Pour résumer : beaucoup d'aliments sont bénéfiques pour la santé et ils peuvent être utilisés pour rompre le cercle vicieux dans l'inflammation chronique chez les personnes obèses, notamment les aliments riches en oméga 3 et en polyphénols. L'activité physique est nécessaire pour compléter le régime alimentaire et augmenter la dépense énergétique.

Génétique et épigénétique de l'obésité

par **Dr Anne Mey**, chercheur, laboratoire CarMeN

La génétique - L'obésité a un versant multifactoriel, avec un ensemble de cause à l'origine du surpoids (stress, manque d'activité physique, manque de sommeil, suralimentation et mauvaise alimentation, etc...) De plus en plus de données indiquent que la génétique et l'épigénétique contribuent aussi au développement l'obésité. Au niveau génétique, c'est-à-dire la séquence ordonnée et précise des éléments formant l'ADN et les gènes, **un certain nombre de mutations ont été identifiées**. Ainsi une mutation dans les gènes de la leptine (voir ci-dessus), du récepteur à la leptine ou d'autres conduisent systématiquement à une obésité. Ces mutations sur un gène, dites monogéniques, concernent **10% des causes génétiques de l'obésité**. Les **90% des cas restant sont attribués à des variants génétiques**, c'est-à-dire à une forme particulière d'un gène. **Les variants génétiques SEULS restent sans effet. Associés à des facteurs environnementaux, ils induisent l'obésité**. Ce dernier résultat montre que la génétique n'explique pas tout et que probablement l'épigénétique pourrait avoir un impact puissant sur l'obésité.

L'épigénétique - L'ADN est emballé dans des protéines appelées histones, formant le brin de **chromatine** (ADN + histones). Les histones entourant l'ADN peuvent être marquées par **différents groupes chimiques issus de l'alimentation et du métabolisme** (acétylation, méthylation, phosphorylation, etc...). Ces **marques** sur les histones sont présentes à un moment donné de la vie de la cellule. Elles sont **réversibles**, c'est-à-dire qu'elles peuvent être éliminées ou remises en fonction de l'environnement, et **régulent l'expression des gènes**. **Ce mécanisme de contrôle s'appelle l'épigénétique**. Soulignons à nouveau que ces marques épigénétiques varient dans le temps (embryon, jeune, adulte), en fonction des tissus (le foie ne porte pas les mêmes marques que le cerveau alors que la séquence d'ADN est la même) et en fonction de l'environnement (pollution, famine, stress, etc...). Voir le dossier Inserm sur [l'épigénétique](https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epigenetique) <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epigenetique>

Epigénétique et Obésité - Un exemple frappant de l'influence de l'épigénétique est donné par l'étude **des jumeaux**, qui possèdent le même matériel génétique (même séquence d'ADN), mais qui ont bâti leur

propre épigénétique, différente l'une de l'autre, en fonction de l'environnement dans lequel ils ont vécu. L'un peut être mince, l'autre obèse. Autre exemple chez les abeilles. Reine et ouvrières ont le même patrimoine génétique mais l'alimentation riche en gelée royale des futures reines a modifié leur épigénétique, leur conférant une taille beaucoup plus grosse que les ouvrières, une longévité extrême et la capacité à se reproduire. L'épigénétique peut donc permettre à certains gènes de s'exprimer, à un moment donné dans un tissu donné, ou au contraire bloquer l'expression d'autres gènes.

Environnement et épigénétique - L'alimentation constitue un donneur de groupement chimique pour marquer épigénétiquement les histones sur la chromatine. Ainsi le jeun, une nutrition enrichie en certains acides gras ou une suralimentation riche en graisse peuvent influencer très rapidement l'épigénétique en modifiant le profil de méthylation de l'ADN, entraînant une expression modifiée des gènes du métabolisme ou une sécrétion anormale de l'insuline dans le cas de diabète de type 2. Au cours du développement embryonnaire et foetal, **la situation maternelle (obésité, famine, manque de folate,) va imprégner de façon épigénétique le fœtus**, créant une empreinte métabolique, éventuellement transmissible sur plusieurs générations. Ainsi une prise de poids forte durant la grossesse peut conduire à une prédisposition à l'obésité, surtout si le surpoids survient lors de la mise en place des cellules souches des adipocytes au cours du développement du fœtus. **Les cellules souches seraient donc très sensibles aux facteurs environnementaux et aux perturbateurs épigénétiques.**

Corriger les altérations épigénétiques - Chez les patients obèses ou diabétiques, une **supplémentation en folate** améliore la glycémie et diminue la résistance à l'insuline. Au niveau épigénétique, le folate inhibe les enzymes de méthylation de l'ADN, permettant la ré-expression de gènes contrôlant l'obésité et la sensibilité à l'insuline. **Il en résulte une diminution de la glycémie, une perte de poids et une diminution de l'inflammation.** De même, **l'activité physique** prévient ou retarde l'incidence du diabète et influence positivement le métabolisme du glucose et l'inflammation. Un enjeu majeur des recherches futures dans ce domaine consistera à comprendre quels sont les mécanismes et les facteurs qui permettent de réverser l'épigénétique et de **favoriser le retour à l'équilibre du métabolisme.**

Liens entre obésité et microbiote

par **Dr Clémence Defois**, chercheur postdoctorant, laboratoire CarMeN

Chez l'homme, le **microbiote** correspond à l'ensemble des **micro-organismes vivant sur chaque individu** (peau, poumon, vagin, cavité buccale, intestin). Il est constitué en grande majorité de nombreuses espèces de bactéries, mais aussi de champignons, de levures, de parasites et de virus. On estime qu'il y a autant de bactéries chez l'homme que de cellules humaines, soit environ 100 000 milliards !

Le microbiote **de l'intestin** est le plus abondant, surtout dans la partie basse au niveau du côlon. Les 1000 espèces de bactéries intestinales peuvent être classées en 7 groupes, deux de ces groupes représentant 90% du total : les Firmicutes et les Bacteroidetes. Telle une carte d'identité, **le microbiote est propre à chaque individu**, les membres d'une même famille étant souvent proche. Le microbiote se met en place après la naissance, et **sa constitution est influencé par l'environnement**, puis le système immunitaire et la génétique de l'hôte, d'éventuelles pathologies, le mode de vie, etc...L'âge, la prise d'antibiotiques, le régime alimentaire et l'indice de masse corporel influencent également le microbiote.

Le rôle du microbiote - Il permet la **digestion et l'assimilation** de composés non-digestibles par l'homme, il permet le bon développement de **l'épithélium intestinal avec ses villosités**, il aide à la **maturation du système immunitaire** et enfin il constitue une barrière physique de **protection contre les pathogènes**. De nombreuses publications scientifiques font état de **dysbiose** ou déséquilibre du microbiote de l'intestin en fonction de pathologies chroniques telles que l'obésité, les maladies inflammatoires de l'intestin, le diabète, le cancer colorectal, les maladies cardio-vasculaires, etc....

Microbiote, métabolisme et obésité - Le microbiote permet **une extraction maximale de l'énergie** à partir de l'alimentation. Ainsi, si **un microbiote sain** est transplanté chez une souris sans microbiote, on observe chez les souris transplantées une augmentation de la masse grasse et de la résistance à l'insuline, de même qu'une augmentation de l'absorption des sucres simples, le tout associé à une diminution de la prise alimentaire.

Que se passe-t-il chez la personne obèse ? Si un **microbiote issu de souris obèse** est transplanté chez un souris sans microbiote, **cette dernière devient obèse**.

En résumé, le **microbiote présent chez les souris obèses** est différent de celui issu des souris minces et il montre une **capacité plus importante à extraire l'énergie des aliments**. En retour, **l'obésité a contribué à la modification du microbiote** et à enrichir le microbiote en espèce bactérienne extrayant plus d'énergie à partir de l'alimentation. Des résultats similaires ont été observés chez l'homme.

De façon très intéressante, **la perte de poids est accompagnée d'une modification du microbiote**, avec un équilibre entre les espèces bactériennes qui redevient proche de celui observé chez les personnes minces.

Enfin, le microbiote présent chez l'enfant peut prédisposer à une obésité chez l'adolescent.

Intervention thérapeutique et microbiote

La chirurgie bariatrique (bypass) entraîne une modification rapide de la composition du microbiote. Si le microbiote d'une souris opérée (bypass) est transplanté à une souris sans microbiote, celle-ci va perdre du poids et diminuer sa prise alimentaire.

L'ingestion **d'aliments prébiotiques** (fibres contenus dans les fruits et les légumes par exemple) permet aussi de **modifier la composition du microbiote** en favorisant la **croissance sélective de bactéries probiotiques** bénéfique à la santé (bifidobactéries et lactobacilles).

Pour terminer, une nouvelle méthode fait son apparition, il s'agit de la **transplantation fécale**, qui consiste à réintroduire un microbiote sain, avec des propriétés bénéfiques pour l'hôte. Cependant aucun résultat concluant n'a été observé pour le moment dans le contexte de l'obésité. Ces travaux encore rares devront être poursuivis pour peut-être voir des effets à long terme sur l'obésité.

Vous pouvez consulter le dossier « Microbiote » de l'Inserm à partir de ce lien : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>

Conclusion générale de la rencontre

Les trois interventions scientifiques du laboratoire Inserm CarMeN ont mis en avant les recherches actuelles dans le domaine de l'obésité. La première a souligné l'inflammation chronique présente au cours de l'obésité et indiqué des solutions pour réduire cette inflammation, notamment avec les oméga3 et les polyphénols présent dans l'alimentation, en association avec une activité physique pour augmenter la dépense énergétique. La seconde a mis en lumière le rôle de l'épigénétique dans l'obésité, et montré que, outre l'alimentation, l'environnement, le mode de vie, l'influence du vécu à partir du stade foetal contribuaient à établir une épigénétique de l'obésité. Contrairement à la génétique, les modifications épigénétiques sont réversibles. Enfin la 3^{ème} intervention a fait une synthèse des avancées en recherche dans le domaine du microbiote et de l'obésité. Le microbiote des personnes obèses est différent de celui des personnes minces et il permet une extraction maximale de l'énergie à partir de l'alimentation. Différentes actions peuvent permettre de retrouver un microbiote équilibré, bénéfique à la santé.

Un très grand merci aux intervenants pour leurs présentations, aux associations qui ont témoigné et animé la table ronde, à tous les participants avec leurs nombreuses questions et remarques sur les thèmes abordés et au laboratoire CarMeN pour la gestion locale de la journée et les photos.

Rédaction: Claudie Lemerrier, chercheur Inserm, relations avec les associations à la délégation Inserm AuRA. Claudie.lemerrier@inserm.fr



Laboratoire CarMeN

Cardiovasculaire, Métabolisme, Diabétologie et Nutrition
Unité Mixte de Recherche : INSERM U1060, INRA U1397, Université Lyon1, INSA de Lyon

