

## Obésité : Actualités de la recherche, 2<sup>ème</sup> édition

25 septembre 2020, Amphithéâtre du CRNL - Bron

La rencontre dédiée à l'Obésité, initialement programmée en mai 2020, a pu se tenir le 25 septembre dans l'amphithéâtre du Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (Inserm U1028), avec un effectif réduit et dans le respect des consignes sanitaires.

Outre l'Inserm, la rencontre a été organisée cette année avec le **Centre Intégré de l'Obésité à Lyon (Cosily)**. Le laboratoire CarMEN pour **Cardiovasculaire, Métabolisme, Diabétologie et Nutrition** (Inserm U1060, INRAE, CNRS, Université de Lyon1, INSA) avec lequel nous avons organisé la 1<sup>ère</sup> édition en 2019, a animé 2 interventions (Pr Martine Laville et Dr Assia El Jafaari) tandis que la troisième présentation nous a été proposée par Dr Gilles Mithieux, directeur du laboratoire **Nutrition, Diabète et Cerveau** (Inserm U1213, Université de Lyon 1).

**Huit associations ou fédérations d'associations de malades** étaient présentes, des professionnels de santé (médecins, nutritionnistes, diététiciennes) ainsi que quelques personnes issues du grand public afin de suivre les 3 orateurs du jour puis de participer au débat.

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

Avec :

- France Assos Santé (programme X-ailes)
- Lyon Infos Obésité (LIO)
- Vivre Autrement Ses Formes (VASF)
- Equibr'emoi
- Pèse-Plume 01
- Se Sentir Mieux
- Corps en Révolte
- France ADOT 01



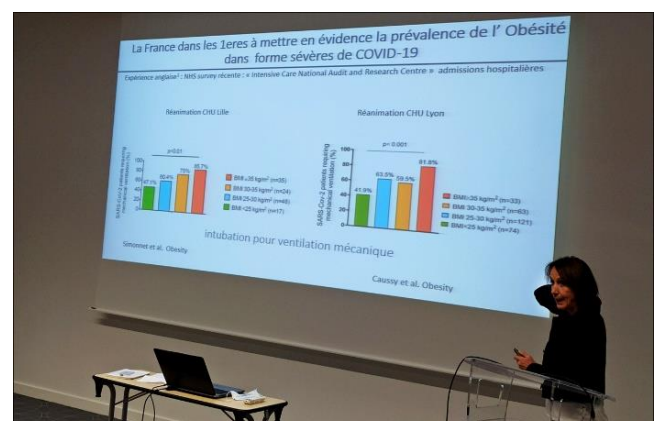
### Obésité et Covid19 : tous égaux devant le risque ?

**Pr Martine Laville**, directrice du Centre Européen pour la Nutrition et la Santé, Centre de Recherche en Nutrition Humaine, HCL- Cosily, Laboratoire CarMeN Inserm U1060

#### Le virus Sars-CoV2 et la pandémie de Covid19

Le **virus Sars-CoV2** (Severe Acute Respiratory Syndrome-coronavirus2) apparu en Chine à Wuhan en novembre 2019 est responsable de la maladie nommée par l'organisation mondiale de la santé, **Covid19** (coronavirus disease 2019). En quelques mois seulement, ce virus s'est propagé à toute la planète, créant une crise sanitaire à l'échelle mondiale, avec plus d'un million de victimes (Octobre 2020) et des dizaines de millions de personnes infectées.

Ce virus émergent appartient à la famille des coronavirus qui compte 6 espèces connues chez l'homme actuellement. Si certains de ces virus sont bénins (rhumes, syndromes grippaux qui évoluent favorablement), au moins trois d'entre



eux ont donné lieu à des **épidémies mortelles** en 2003 (Sars-CoV1), en 2012 (MERS-CoV) et actuellement depuis novembre 2019 (Sars-CoV2). Le Sars-CoV2 est similaire à 96% à un virus trouvé chez la chauve-souris, à partir de laquelle il aurait peut-être subi une recombinaison génétique lui permettant de s'adapter à l'homme. L'hôte intermédiaire ayant permis cette transition n'est pas encore connu avec certitude.

Le Sars-CoV2 semble avoir un taux de létalité plus faible que ses deux prédécesseurs (jusqu'à 30% de décès pour le MERS-CoV qui affecte les **voies aériennes inférieures -poumons, bronches-**), en revanche son **taux de contagiosité** (appelé R0) est beaucoup plus élevé que ce dernier atteignant 2 à 3 (2 à 3 nouvelles personnes contaminées à partir d'un cas positif). En effet, le Sars-CoV2 infecte en plus les **voies aériennes supérieures** ce qui facilite sa vitesse de propagation.

Les **signes cliniques de l'infection au Sars-Cov2** sont variés, allant de l'absence de manifestations chez les porteurs asymptomatiques à une détresse respiratoire sévère, associée ou non à une grande fatigue, de la fièvre, de la toux, des diarrhées, vomissements, problèmes cardiaques, céphalée, perte de l'odorat. La **durée d'incubation moyenne** après contamination varie de 2 à 6 jours, mais peut être beaucoup plus large (2 à 14 jours, parfois plus).

Si la guérison sans complication majeure est estimée à environ 98%, l'infection au Sars-CoV2 peut déclencher une détresse respiratoire aigüe chez certains patients et/ou des complications cardiaques. Dans ce cas, le transfert en réanimation ou en unité de surveillance continue a lieu.

Selon une étude chinoise parue au tout début de l'épidémie sur les malades admis en réanimation, les patients à risque seraient les personnes souffrant d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), de diabète, de coronaropathies, d'hypertension artérielle, aucune notion sur l'obésité n'ayant été mentionnée à cette date.

**La France a été dans les premières à mettre en évidence une prévalence de l'obésité dans les formes sévères de Covid19** (intubation pour ventilation), avec une étude à **Lilles** et une autre à **Lyon**. La **sévérité de la Covid19 augmente avec l'indice de masse corporelle (IMC)**. Ainsi en réanimation aux CHU de Lyon ou Lilles, 81 à 85% des patients avec un IMC supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup> devaient être intubés pour une ventilation mécanique. Ce pourcentage variait de 60 à 75% pour un IMC compris entre 30 et 35. D'autres études dans le monde vont dans le sens de ces observations précoces, à savoir **une surreprésentation des patients obèses dans les formes graves ou critiques de Covid19 et une surmortalité**.

### [Pourquoi les personnes obèses sont-elles plus susceptibles de développer des formes graves de Covid19 ?](#)

Plusieurs hypothèses pourraient l'expliquer.

- **Rôle de ACE2** (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2) : Le virus Sars-cov2 reconnaît ACE2 et se fixe sur cette protéine avant de pénétrer dans la cellule. **ACE2 agit donc comme la porte d'entrée du virus dans les cellules** en devenant son récepteur. L'immobilisation de ACE2 par le virus empêche cette dernière d'effectuer son rôle physiologique au niveau cardiovasculaire, pulmonaire et rénale, c'est-à-dire d'équilibrer la pression artérielle au travers du système rénine-angiotensine-aldostérone. Ce système étant déjà déséquilibré chez les personnes obèses et les diabétiques, le virus pourrait amplifier le phénomène et favoriser le développement de complications.

De plus, la protéine **ACE2 est fortement exprimée dans le tissu adipeux**, donc probablement présente en plus grande quantité chez les personnes obèses, ce qui constituerait une porte d'entrée plus étendue pour le virus et sa dissémination à d'autres organes que le poumon.

- **L'orage cytokinique et l'inflammation** : Les personnes obèses souffrent d'une **inflammation chronique du tissu adipeux**. Ce tissu adipeux relargue des facteurs pro-inflammatoires qui contribuerait à l'orage cytokinique induit par l'infection.

- **Effets au niveau du poumon** : La présence de graisse dans la cavité abdominale réduit les mouvements du diaphragme et **diminue les capacités du poumon à réaliser des échanges gazeux lors de la respiration**. D'autre part, les capillaires sanguins, très abondants dans le poumon, expriment fortement le récepteur ACE2, favorisant ainsi la pénétration du virus dans le poumon. Enfin, **les cellules de la paroi des vaisseaux sont attaquées par le virus**, meurent et se décollent, provoquant une activation de la coagulation sanguine, des **petits caillots**, une thrombose et au final un rétrécissement des vaisseaux.

#### **EN RESUME :**

Nous ne sommes pas tous égaux devant la Covid19. Il existe un risque plus élevé de développer des formes graves de Covid19 pour les personnes âgées (+ 65 ans), les hommes (les femmes sont protégées par leurs

hormones jusqu'à la ménopause), les personnes obèses, **avec un risque accru pour les IMC les plus élevés et les obésités viscérales**, les diabétiques, les fumeurs et les personnes souffrant d'hypertension artérielle.

## Obésité, cellules souches adipocytaires et inflammation.

**Dr Assia Eljaafari**, *Praticien Hospitalier en recherche clinique, HCL-Lyon sud, laboratoire CarMeN*  
« Cardiovasculaire Métabolisme Diabétologie et Nutrition », Inserm U1060 – Université de Lyon 1 - INRAE

Avec une très forte progression dans le monde, **l'obésité fait 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 et représentent un facteur de risque pour de nombreuses maladies**: problèmes inflammatoires, articulaires, cardio-vasculaires, hépatiques, cancers divers, diabète de type 2, apnée du sommeil, ...auxquels il faut ajouter les répercussions psychologiques liées au surpoids.

Selon l'organisation mondiale de la santé, près de **40% de la population mondiale est touchée par le surpoids** (IMC supérieur ou égal à 25) et **l'obésité** (IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>), une affection qui atteint davantage les femmes que les hommes. Les enfants et les adolescents n'échappent pas à ces problèmes puisque le nombre de cas d'obésité a été multiplié par 10 dans cette tranche d'âge au cours des quatre dernières décennies. Les causes de l'obésité sont multifactorielles, alliant prédispositions génétiques et causes environnementales (stress, manque de sommeil, polluants, tabac).



### Les fonctions de l'adipocyte

Les graisses sont stockées sous forme de triglycérides dans les adipocytes du tissu adipeux blanc dont on distingue 2 types : le **tissu adipeux sous-cutané** (hanche, fesses, cuisses) et le **tissu adipeux viscéral** (autour de l'intestin notamment). Ce dernier est lié au syndrome métabolique tandis que le tissu adipeux sous-cutané protège de ce syndrome. A noter qu'il existe aussi un tissu adipeux brun, surtout impliqué dans la thermogénèse, et un tissu adipeux beige peu caractérisé à ce jour.

Outre sa fonction de stockage des graisses, **l'adipocyte possède une machinerie enzymatique complexe et exerce une fonction sécrétoire importante**. Ainsi certaines enzymes permettent le stockage des acides gras sous forme de triglycérides en réponse à l'insuline, alors qu'en cas de jeûne, les triglycérides peuvent être dégradés par des lipases, pour être relargués sous forme d'acides gras en périphérie. **Deux hormones**, entre autres, sécrétées par l'adipocyte régulent les réponses métaboliques du tissu adipeux, **l'adiponectine et la leptine**. L'adiponectine favorise **la sensibilité à l'insuline tandis que la leptine induit plutôt l'insulino-résistance**. En cas d'obésité, la sécrétion d'adiponectine est diminuée, la balance leptine/adiponectine est dérégulée en faveur de la leptine et donc de l'insulino-résistance.

En plus de ces hormones, le tissu adipeux sécrète un ensemble de **cytokines dont le type pro-inflammatoire ou anti-inflammatoire dépend de l'état des adipocytes**. Chez les sujets minces, ayant des petits adipocytes peu chargés en graisse, l'adiponectine stimule la production d'interleukine 10 à action anti-inflammatoire. Au contraire, chez les sujets obèses avec de gros adipocytes très chargés en graisse et pour lesquels l'action de la leptine est prépondérante, il y a production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF $\alpha$ , et les interleukines IL1 $\beta$ , IL-6 et IL-17A et/ou Interféron gamma.

D'autre part, la nature des **cellules immunitaires infiltrées dans le tissu adipeux** varie également. Chez le sujet mince sont plutôt retrouvés des lymphocytes T régulateurs CD4+ et des macrophages de type M2. Chez le sujet obèse, d'autres types de cellules sont présentes, des lymphocytes T CD8+, des macrophages de type M1, des lymphocytes Th17 (secrétant l'IL17) impliqués dans l'inflammation chronique, des lymphocytes NK, iNKT...

### Cellules souches et adipogénèse

Le tissu adipeux peut s'accroître par accumulation de lipides dans les adipocytes (ceux-ci s'hypertrophient jusqu'à atteindre leur capacité maximale) ou bien par production de nouveaux adipocytes jeunes à partir des

**cellules souches adipocytaires**, on parle alors d'**adipogénèse**. Cependant, chez les personnes obèses, s'il y a bien multiplication des cellules souches du tissu adipeux, **l'inflammation empêche leur différenciation en nouveaux adipocytes jeunes**. Cette fonction est altérée dans le tissu adipeux viscéral mais peu dans le tissu adipeux sous-cutané. Ce **défaut d'adipogénèse** est un des facteurs permettant de distinguer les sujets obèses métaboliquement atteints des sujets obèses métaboliquement sains.

De plus, il a été montré expérimentalement que les cellules souches adipocytaires issues de sujets obèses, mais pas de sujets minces, induisaient l'inflammation, avec production des interleukines inflammatoires IL1 $\beta$ , IL-6 et IL-17A, et que cette inflammation inhibe la sensibilité à l'insuline.

### Quels moyens pour corriger l'inflammation du tissu adipeux ?

Un ces moyens consiste à favoriser une alimentation riche en molécules ayant une action anti-inflammatoires comme des **acides gras polyinsaturés de type Omega 3** (AG omega3). Contrairement aux acides gras de type Oméga 6 plutôt inflammatoires (AG omega6), les AG omega3 sont peu présents dans les aliments en général. Le ratio recommandé AG oméga 6 /AG oméga 3 est de 3/1 à 5 /1 (une dose d'Omega 3 pour 3 à 5 d'Omega 6). Or chez les sujets obèses, ce ratio est souvent de 10/1 en Europe, et de 20/1 aux Etats Unis ! D'où la nécessité de réintroduire davantage d'AG oméga 3 dans l'alimentation. Ceux-ci sont présents dans les poissons gras, les fruits à coques, les graines et l'huile de lin, les plantes (épinards, soja, haricots secs, ...). Il a été montré qu'un régime riche en AG oméga 3 réduisait l'inflammation induite par l'obésité et améliorait le métabolisme du glucose.

En dehors de ces AG oméga 3, d'autres aliments contenant des **polyphénols** ont également une action **anti-inflammatoire** car ils contiennent des **antioxydants**. Les choux, les agrumes, les fruits rouges, l'ail ou des épices comme le curcuma (à associer avec d'autres aliments tels que le poivre ou les noix pour permettre son assimilation) ou le gingembre possèdent des taux intéressants de polyphénols par exemple.

Concernant les huiles, il est recommandé de privilégier les huiles du régime dit méditerranéen, notamment l'huile d'olive en cuisine, l'huile d'arachide si friture. Il faut éviter les huiles particulièrement riches en AG omega6 ou en acides gras saturés, telles que les huiles de tournesol, maïs ou palme.

En d'autres termes, une **alimentation sélective, riche en molécules anti-inflammatoires**, fait partie de la solution, et peut être un bon moyen pour **réduire l'inflammation chronique induite par l'obésité**.

### Les acides Gras polyinsaturés de type Omega 3



### EN RESUME

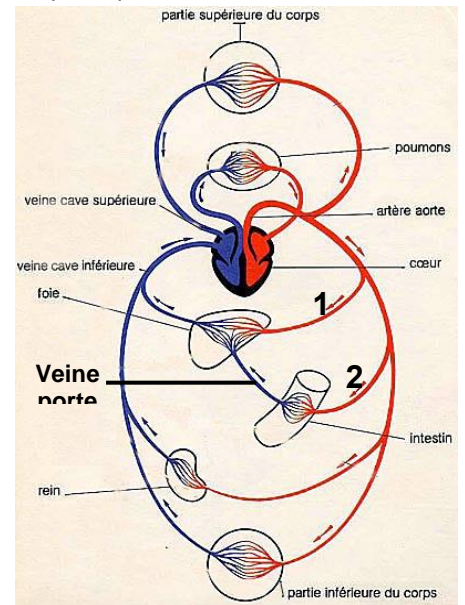
L'obésité est une maladie inflammatoire chronique, qui induit un cercle vicieux d'activation du système immunitaire via les cellules souches adipocytaires au sein du tissu adipeux blanc, ce qui entraîne en retour une résistance à l'insuline, et un défaut de régénération adipocytaire. Une alimentation privilégiant les aliments riches en molécules ayant une action anti-inflammatoire, dont les AG omega3, est fortement recommandée pour ses effets protecteurs.

### L'intestin, un organe anti-obésité.

**Dr Gilles Mithieux, dir. du Laboratoire « Nutrition, Diabète, Cerveau » Inserm U1213-Université Lyon1**

Un contrôle strict et efficace par l'insuline du taux de glucose sanguin (ou glycémie) autour de 1g/litre est indispensable au fonctionnement correct de notre organisme. Le **glucose** est la source d'énergie pour nos cellules en général, le cerveau et le les muscles en particulier. Plusieurs organes peuvent relarguer du glucose dans la circulation, **le foie** (notamment à **partir de la dégradation du glycogène**), mais aussi **les reins et l'intestin qui effectuent la néoglucogénèse**. L'enzyme clé dans cette production de glucose est la **glucose-6-phosphate** qui est exprimée abondamment dans ces trois tissus. **Après le repas, c'est le foie** qui produit 80% du glucose circulant par la voie de la **glycogénolyse**, 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

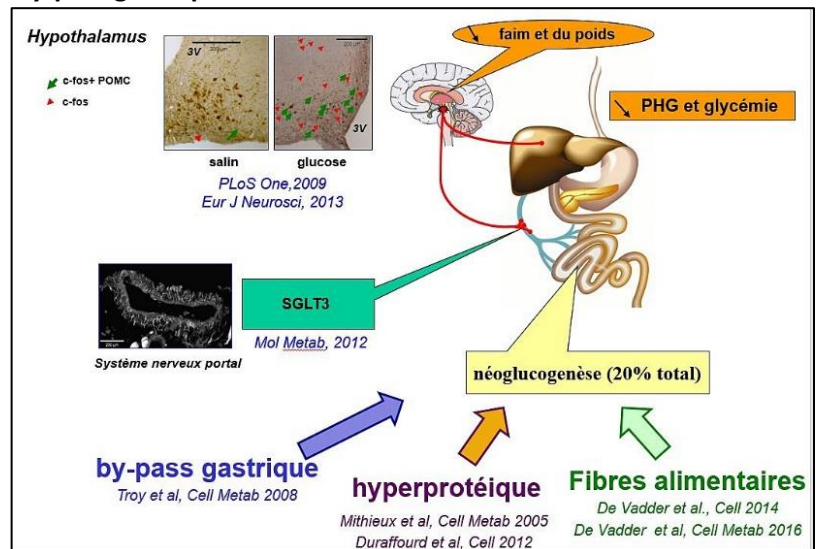
30% tandis que le pourcentage libéré par l'intestin s'élève à 20%, soit 4 fois plus qu'en condition « nourri ». L'examen des schémas de circulation sanguine au niveau des organes révèle une particularité au niveau du foie. En effet, chaque organe du corps est alimenté par un ensemble unique d'artères et de veines alors que 2 systèmes différents arrivent au niveau du foie. L'un va directement au foie (1 sur le schéma), le second (80% du sang total) passe par l'intestin avant de rejoindre le foie par un deuxième circuit (2 sur le schéma).



Quelle est l'utilité de ce double dispositif pour contrôler la production endogène de glucose? L'hypothèse d'un signal de glucose portal au niveau de la veine porte, le **glucose portal** sortant de l'intestin, communiquant avec les **nombreux neurones présents au niveau de l'intestin**, puis avec le cerveau, a été formulée. L'injection de glucose directement dans la veine porte en sortie d'intestin a permis de confirmer cette hypothèse, et **la sensation de faim, gérée par le cerveau, est diminuée dans cette situation**.

Dès la fin de la digestion, le glucose portal produit est donc reconnu par les neurones proches de la veine porte, par l'intermédiaire d'un récepteur du glucose nommé SGLT3. Puis ces neurones activent la **région du cerveau impliquée dans la prise alimentaire, l'hypothalamus**, ce dernier agissant en retour pour **induire la satiété et une amélioration du métabolisme du glucose**. La production de glucose par l'intestin agit donc comme un **mécanisme anti-obésité et anti-diabète**. D'autres mécanismes que le jeûne peuvent induire la production de glucose par l'intestin, notamment un apport conséquent en **fibres alimentaires**, un repas **hyperprotéiné** ou encore la chirurgie de type **by-pass gastrique**.

Quel est le bénéfice des fibres alimentaires? Les fibres solubles sont dégradées par le **microbiote intestinal** avec production d'acides gras à chaîne courte (**propionate, acétate, butyrate**) donnant des bénéfices métaboliques pour le contrôle du poids et de la glycémie. Expérimentalement, il a été montré chez la souris qu'un régime gras et riche en fibres induisait une prise de poids plus faible par rapport à un régime gras sans fibres, avec une diminution du tissu adipeux. De façon très intéressante, le poids et le tissu adipeux des animaux modifiés génétiquement pour abolir leur capacité à produire du glucose intestinal ne sont pas influencés par le régime riche en fibres, ces derniers prenant du poids et de la masse grasse comme pour le régime sans fibres.



Enfin, une étude toute récente montre que l'augmentation induite de la production de glucose intestinal, chez des souris modifiées génétiquement pour cela, protège celles-ci de l'obésité quand elles absorbent un régime hypercalorique, avec perte de poids, diminution du tissu adipeux et diminution de la taille des adipocytes. Ceci serait dû à une **thermogénèse plus importante, avec des lipides brûlés sous forme de chaleur au lieu d'être stockés**. Enfin, au niveau du foie, ces souris à néoglucogenèse intestinale augmentée montrent une diminution des triglycérides hépatiques (foie moins gras) et une diminution du cholestérol sanguin.

**EN RESUME**

La production de glucose intestinal ou néoglucogenèse intestinale agit comme un signal bénéfique pour prévenir l'obésité et le diabète en diminuant la sensation de faim et en induisant la satiété.

Un très grand merci aux orateurs pour nous avoir exposé leurs travaux de recherche sur l'Obésité. Les présentations très didactiques et bien complémentaires ont permis d'aborder plusieurs aspects de la recherche sur le sujet. Merci au public et aux associations qui ont fait le déplacement et qui ont respecté les conditions sanitaires strictes mises en place pour la sécurité de tous. Votre implication dans les nombreuses discussions suivant les exposés est un gage de réussite pour ce type de rencontre Chercheurs-Associations-Grand Public. J'espère vous retrouver dans des conditions un peu plus conviviales en 2021 quand le contexte sanitaire se sera amélioré !

Rédaction : Claudie Lemerrier, Chercheur Inserm, Chargée de Mission auprès des associations à la Délégation régionale Inserm AuRA.

[Claudie.lemerrier@inserm.fr](mailto:Claudie.lemerrier@inserm.fr)

Relecture et corrections: Martine Laville, Gilles Mithieux, Assia Eljaafari.