

Obésité : Actualités de la recherche, 6^{ème} édition

5 Mars 2024 - Mairie de Lyon 6^{ème}

A la suite de la journée mondiale de l'obésité du 4 mars, la 6^{ème} édition de la rencontre grand public « Obésité, actualités de la recherche » a réuni environ 80 personnes à la mairie du 6^{ème} arrondissement de Lyon. Organisée par la délégation Inserm Auvergne-Rhône-Alpes, ce rendez-vous annuel Chercheurs-Associations-Grand public a été chaleureusement accueilli dans la salle du conseil de la mairie, en présence de Mme Blanc, conseillère municipale à la ville de Lyon et conseillère à la santé à la mairie de Lyon 6^{ème}. Claudie Lemercier, chercheuse Inserm et chargée de mission auprès des associations, a brièvement présenté l'Inserm et les actions menées à la délégation Inserm AuRA en direction des associations de patients et du grand public. Parmi les participants, 7 associations de patients étaient présentes (Vivre Autrement Ses Formes, Lyon Info Obésité, Corps en Révolte, Action Contre les Spondylarthrites, SporLyGref, Associations des Diabétiques du Lyonnais, Association Après J20- Covid Long), l'association de professionnels « Sens et Savoir », de même que des professionnels de santé dans le domaine la nutrition, du soin et de la recherche (diététicien.nes, psychologues, professionnels de la restauration, thérapeutes).



Deux présentations scientifiques grand public ont mis en avant les travaux de recherche menés dans le domaine de la nutrition, de la santé, et de l'Obésité en particulier. Dr Gilles Mithieux, directeur du laboratoire Nudice a présenté l'évolution de notre alimentation au fil des siècles et ses conséquences sur notre santé. Dr Luciano Pirola, chercheur Inserm au laboratoire lyonnais CaRMEN a plus spécifiquement parlé de la diète cétogène, un type d'alimentation particulier « à la mode », mais quand cette diète est-elle réellement utile ?

Alimentation moderne et paléolithique.

Dr Gilles MITHIEUX, Directeur du laboratoire « Nutrition Diabète Cerveau- NUDICE», Inserm U1213 – Université Lyon 1

L'obésité et les maladies associées, un problème de santé publique

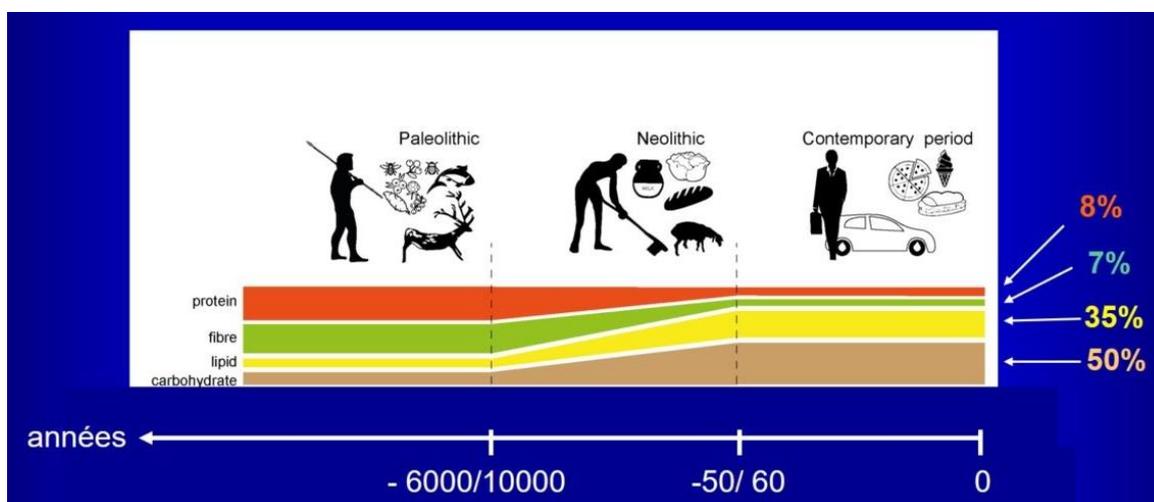
Depuis une vingtaine d'années on observe une explosion des cas d'obésité dans le monde, chez les hommes et encore plus chez les femmes. Cette augmentation touche toutes les classes d'âge, des plus jeunes jusqu'aux 65 ans et plus. Aux Etats Unis, plus de 30% de la population a un indice de masse corporel supérieur à 30 (seuil défini pour l'obésité), contrairement au Japon et la Corée qui en sont à environ 3% de la population en situation d'obésité.

L'obésité en elle-même n'est pas forcément un problème, certaines personnes obèses n'ayant pas de problèmes de santé particuliers en dehors du poids sur les articulations. Le problème réside davantage dans les maladies associées à l'obésité (les comorbidités), telles que le diabète et l'hypertension artérielle qui sont en très forte augmentation, alors que d'autres maladies prises comme référence restent stables dans le temps (exemple des glomérulonéphrites ou de la polykystose rénale). De la même façon, le nombre de décès par maladies cardio-vasculaires s'accroît très fortement dans le monde, selon la même tendance que la courbe de l'obésité. D'autres maladies sont en augmentation également, tels que le cancer de la peau, les maladies mentales avec en premier lieu la dépression. Ces constatations soulèvent des questions et il y a des interrogations concernant le lien potentiel entre l'évolution récente de ces maladies et les modifications rapides de notre environnement, en particulier notre alimentation et notre activité physique.

Qu'est ce qui a changé dans notre alimentation au fil des siècles ?

La consommation globale de sucre est en très forte augmentation dans notre alimentation depuis les années 1800, ce qui correspond à la découverte de l'extraction industrielle du sucre de betterave ou saccharose. Les scientifiques ont examiné les courbes de consommation de saccharose en Angleterre et aux Etats Unis depuis les années 1815. Si la consommation annuelle de saccharose par personne était de 5-6 kg en 1815 en Angleterre, elle culmine à plus de 70 kg par personne dans les années 2000 aux Etats Unis, soit une multiplication par 12 au moins.

Si on remonte à travers les âges jusqu'au paléolithique en passant par le néolithique, on constate une inversion totale des constituants basiques de notre alimentation. De nos jours, les glucides (ou carbohydrates) représentent 50% de nos apports journaliers, les graisses (lipides) 35%, les fibres 7% et les protéines 8%. Au paléolithique, alors les premiers hommes sont des chasseurs-



cueilleurs, les protéines et les fibres constituaient les deux sources majeures de l'alimentation, la part des graisses (lipides) et des glucides (carbohydrates) étant minoritaire. La transition entre l'alimentation paléolithique et l'alimentation moderne s'est faite petit à petit à l'âge du néolithique qui est marqué par les débuts de l'élevage, de l'agriculture et de la sédentarisation. Ainsi la part des glucides a considérablement augmenté avec la culture des céréales (riz, avoine, blé). L'élevage quant à lui a apporté les produits laitiers, qui peuvent être conservés sous forme de fromages entre autres.

Si notre alimentation a profondément changé, notre patrimoine génétique et nos gènes ont peu évolué en ce qui concerne le métabolisme et la digestion. En effet, contrairement aux bactéries ou aux virus qui ont un temps de génération très court (quelques heures à quelques jours) et qui peuvent accumuler des mutations/adaptations rapides au fil des générations, la relativement longue espérance de vie des humains n'a pas encore permis de modification importante et adaptée de nos gènes. Nous sommes donc globalement avec le même équipement génétique que les hommes du paléolithique en ce qui concerne notre alimentation.

Le maintien de la glycémie en dehors des repas et la satiété

Le niveau de glucose dans le sang est maintenu en permanence aux environs de 1g / litre grâce à l'insuline, de jour comme de nuit. C'est un challenge pour les personnes diabétiques.

En dehors des repas, trois organes, le foie, les reins et l'intestin, assurent la production de glucose à partir des réserves stockées dans l'organisme, on parle de néoglucogenèse. Cette production de glucose est permise grâce une enzyme clé dans ce processus, la glucose-6-phosphatase qui est justement exprimée dans ces 3 organes.

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 ». Cette contribution plus importante de l'intestin se produit également lors d'un repas riche en protéines.

Le laboratoire du Dr Mithieux a été le premier à montrer que le glucose intestinal produit dans la **veine porte**, une veine qui transporte les nutriments absorbés par les intestins vers le foie, 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 produisent des effets similaires sur le cerveau en induisant la satiété.

Autres rôles possibles des nutriments ou de la néoglucogenèse intestinale sur le cerveau ?

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**, avec un effet anti-dépression, via une action indirecte passant par le microbiote intestinal (ensemble des microorganismes - bactéries, virus, champignons- de l'intestin). L'ingestion de prébiotiques, des aliments non-assimilables par l'organisme mais consommés par le **microbiote de l'intestin**, aboutit à la fermentation des fibres et la production d'acides gras à courtes chaînes (acétate, butyrate, propionate), des composés bénéfiques pour l'organisme. La question restait de savoir quels mécanismes pourraient expliquer ces effets bénéfiques ?

Pour y répondre, le laboratoire NUDICE a réalisé des **tests comportementaux** chez des souris nourries avec différents types d'aliments. Le but de cette étude consistait à déterminer si la néoglucogenèse intestinale et l'alimentation, notamment avec une diète riche en protéines, pouvaient **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 leur état de sérénité. Chez des souris déficientes en glucose-6-phosphatase intestinale, chez lesquelles il n'y a donc pas de production de glucose intestinal, les souris restent d'avantage immobiles et avec un comportement peu exploratoire, 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**.

Un autre aspect des interactions possibles entre la nutrition et le cerveau concerne **la mémoire**, notamment **les capacités de mémorisation**. Une région spécifique du cerveau nommée **hippocampe** est essentielle dans les processus de mémorisation. Le laboratoire Nudice a exploré le rôle de l'alimentation et de la néoglucogenèse intestinale dans la mémorisation chez la souris au travers de tests comportementaux. Les expériences ont montré que les souris avec une néoglucogenèse normale répondaient mieux dans un test de mémorisation que des souris déficientes pour la néoglucogenèse. Pour d'autres souris, qui avaient une néoglucogenèse supérieure à celles des souris normales, les résultats des tests de mémorisation étaient meilleurs que celui des souris normales. La mémorisation serait donc améliorée lorsque la communication intestin-cerveau, via le processus de néoglucogenèse intestinale, est activée.

Conclusions

Notre alimentation est un atout essentiel pour notre santé. Au niveau de l'intestin, il faut retenir le **processus de néoglucogenèse intestinale**, qui permet une communication avec le cerveau pour induire la satiété, la présence du **microbiote intestinal** et **des nerfs et neurones** au niveau du système digestif. Ces trois éléments jouent un rôle majeur dans les maladies telles que l'obésité, le diabète mais ils influencent aussi le cerveau, notamment en ce qui concernent les états de stress et d'anxiété et les capacités de mémorisation. A plus long terme, lors du vieillissement, certaines maladies apparaissent plus fréquemment qu'une fréquence prédite par le hasard. C'est le cas pour le couple diabète - dépression. Ainsi une personne diabétique a deux fois plus de chance de vivre un épisode de dépression qu'une personne non diabétique. Réciproquement une personne dépressive a deux fois plus de chance de souffrir de diabète qu'une personne non-dépressive. Ces informations soulignent une fois de plus les liens forts entre notre alimentation, les maladies métaboliques et les incidences au niveau du cerveau.

La diète cétogène, le vrai et le faux.

Dr Luciano Pirola, chercheur Inserm, *laboratoire CarMeN « Cardiovasculaire Métabolisme Diabétologie et Nutrition. Inserm U1060- Université de Lyon1-INRAé*

Les dernières données de l'Organisation Mondiale de la Santé indiquent qu'une personne sur 8 dans le monde est en situation d'Obésité. Face à cette épidémie galopante, de nombreux régimes font leur apparition avec souvent des résultats mitigés, voir contre-productifs. On parle de plus en plus de la diète cétogène dans les médias, mais à quoi correspond cette forme d'alimentation ? Quels sont les fondements scientifiques de cette diète et a-t-elle une utilité dans le domaine de l'obésité?

Les constituants de base de notre alimentation et leur stockage

Même s'il y a une très grande variété de choix au niveau de la nourriture, nous consommons seulement **3 grandes familles de nutriments** (en dehors de l'eau, des minéraux et des vitamines) qui apportent l'énergie dont nous avons besoin: les **glucides aussi appelés sucres ou carbohydrates**, les **graisses ou lipides** et les **protéines**. Ces 3 composants de base produisent plus ou moins de calories. Les glucides apportent 4 kcal par gramme (glucose, fructose, saccharose, glycogène), tandis que les lipides (cholestérol, acides gras, triglycérides) génèrent 9 kcal / gr. Les protéines fournissent quant à elle 4 kcal/gr.

La **forme essentielle de stockage** des sucres dans l'organisme est le **glycogène** (un assemblage de molécule de glucose) que l'on retrouve dans le foie et les muscles en majorité. Quant aux graisses, elles sont stockées sous forme de **triglycérides** dans les cellules graisseuses spécialisées, les adipocytes. Les lipides fournissant plus de calories et donc d'énergie (9 kcal /gr), l'organisme a intérêt à stocker ce composant qui constitue une réserve d'énergie plus dense.

La balance énergétique et l'utilisation des nutriments par l'organisme

La consommation de nos aliments et leur digestion peut être comparée à ce qui se passe dans un moteur thermique de voiture. L'utilisation de carburant par un véhicule aboutit à un trajet, un rejet de gaz carbonique (CO₂) et la production de chaleur. C'est la même chose avec notre organisme. La consommation de nourriture (carburant) entraîne la digestion qui fournit l'énergie pour notre métabolisme de base (respiration, circulation sanguine, activité cérébrale), permet de bouger et d'avoir une activité physique, ce qui produitde la chaleur et un relargage de CO₂, comme dans un moteur.

La balance énergétique est la résultante de ce que nous consommons (alimentation-boissons) et ce que nous dépensons (métabolisme de base + activité physique + production de chaleur). La balance des entrées doit être équilibrée à celle des sorties pour maintenir un poids stable.

La lipogénèse ou le stockage de l'excédent de sucre

L'organisme possède 3 carburants principaux, le glucose présent dans le sang à 1 gramme/ litre, le glycogène stocké dans le foie et les muscles, (estimé à environ 500 grammes), tout le reste étant fourni par le stockage des graisses dans les adipocytes. Les protéines sont peu utilisées comme carburant, elles sont plutôt utilisées pour la construction des cellules en conditions normales.

Les glucides excédentaires ingérés sont transformés en graisse par le foie, c'est le processus de lipogénèse. En d'autres termes, la surconsommation de sucre aboutit à leur transformation en graisses qui sont stockées dans le tissu adipeux, c'est le modèle « Glucides-Insuline ».

L'idée de la diète cétogène

Selon les principes du modèle ci-dessus, si on supprime les sucres/glucides de l'alimentation il n'y a plus de quoi fabriquer du gras, on supprime donc le stockage des graisses. En poussant plus loin, si on ne consomme que du gras on ne grossit pas ! L'idée est attractive et répandue, de plus elle serait utile contre le diabète. Qu'en est-il réellement ?

La diète cétogène est un régime très pauvre en glucides, très riche en graisses, avec un apport suffisant de protéines.

Certaines populations isolées ont une diète cétogène naturelle de par leur environnement et leurs conditions de vie traditionnelles. C'est l'exemple des Inuits qui ont une alimentation riche en graisse de phoque et poissons gras, des populations du Kamchatka, une péninsule russe proche du cercle polaire avec un climat subarctique, qui pratiquent l'élevage traditionnel de rennes, ou des Bushmen d'Afrique australe qui vivent de chasse et de cueillette dans le désert du Kalahari.

L'utilisation des corps cétoniques

En condition d'alimentation normale, l'organisme utilise en premier les glucides, puis les graisses et enfin les protéines comme source d'énergie. En situation de restriction calorique, d'efforts

physiques ou de pathologies particulières telles que le diabète de type 1, **la source d'énergie alternative provient des corps cétoniques** pour alimenter le cœur, le cerveau et les muscles. Les corps cétoniques sont produits par le processus de cétogenèse dans le foie à partir d'acides gras circulants ; Ils sont constitués de 3 composés : l'acétoacétate, le β -hydrobutyrate et l'acétate qui sont ensuite convertis par le processus de cétolyse en énergie utilisable par les cellules.

Maladies et diète cétogène

Certaines situations pathologiques préconisent la diète cétogène lors de leur prise en charge. C'est le cas pour les épilepsies pharmaco-résistantes chez l'enfant. L'efficacité du régime cétogène a été validée dans des essais cliniques, il a été observé une diminution de la fréquence des crises d'épilepsie. Le régime cétogène est aussi prescrit dans certaines maladies métaboliques avec un déficit du métabolisme énergétique. L'application d'une diète cétogène se fait en relation étroite avec l'équipe médicale.

Où en est la recherche sur la diète cétogène dans le traitement éventuel de l'obésité ?

L'indice de masse corporelle (IMC ou BMI en anglais) est un des indicateurs permettant d'estimer la corpulence.

Calcul de l'IMC : poids / taille x taille. Le poids est en kg, la taille est exprimée en mètre.

Entre 18,5 et 25, la corpulence est dite normale. Entre 25 et 30 d'IMC, on parle de surpoids. Au-delà d'un IMC de 30, on parle d'obésité modérée, sévère (au-delà de 35) ou morbide (au-delà de 40). L'IMC est cependant imparfait car certaines personnes en surpoids, ou même avec un IMC au-delà de 30, peuvent être en bonne santé, sans risque particulier, la limite étant peut-être le poids sur les articulations.

Le métabolisme de base (manger, dormir, respirer) est le premier poste de consommation d'énergie (environ 55%), le deuxième poste étant les activités du quotidien (jardinage, déplacement de la vie courante, ménage, ...), suivi par l'exercice physique et la production de chaleur suite au repas.

A ce jour, il existe plus de **650 articles scientifiques** portant sur la diète cétogène en lien avec l'obésité. **Plus d'une centaine d'essais cliniques sont en cours sur des volontaires** dans le monde entier pour étudier l'impact du régime cétogène dans le traitement de l'obésité et de ses complications. Dans les années à venir, les résultats de ces études devraient permettre d'apporter des réponses fiables en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité de la diète cétogène sur le traitement de l'obésité. Si la diète cétogène permet la perte de poids, il faut aussi **prendre en compte ses effets délétères éventuels**, notamment sur le système cardio-vasculaire (soumis à une surconsommation de graisse) ou sur les reins. D'autre part **le régime cétogène est très restrictif**, il n'est **pas équilibré** et apporte peu de fibres, il **peut donc amener à des carences**.

La diète cétogène devrait donc être limitée dans le temps et certainement pratiquée dans un contexte de surveillance médicale adaptée. Les conséquences à l'arrêt de ce régime strict devront aussi être étudiées sur le long terme, avec notamment la possibilité de reprise de poids.

Des pistes de réflexion

Depuis les années 2000, les besoins en médicaments pour traiter les maladies métaboliques (obésité, diabète, hypertension, ...) ont augmenté de façon exponentielle.

Afin de limiter les problèmes d'obésité et de maladies métaboliques associées quelques recommandations pourraient être appliquées.

-Une préconisation simple serait **de cesser de boire tous les types de boissons sucrées** en grande quantité. L'industrie des sodas se porte à merveille, mais pour l'organisme humain et son métabolisme, la prise continue de grandes quantités de liquide sucré accroît le risque d'obésité. Une alternative serait de se limiter à une canette, de façon sporadique.

- Le fait de **manger-grignoter toute la journée est délétère**. Il faudrait mieux prendre de vrais repas, les espacer dans la journée et **laisser une période de jeûne entre 2 repas** plutôt que de pratiquer le grignotage.
- La pratique **d'une activité physique**, adaptée aux capacités et aux ambitions de chacun et chacune, est un réel atout à tous les niveaux. Cependant, elle ne peut être efficace à elle seule dans le cas de l'obésité si non accompagnée d'une consommation correcte en kilocalories journalières.
- **D'autres facteurs**, non discutés dans cette présentation, jouent aussi un rôle important, voir fondamental, dans les problèmes d'obésité. Citons par exemple les prédispositions génétiques, l'éducation, le statut économique et social, des facteurs psychologiques, la pression et les habitudes sociales,

Pour en savoir plus sur ces deux thématiques sur le site de l'Inserm :

[Dossier « Obésité »](#)

[Les aliments ultra-transformés et la santé mentale](#)

[Magazine de l'Inserm : Grand Angle sur « L'alimentation : Que mangerons nous en 2050 ? »](#)

[Les controverses biochimiques du régime cétogène](#)

[Canal Detox : Les régimes gras bons pour la santé, vraiment ?](#)

Un grand merci à nos deux intervenants pour leurs présentations et leurs explications très didactiques. Les questions, réflexions et témoignages ont été nombreux permettant de prolonger les discussions. Merci aux associations de patients qui suivent fidèlement cette rencontre, ainsi qu'à la Mairie du 6^{ème} à Lyon pour son accueil toujours amical. Nous vous donnons RDV pour la 7^{ème} édition de cette rencontre « Obésité, actualités de la recherche » en 2025.

Rédaction : Claudie Lemerrier, Chercheur Inserm, Relations avec les associations, délégation régionale Inserm AuRA, Claudie.lemerrier@inserm.fr

Relecture et corrections: Gilles Mithieux, Luciano Pirola