

# Obésité, le premier combat

## ENJEU ■ D'HIER



© COLL. FAMILLE TRÉMOIÈRES

**Jean Trémolières, directeur de l'unité 1 Nutrition et diététique humaine et André Huot, responsable de la gestion du matériel (années 1970)**

(INH), en 1941, une pénurie alimentaire provoquée par la guerre frappait le pays. Vingt-trois ans plus tard, lorsque l'Inserm, issue de la transformation de l'INH, voit le jour, le paysage a changé et il s'accompagne déjà « d'une grande sensibilisation du monde de la recherche au problème de l'obésité », déclare Raymond Bazin (☛). À 64 ans, le chercheur se souvient de ses premiers pas dans l'unité de recherche 1 Nutrition et diététique humaine du tout nouvel organisme. Dirigé par Jean Trémolières, l'un des fondateurs de l'école nutritionnelle française, ce laboratoire a très vite développé deux modèles de rats pour l'obésité. « L'un, créé sur place, était un modèle nutritionnel, souligne le chercheur. L'obésité était déclenchée par un régime riche en graisse. »

Ce fut la thématique de recherche de la première unité de l'Inserm. Et depuis cinquante ans, la nutrition est restée au cœur des préoccupations de l'Institut. Dans les années 1960, l'obésité n'était qu'un phénomène localisé outre-Atlantique. Mais en ce début de XXI<sup>e</sup> siècle, elle est devenue l'une des problématiques majeures de santé publique en Europe. Pour lancer cette série d'articles qui, tout au long de l'année, célébreront le demi-siècle de l'Inserm, la nutrition s'imposait donc avec les témoignages de chercheurs d'hier et d'aujourd'hui qui évoquent l'évolution des savoirs.

Quant au second, il s'agit des rats Zucker, chez qui une modification génétique spontanée avait entraîné un fort embonpoint et une résistance à l'insuline, un phénomène impliqué dans le diabète de type 2, lié, en partie, à l'obésité\*. Plus tard, on découvrira que la mutation touche le gène du récepteur de la leptine, l'hormone responsable de la sensation de satiété. Installée dans l'enceinte de l'hôpital parisien Bichat, cette unité 1 disposait de lits d'hospitalisation, pour « accueillir des jeunes filles anorexiques et des femmes obèses, évoque Raymond Bazin. Ces dernières étaient soumises à un régime très restrictif, de 220 calories par jour, hyperprotéiné et complété en vitamines et sels minéraux. La sévérité de leur état le commandait. » À cet aspect clinique s'ajoutait une thématique en gastro-entérologie, surtout centrée sur l'étude du pancréas. C'est sur cet organe que porte la thèse de

Raymond Bazin. « Au début des années 1970, on savait que, face à un régime riche en glucides, le pancréas s'adapte en produisant plus d'amylase, l'enzyme qui dégrade l'amidon. Il en va de même face à un régime riche en graisse : le pancréas sécrète plus de lipase, pour dégrader les lipides et, face à un régime hyperprotéiné, trypsin et chymotrypsine - les enzymes digestives des protéines - sont synthétisées en plus grande quantité. » Mais par quel messenger moléculaire le pancréas est-il prévenu de modifier sa production enzymatique ? « Nous avons alors mis en évidence qu'une perfusion de glucose provoquait les mêmes résultats qu'un régime hyperglucidique. Idem avec les corps cétoniques, stade ultime de dégradation des acides gras, qui entraînaient la même augmentation de production de la lipase pancréatique qu'un régime riche en graisse ! Mais nous ne pouvions pas aller plus loin dans nos réflexions, souligne Raymond Bazin. À l'époque, on ne savait pas encore que les nutriments, par une sorte de boucle rétroactive, pouvaient réguler l'expression de certains gènes, dont ceux impliqués dans leur propre métabolisme ! » Et c'est cette découverte fondamentale faite dans les années 1990 qui gouverne depuis l'orientation des recherches en nutrition.

☛ Raymond Bazin : Institut thématique multi-organisme Circulation, métabolisme, nutrition (Aviesan)

\* Voir S&S n°12, Grand Angle « Diabète - Des thérapies d'avenir », p. 22-33

## Raymond Bazin



Membre de l'ancienne unité 1 Nutrition, créée en 1964

### Qu'est-ce qui a motivé vos recherches en nutrition ?

« Au cours d'un certificat de nutrition, choisi pour ma maîtrise, j'ai réalisé l'importance de cette thématique, du fait de la

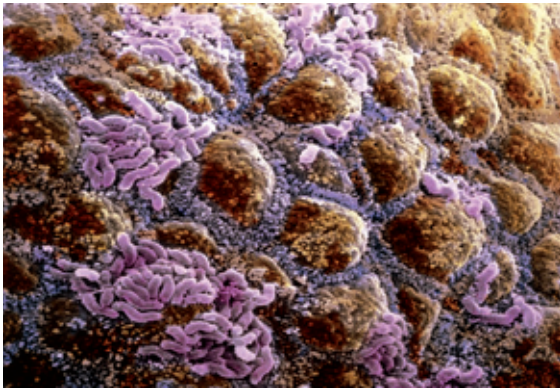
coexistence dans le monde des maladies de dénutrition, comme le rachitisme, et des maladies de pléthore, tels l'obésité et le diabète. »

# de l'Inserm

# 15%

C'est la prévalence de l'obésité chez les adultes en France d'après l'enquête ObEpi 2012.

## ENJEU D'AUJOURD'HUI



© MOTTA & CARPINI/UNIV. LA SAPIENZA, ROMA/SP/PHANIE

Observation en microscopie électronique à balayage des bactéries qui colonisent le côlon.

La lutte contre l'obésité, qui touche maintenant la France et l'Europe, se fait désormais au plan moléculaire. « D'une exploration macroscopique, la recherche est passée à une approche mécanistique, à l'échelle de la régulation génique », remarque Raymond Bazin. C'est ainsi que Jean-François Landrier (☞), à Marseille, s'interroge sur l'effet des micronutriments lipophiles (vitamines A, D, E et caroténoïdes) sur la biologie du tissu adipeux. Quelle est l'activité biologique de ces molécules, stockées dans les adipocytes, les cellules grasses ? Ont-elles un effet préventif contre l'excès de corpulence ?

« Depuis plusieurs années, on sait qu'il existe une corrélation inverse entre la concentration plasmatique de ces molécules et la prévalence de l'obésité et de l'insulinorésistance : plus leur taux est bas, plus il y a de risque d'être obèse. Mais ce n'est qu'une corrélation, sans causalité entre les deux événements », reprend le jeune chercheur marseillais. Ce dernier a ainsi décidé de voir ce qu'il en était *in vitro*. « Nous avons traité des adipocytes isolés avec différentes concentrations de micronutriments. Et observé qu'ils ont un effet sur l'expression de gènes codant pour certaines protéines, comme les cytokines (☞) qui favorisent la mise en place de la résistance à l'insuline. Ainsi, la vitamine D réduit la réponse inflammatoire et restaure le stockage du glucose dans les adipocytes. » Depuis, il s'intéresse au rôle de cette vitamine sécrétée naturellement sous l'action de la lumière du soleil, chez des souris soumises à un régime riche en graisse. Une autre piste prometteuse réside peut-être dans l'ensemble des bactéries - microbiote - qui peuplent notre tube digestif. Des modifications de cette flore intestinale sont en effet impliquées dans le développement de l'obésité. « Cependant, on ne sait pas encore comment la manipuler à bon escient », nuance Raymond Bazin. Face à l'enjeu que présente la lutte contre l'obésité, le mot d'ordre est à la transdisciplinarité. « Il y a cinquante ans, ceux qui s'intéressaient à la biologie du tissu adipeux ne se souciaient pas d'épidémiologie, et encore moins d'imagerie métabolique, très peu développée à l'époque », se souvient Raymond Bazin. L'apport complémentaire de ces disciplines permet aujourd'hui une vision plus globale de la nutrition et de ses pathologies. Demain l'union des forces fera peut-être la différence ? ■

Qu'est-ce qui motive vos recherches en nutrition ?



Membre de l'unité 1062 Nutrition, obésité, et risque thrombotique

Jean-François Landrier

© FRANÇOIS GUÉNÉT/INSERM

« Revisiter la nutrition, que l'on sait depuis des millénaires être la base d'une "bonne santé" est passionnant. L'approche en biologie moléculaire permet de décrypter les mécanismes d'action des nutriments et des micronutriments. L'occasion de fournir des éléments factuels pour développer le concept de prévention nutritionnelle. »

### ☞ Cytokine

Molécule de médiation cellulaire synthétisée par les cellules du système immunitaire

☞ Jean-François Landrier : unité 1062 Inserm/Inra - Aix-Marseille Université, Nutrition, obésité et risque thrombotique

☞ A. Cotillard et al. *Nature*, 29 août 2013 ; 500 (7464) : 585-8

☞ J. Marcotorchino et al. *Molecular Nutrition & Food Research*, décembre 2012 ; 56 (12) : 1771-82

www.inserm.fr/50-ans

## REPÈRES

**1960-1980** Mise en évidence d'une forte corrélation entre nutrition, cancers et pathologies cardiovasculaires

**1995** Découverte de la leptine, hormone régulant la sensation de satiété

**1996** Mise en évidence que les nutriments régulent l'expression de gènes, dont certains gouvernent leur propre métabolisme

**2004** Première publication sur le rôle du microbiote intestinal dans le stockage des graisses

Rubrique réalisée par Julie Coquart