



La lettre

INSTITUT BENJAMIN DELESSERT

numéro 4 | Avril 2006

L E T T R E D ' I N F O R M A T I O N

La lettre de l'Institut Benjamin Delessert a choisi de faire avec Michelle Le Barzic un tour d'horizon sur sa conception clinique de la prise en charge du sujet obèse. A cette occasion elle nous rappelle que « manger » est plus que se « nourrir ».

La médicalisation du comportement alimentaire en réduisant l'acte de manger à sa seule fonction nutritive peut avoir mis en place, voire même avoir aggravé, les problèmes qu'elle prétendait traiter.

Cette médicalisation s'est généralisée au cours des 60 dernières années dans les pays occidentalisés et a imposé au mangeur des préceptes parfois trop moralisateurs. Etayée de son expérience clinique chez les sujets obèses, Michelle Le Barzic nous dit combien il est urgent d'aider les mangeurs à trouver un compromis satisfaisant entre leur appétit, leur corpulence et leur état de santé.

Marie-Sylvie Billaux
Secrétaire générale

ACTUALITÉ

Questions à Michelle Le Barzic

C'est une psychologue clinicienne, du Service de Nutrition du Pr. A. Basdevant (Hôtel-Dieu / Paris), qui a reçu le 18^{ème} Prix Benjamin Delessert, remis lors de la 46^{ème} Journée Annuelle de Nutrition et de Diététique.

Le jury a ainsi voulu honorer ses travaux et sa contribution au développement des connaissances dans la Nutrition.

Nous l'avons rencontrée et fait le point avec elle sur sa conception tout à fait originale de la prise en charge des patients obèses.



REMISE DU PRIX À MICHELLE LE BARZIC

1

IBD : Madame Le Barzic, pourriez-vous nous expliquer ce qui vous a conduit à envisager « différemment » la prise en charge des patients obèses ?

MLB : *Tout a commencé au début des années 70 par une étude, dont j'ai été chargée par le service, et qui reposait sur l'hypothèse suivante : si les obèses ne parvenaient pas à réduire leur obésité par les régimes que leur proposait la « médecine » d'alors, c'est qu'il existait chez eux des troubles psychologiques. On cherchait donc à trouver dans leur personnalité des facteurs favorisant la prise de poids et l'incapacité à suivre des régimes. En comparant un effectif de 50 femmes obèses avec un groupe contrôlé de 50 femmes normopondérales, nous avons constaté qu'il n'y avait pas de différences majeures dans la personnalité des obèses et, surtout, qu'il n'existait pas une personnalité spécifique pour ces personnes. En fait les résultats obtenus nous ont quelque peu désarçonnés et nous n'avons pas publié cette étude, trop « hors norme » pour l'époque. Cependant, ces résultats nous ont fait avancer vers une autre hypothèse, qui s'inscrivait dans la perspective psychosomatique de l'Ecole Parisienne de Psychosomatique.*

→ suite page 2

ACTUALITÉ

Questions à Michelle Le Barzic

pages 1 et 2

RENCONTRE

Claudine Junien : Epigénomique nutritionnelle du syndrome métabolique

page 3

ÉVÉNEMENT

Palmarès des Prix de Projets de Recherche 2005-2006

page 4

PRIX DE PROJETS DE RECHERCHE

Appel à candidature

page 4



→ suite de la page 1 :

Questions à Michelle Le Barzic



MICHELLE LE BARZIC

Le cœur du problème résidait peut-être dans les modalités mêmes de l'intervention médicale : le fait d'assimiler l'obèse à un corps, lui-même réduit à un poids, et de restreindre son comportement alimentaire à de simples calories qui, limitées, engendrent des frustrations... Nos patients, à force de se vivre eux-mêmes comme un « paquet » de kilos devant suivre des régimes et des prescriptions venant de l'extérieur, finissent par perdre le contact avec leur intériorité et leur spontanéité. Ils peuvent développer un fonctionnement psychique propice aux réactions psychosomatiques. Un tel modèle, un peu naïf il est vrai, nous a fait prendre conscience que l'attitude que l'on adoptait vis-à-vis des obèses, pouvait avoir des conséquences différentes

de celles que nous recherchions. Cette prise de conscience a considérablement modifié nos modalités de prise en charge et ... notre efficacité thérapeutique !

IBD : Vous avez évoqué une « cacophonie diététique à l'échelon planétaire ». En quoi, cet afflux de messages contradictoires peut conduire à la prise de poids ?

MLB : Ces messages nutritionnels contradictoires sont présentés comme des vérités scientifiques. Ils se succèdent, voire cohabitent, relayés par des médias toujours plus performants et, dans ce contexte, le mangeur est un peu perdu vis-à-vis de ce qui est bien ou pas. Or le modèle implicite ambiant est qu'il ne faut pas manger trop pour ne pas être trop gros... d'où la stigmatisation de certains aliments. L'étude de Michael OAKES a bien montré les effets paradoxaux de « l'information » nutritionnelle. Il a présenté à des sujets des paires de « snacks » composés, de même valeur calorique et nutritionnelle, mais dont l'un comportait un aliment réputé « mauvais » pour le poids et l'autre un aliment réputé « bon ». Lorsqu'on leur demandait d'estimer la probabilité avec laquelle ces snacks risquaient de « faire grossir », le snack comportant l'aliment « mauvais » obtenait un score supérieur à l'autre. C'est ainsi que des sujets qui croient qu'ils « savent » peuvent consommer en toute « bonne conscience » une quantité exagérée d'un aliment réputé « bon » parce qu'il contient très peu de sucres sans se préoccuper de sa teneur en graisses ou inversement.

IBD : Pouvez-vous nous résumer votre vision des écueils liés à la médicalisation de l'obésité ?

MLB : Ils résultent de la méconnaissance de la complexité de la fonction alimentaire humaine et de la volonté de faire entrer tous les sujets de la population dans des normes pondérales issues de statistiques. Les mangeurs contemporains sont les descendants des humains qui ont survécu aux disettes du passé. Leur héritage génétique les prédispose donc à stocker une partie de leurs apports. Ils sont programmés pour être plus lourds lorsqu'ils sont, comme aujourd'hui, dans un contexte de « modernité alimentaire » qui les incite « à manger plus et à bouger moins ».

Par ailleurs, la stabilité est la tendance naturelle du poids de l'être humain en bonne santé qui a terminé sa croissance. Une prise de poids de 10 kilos entre 20 et 60 ans est physiologique. Les injonctions à maigrir peuvent induire une véritable dérégulation biologique, métabolique et psychologique : quand vous obligez arbitrairement un individu, qui a peut-être été programmé pour un poids plus élevé que la « moyenne », à suivre un régime, vous perturbez l'homéostasie qui assure la stabilité et, par là même, le comportement alimentaire dans toutes ses composantes (faim, satiété). Le mangeur perd véritablement le contact avec ses mécanismes de régulation internes, alors qu'il est immergé dans un environnement d'abondance alimentaire.

IBD : Pour conclure ouvrons un peu ce débat vers l'avenir : que voyez-vous comme solutions pour corriger ces « dérives » dans la médicalisation de l'obésité ?

MLB : La 1^{ère} étape consiste déjà à ce que la Nutrition

médicale reconnaisse ses erreurs passées. Cela permettra de lutter contre le préjugé qui considère qu'un obèse qui ne maigrit pas est un obèse qui n'a pas de volonté. Il faut aussi admettre qu'une moyenne statistique ne peut pas s'appliquer à chaque individu et qu'un individu ne peut se réduire à un simple indice de masse corporelle. Il faut également reconnaître que la réalité est beaucoup plus complexe que ça et qu'elle n'appartient pas au registre médical. Cela ne veut évidemment pas dire que ce n'est pas au médecin de s'occuper des obèses, mais il doit être conscient que cela le confronte à une logique de pensée et de raisonnement à laquelle les études de médecine ne préparent pas. Par ailleurs, en France, l'idéologie de la minceur présupposant que tout le monde peut et doit être mince est extrêmement prégnante. On doit donc penser, non pas que l'obésité est « un trop manger qui fait un trop gros corps », mais que c'est un ensemble de facteurs agissant en interaction sur lesquels il faut intervenir globalement, pas seulement sur la composante de l'alimentation... La pratique des régimes restrictifs telle qu'elle a été instaurée, non seulement n'a pas réussi à résoudre le problème de l'obésité, mais l'a aggravé ; elle a aussi été un pourvoyeur d'anorexie mentale au nom de l'idéologie de la minceur. Il faut lutter impérativement contre la stigmatisation des obèses. En effet, comment demander à un individu, plus gros que les autres, d'accepter les limites de la médecine par rapport à son poids, si par ailleurs la société lui renvoie une image excessivement négative de lui-même ? ■

Claudine Junien, Epigénomique nutritionnelle du syndrome métabolique

La constatation récente d'une véritable « explosion » de ce syndrome a conduit à s'interroger sur les raisons de cette progression épidémiologique.

En effet, l'accroissement de la prise alimentaire et la réduction concomitante de la dépense énergétique ne semblent pas pouvoir expliquer, à eux seuls, ce phénomène inquiétant.

Claudine Junien, Professeur de génétique et Co-Directeur de l'unité INSERM U 781 à l'hôpital Necker Enfants Malades, s'est intéressée à l'épigénomique nutritionnelle du syndrome métabolique, en d'autres termes à l'impact des régimes alimentaires déséquilibrés sur les processus épigénétiques durant la vie et entre les générations. Ses travaux ont été primés par un Prix Projets de Recherche en 2002. Nous avons fait le point sur l'avancement de ses travaux :

IBD : Mme Junien pourquoi avoir choisi d'entamer, avec votre équipe, des travaux de recherche sur l'épigénomique nutritionnelle ?

CJ : La littérature apporte de plus en plus d'arguments en faveur de l'hypothèse selon laquelle au-delà du génotype « économe », hérité des famines qui se sont succédées au cours de l'histoire et qui ont créé une pression de sélection génétique, les individus présentant un syndrome métabolique souffriraient d'altérations épigénétiques (modifications du niveau d'expression des gènes), survenant durant les périodes fœtales et post-natales. Ces processus seraient dus à une inadéquation nutritionnelle et à des perturbations métaboliques maternelles. Il pourrait exister par ailleurs un effet « transgénérationnel » provenant d'anomalies épigénétiques intervenues chez les parents ou les grands parents.

Nous avons souhaité explorer ces altérations non définitives (par opposition aux processus de sélection génotypique) pour identifier les gènes concernés et tester d'éventuelles molécules susceptibles d'en prévenir l'apparition ou de les traiter.

IBD : Comment avez-vous procédé ?

CJ : Nous avons recréé expérimentalement chez la souris une situation métabolique comparable à celle observée chez l'homme et entraînant l'apparition de désordres métaboliques et d'obésité : un modèle de susceptibilité/résistance à l'obésité induite par un régime riche en graisses, le tout sur un fond de « génotype d'épargne », car il faut savoir que les famines répétées et prolongées survenues au cours de l'évolution de l'espèce humaine ont créé une pression de sélection en faveur d'un génotype « économe ».

Pour réaliser ce projet, nous avons réuni les ressources nécessaires :

- Deux modèles murins de susceptibilité/résistance à l'obésité induite par un régime plus ou moins riche en graisses (10, 45 et 60%), pour les 2 sexes et sur plusieurs générations,
- Une « tissu-thèque » (13 tissus de 300 animaux des 2 sexes).

Nous avons par ailleurs développé des outils :

- Une puce « épigénétique » à oligonucléotides (comportant 500 gènes murins dont l'ensemble des gènes soumis à empreinte parentale* connus),
- Des outils et méthodes biostatistiques et bioinformatiques ad hoc pour l'analyse des différences d'expression.

Nous avons cherché à étudier l'expression des gènes par l'analyse simultanée de centaines de gènes et pour ceux présentant un intérêt, par une analyse individuelle (qRT-PCR). Nous avons par ailleurs recherché la nature des modifications épigénétiques (méthylation de l'ADN, modification des histones).

IBD : Qu'avez-vous obtenu comme résultats préliminaires ?

CJ : Des résultats surprenants lorsque nous avons croisé des femelles rendues obèses, hyperinsuliniques, hyperglycémiques et hypercholestérolémiques sous régime « high fat » (HF, 60% de lipides), avec des mâles sous régime « low fat » (LF, 10% de lipides). Après avoir laissé les femelles gestantes, puis allaitantes, sous régime

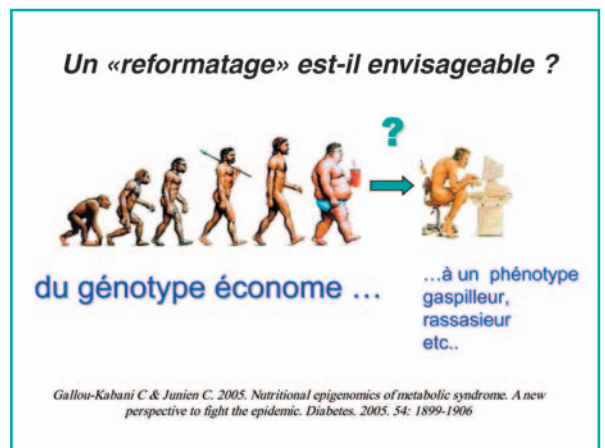
LF, la moitié des femelles de deuxième génération (F2) développait un phénotype de « satiété » avec une résistance à la prise de poids, une diminution de la « food efficiency » et des paramètres biologiques normaux (glycémie, insulïnémie et cholestérolémie). L'étude par puce à oligonucléotides du foie des femelles F1 et F2 a mis en évidence l'expression différentielle de gènes candidats pouvant représenter les pivots de l'adaptation. Ces données pourraient représenter une variante de la « réponse adaptative prédictive », hypothèse selon laquelle un régime alimentaire adapté, quantitativement et qualitativement, en lipides durant la grossesse et/ou l'allaitement pourrait aider, par la suite, à faire face à une alimentation déséquilibrée et ainsi ralentir la progression « transgénérationnelle » préoccupante de l'obésité.

Enfin, 2 gènes intéressants, soumis à empreinte parentale, Peg 1 et Peg 3, ont été individualisés et nous en analysons l'expression et les profils épigénétiques dans différents tissus.

IBD : Quelles perspectives envisagez-vous pour ces travaux ?

CJ : Si nous imaginons transformer le phénotype « économe », aujourd'hui devenu obsolète dans les conditions d'abondance alimentaire actuelles, en phénotype de « satiété », il nous faut mieux connaître les séquences de gènes concernées et décrypter les signaux épigénétiques en cause de même que leur degré de verrouillage / labilité. Ainsi nous pourrions envisager la mise au point de molécules (nutriments et médicaments) susceptibles d'agir sur un « formatage » épigénétique aberrant ou inadapté. ■

*gène pour lequel un seul des allèles, paternel ou maternel, s'exprime





ÉVÈNEMENT

Palmarès des Prix de Projets de Recherche 2005-2006

Depuis sa création, l'Institut Benjamin Delessert a soutenu de très nombreux projets de recherche ayant comme objectif d'accroître et d'améliorer les connaissances dans le domaine de la Nutrition humaine. Les promus de l'année se situent dans la droite ligne des promotions précédentes et se caractérisent par la qualité des projets.

Retour sur les lauréats :

1. Bernard BLONDEAU (U 671 INSERM Pathologies métaboliques et nutritionnelles : diabète et obésité. Centre de Recherches Biomédicales des Cordeliers – Paris).

Rôle de la masse des cellules bêta pancréatiques dans la prévention du diabète.

Travail, réalisé sur un modèle de rat avec malnutrition fœtale, explorant l'impact (négatif) des glucocorticoïdes sur le développement normal du pancréas. Les objectifs de l'étude sont d'évaluer, chez le rat mutant avec invalidation du récepteur aux glucocorticoïdes, d'une part les conséquences d'un accroissement de la masse de cellules bêta sur l'homéostasie gluci-

dique, d'autre part le rôle éventuel de cette augmentation dans la prévention d'un diabète induit expérimentalement.

2. Marie-Aline CHARLES (U 258 INSERM Epidémiologie cardiovasculaire et métabolique – Villejuif).

Facteurs prénatals influençant le comportement alimentaire.

Projet basé sur les données de l'étude EDEN (Etude des Déterminants pré et post natus du développement et de la santé de l'Enfant) étudiant les liens possibles entre certaines conditions et expositions pendant la grossesse (état nutritionnel maternel, prise de poids et d'adiposité, métabolisme glucido-lipidique, tabagisme), la croissance prénatale et l'anthropométrie à la naissance et le comportement alimentaire à 4 mois de vie chez des nourrissons de mères recrutées en population générale durant la grossesse, avec prise en compte du mode d'allaitement.

3. Jacques DELARUE (Centre Hospitalier et Universitaire de Brest. Laboratoire Régional de Nutrition Humaine – Brest).

Effets du stress psychologique sur la réponse métabolique à une charge orale de glucose. Modulation par les oméga 3 marins.

Etude évaluant chez 24 volontaires sains, le retentissement d'un stress

sur le métabolisme glucido-lipidique (débit plasmatique de glucose, lipolyse totale, oxydation des substrats mesurés à l'état basal, puis 6h après ingestion de 1g/kg de glucose naturellement enrichi en 13C), et sa modulation par la supplémentation préalable de l'alimentation en huile de poisson (1,8g EPA+DHA) durant 3 semaines.

4. Anne LORSIGNOL (UMR 5018 Laboratoire de Neurobiologie, Plasticité et Métabolisme Énergétique. Université Paul Sabatier – Toulouse).

Etude des mécanismes cellulaires impliqués dans la détection cérébrale des variations de la glycémie et de leur altération lors d'un régime riche en carbohydrates.

Projet de recherche pour préciser d'une part les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la sensibilité hypothalamique au glucose dans les conditions physiologiques (par détermination du neurotransmetteur en jeu et étude de l'intégration du signal insuline par ces neurones sensibles au glucose) et, d'autre part, l'impact d'un régime riche en carbohydrates sur la mise en place d'éventuelles modifications de ces mécanismes.

5. Emmanuelle MEUNIER (UMR INSERM 449 / INRA 1235. Fac. de Médecine RTH Laennec – Lyon).

Régulation de l'expression génique par l'insuline dans les tissus insulino-sensibles périphériques : vers une meilleure compréhension des mécanismes impliqués.

Travail chez 16 sujets sains, visant à explorer, au moyen de la technique de clamp (hyperglycémique hyperinsulinémique et hyperglycémique euinsulinémique) les mécanismes de régulation transcriptionnelle par l'insuline au niveau des tissus insulino-sensibles et par voie de conséquence à individualiser les réponses géniques spécifiques de l'insuline, de celles nécessitant le glucose.

6. Stéphanie TROY (U 695 INSERM. IFR Xavier Bichat – Paris).

Modification du métabolisme glucidique après by-pass.

Projet pour mieux comprendre les bénéfices obtenus au niveau de l'homéostasie glucidique par certaines techniques de chirurgie bariatrique (by-pass). L'hypothèse de départ est un éventuel rôle joué par un (ou plusieurs) signal(aux) hormonal(aux) et/ou une modification de la sécrétion des incrétones intestinales. Etude réalisée sur des modèles murins obèses, insulino-résistants ou diabétiques. ■

PRIX DE PROJETS DE RECHERCHE 2006-2007

Appel à candidature

Les Prix de Projets de Recherche sont un des piliers de l'engagement de l'Institut Benjamin Delessert à aider financièrement des projets originaux, en relation directe ou indirecte avec les glucides, dans le domaine médical, des sciences humaines et sociales.

La dotation globale pour 2006 est fixée à 100.000 €, le montant de chaque dotation étant attribué par le jury. Il est limité à 20.000 € par chercheur.*

Date d'ouverture de l'appel à candidature : 30 avril 2006.

*Le jury est composé des 8 membres du Comité Scientifique : France Bellisle (Paris), Pr Dominique Darmaun (Nantes), Pr Bernard Guy-Grand (Paris), Dr Jean Michel Lecerf (Lille), Pr Bernard Messing (Paris), Pr Joelle Ogier (Strasbourg), Jean-Pierre Poulain (Toulouse), Dr Dominique Simon (Paris).

Les dossiers de candidature sont à demander à :
l'Institut Benjamin Delessert,
30 rue de Lubeck
75116-Paris
Tel 01 45 53 41 69
Fax 01 44 05 13 37
e-mail : ibd@institut-b-delessert.asso.fr
www.institut-benjamin-delessert.net