



la lettre

NUMÉRO 18 • AVRIL 2013

INSTITUT BENJAMIN DELESSERT

La Journée Annuelle Benjamin Delessert s'est déroulée le 1^{er} février devant un large auditoire de nutritionnistes, diététiciens, chercheurs et journalistes scientifiques. Au programme, un éclairage inédit sur le microbiote intestinal, cet ensemble de bactéries qui coexistent dans notre intestin en un équilibre symbiotique délicat. Véritable organe, la flore intestinale est impliquée dans de multiples fonctions physiologiques et a un impact important sur notre santé. Joël Doré a évoqué les outils récents de la génomique qui ont permis de caractériser le microbiote et son « dialogue » avec l'hôte. Nathalie Delzenne nous a montré l'intérêt de moduler la composition du microbiote dans le contrôle du métabolisme énergétique. Philippe Marteau et Karine Clément nous ont éclairés sur les liens complexes entre flore intestinale, certaines pathologies inflammatoires comme la maladie de Crohn et l'obésité. Enfin, le lauréat du Prix Benjamin Delessert, Philippe Besnard, a partagé avec nous les résultats de ses travaux sur l'impact de la perception gustative des lipides sur le comportement alimentaire.

Face à l'épidémie d'obésité qui touche nos sociétés occidentales, élucider les mécanismes de la détection des lipides est un enjeu majeur. Pourquoi les lipides sont-ils si attractifs ? Le lauréat du Prix Benjamin Delessert, Philippe Besnard, Directeur du Laboratoire de Physiologie de la Nutrition INSERM à Dijon, nous révèle sa passionnante découverte du « goût du gras ».

IBD : Cinq saveurs de base étaient jusque-là reconnues : sucré, salé, amer, acide et umami (goût induit par certains acides aminés comme le glutamate). Existe-t-il donc un sixième goût, celui du gras ?

PB : Pendant très longtemps, on a considéré que les lipides n'avaient pas de goût propre, au sens physiologique, car l'appareil gustatif de la cavité buccale était considéré comme dépourvu de récepteurs spécifiques pour ces molécules. Il était donc traditionnellement admis que la perception des lipides reposait entièrement sur la texture et l'olfaction des corps gras. Cette vision a commencé à être remise en cause par des observations chez les rongeurs. Au travers de tests de double choix (entre solutions enrichies ou non en acides gras), l'équipe de Tohru Fushiki de l'Université de Kyoto a montré que les souris manifestent un attrait pour les huiles végétales, en particulier pour les acides gras à longue chaîne (AGLC). Cet attrait persiste lorsque les composantes texturales, olfactives, et post-ingestives sont minimisées, suggérant l'existence d'une dimension gustative dans cette préférence spontanée pour le gras. Nous nous attachons à décrypter les mécanismes moléculaires impliqués.

Remise du Prix Benjamin Delessert par Claude Fischler à Philippe Besnard



RENCONTRE

Interview de Philippe Besnard
pages 1 et 2

ÉVÉNEMENT

Journée Annuelle Benjamin Delessert
pages 3 et 4

AGENDA

Appels à candidatures 2013
page 4

RENCONTRE

IBD : Vous avez en effet identifié un récepteur cellulaire impliqué dans la détection du gras. Pourriez-vous nous dire quelques mots sur cette découverte ?

PB : Tout d'abord, nous avons identifié chez la souris une protéine qui est spécifiquement localisée dans l'épithélium lingual, et plus précisément dans les bourgeons du goût des papilles gustatives : le CD36. Nous avons ensuite observé que l'inactivation de CD36 chez la souris (souris CD36 KO) abolit la préférence spontanée des animaux pour des émulsions enrichies avec différents AGLC, sans pour autant modifier leur préférence pour le saccharose ou leur aversion pour l'amertume de la quinine. En l'absence de cette protéine, le système gustatif semble donc fonctionner normalement, sauf pour la détection des acides gras.

Encore plus convaincant : la stimulation du CD36 oral affecte les sécrétions digestives préparant l'organisme à l'arrivée des lipides ! Cette « anticipation digestive » induite par une stimulation strictement orale par des AGLC disparaît chez les souris CD36 KO. Enfin, la structure de la protéine CD36 est compatible avec une fonction de récepteur pour les acides gras : elle comporte un domaine extracellulaire doté d'une haute affinité pour les AGLC ; deux séquences d'ancrage et une partie intracellulaire capable d'interagir avec des Src-Kinases. La stimulation de cette voie de signalisation permet ainsi la génération d'un signal qui, transitant par les nerfs gustatifs, va stimuler le noyau du tractus solitaire, premier relais central des voies nerveuses de la gustation.

IBD : Vos travaux ont mis en évidence d'autres fonctions de cette protéine...

PB : Oui, le CD36 est une protéine très conservée dans l'évolution ! Présente également au niveau de l'intestin, elle joue un rôle dans l'absorption des lipides. Les mécanismes de détection gustative des lipides au niveau de la cavité buccale pourraient donc n'être que l'expression d'un système plus général d'identification du contenu lipidique du bol alimentaire, mis en jeu aux différents étages du tractus digestif. Un « continuum », liant les sphères orale et intestinale, dont le rôle serait l'optimisation de l'utilisation des lipides.

IBD : Les résultats que vous avez cités sont issus de modèles animaux. Et chez l'homme ?

PB : Des travaux confirment que chez l'homme, comme chez la souris, l'expression du CD36 lingual au niveau des bourgeons du goût affecte la perception des lipides alimentaires.

Des études menées par l'équipe de Nada Abunrad aux USA, chez des sujets porteurs d'un polymorphisme génétique du gène CD36, ont permis

d'observer une corrélation entre la chute de l'expression du CD36 et une moindre sensibilité pour les aliments sources de lipides.

Par ailleurs, d'après des expériences préliminaires en IRM fonctionnelle, la zone du cortex orbito-frontal impliquée dans la gustation serait activée suite à une stimulation orale par une solution huileuse, et ce indépendamment de la texture et de l'olfaction.

IBD : Le goût du gras est donc une saveur primaire à l'instar des 5 saveurs classiques ?

PB : De nombreuses données sont en faveur de l'existence d'une sixième modalité gustative ! Cependant, le goût du gras ne semble pas être associé à une sensation unique. Contrairement aux autres modalités gustatives, il est difficile pour les sujets de décrire leur ressenti du goût du gras !

Le goût sert à faire des choix alimentaires. Le sucré suscite le plaisir, alors que l'amer induit de la méfiance, permettant d'éviter la consommation d'aliments toxiques. Compte tenu des propriétés nutritionnelles des lipides alimentaires (apport énergétique élevé, présence d'acides gras indispensables, vectorisation des vitamines liposolubles), **le « goût du gras » pourrait être un système d'oro-détection inconscient, permettant de sélectionner les aliments non pas sur la base d'une sensation primaire spécifique mais de leur densité énergétique. On pourrait donc parler d'energy taste !**

IBD : Nous serions donc dotés d'un système de senseurs lipidiques qui nous incite à consommer préférentiellement des aliments ayant une forte densité énergétique...

PB : Cette caractéristique pourrait constituer un avantage évolutif, permettant de survivre dans un cadre de précarité alimentaire, lorsque la source alimentaire se fait rare ; ce qui a été le cas pendant l'essentiel de l'évolution de l'espèce humaine. En revanche, on peut imaginer que **« dans un contexte d'abondance alimentaire, comme celui qui caractérise notre société actuelle, ce système pourrait contribuer à la surconsommation chronique de lipides... »**

IBD : Existe-t-il une relation entre expression de ce système de détection des gras et obésité ?

PB : Probablement ! Nous avons mis en place une étude clinique pour explorer le lien entre l'index de masse corporelle et le seuil de perception des lipides. Les résultats, corrélés à ceux obtenus chez la souris, ouvriront des perspectives dans la compréhension des conséquences physiologiques de ce système de détection. L'enjeu est crucial : à terme, on pourrait développer des stratégies alimentaires et pharmacologiques visant à corriger des comportements alimentaires à risque pour la santé. ■

*le « goût
du gras »
permettrait de
sélectionner
les aliments à
forte densité
énergétique*

ÉVÉNEMENT

La Journée Annuelle Benjamin Delessert a eu lieu le 1^{er} février 2013 à Paris. Lors de la matinée, quatre grands spécialistes se sont succédés au pupitre pour nous révéler la complexité du dialogue entre le microbiote et son hôte, ainsi que son rôle bivalent lors de certaines pathologies.

JOËL DORÉ



Directeur de recherche à l'INRA, a introduit la session sur le microbiote en soulignant les toutes dernières avancées. Le tube

digestif héberge environ 100 000 milliards de bactéries ; cependant seule une petite fraction est cultivable *in vitro*. Les techniques d'analyse moléculaire ont permis d'observer que, malgré la grande diversité d'espèces bactérienne chez les individus, quelques dizaines d'espèces sont conservées, et constituent une communauté résidente dite commensale, dotée d'une grande stabilité. **Les nouvelles approches génomiques ont permis de caractériser le métagénome intestinal**, l'ensemble des gènes bactériens. **Constitué de plus de 3 millions de gènes (150 fois la taille du génome humain), il représente en quelque sorte notre deuxième génome !**

Si la majorité des gènes microbiens est largement partagée entre les individus, la population humaine se sépare en grands groupes caractérisés par 3 écosystèmes différents, ou entérotypes. Des liens étroits semblent exister entre l'alimentation et ces types d'écosystèmes bactériens. L'entérotype *Bacteroides* serait associé à un régime riche en protéines et graisses animales, tandis que l'entérotype *Prevotella* correspond à un régime riche en glucides. La stratification des individus en fonction de l'entérotype pourrait aider à développer une prise en charge médicale et nutritionnelle personnalisée.

NATHALIE DELZENNE



Professeure à l'Université Catholique de Louvain, a passé en revue les **nouvelles approches prébiotiques et probio-**

tiques dans le contrôle du métabolisme énergétique.

D'après des données chez l'animal, le microbiote aurait un impact sur le métabolisme énergétique de l'hôte, et serait dans certains cas potentiellement néfaste dans le contexte de l'obésité. La modulation du microbiote par l'alimentation pourrait-elle donc avoir un intérêt chez les sujets obèses ? Certains oligosaccharides non digestibles, type fibres alimentaires, peuvent favoriser la prolifération sélective de certaines espèces. Les fructanes, par exemple, induisent une augmentation du nombre de bifidobactéries. C'est le concept des prébiotiques. **Dans différents modèles animaux d'obésité, l'administration de prébiotiques a permis de diminuer l'adiposité, la stéatose hépatique, la glycémie, l'inflammation et l'endotoxémie.**

Une approche alternative consiste à administrer des souches spécifiques de bactéries vivantes, susceptibles de moduler la flore de manière favorable pour la santé : les probiotiques. L'administration de *Bifidobacterium lactis* améliore par exemple l'état diabétique, via un effet LPS dépendant, des souris *high fat*.

Chez l'homme, les études sont limitées mais des travaux préliminaires ont montré que des prébiotiques tels que les fructanes ou des probiotiques type *Lactobacillus gasseri* permettent d'amenuiser la masse grasse des patients obèses. La modulation du microbiote apparaît donc **une voie de développement thérapeutique intéressante dans l'obésité.**

PHILIPPE MARTEAU



Chef du département médico-chirurgical de pathologies digestives à l'hôpital Lariboisière de Paris, a

abordé le lien entre microbiote et maladies intestinales. En effet, la reconnaissance par les cellules humaines de l'intestin, de certains signaux microbiens pro-inflammatoires aurait un impact sur des pathologies inflammatoires chroniques intestinales, type maladie de Crohn.

Des études montrent que la **maladie de Crohn**, ainsi que la **rectocolite hémorragique**, seraient liées non pas à l'existence d'une seule bactérie pathogène, mais à une dysbiose : un déséquilibre microbien, caractérisée par une diminution de « bonnes bactéries » (aux fonctions anti-inflammatoires protectrices, comme *Faecalibacterium Prausnitzii*) et une augmentation des « mauvaises » (à potentiel pathogène, comme *E. coli*). De plus, le microbiote serait instable chez ces patients.

La flore semble également jouer un rôle dans le syndrome de l'**intestin irritable**, via la modulation de la douleur viscérale, la motricité digestive et les sécrétions. Une dysbiose caractérise souvent cette pathologie. Dans certains cas, il s'agit d'une colonisation bactérienne inhabituellement dense de l'intestin grêle. Dans d'autres cas, ce sont les bactéries responsables de la production de sulfures dans le côlon qui sont perturbées. **La baisse de certaines bactéries protectrices est là aussi observée !** L'administration de ces bactéries ou de facteurs favorisant leur développement pourrait donc avoir des effets thérapeutiques ciblés.

ÉVÉNEMENT

KARINE CLÉMENT



Professeur de nutrition à l'hôpital Pitié-Salpêtrière nous a éclairés sur les effets potentiels du microbiote sur l'obésité.

Des résultats chez la souris suggèrent que la flore intestinale pourrait être impliquée à la fois dans le développement de l'obésité, favorisant l'épargne énergétique et l'activation de l'inflammation, et dans la physiopathologie des comorbidités associées.

Les souris sans flore (axénique)

mangent plus, développent moins de masse grasse et résistent à l'obésité induite par un régime hypergras. Cependant, on peut induire une obésité chez ces souris en transférant le microbiote issu de souris génétiquement obèses (augmentation de la masse grasse et des anomalies associées, comme les dyslipidémies, insulino-résistance, etc.).

Chez l'homme, en raison du grand nombre de facteurs impliqués dans la modulation de la flore, **il reste encore à démontrer si le microbiote est la cause ou l'effet de l'obésité.** Il semble qu'une **signature particulière caractérise la flore du sujet obèse et que des interventions**

peuvent la modifier. Un modèle d'étude intéressant est celui de la chirurgie bariatrique. Ce traitement chirurgical de l'obésité engendre un changement drastique de la composition de la flore intestinale (diminution de *Bifidobacterium* et *Lactobacilli*, augmentation de *F. Prausnitzii*) et sa diversité. Nous ne savons pas encore dans quelle mesure ce *switch* du microbiote serait responsable des améliorations cliniques.

L'obésité reste une maladie complexe mais l'étude de la flore intestinale peut nous aider à comprendre les interactions en jeu et à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

AGENDA

Appels à candidatures 2013

PRIX DE PROJETS DE RECHERCHE

Dans le cadre de son appel à projets annuel, l'Institut Benjamin Delessert soutient financièrement des projets de recherche originaux :

- en nutrition en relation avec les glucides,
- en sciences, humaines et sociales appliquées à l'alimentation.

La dotation globale pour 2013 est de 90 000 € à répartir sur 3 à 6 projets.

Candidature : Envoyer un dossier avant le 27 septembre 2013. Fiche d'inscription et règlement disponibles sur le site www.institut-benjamin-delessert.net. Pour toute demande de renseignements : contacter l'Institut Benjamin Delessert par tél. : 01 45 53 41 69 ou e-mail : ibd@institut-b-delessert.asso.fr

PRIX JEAN TREMOLIERES

Ce prix récompense un ouvrage récent éclairant les habitudes et comportements alimentaires individuels ou collectifs. Les travaux présentés peuvent être un master, une thèse ou un livre de médecine, psychiatrie, philosophie, sociologie, économie ou histoire.

Candidature : Envoyer un exemplaire du dossier (thèse, mémoire...), accompagné d'un bref CV avant le 20 décembre 2013 à : Institut Benjamin Delessert - 23, avenue d'Iéna - 75116 Paris et si possible une version électronique par e-mail : ibd@institut-b-delessert.asso.fr



23, avenue d'Iéna - 75116 Paris - Tél. : 01 45 53 41 69 - Fax : 01 47 27 66 74 - E-mail : ibd@institut-b-delessert.asso.fr

Représentant légal et directeur de l'Institut Benjamin Delessert : Bertrand Du Cray

Directeur de la Publication : Anne-Claire Durand - Réalisation : RanD - Impression Print & Web, 18 avenue Racine, 93330 Neuilly-sur-Marne

N° ISSN : 2107-3414 - Dépôt légal à parution : Avril 2013. L'Institut Benjamin Delessert est une association déclarée (loi du 1-7-1901) ayant pour vocation de promouvoir la recherche scientifique et médicale dans le domaine de la nutrition. Il est soutenu par la filière sucre française.

www.institut-benjamin-delessert.net