



La lettre

INSTITUT BENJAMIN DELESSERT

numéro 2 | Mai 2005

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

La promotion de la recherche médicale constitue l'une des principales vocations de l'Institut Benjamin Delessert. Depuis 1988, l'Institut remet le Prix Benjamin Delessert à un chercheur pour l'ensemble de ses travaux. Le prix 2005 a été décerné au Professeur Xavier Leverve pour ses travaux portant sur l'homéostasie énergétique et saluer sa vision dynamique des problèmes nutritionnels.

Chaque année l'Institut soutient financièrement des projets de recherches innovants. Le Docteur Karine Clément, l'un des lauréats 2002, fait pour nous, à l'occasion de publications récentes, le point sur cette recherche qui explore l'expression génique induite par des modifications alimentaires.

L'appel à candidature des Prix de Projets de Recherche 2005 a été un succès : des équipes de renom ont présenté des projets de qualité. C'est pour l'Institut et le comité scientifique des Prix de Projets de Recherche un encouragement à continuer à contribuer à une recherche francophone de niveau international et par la même à l'émergence d'une génération de jeunes chercheurs. C'est un argument de poids qui montre que l'initiative privée, si elle sait s'entourer des garanties nécessaires, peut en sus des financements publics aider à la recherche de façon efficace en œuvrant pour le bien commun.

B. Messing M.-S. Billaux

ACTUALITÉ

Prix Benjamin Delessert 2005 décerné au Professeur Xavier Leverve

Faisant suite à de nombreuses personnalités du monde scientifique récompensées depuis 1988 pour leurs travaux dans le domaine de la Nutrition Humaine, le **Pr Xavier Leverve** (INRA Paris – INSERM E221 Grenoble) s'est vu décerner le Prix Benjamin Delessert 2005. Remis lors de la 45^e Journée Annuelle de Nutrition et de Diététique qui s'est tenue le vendredi 28 janvier 2005 au CNIT- Paris La Défense, ce Prix récompense **des recherches sur l'homéostasie énergétique en relation avec le métabolisme glucido-lipidique.**

Le Pr Leverve a répondu à quelques questions, nous éclairant ainsi sur ses travaux.

→ suite page 2



LE PROFESSEUR XAVIER LEVERVE

RENCONTRE

Ayant reçu en 2002 un prix de Projet de Recherche pour son projet de travail sur «**Les profils d'expression génique en réponse aux modifications de l'alimentation dans l'obésité**», le Dr Clément (INSERM «Avenir» Université Paris VI, EA3502, Dpt Nutrition, AP/HP, Hôtel-Dieu Paris), a bien voulu répondre à quelques questions pour faire le point sur l'état d'avancement de ses recherches.

→ suite page 3

ACTUALITÉ

Prix Benjamin Delessert 2005 : Professeur Xavier Leverve
pages 1 et 2

RENCONTRE

5 questions au Dr Karine Clément
pages 1 et 3

BILAN

Prix de Projets de Recherche 2004
page 4

PRIX DE PROJETS DE RECHERCHE 2005

Appel à candidature

page 4



ACTUALITÉ

➔ suite de la page 1 :

PRIX BENJAMIN DELESSERT 2005 :
Interview de Xavier Lerverve

La lettre Benjamin Delessert : Pr. Lerverve, pouvez-vous nous donner quelques détails sur l'objet de vos recherches ?

Pr. Lerverve : Mon champ d'études est le métabolisme énergétique, c'est-à-dire la façon dont l'organisme récupère l'énergie à partir de l'environnement pour l'utiliser à des fins personnelles (métabolisme, contraction musculaire, etc.) La nutrition est ainsi au 1^{er} plan puisque la fourniture des substrats énergétiques repose principalement sur les glucides et les lipides.

LBD : Votre approche de la nutrition est originale, n'est-elle pas liée à votre cursus ?

Pr. Lerverve : C'est probable, ma formation de clinicien s'ajoutant à celle de chercheur à l'échelon de la cellule, donne un relief supplémentaire aux questions que je me pose dans les domaines de la Santé et de la Médecine.

LECTURE BENJAMIN DELESSERT PAR LE PROFESSEUR XAVIER LEVERVE



LBD : Quelles conclusions tirez-vous de vos travaux ?

Pr. Lerverve : En matière de nutrition, on assiste au déroulement de deux processus simultanés, tant dans les pays développés que dans ceux en voie de développement : d'un côté, l'augmentation de la mal/dénutrition, et en parallèle un accroissement de la «surnutrition» avec comme conséquences l'obésité, le diabète... Le 1^{er} phénomène est évidemment lié à des problèmes de pauvreté mais c'est aussi devenu un fléau majeur dans les pays occidentaux,

indépendamment des données économiques, avec l'amélioration des traitements des maladies graves et/ou chroniques, faisant apparaître de sérieux problèmes de dénutrition lors de l'évolution de ces affections chroniques.

LBD : Cette dénutrition est tant qualitative que quantitative ?

Pr. Lerverve : Absolument, dans des pathologies graves et/ou chroniques, les besoins quantitatifs mais aussi qualitatifs ne sont souvent pas couverts. Il existe peut-être une façon spécifique de «nourrir»

certaines pathologies. Dans ce domaine, des recherches qualitatives sur des nutriments spécifiques seraient à mener.

LBD : Quelles perspectives pour vos recherches ?

Pr. Lerverve : A mon sens il existe actuellement deux grands enjeux. En matière d'obésité et de diabète, il faut rassembler l'approche véhiculée par les Sciences Humaines (économie, sociologie, psychologie) et celle prônée par les biologistes et les médecins, afin d'aboutir à une intégration globale du problème. Le débat n'est pas uniquement de savoir si un obèse mange trop, c'est plus compliqué que cela, notamment si l'on se place dans un contexte de vie quotidienne.

Le 2^e enjeu est celui de la dénutrition mis au jour avec l'amélioration constante des traitements des grandes pathologies graves et/ou chroniques. Sa prise en charge est majeure dans le cadre de l'arsenal thérapeutique en termes de morbidité et de capacité à supporter les traitements.

LBD : Cette vision globalisée des problèmes nutritionnels n'est-elle pas applicable aux nutriments, glucides, lipides et protéines, autrement dit ne pas privilégier ni diaboliser l'un ou l'autre ?

Pr. Lerverve : Tout à fait, je considère qu'un aliment ne se résume pas à la somme des nutriments qui le compose, et de la même façon que l'alimentation va plus loin que l'ensemble des aliments consommés : interviennent ici le rythme, la fréquence, l'environnement alimentaires... La véritable question ne réside pas dans la quantité de glucides ou de lipides consommés, il convient plutôt de replacer l'aliment dans un contexte global : c'est tout l'enjeu de l'Alimentation.

MÉTABOLISME GLUCIDO-LIPIDIQUE :
LES DESSOUS D'UN PARADOXE «ÉNERGÉTIQUE»

Chez l'homme, les réserves énergétiques sont essentiellement de nature lipidique alors que les glucides représentent une partie conséquente du métabolisme énergétique ; la synthèse de glucose à partir d'acides gras étant par ailleurs impossible. Cet apparent paradoxe cache en fait une grande plasticité métabolique, reflet des acquis génétiques de l'être humain au cours de son évolution, et qui permet à l'organisme de gérer, de manière optimale, les situations d'abondance comme de pénurie.

RÉSERVES ÉNERGÉTIQUES ET CONSOMMATION QUOTIDIENNE (SUJET SAIN DE 70 KG)

	Stockage	Consommation	
Glucose	680 Kcal	700 Kcal/j	175 g
Lipides	100 000 Kcal	860 Kcal/j	100 g
Protéines	25 000 Kcal	240 Kcal/j	50 g

Un exemple illustre bien ces mécanismes adaptatifs mis en jeu en cas de modification substantielle de l'environnement : dans des conditions physiologiques, le myocarde puise 80% de ses besoins énergétiques dans les réserves lipidiques, plus «riches» en énergie. Or les sherpas, acclimatés à l'altitude, présentent la particularité de couvrir 80% de leurs dépenses énergétiques cardiaques par l'oxydation des glucides. La plasticité métabolique réside ici dans le fait que si l'oxydation des lipides est plus «rentable» sur le plan énergétique, elle consomme aussi plus d'oxygène ce qui est contre-productif en situation d'hypoxie comme c'est le cas en altitude.

→ suite de la page 1 : 5 questions à... Dr Karine Clément

LBD : Dr Clément, pouvez-vous nous rappeler en quoi consiste votre programme de Recherches ?

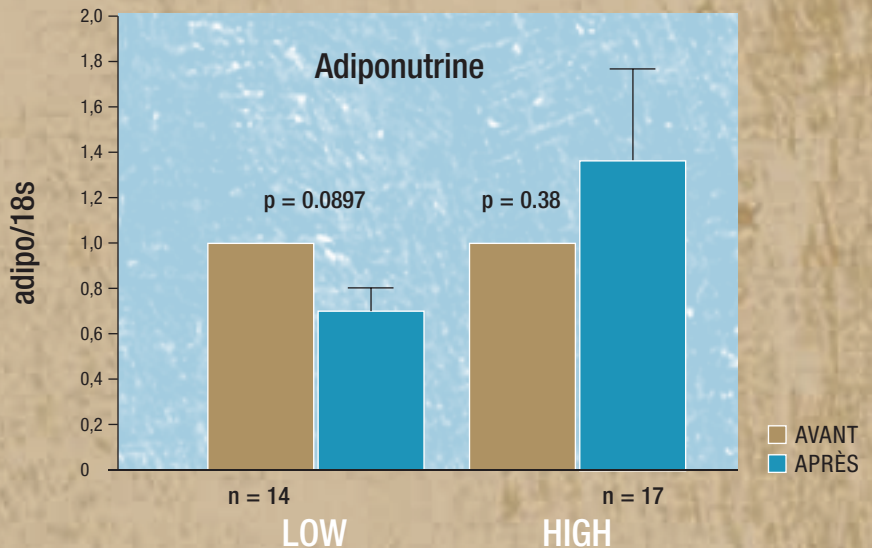
Dr Clément (KC) : Il est question pour nous d'étudier certains profils d'expression génique chez l'homme (et le rongeur) lorsque ceux-ci sont confrontés à différentes situations nutritionnelles. Nous sommes partis de l'hypothèse selon laquelle des variations quanti- ou qualitatives de l'alimentation, à l'origine de modifications des signaux d'adiposité, étaient associées à des changements notables dans les familles de transcrits exprimés dans les tissus périphériques de l'organisme. Pour réaliser notre projet, nous avons accès à deux grands types de ressources cliniques et de technologie : le Consortium de génomique fonctionnelle français dans l'obésité (impliquant des équipes de recherche INSERM ou de Faculté et des Services cliniques, basés à Paris, Lyon et Toulouse) et le protocole européen NUGENOB (NUtrient GENE interactions in human OBesity, base de données cliniques, biologiques et géniques recouvrant 7 pays et 700 patients).

LBD : Où en êtes-vous actuellement ?

KC : Cette année, nous avons recentré nos travaux chez l'homme et orienté nos recherches dans 3 directions :

- Une étude menée sur un échantillon de femmes obèses ayant montré qu'une perte de poids modérée (6-7 kg) modifie, au niveau du tissu adipeux sous-cutané, le profil d'expression des gènes liés à l'inflammation et l'immunité. Ceci se fait dans le sens d'une amélioration de l'état inflammatoire «chronique» de ce tissu [publication dans FASEB J., 18, 1657-1669 (2004)]
- Des recherches sur l'adiponutrine - protéine de découverte récente qui présenterait une grande «spécificité» vis à vis du tissu adipeux, mais de rôle encore inconnu- nous ayant permis de confirmer sa présence chez l'homme et de montrer une variation de l'expression du gène de cette protéine en situation de réduction calorique (publication dans J. Clin. Endocrinol. Metab. 89 : 2684-2689, 2004 numéro spécial obésité). Des résultats préliminaires dans le cadre du protocole

MODIFICATION DE L'EXPRESSION DU GÈNE DE L'ADIPONUTRINE LORS DE RÉGIMES RICHES EN GLUCIDES / PAUVRES EN GRAISSES «LOW» ET PAUVRES EN GLUCIDES / RICHES EN GRAISSES «HIGH»



NUGENOB, nous permettent d'envisager qu'une modulation nutritionnelle qualitative est en mesure de modifier l'expression du gène de l'adiponutrine.

- Une étude de la réponse génique du tissu adipeux en situation de restriction calorique et lors d'interventions nutritionnelles sur les teneurs en glucides/lipides. Les tous premiers résultats nous amènent à penser que la restriction calorique, plus que le ratio glucides/lipides de l'alimentation, est en mesure d'entraîner des modifications du profil d'expression génique du tissu adipeux.

LBD : Quelles perspectives allez-vous maintenant donner à vos travaux ?

KC : Nous entamons en début 2005 un nouveau programme, baptisé DIO-Gène, impliquant le Consortium de génomique fonctionnelle français dans l'obésité. Il s'agit d'étudier les effets d'une restriction énergétique durant 8 semaines suivi d'un retour à un régime isocalorique et d'une période d'intervention en 5 bras sur les teneurs en glucides, lipides et protéines de l'alimentation.

LBD : Existe-t-il des travaux similaires aux vôtres ?

KC : A ma connaissance non, le protocole NUGENOB est d'ailleurs pionnier dans le domaine car il est actuellement le seul à pouvoir étudier conjointement et à grande échelle des données cliniques, biologiques et géniques.

LBD : Quelles implications pratiques peuvent être associées à vos travaux ?

KC : Les conclusions de notre étude publiée dans le FASEB Journal me semblent pleines d'intérêt pédagogique pour nos lecteurs cliniciens. En effet, nous avons montré au sein d'une population obèse vivant dans un état «d'inflammation chronique» du tissu adipeux qu'une perte de poids même modeste (6-7 kg correspondant aussi à une réduction des facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires et du diabète) était de même de ramener le profil «pro-inflammatoire» du tissu adipeux à un niveau proche de celui des sujets non obèses. ■



Prix de Projets de Recherche 2004

Tour d'horizon des lauréats

Jacques Beltrand (INSERM U457, Hôpital Robert Debré Paris, Dir. Recherche : C. LEVY-MARCHAL)
Insulinosécrétion et sensibilité à l'insuline chez l'enfant en nutrition parentérale prolongée.

Projet mené dans une cohorte d'enfants en nutrition parentérale prolongée suite à des dysfonctions épithéliales congénitales ou des résections intestinales étendues et visant à évaluer la qualité de l'insulinosécrétion ainsi que le niveau d'insulinosensibilité de différents tissus et organes.

Maude Le Gall (INSERM U505, Métabolisme et différenciation intestinale, Université P. et M. Curie Paris, Dir. Recherche : J. CHAMBAZ)
Détection et sensing des sucres dans le foie et l'intestin.

Projet d'étude d'une nouvelle voie de signalisation de la présence de glucose. Cette voie, indépendante du métabolisme de ce nutriment et mise en évidence dans les cellules hépatocytaires et entérocytaires, ferait intervenir le transporteur de glucose GLUT2 en tant que transporteur et détecteur.

Domaines d'application thérapeutiques potentiels : limitation thérapeutique de la production hépatique de glucose, contrôle de l'absorption des sucres alimentaires.

Clotilde Des Robert (Lab. de Nutrition néo-natale, Gainesville Floride, Dir. Recherche : Pr. D. DARMAUN)
Effets à long terme d'un apport excessif de protéines en période néo-natale.

Projet de recherche sur un modèle de rat nouveau-né ayant pour objectif d'étudier les effets à long terme d'un apport excessif de protéines en période néo-natale.

Domaines d'application thérapeutiques potentiels : modifications des pratiques d'alimentation néo-natale, ciblage dans la surveillance métabolique de certains nouveaux-nés.

Aude Brus (Unité . d'Anthropologie UMR 6578 Marseille, Dir. Recherche : G. BOETSCH)

Enquête sur l'anthropologie de l'alimentation en milieu rural français : comparaison intergénérationnelle des comportements alimentaires et des données biométriques.

Projet visant à mettre en corrélation de manière dynamique des données morphologiques et des données relatives aux changements intervenant dans le mode de vie à l'intérieur d'une génération, mais aussi d'une génération à l'autre.

Arriel-Johan Benis (UFR SMBH Léonard de Vinci, LIM et BIO Bobigny, Dir. Recherche : J. D. ZUCKER)
Sélection de gènes impliqués dans le métabolisme glucidique pour des puces à ADNc dédiées à usage diagnostique prédictif.

Projet d'étude dans les domaines de l'obésité et du métabolisme glucidique, cherchant à définir des « classes » de relations entre données biocliniques et expressions géniques dans une double perspective : déterminer le type de corrélation existant entre variations des gènes et varia-

tions du métabolisme glucidique ; préciser pour les classes génomiques fonctionnelles du métabolisme glucidique, le type de lien avec différents paramètres biocliniques.

Domaines d'application potentiels : amélioration de la compréhension des gènes impliqués dans l'obésité et le métabolisme glucidique avec potentiellement utilisation de gènes-candidats sur des puces à ADNc «dédiées».

Martine Armand (U476 INSERM, UMR-INRA 1260, Equipe Biodisponibilité des acides gras dans les pathologies de déficiences en acides gras, Dir. Recherche : D. LAIRON)

Amélioration du statut en acides gras polyinsaturés (AGPI) des nouveaux-nés prématurés par l'enrichissement en acide docosahexaénoïque du lait maternel.

Projet réalisé au sein d'un échantillon de 39 femmes allaitantes ayant pour objectif d'étudier l'impact sur la qualité du lait maternel et le statut des nouveaux-nés en AGPI, de l'administration maternelle d'acides gras polyinsaturés.

Domaines d'application potentiels : impact en Santé Publique en rapport avec les préoccupations concernant la supplémentation nutritionnelle durant la grossesse, la lactation et la petite enfance pour empêcher la déplétion en AGPI.

Gérard Gradwohl (INSERM U381 Ontogénèse et pathologie du Tube digestif, Strasbourg, Dir. Recherche : M. KEDINGER)

Contrôle de l'expansion et de la différenciation des cellules progénitrices du lignage endocriné dans le pancréas.

Projet de Recherche pré-clinique reposant sur l'identification récente par l'équipe, d'un marqueur des cellules souches/progénitrices des lignées endocrines pancréatiques et intestinales, le facteur de transcription Neurogenin Ngn3.

Domaines d'application thérapeutiques potentiels : contribution aux expériences de production de cellules bêta in vitro à des fins de thérapie cellulaire du diabète de type 1.

Benoît Viollet (Institut Cochin, Dépt. GDPM Paris, Dir. Recherche : Pr Axel KHAN)

Rôle de l'AMPK dans la production hépatique de glucose : une nouvelle cible thérapeutique du diabète de type 2 ?

Projet impliquant la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) comme cible thérapeutique potentielle dans le diabète de type 2. A cet effet, l'étude évalue les conséquences fonctionnelles de l'absence de l'AMPK, et inversement de son activation, au niveau de foies d'animaux transgéniques. Détermination dans un second temps des potentialités thérapeutiques de l'activation de l'AMPK au niveau du foie de modèles de souris diabétiques.

Domaines d'application thérapeutiques potentiels : utilisation pharmacologique potentielle d'activateurs de l'AMPK dans le traitement du diabète de type 2.

PRIX DE PROJETS DE RECHERCHE 2005

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 2005 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 2005. Les dossiers de candidature sont obtenus par simple demande à l'adresse suivante :

ibd@institut-b-delessert.asso.fr

*composé des 8 membres du Comité Scientifique des Prix de Projets de Recherche : Président : Pr. Bernard MESSING (Paris), Membres : France BELLISLE, Dr-ès-Sciences (Paris), Pr. Dominique DARMAUN (Nantes), Pr. André GRIMALDI (Paris), Pr. Bernard GUY-GRAND (Paris), Dr Jean-Michel LECERF (Lille), Pr. Joëlle OGIER (Strasbourg), Jean-Pierre POULAIN, Dr-ès-Lettres (Toulouse)