



# La lettre

INSTITUT BENJAMIN DELESSERT

numéro 3 | Octobre 2005

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

**L'**Institut Benjamin Delessert a pour vocation d'aider la recherche en nutrition et de favoriser la diffusion de la connaissance dans ce domaine. Ce troisième numéro de La lettre de l'IBD est l'occasion de faire un point sur les Prix de Projets de Recherche décernés par l'Institut ces trois dernières années.

Dans les années 60, la nutrition a vu se préciser son statut de discipline scientifique notamment avec la création de la première Unité INSERM à Bichat, sous l'impulsion du Professeur Jean Trémolières. Son approche de la nutrition, analysée par Madame S. Jeanneau fait dans ce numéro l'objet d'une courte présentation. Le vaste domaine de la nutrition dans sa multidisciplinarité est aujourd'hui bien établi, en témoigne la diversité des équipes et des travaux retenus par le jury des Prix de Projets de Recherche.

Depuis 2002, quelques 85 projets de recherche ont été évalués par le jury des Prix de projets de recherche, 30 d'entre eux ont été récompensés par un prix. Les domaines du comportement alimentaire, de la diabétologie, de la génétique, de l'obésité, de la gastroentérologie, de l'odontologie, de la sociologie, de l'anthropologie sont représentés parmi des candidats issus des équipes INSERM, INRA, CNRS, des laboratoires des CHU, de la faculté de pharmacie et de la faculté dentaire. D'ores et déjà, l'Institut peut se féliciter des publications dans des revues à bon Impact Factor : publications de K. Clément et al dans FASEB J (2004, 18 : 1657-69) et J. Clin. Endocrin. Metab (2004, 89 : 2684-89), de S. Rizkalla et al dans Diabetes Care (2004, 27 : 1866-72) de M. Foretz, N. Ancellin et F. Andreelli et al dans Diabetes (2005, 54 : 1331-39), article de J. Delarue accepté récemment dans British Journal of Nutrition. A noter également, les résultats du travail de B. Beck présentés dans ce numéro qui ont été soumis au Congrès Européen sur l'Obésité.

Rendez-vous est déjà pris pour une présentation dans le prochain numéro de La Lettre de l'Institut Benjamin Delessert, des lauréats 2005 des Prix de Projets de Recherche.

Marie-Sylvie Billaux  
Secrétaire générale

## RENCONTRE

### Questions au Dr Bernard BECK

*L'étude chez l'animal des régulations pondérale et hormonale lors de régimes avec apports contrôlés en glucides, a retenu l'attention du jury des Prix de projets de Recherche. A cet égard, un Prix a été attribué en 2003 au Dr Bernard BECK (Chargé de Recherches INSERM-UHP / EA 3453 Systèmes neuromodulateurs des comportements ingestifs - Nancy) pour ses travaux sur ce thème. Nous avons voulu en savoir plus et l'avons rencontré pour lui poser quelques questions.*



LE DOCTEUR BERNARD BECK

**IBD :** Dr BECK, vous menez depuis plusieurs années des travaux de recherche sur le comportement alimentaire et la régulation pondérale chez l'animal, pouvez vous nous dire ce qui a motivé ce projet-ci?

**Dr BECK :** Nous avons, au Laboratoire de Nancy, une longue expérience de la Nutrition et particulièrement de l'étude de modèles d'obésité chez l'animal. La composition des régimes en macronutriments et leur impact sur les systèmes de régulation est un axe important de nos recherches. Le cerveau est notre « cible » de travail depuis quelques années. Il n'intervient évidemment pas seul, il interagit avec des systèmes périphériques tels que des hormones sécrétées par le pancréas, comme l'insuline, ou par le tissu adipeux. Ces interactions sont très étroites et aboutissent à la régulation de la prise alimentaire.

➔ suite page 3

#### RENCONTRE

Questions au Dr Bernard BECK

pages 1 et 2

#### FOCUS

Jean TREMOLIERES, pionnier de la Recherche en Nutrition Humaine

page 3

#### PROJETS EN COURS

Le Dr Francisca JOLY fait le point sur l'état d'avancement de ses travaux

page 4

#### ÉVÉNEMENT

Le programme de la 46<sup>e</sup> Journée Annuelle de Nutrition et de Diététique

page 4



➔ suite de la page 1 :

## Questions au Dr Bernard BECK

L'aspect qualitatif (donc le rôle de chaque macronutrient) étant un peu moins développé dans l'étude des régulations centrales du comportement alimentaire, nous avons souhaité explorer l'impact des 3 macronutriments sur la prise de poids et déterminer si l'un d'entre eux pouvait avoir des effets plus « délétères » que les 2 autres.

**IBD : Parmi les paramètres que vous avez étudié, vous avez choisi la ghréline et le neuropeptide Y, quels sont leurs intérêts respectifs ?**

**Dr BECK :** ces 2 peptides sont oréxigènes. Le neuropeptide Y est présent en abondance dans le système nerveux central. Il stimule de façon très importante la prise alimentaire en l'orientant préférentiellement vers les glucides. Il agit sur la régulation alimentaire uniquement au niveau central, son injection en périphérie restant sans effet. Un autre point intéressant est le fait que la production de ce peptide est rétro-régulée par la leptine. C'est à cet égard une des voies d'action de la leptine. La ghréline, de découverte récente (1999), est principalement sécrétée au niveau du tube digestif (estomac). C'est le seul peptide circulant en périphérie qui soit en mesure de stimuler la prise alimentaire.

**IBD : Les résultats sur la composition corporelle des animaux étudiés semblent très intéressants, pouvez-vous nous en dire plus ?**

**Dr BECK :** En effet, la tendance à une moindre prise de poids des rats du groupe HP\*, comparativement aux autres, se retrouve et là de façon significative, lorsque l'on étudie la masse de tissu adipeux. Ces rats ont non seulement une adiposité moindre, mais de plus, cette différence est observable au niveau du tissu adipeux profond, pas au niveau sous-cutané. En parallèle, on retrouve pour les rats LF\*, un tissu adipeux significativement moins important que pour les rats contrôles et HF\*. On peut

donc dire que les régimes à forte teneur en lipides induisent une forte augmentation du tissu adipeux profond, ce qui est considéré comme néfaste pour la santé.

**IBD : Que retenez-vous des résultats des dosages sanguins ?**

**Dr BECK :** Pour les triglycérides comme pour la glycémie, plus la proportion de protéines augmente, plus ces paramètres diminuent. Pour les groupes LF et HP, on met en évidence une baisse de la glycémie sans différence significative de l'insulinémie. Les rats HF par contre, commencent à montrer les premiers signes d'une insulinorésistance.

**IBD : Les données concernant les hormones sont aussi instructives...**

**Dr BECK :** Tout à fait ; l'insulinorésistance que nous venons de voir ne s'accompagne pas d'une franche hyperinsulinémie, mais plutôt d'une augmentation de la glycémie basale. Par ailleurs, on observe chez les rats HF des taux élevés de leptine plasmatique indiquant la mise en place d'une leptino-résistance, ce qui va dans le sens de la littérature. Pour la ghréline, la situation est plus complexe : on retrouve des niveaux de ghréline inversement corrélés aux taux de graisses ingérées pour les groupes LF, C\* et HF (soit sur des taux variant de 15 à 40% de lipides alimentai-

# Points-clés de l'étude

Le but initial était d'évaluer précisément la régulation pondérale de rongeurs soumis, durant 2 mois, à des régimes alimentaires à apport contrôlé et constant en glucides (55%), dont on faisait varier la teneur en lipides et en protéines. Le projet a pour cela étudié non seulement la prise de poids mais aussi l'évolution de la consommation alimentaire ainsi que de paramètres sanguins usuels et de certaines hormones connues pour être impliquées dans la prise alimentaire (insuline, leptine, ghréline et neuropeptide Y).

60 rats adultes (souche Long-Evans) ont été répartis en 4 groupes (tableau 1)

GRUPE	GLUCIDES	LIPIDES	PROTÉINES
Contrôle (C) n=15	55%	30%	15%
High Fat (HF) n=15	55%	40%	5%
Low Fat (LF) n=15	55%	15%	30%
High Protein (HP) n=15	55%	5%	40%

### PARAMÈTRES ÉTUDIÉS :

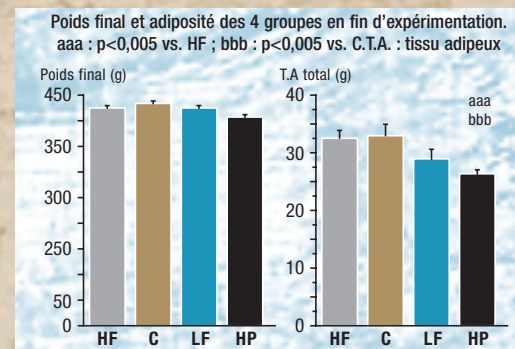
- Poids corporel et prise alimentaire, composition quantitative et qualitative du tissu adipeux,
- Glycémie, triglycéridémie et cholestérolémie,
- Insulinémie, dosages sanguins de leptine et de ghréline,
- Dosage de neuropeptide Y (sur pièces de microdissection de structures cérébrales).

### RÉSULTATS OBTENUS :

- Pas de différence significative dans la prise de poids, mais une forte tendance à une moindre augmentation

dans le groupe HP. A l'inverse, mise en évidence de différences significatives dans la prise alimentaire ( $p < 0,025$ ) : les apports énergétiques ont été supérieurs dans les groupes HF et C, comparativement aux 2 autres groupes.

- Adiposité : les résultats indiquent que les rats HP ont un tissu adipeux moins important que les rats du groupe C ou HF ( $p < 0,005$  ou moins). De l'étude de l'adiposité profonde, il ressort de plus que les rats LF ont un tissu adipeux périrénal et épидидymaire significativement plus faible que les rats « contrôles » ( $p < 0,04$  et  $p < 0,02$  respectivement).



### • Dosages sanguins :

- > **Glycémie** : plus le taux de protéines dans l'alimentation croît, plus la glycémie s'abaisse. La glycémie des groupes HP et LF est significativement ( $p < 0,05$  ou moins) plus basse que celle des groupes HF et C,
- > **Triglycérides** : profil similaire à celui de la glycémie,
- > **Cholestérol** : les rats « contrôles » ont une cholestérolémie plus haute que celle des autres groupes ( $p < 0,04$  ou moins)



res). Notre explication est que l'augmentation de la richesse en énergie du régime alimentaire est régulée par une baisse de la synthèse des peptides stimulant la prise alimentaire. Seulement, dans cette série, en dessous de 15% de lipides, la relation ne se vérifie plus. D'autres mécanismes sont probablement impliqués, leur nature reste à déterminer.

### IBD : Quelles applications « humaines » pouvez-vous tirer de ces travaux ?

**Dr BECK :** Nous avons cherché à déterminer le meilleur équilibre entre les différents macronutriments. Le fait d'obtenir des profils métaboliques très différents

en faisant varier les lipides et les protéines avec un taux de glucides constant, démontre que c'est le niveau d'énergie ingérée et la synergie entre les macronutriments qui sont le point fondamental à considérer. L'illustration par ce travail de l'impact de l'équilibre en macronutriments sur la quantité de graisse viscérale ouvre, de plus, des perspectives prometteuses. Être en mesure d'agir, par un régime comme celui du groupe LF, sur l'excès de cette « mauvaise » graisse semble être un pas en avant. ■

\*HP : High-Protein

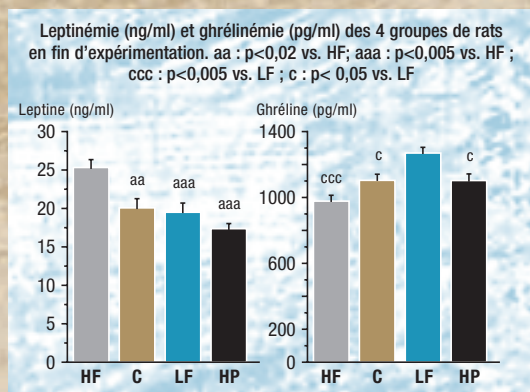
\*HF : High-Fat

\*LF : Low-Fat

\*C : Control

#### • Dosages hormonaux :

- > **Insuline** : les niveaux d'insulinémie n'ont pas montré de différence significative entre les groupes,
- > **Ghréline** : les rats HF ont le taux de ghréline le plus bas, les rats LF ont les plus élevés. Les différences entre les taux des rats LF et ceux des 3 autres groupes, atteignent le seuil de significativité ( $p < 0,05$  ou moins),
- > **Leptine** : la leptine est retrouvée à son niveau le plus haut dans le groupe HF, par comparaison aux autres groupes ( $p < 0,02$  ou moins).



> **Dosage du neuropeptide Y** : pas de variation significative des concentrations en neuropeptide Y, quelle que soit l'origine du prélèvement réalisé en vue du dosage.

### CONCLUSIONS MAJEURES :

Des profils métaboliques très différents apparaissent, indépendamment de la richesse en glucides de l'alimentation, en faisant simplement varier la proportion des 2 autres macronutriments. De plus, ces profils surviennent dans le cadre d'un gain de poids équivalent pour tous les régimes alimentaires testés.

L'adiposité quantitative et qualitative démontre que les glucides, en eux-mêmes, sont insuffisants pour induire un accroissement de la masse grasse. En effet, les rats LF et HP, qui ont reçu la plus faible quantité de lipides sont les plus maigres. De plus, les rats des groupes contrôlé (C) et HF ont un tissu adipeux profond (le plus néfaste) plus important.

## Jean TREMOLIERES, pionnier de la Recherche en Nutrition Humaine

L'évolution du domaine de la Nutrition Humaine, du stade de préoccupation vis-à-vis d'un état pathologique jusqu'à celui de véritable champ de recherche scientifique, doit beaucoup au Professeur Jean TREMOLIERES, disparu il y a maintenant une trentaine d'années. C'est une des principales conclusions apportées par le travail original d'Histoire et de Sociologie des Sciences, réalisé par Sandrine JEANNEAU au sein de l'équipe du Professeur Jean-Pierre POULAIN (ERIT-CRITHA / UTM Toulouse), et récompensé par le Prix des Projets de Recherche 2002. Se fondant sur l'étude de documents bibliographiques et d'archives, et sur l'analyse d'entretiens réalisés auprès de proches du Pr TREMOLIERES, le projet de S. JEANNEAU s'est attaché à retracer les premières étapes de l'institutionnalisation de la Nutrition Humaine.

### LES FACTEURS DE L'INSTITUTIONNALISATION DE LA NUTRITION

Le travail, mais aussi la personnalité hors du commun du Pr J. TREMOLIERES, sont ainsi apparus comme étant des éléments incontournables dans le processus de légitimation de cette discipline. Par la mise en place en 1964 d'une structure de base, l'Unité U1 de l'INSERM, J. TREMOLIERES a constitué un véritable support institutionnel nécessaire à la « visibilité » de la Nutrition Humaine. Il a fédéré autour de lui un réseau d'équipes de

chercheurs, d'étudiants et de spécialistes venus d'horizons très variés et qui, par leurs travaux et leur publications, ont contribué à la reconnaissance internationale de ce champ de recherches. Un autre facteur clé du développement de la Nutrition Humaine et de sa reconnaissance comme discipline scientifique à part entière, a été la capacité du Pr TREMOLIERES à nouer des partenariats financiers tant publics que privés.

### LA DIFFUSION DES AVANCÉES SCIENTIFIQUES

En tant que l'un des fondateurs de sociétés savantes (Société de Nutrition et de Diététique de Langue Française, connue aujourd'hui sous la dénomination de Société Française de Nutrition, et Institut Français de Nutrition) et à l'origine de publications telles que les Cahiers de Nutrition et de Diététique, il a participé à la diffusion des avancées scientifiques et favorisé l'intérêt de la communauté scientifique pour ce domaine.

### L'APPROCHE « TREMOLIERES » DE LA NUTRITION

Dans leur travail, S. JEANNEAU et l'équipe du Pr POULAIN, reviennent par ailleurs sur la conception qu'avait J. TREMOLIERES de la « Science » Nutrition. En effet, son approche de la discipline s'est toujours voulue globale. A cet égard, sa conception des besoins nutritionnels relativisée par la prise en compte de la dimension socio-culturelle du mangeur, a tranché avec l'approche purement chiffrée de l'époque. ■



PROJETS EN COURS

**Le Dr Francisca JOLY** (équipe du Pr B. MESSING, hôpital Lariboisière – Paris), lauréate en 2003 d'un Prix de Projet de Recherche pour son étude sur la prolifération et la différenciation cellulaire coliques lors de syndromes de grêle court chez l'homme, a fait avec nous le point sur l'état d'avancement de ses travaux.

**IBD : Dr Joly, comment est né votre projet ?**

**Dr JOLY :** L'idée est venue d'une constatation en clinique : chez des patients présentant un « grêle court » mais pour lesquels le côlon était en anastomose jéjunocolique, on s'est aperçu qu'au bout de 1 ou 2 ans, il y avait un phénomène d'adaptation avec même récupération d'énergie. Ainsi, pour une même longueur de grêle restant, cette adaptation n'était pas observée lorsque le côlon n'est pas en continuité. Par ailleurs, la littérature évoquait déjà une hyperfermentation colique chez les patients porteurs de « grêle court », ainsi qu'une

transformation potentielle en acides gras à chaîne courte dans le côlon, des glucides et des protéines mal absorbés par le grêle. Cette transformation permettant bien évidemment une utilisation à des fins énergétiques. Les arguments cliniques étaient là, encore fallait-il le démontrer à l'échelle moléculaire. D'où notre projet d'étude des modifications épithéliales coliques avec notamment étude de la prolifération et de la différenciation cellulaires colique lors de syndromes de grêle court, par comparaison à des sujets sains.

**IBD : En quoi consiste votre protocole ?**

**Dr JOLY :** Nous étudions les modifications de l'épithélium colique susceptibles de refléter une adaptation du côlon chez des patients avec grêle court, comparativement à des sujets « contrôle », les contrôles étant des adultes indemnes de toute pathologie colique hospitalisés pour une coloscopie qui s'avère être normale. Pour cela nous recherchons, sur des biopsies réalisées lors de coloscopies de « grêles courts » et de sujets sains, une éventuelle surexpression de transporteurs. Nous effectuons

aussi une analyse moléculaire de prélèvements de selles pour une étude de la flore afin de déterminer s'il existe une différence entre les espèces bactériennes dominantes chez les patients avec grêle court et les contrôles.

**IBD : Où en êtes-vous actuellement ?**

**Dr JOLY :** Au niveau de la flore, nous avons constaté un appauvrissement net de la flore des patients porteurs d'un grêle court. Tout se passe comme s'il y avait une sélection de certaines espèces bactériennes, leur nature restant à déterminer. Cela témoigne bien d'une adaptation au niveau de la flore. Sur le plan moléculaire, nous avons étudié les transporteurs PepT1 (transporteur de di-tripeptides) et NHE3 (transporteur de sodium). Il n'y a pas de différence notable entre les 2 groupes de patients pour PepT1, contrairement aux données de la littérature qui retrouvent une surexpression de ce transporteur au niveau du côlon, lors de syndromes de grêle court. En revanche, nous avons mis en évidence chez les « grêles courts », une surexpression franche de NHE3 avec gra-

dient (surexpression plus importante au niveau colique proximal).

**IBD : Quelles sont les prochaines étapes ?**

**Dr JOLY :** Nous sommes toujours en phase d'inclusion et nous visons au total 10 patients avec syndromes de grêle court et une vingtaine de sujets « contrôles ». Nous souhaitons de plus élargir notre analyse moléculaire à d'autres transporteurs, notamment MCT-1, transporteur du butyrate, principal carburant du colonocyte.

**IBD : Quelles applications en thérapeutique humaine peut-on envisager ?**

**Dr JOLY :** L'idée est essentiellement de trouver des cibles sur lesquelles on pourrait agir pour permettre aux patients de se passer au maximum de perfusions caloriques et hydro-électriques. Ces cibles pourraient être situées au niveau de certains transporteurs ; ou bien passer par la flore, celle-ci étant elle-même liée à l'alimentation. ■

exequatur.com

ÉVÉNEMENT P R O G R A M M E

46<sup>e</sup> JAND

**Président :**  
Pr B. GUY-GRAND  
**Vice-Présidents :**  
Pr A. BASDEVANT,  
Pr B. MESSING,  
Pr G. SLAMA  
**Secrétaire Générale :**  
M.-S. BILLAUX  
CNIT - Paris La Défense,  
le vendredi 27 janvier  
2006.

**POURQUOI MANGE T-ON CE QU'ON MANGE ? CHOIX ET DECISIONS ALIMENTAIRES**

Modérateurs : Professeur Arnaud BASDEVANT - Professeur Bernard GUY-GRAND

> 9h00 - Le point de vue de la psychologie expérimentale : Mme Natalie RIGAL, Paris  
**Formation précoce du goût chez l'enfant**

> 9h30 - Le point de vue de la psychophysiologie : Mme France BELLISLE, Paris  
**Des qualités organoleptiques des aliments aux choix alimentaires**

> 10h00 - Le point de vue de la psychologie sociale : M. Saadi LAHLOU, Paris  
**Représentations sociales et choix alimentaires**

> 10h30 - Pause - café

> 11h00 - Le point de vue de l'économie : M. Pierre COMBRIS, Paris

**Le poids des contraintes économiques dans les choix alimentaires**

> 11h30 - Le point de vue du marketing : M. Marc FILSER, Dijon  
**Comment le marketing oriente-t-il les choix alimentaires ?**

> 12h00 - Remise du Prix Benjamin DELESSERT 2006 et Lecture Benjamin DELESSERT :

Le blues du mangeur : comment manger sans péché ? Mme Michelle LE BARZIC, Paris

> 12h45 - Déjeuner

**CARENES NUTRITIONNELLES**

Modérateur : Professeur Bernard MESSING, Docteur Serge HERCBERG

> 14h30 - Le point sur la situation en France : Dr Serge HERCBERG, Paris

> 15h00 - Les carences

nutritionnelles des sujets âgés en institution : Dr Emmanuel ALIX, Le Mans

> 15h30 - Carence en iode. Faut-il enrichir d'autres aliments que le sel ? M. Pierre VALEIX, Paris

> 16h00 - Carence en oméga-3 ou effet de mode ? Pr Philippe MOULIN, Lyon

**INSCRIPTIONS : CONGRES PLUS**

18, rue d'Armenonville  
92200 Neuilly-sur Seine  
Tél. 01 47 22 90 79 – Fax. 01 47 45 15 45  
Secrétariat général : 30, rue de Lübeck,  
75116 Paris – Tél. 01 45 53 41 69  
Fax. 01 44 05 13 37

Site web : www.jand-hd-ibd.net

