N° 1770

ASSEMBLÉE NATIONALE

CONSTITUTION DU 4 OCTOBRE 1958

TREIZIÈME LÉGISLATURE

Enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale
le 18 juin 2009

N° 477

SÉNAT

SESSION ORDINAIRE DE 2008-2009

Annexe au procès-verbal de la séance
du 23 juin 2009

OFFICE PARLEMENTAIRE D'ÉVALUATION

DES CHOIX SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES

RAPPORT

sur

les perspectives offertes par les recherches sur la **prévention** *et le* **traitement** *de l'***obésité** *(compte rendu de l'audition publique du mercredi 4 mars 2009),*

Par M. Jean-Claude ETIENNE et Mme Brigitte BOUT,

Sénateurs.

Déposé sur le Bureau de l'Assemblée nationale
par M. Claude BIRRAUX

Président de l'Office.

Déposé sur le Bureau du Sénat
par M. Jean-Claude ETIENNE

Premier Vice-Président de l'Office.

Composition de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

Président

M. Claude BIRRAUX

Premier Vice-Président

M. Jean-Claude ETIENNE

Vice-Présidents

M. Claude GATIGNOL, député
M. Pierre LASBORDES, député
M. Jean-Yves LE DÉAUT, député
Mme Brigitte BOUT, sénateur
M. Christian GAUDIN, sénateur
M. Daniel RAOUL, sénateur

Députés

M. Christian BATAILLE
M. Jean-Pierre BRARD
M. Alain CLAEYS
M. Pierre COHEN
M. Jean-Pierre DOOR
Mme Geneviève FIORASO
M. Alain GEST
M. François GOULARD
M. Christian KERT
M. Michel LEJEUNE
M. Claude LETEURTRE
Mme Bérengère POLETTI
M. Jean-Louis TOURAINE
M. Jean-Sébastien VIALATTE

Sénateurs

M. Gilbert BARBIER
M. Paul BLANC
Mme Marie-Christine BLANDIN
M. Marcel-Pierre CLÉACH
M. Roland COURTEAU
M. Marc DAUNIS
M. Marcel DENEUX
M. Serge LAGAUCHE
M. Jean-Marc PASTOR
M. Xavier PINTAT
Mme Catherine PROCACCIA
M. Ivan RENAR
M. Bruno SIDO
M. Alain VASSELLE

S O M M A I R E

Pages

PREMIÈRE TABLE RONDE :
LES RECHERCHES SUR LA PRÉVENTION DE L'OBÉSITÉ 5

PRÉSENTATION 5
- *Mme Brigitte BOUT, Vice-présidente de l'Office, Sénateur du Pas-de-Calais*

LES APPORTS DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE À LA CONNAISSANCE DES DÉTERMINANTS PRÉCOCES DE L'OBÉSITÉ 9
- *Mme Marie-Aline CHARLES, Directrice de recherche, Unité mixte INSERM Université Paris-Sud « Recherches en épidémie biostatistique »*

L'ANALYSE CRITIQUE DES STRATÉGIES DE PRÉVENTION DE L'OBÉSITÉ 15
- *M. Jean-Michel BORYS, Directeur du développement du groupe « Protéine », co-directeur du programme « EPODE »*

LES RECHERCHES SUR LA PRÉVENTION DES COMPLICATIONS DE L'OBÉSITÉ 25
- *Pr. Dominique LANGIN, Directeur de recherche à l'INSERM, Université Paul Sabatier, CHU de Toulouse*

COMMENT L'ENVIRONNEMENT REMODÈLE NOTRE ÉPIGÉNOME AU LONG DE NOTRE VIE (ET AU-DELÀ…) ? 29
- *Pr. Claudine JUNIEN, Professeur de génétique, Co-directeur de l'unité de recherche (INSERM 781) à l'Hôpital Necker*

LA RECHERCHE SUR L'OBÉSITÉ, LA PLACE DES INSTITUTS 35
- *M. Christian BOITARD, Professeur d'immunologie clinique, Directeur de l'Institut « circulation, métabolisme, nutrition »*

QUESTIONS/DÉBAT 41

DEUXIÈME TABLE RONDE :
LES RECHERCHES SUR LE TRAITEMENT DE L'OBÉSITÉ 53

LA BIOLOGIE DU TISSU ADIPEUX ET SES IMPLICATIONS DANS LES PATHOLOGIES ASSOCIÉES À L'OBÉSITÉ 53
- *Pr. Philippe VALET, Université Paul Sabatier (Toulouse)*

LE RÔLE DE LA PLASTICITÉ DU TISSU ADIPEUX DANS LE DÉVELOPPEMENT DE L'OBÉSITÉ 59
- *Dr. Anne BOULOUMIE, Chargée de recherche à l'INSERM*

LE RÔLE DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'OBÉSITÉ 63
- *Pr. Jean-Michel OPPERT, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière*

TUBE DIGESTIF ET OBÉSITÉ : DE NOUVELLES PERSPECTIVES POUR LA PRISE EN CHARGE ? 69
- *Pr. Monique ROMON, EA 2694, Faculté de médecine Université de Lille 2*

L'ÉTUDE DU CAS ACOMPLIA : LEÇONS ET PERSPECTIVES 73
- *Dr. Pierre ROSENZWEIG, Vice-président « Médecine interne, Développement clinique » - Sanofi Aventis R&D*

LA PLACE DES PROJETS SUR L'OBÉSITÉ DANS L'ENSEMBLE DES PROGRAMMES DE L'ANR 79
- *Pr. Matthieu LEVI-STRAUSS, Chargé de mission au Département Biologie-Santé de l'Agence nationale de la Recherche*

QUESTIONS/DÉBAT 83

CONCLUSION 87
- *Pr. Jean-Claude ETIENNE, Premier vice-président de l'Office, Sénateur de la Marne*

ANNEXE : PRÉSENTATIONS DES INTERVENANTS PAR THÈME ABORDÉ 89

LES APPORTS DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE À LA CONNAISSANCE DES DÉTERMINANTS PRÉCOCES DE L'OBÉSITÉ 91

L'ANALYSE CRITIQUE DES STRATÉGIES DE PRÉVENTION DE L'OBÉSITÉ 101

LES RECHERCHES SUR LA PRÉVENTION DES COMPLICATIONS DE L'OBÉSITÉ 123

COMMENT L'ENVIRONNEMENT REMODÈLE NOTRE ÉPIGÉNOME AU LONG DE NOTRE VIE (ET AU-DELÀ…) ? 131

LA RECHERCHE SUR L'OBÉSITÉ, LA PLACE DES INSTITUTS 139

LA BIOLOGIE DU TISSU ADIPEUX ET SES IMPLICATIONS DANS LES PATHOLOGIES ASSOCIÉES À L'OBÉSITÉ 147

LE RÔLE DE LA PLASTICITÉ DU TISSU ADIPEUX DANS LE DÉVELOPPEMENT DE L'OBÉSITÉ 155

LE RÔLE DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'OBÉSITÉ 163

TUBE DIGESTIF ET OBÉSITÉ : DE NOUVELLES PERSPECTIVES POUR LA PRISE EN CHARGE ? 173

L'ÉTUDE DU CAS ACOMPLIA : LEÇONS ET PERSPECTIVES 185

LA PLACE DES PROJETS SUR L'OBÉSITÉ DANS L'ENSEMBLE DES PROGRAMMES DE L'AGENCE NATIONALE DE LA RECHERCHE (ANR) 197

PREMIÈRE TABLE RONDE :
LES RECHERCHES SUR LA PRÉVENTION DE L'OBÉSITÉ

Jean-Claude ETIENNE

Merci à vous tous d'avoir bien voulu venir. Nous sommes particulièrement heureux de vous recevoir cet après-midi, de recevoir ceux qui vont avoir à intervenir. On ne manquera pas de donner la parole à toutes celles et ceux qui souhaiteront, chemin faisant, poser des questions et intervenir dans le débat. Nous voici réunis sur un sujet dont l'importance est maintenant bien connue et reconnue de tous. Il n'en reste pas moins que des données récentes en matière de recherche sont venues éclairer tout à la fois la meilleure connaissance du diagnostic même de l'obésité, de ses origines et également une meilleure approche de son traitement. C'est dire que, par-delà la donnée d'analyse culturelle, aussi exhaustive que possible, une démarche très pratique et très concrète s'inscrit en conséquence de la réflexion que nous allons partager cet après-midi.

Les deux tables rondes s'organisent, l'une autour des recherches concernant la prévention de l'obésité, l'autre autour du traitement de l'obésité. Je remercie Brigitte Bout, vice-présidente de l'Office parlementaire, d'avoir bien voulu répondre à la demande qui lui a été faite de se saisir de cette question. Beaucoup de choses ont été, au cours de ces trois dernières années, accumulées sur le sujet. Nous n'avons pas la prétention de séparer le bon grain de l'ivraie. Néanmoins, à la lumière de thématiques très concrètes – prévention et traitement – d'essayer de discerner au mieux des pistes les plus prometteuses.

PRÉSENTATION

BRIGITTE BOUT
Vice-présidente de l'Office, Sénateur du Pas-de-Calais

Merci beaucoup Monsieur le Président, d'abord je voulais également vous remercier tous d'avoir répondu dans des délais courts à notre invitation au débat.

Pourquoi est-il nécessaire de faire un point sur les perspectives offertes par les recherches sur la prévention et le traitement de l'obésité ? Notre Office a été un des premiers à mettre l'accent sur la montée du surpoids

et de l'obésité dans notre pays. Dans un rapport consacré à la qualité et à la sûreté de l'aliment, adopté par notre délégation en avril 2004, notre collègue de l'Office Claude Saunier avait mis en évidence un double constat : la France était un des pays européens les moins atteints par ce phénomène ; la poursuite de la pente de progression du surpoids et de l'obésité dans notre pays le destinait cependant, si aucune décision d'ampleur n'était entreprise, à s'aligner en 2020 sur la situation américaine où plus de 30 % de la population était alors en situation d'obésité ou de surpoids accentué. Cela calibrerait les coûts financiers de l'obésité dans notre pays à 7 % de la charge des dépenses de santé. Pour les seules dépenses d'assurance-maladie, évaluées à 215 milliards d'euros en 2015, et probablement proches de 250 milliards d'euros en 2020, je laisse à votre appréciation l'importance des enjeux financiers mis en cause.

Ce premier avertissement a ouvert la voie à d'autres travaux parlementaires, dont le plus récent est le rapport de la mission d'information, présenté en octobre 2008 par Madame Valérie Boyer, députée, qui comprend 83 propositions recoupées en huit grands chapitres. Ces travaux ont sans doute contribué à accroître la sensibilité de l'opinion publique à ce fléau comme le fait le programme « EPODE » (ensemble prévenons l'obésité des enfants). Celui-ci amplifie l'initiative Ville Santé menée depuis 1992 dans deux communes du Pas-de-Calais, Fleurbaix et Laventie. Il regroupe aujourd'hui 167 villes et concerne 1,2 million d'habitants. J'ai été maire de Fleurbaix jusqu'aux dernières élections.

Toutefois, si on analyse les principaux rapports consacrés au sujet, et en particulier le rapport de Madame Boyer, ceux-ci traitent principalement d'un point fort de la lutte contre l'obésité : la mise en place d'une batterie de mesures destinées à réduire fortement certaines pratiques sociales qui favorisent la progression de ce fléau. Cet aspect des choses est essentiel, mais grâce à votre aide nous souhaitons aujourd'hui aller plus loin et plus précisément faire un point sur l'état et les perspectives offertes par notre recherche dans ce domaine et, à l'aide de cet éclairage, essayer de renforcer notre stratégie d'endiguement du développement de l'obésité. Ceci, aussi bien en insistant sur la poursuite de notre effort de recherche qu'en essayant de voir si on ne pourrait pas opérer plus rapidement et dans des conditions plus efficaces le transfert de l'acquis de connaissances dont la société vous est redevable. Car, au-delà de la publication de cette audition publique et de l'écho que la presse voudra bien lui donner, ce premier débat pourrait être le prélude d'une étude de fond de l'Office sur ces questions.

Pour la clarté de la présentation, nous avons divisé l'audition publique en deux tables rondes, respectivement consacrées aux recherches sur la prévention et aux recherches sur le traitement de l'obésité. Ceci sans nous dissimuler que ce découpage est probablement arbitraire car il ne rend pas compte du *continuum* qui existe entre les travaux sur ces deux aspects de la pathologie. Enfin, un représentant de l'ANR exposera la politique de l'agence dans ce domaine.

Je pense que nous pouvons maintenant passer la parole à notre premier intervenant, Madame Marie-Aline Charles, directrice de recherche à l'INSERM, qui va nous parler de l'apport de l'expérience de Fleurbaix et Laventie à la connaissance des déterminants précoces de l'obésité.

Jean-Claude ETIENNE

Juste un petit point d'ordre : Madame Karine Clément qui devait venir nous parler de ses pistes de recherche sur la prévention de l'obésité est clouée dans son lit par un lumbago et, la thaumaturgie n'étant plus ce qu'elle était, la présence d'un professeur de rhumatologie n'a pas suffi à l'attirer parmi nous.

LES APPORTS DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE À LA CONNAISSANCE DES DÉTERMINANTS PRÉCOCES DE L'OBÉSITÉ

MARIE-ALINE CHARLES
Directrice de recherche, unité mixte INSERM Université Paris-Sud
« Recherches en épidémie biostatistique »

Marie-Aline CHARLES

Bonjour à tous, je suis Marie-Aline Charles, directeur de recherche à l'INSERM. Je vais entamer cette session sur la prévention de l'obésité en vous parlant des apports de l'épidémiologie, notamment grâce à l'expérience de Fleurbaix-Laventie, à la connaissance des déterminants précoces de l'obésité. Il y a à peu près cinq messages que je voudrais faire passer et que je vais essayer d'illustrer, qui sont des résultats acquis par la recherche épidémiologique sur l'obésité. Je vais ensuite essayer de synthétiser pour ouvrir les perspectives de recherche.

Le premier de ces messages est simple, je pense que tout le monde est au courant donc cela va aller vite. En France, comme dans de nombreux autres pays, la prévalence de l'obésité en général, et en particulier de l'obésité et du surpoids de l'enfant, a été multipliée par quatre entre 1960 et 2000. Je vous rappelle donc les études qui avaient été rassemblées lors de l'expertise publique de l'INSERM qui date de 2000. J'en ai ajoutées quelques-unes depuis qui montrent cette progression vraiment régulière du surpoids tel qu'il est défini en France.

Le deuxième message, c'est qu'actuellement il y a une proportion notable des enfants qui sont déjà en surpoids à l'âge de cinq ans. Je voudrais vous présenter ce tableau dans lequel j'ai rassemblé les données d'enquêtes d'échantillon national effectuées en France depuis les années 2000 à différents âges : 5-6 ans, 7-9 ans, et adolescents. Quand vous prenez le pourcentage d'obèses, donc la fréquence de l'obésité, vous voyez qu'elle est déjà de 3,6 % chez les enfants de 5-6 ans, à peine supérieure chez ceux de 7-9 ans ; elle est même inférieure chez les adolescents. Quand on s'intéresse au surpoids, on a à peu près le même type de résultat. Ce sont des données françaises. Si on regarde maintenant les données de la grande étude d'enquête nationale nutrition santé américaine dans les années 2000, vous trouvez exactement la même chose. C'est-à-dire que la prévalence du surpoids, avec leur définition américaine, était de 10 % chez les 2-5 ans, déjà 15 % chez les 6-11 ans et pas tellement plus élevée chez les 12-19 ans. Cela montre qu'il y a effectivement beaucoup de choses qui se passent là, dans ces cinq premières années de vie.

On peut penser, en voyant ces résultats, qu'il y a une épidémie en marche. Très probablement, un peu plus de 20 % des enfants de 6-11 ans en 1999-2000 seront en surpoids ou obèses à l'adolescence.

Néanmoins, quand on suit des enfants qui sont tous nés à la même époque comme cela a été fait dans cette publication toute récente d'une cohorte britannique – on a suivi 134 enfants depuis l'âge de cinq ans –, quand on s'intéresse à l'excès de poids à l'âge de neuf ans, les conclusions de cet article montrent que déjà 91 % de cet excès de poids à l'âge de neuf ans est acquis avant l'âge de cinq ans, pour les filles en tout cas, un peu moins pour les garçons (70 %).

Je vais commencer à parler des résultats de l'étude Fleurbaix-Laventie. Dans cette étude nous avons suivi une cohorte d'enfants nés en 1980. Je vais vous montrer comment a évolué leur masse grasse mesurée par les plis cutanés, c'est-à-dire l'épaisseur de la graisse sous-cutanée. Les plis périphériques, c'est la graisse sous-cutanée au niveau des membres, les plis tronculaires sont ceux au niveau du tronc. Vous avez là l'évolution avec l'âge, chez les filles en rouge, chez les garçons en bleu et les traits pleins sont les enfants nés dans les années 80 dans les débuts de l'expérience « Fleurbaix Laventie Ville Santé ». Vous avez les traits pointillés qui correspondent à la moyenne chez les enfants nés dans les années 50. Ce sont ceux qui ont servi à établir nos courbes de référence. Ce que vous voyez, lorsque l'on a comparé ces deux cohortes nées à 30 ans d'écart, c'est que dès l'âge de cinq ans, la liposité sous-cutanée des enfants nés dans les années 80 était déjà supérieure à celle des enfants nés dans les années 50. Au cours de l'enfance et de l'adolescence cette différence s'est maintenue mais, en ce qui concerne le pli périphérique, elle ne s'est pas vraiment aggravée. Elle s'est vraiment maintenue et on a l'impression qu'une bonne partie de la différence entre ces deux cohortes d'enfants nés à 30 ans d'écart était déjà acquise à l'âge de cinq ans. Quand on s'intéresse aux plis tronculaires, on a le même décalage qui est déjà observé à l'âge de 5 ans. Par contre au cours de la puberté, il y a, de façon physiologique, une accumulation des masses musculaires ; la différence entre la cohorte d'enfants nés dans les années 80 et celle des années 50 s'amplifie un petit peu. En tout cas, cela renforce l'idée qu'une bonne partie des différences que l'on observe entre générations, au cours de l'évolution de la deuxième moitié du 20e siècle, s'observe déjà à l'âge de cinq ans.

Le troisième message, c'est que dans la petite enfance, avant cinq ans, se succèdent des périodes de susceptibilité différente pour le risque ultérieur d'obésité. Là aussi, je vais revenir sur des résultats que nous avons publiés récemment à partir de l'étude « Fleurbaix Laventie Ville Santé », où nous avons observé la relation entre la vitesse de croissance pondérale à différents âges – 3, 6, 12, 24 et 36 mois – en relation avec la présence d'un surpoids à l'adolescence. Ce que vous voyez, c'est que la vitesse de croissance à l'âge de trois mois est déjà associée significativement : plus les enfants ont une vitesse de croissance élevée à l'âge de trois mois, plus le risque de surpoids à l'adolescence est élevé. Cela a été publié par « Fleurbaix Laventie Ville Santé » et par d'autres études. Ce que nous avons montré, c'est cette cinétique ensuite, au cours de la petite enfance. Vous voyez qu'à l'âge de six mois, et

même à l'âge d'un an, la relation entre la vitesse de croissance et le risque de surpoids diminue et devient non significative pour ré-augmenter à l'âge de deux ans, être vraiment très nette à l'âge de trois ans ; à l'âge de cinq ans c'est encore pire.

Cela, c'est le surpoids, c'est-à-dire le poids rapporté à la taille et c'est donc influencé par différents secteurs de la composition corporelle. Quand on regarde spécifiquement la relation entre la vitesse de croissance pondérale précoce et la quantité de masse grasse à l'adolescence, on retrouve tout à fait la même cinétique. Vous voyez là que, pour les garçons et pour les filles, cette vitesse de croissance est en corrélation avec la quantité de masse grasse mesurée à l'adolescence et vous voyez, de la même façon, que la vitesse de croissance rapide à trois mois est associée à plus de masse grasse à l'adolescence. À six mois, cette corrélation diminue. Elle diminue de façon significative et disparaît entre un an et deux ans, une croissance rapide du poids à l'âge de un an et de deux ans n'est pas associée à plus de masse grasse à l'adolescence, mais cela redémarre à l'âge de trois ans. L'autre élément important de cette étude, c'est que la vitesse de croissance pondérale rapide à trois mois n'est pas associée significativement à la vitesse de croissance rapide à l'âge de trois ans, c'est-à-dire que ce n'est pas parce que l'on a une vitesse de croissance rapide à l'âge de trois mois que l'on va être obligatoirement parmi ceux qui ont une vitesse de croissance rapide à l'âge de trois ans. Ces deux âges de la vie qui correspondent à deux moments où la masse grasse se développe de façon significative, correspondent probablement à des déterminants différents qu'il va falloir analyser et qui tous deux vont contribuer à l'accumulation de la masse grasse que l'on va retrouver plus tard.

Quatrième message : l'obésité à l'âge adulte se prépare dans l'enfance même dans des circonstances peu favorisantes. Je voudrais passer un peu de temps sur ce résultat d'épidémiologistes finlandais et britanniques et qui est vraiment très important. Ce que montre cette diapositive, c'est l'évolution, chez les hommes et chez les femmes, de la taille, du poids et de l'indice de masse corporelle d'adultes finlandais obèses. Ce sont des sujets qui ont été mesurés entre 56 et 66 ans. Un tiers d'entre eux étaient obèses, c'est à peu près la prévalence d'obésité en Finlande actuellement, pas loin des États-Unis. La particularité de ces sujets, vous le voyez ici, c'est que l'on a pu retrouver l'évolution de leur poids et de leur taille etc. dans l'enfance parce qu'ils sont tous nés dans le même hôpital d'Helsinki à une période bien particulière, aux alentours de la Seconde Guerre mondiale. On ne peut donc pas dire que ce sont des conditions très favorisantes du développement de l'obésité. Et pourtant, quand on regarde comment ont évolué leurs poids et leur taille, ce graphique montre comment on s'écarte de la moyenne des enfants pour un âge donné.

Quand on se met à zéro, à la naissance, on voit que les sujets devenus obèses à l'âge adulte sont nés avec une taille, un poids et un indice de masse corporelle plus élevés que la moyenne. Vous voyez surtout qu'entre zéro et un an, ils ont eu une croissance très rapide de leurs poids. Il y a eu une petite

cassure, c'est assez net chez les hommes, moins chez les femmes, entre un et deux ans, et puis de nouveau après deux ans ils ont repris cette cinétique. Cela veut dire que par rapport à la moyenne, ils se sont écartés progressivement alors qu'aucun d'entre eux n'était en surpoids ou obèse à cette époque-là. Ceci pour vous montrer que même sur des sujets actuellement obèses il y a des choses qui sont préparées dès l'enfance.

Dernier message, attention, quand on s'intéresse à la croissance pondérale précoce, il ne faut pas avoir seulement en tête le pronostic pondéral. Je vais vous montrer la même étude finlandaise mais cette fois-ci, on place sur la même courbe des sujets qui ont eu une maladie coronarienne et ont été hospitalisés ou décédés. Vous voyez que leur cinétique de croissance pondérale précoce était très différente. Ils sont nés plutôt plus maigres. Cela est maintenant bien démontré par de nombreuses études d'épidémiologie, les enfants qui naissent avec un petit poids ont un risque coronarien ultérieur, mais ils ont également été caractérisés dans l'enfance par une cinétique de croissance particulière : ils ont plutôt perdu du poids, en tout cas dans les cinq premières années, pour, vers 4-5 ans prendre une cinétique – c'est l'indice de masse corporelle – d'évolution vers le haut. La croissance initiale était donc faible et ils ont repris vers 4-5 ans une croissance qui est plutôt dans la norme. Ce sont les coronariens que l'on voit actuellement, ce sont souvent des gens qui ont une petite surcharge pondérale. Tout cela pour dire que, si jamais on arrive à l'idée que l'on peut intervenir sur la croissance précoce, et que la manipuler peut être un moyen de prévention, peut-être que cela en est bien un. Il faut bien avoir en tête que la croissance et le développement sont des choses complexes, coordonnées, il n'y a pas que le poids qui bouge en même temps.

Je vais maintenant conclure. Ce que je voulais vous montrer, c'est que la croissance pondérale, avant l'âge de cinq ans, est associée aux risques ultérieurs de surpoids avec des périodes de susceptibilité spécifiques. Que bien sûr on se pose des questions pour savoir si tout cela a une expression précoce d'une prédisposition génétique ou – et là il y a beaucoup d'arguments pour penser que ce deuxième mécanisme intervient également – s'il s'agit de la programmation par des expositions environnementales précoces de notre devenir pondéral mais également de notre santé ultérieure. Je voudrais dire que ce que je vous ai montré là pour le poids, pour les maladies cardio-vasculaires, cela s'inscrit dans un champ de recherches qui est plus important que cela, qui est celui des origines développementales de la santé, c'est de comprendre comment le développement précoce influence notre santé ultérieure et par quels moyens. Ce genre de recherches est important parce qu'il offre des opportunités de prévention précoce de l'obésité mais également d'autres maladies dont on a parlé, de maladies cardio-vasculaires, du diabète, de l'ostéoporose etc.

Quelles sont les questions de recherche actuelles ? Pour ce qui est du risque de l'obésité métabolique, c'est de comprendre quels sont les facteurs qui modulent la croissance précoce aux différentes périodes de susceptibilité dont je vous ai parlé. Dans mon équipe, et dans d'autres dans le monde, on

s'intéresse à comprendre comment l'état nutritionnel, vasculaire, métabolique, tout ce qui se passe chez la mère pendant la grossesse, influence la croissance prénatale et postnatale. Quelle est l'influence des différentes pratiques obstétricales, de l'alimentation de l'enfant et également de l'alimentation du nourrisson et de l'exposition précoce à des toxiques. On essaie de comprendre ces mécanismes, quelle est la part de la génétique et la part de ces fameux mécanismes épigénétiques qui pourraient expliquer la programmation sur lesquels, je pense, Claudine Junien s'exprimera tout à l'heure.

Je pense qu'il est très important pour comprendre les origines précoces de l'obésité mais également d'autres maladies d'avoir des études de cohortes généralistes capables d'aborder plusieurs aspects du développement de l'enfant. J'en coordonne une qui est une cohorte de 2 000 femmes enceintes. Il y en a une autre, en préparation, qui s'appelle l'enquête EDEN dont vous avez peut-être entendu parler. Je pense que ces outils-là sont très importants pour faire progresser ce genre de recherches et envisager des aspects de prévention précoce de l'obésité mais également d'autres maladies – à la fois les deux types de cohortes, des petites cohortes avec beaucoup de renseignements très fins, en particulier biologiques, et des cohortes plus larges qui permettent d'aborder d'autres aspects de santé. Ces deux types d'outils sont importants pour faire progresser ce champ de recherche donc je pense qu'il est vraiment très important d'envisager les aspects de prévention précoce de l'obésité mais également de les évaluer.

Merci.

Jean-Claude ETIENNE

Merci à vous Marie-Aline Charles. Je propose que nous entendions les deux premières communications qui ont partie liée, tout en sachant que je demanderai à Jean-Michel Borys d'intervenir après Marie-Aline Charles, c'est-à-dire un peu plus tôt que prévu dans le programme de manière à ouvrir, si vous le souhaitez, quelques questionnements après avoir entendu ces deux premières interventions qui ont trait aux racines mêmes de l'obésité et à la manière dont on pourrait envisager une prévention à ce niveau. Je donne la parole à Jean-Michel Borys.

L'ANALYSE CRITIQUE DES STRATÉGIES DE PRÉVENTION DE L'OBÉSITÉ

JEAN-MICHEL BORYS
Directeur du développement du groupe « Protéine », co-directeur du programme « EPODE »

Jean-Michel BORYS

Monsieur le Président, Madame la Présidente, merci de me céder très temporairement votre place que je vais vous rendre dans les quelques minutes qui viennent. Je voulais vous remercier de votre invitation et je voulais remercier Marie-Aline Charles de sa très brillante présentation, très claire et très synthétique, et qui m'évoque deux remarques immédiates.

La première, c'est qu'effectivement il y a un point très sensible sur lequel l'Office devrait probablement se pencher, la nécessité d'une prévention précoce de l'obésité de l'enfant puisque manifestement, dès l'âge de cinq ans, il y a déjà beaucoup de choses qui se sont passées. On retrouve exactement ces mêmes résultats dans notre cohorte EPODE puisque l'on mesure chaque année 50 000 enfants âgés de cinq à douze ans et dans ces 50 000 enfants, on a le même type de chiffres, c'est-à-dire qu'à l'âge de cinq ans pratiquement on retrouve un taux d'obésité qui varie selon les villes de 3 à 6 ou 8 %, mais ce taux reste relativement stable avec l'âge. Cela pose donc la vraie question d'une intervention très précoce.

La deuxième question c'est évidemment : quel type d'intervention ? Et pour cela je pense qu'il y a besoin d'une forte recherche dans ce domaine, pour savoir ce que nous pouvons concrètement, sur le terrain, préconiser de manière, je dirais « sage », et qui ne fasse pas de dommages collatéraux par la suite. Je pense que c'est peut-être aussi une des missions de l'Office d'insister sur cette nécessité de la recherche pour savoir quels sont les vrais facteurs sur lesquels on peut réellement avoir une influence plutôt que de partir un petit peu dans tous les sens.

L'objet de mon topo aujourd'hui – c'est complètement impossible, Monsieur le Président, de le faire en dix minutes ou en quinze minutes – c'est de faire une évaluation des stratégies de prévention. Je me suis beaucoup appuyé bien sûr sur la littérature. Je vais donc vous présenter dans un premier temps – je vais aller extrêmement rapidement –, ce que l'on entend par prévention pour arriver très directement dans le vif du sujet : quelles sont les approches de prévention en population, et non pas à l'échelon individuel ?

Pourquoi prévenir l'obésité ? On va passer sur cette question puisque tout le monde sait que c'est un déterminant de nombreuses maladies et que l'on ne sait pas la guérir aujourd'hui, que les objectifs de la prévention sont, comme le disait Marie-Aline Charles, certes d'éviter une prise de poids et de gras excessive, mais surtout de réduire ce que l'on appelle les comorbidités,

c'est-à-dire les pathologies associées. Il est également très important de souligner que la prévention de l'obésité se situe dans une perspective beaucoup plus large de bonne santé, par exemple de croissance harmonieuse de l'enfant, de prévention des maladies cardio-vasculaires, de certains cancers etc.

La stratégie fondée sur une approche de la population par rapport à la stratégie d'une approche purement thérapeutique semble *a priori* moins coûteuse – il y a pas mal de publications qui vont dans ce sens, j'en ai mis quelques-unes sur ces diapositives.

En matière de prévention, il peut y avoir soit une approche individuelle chez des gens à risque, donc « je suis à risque de diabète, auquel cas on me dépiste et on me fait suivre des règles qui vont m'éviter de prendre du poids, qui vont me faire rendre plus actif etc., pour éviter de devenir diabétique » soit une approche de population : on intervient sur tout le monde en se disant que l'on va réduire le niveau de risque et modifier ce que l'on appelle la distribution des facteurs de risque.

C'est donc cette courbe qui illustre les différentes approches. On déplace le niveau de risque d'une population, c'est un peu l'objet des études de stratégie de prévention de l'obésité. L'approche de population peut être soit universelle, l'idée étant de changer les comportements individuels à travers des campagnes de marketing social – qui consistent à utiliser toutes les techniques traditionnelles du marketing mais au profit d'une cause de santé et sociale, en l'occurrence ici l'obésité – soit d'éducation communautaire bien évidemment, mais tout en sachant que cela peut renforcer paradoxalement les inégalités en termes de santé. Je crois qu'il faut être extrêmement vigilant dans ces approches de prévention de population afin de ne pas renforcer les inégalités qui existent et qui sont déjà très larges, en particulier dans le domaine de l'obésité et de l'obésité de l'enfant.

À côté de cela, il y a la prévention ciblée, toujours en approche de population, sur des groupes vulnérables, et je pense que l'on y reviendra tout au long de l'après-midi.

Pour une meilleure efficacité, il n'y a pas de recette miracle, il faut faire les deux, c'est-à-dire qu'il faut à la fois avoir une approche de population, mais elle n'est pas efficace si l'on ne prend pas parallèlement en charge les sujets à risque et notamment dépistés, et une approche individuelle, qui est moins efficace si la communauté n'est pas préparée dans le même temps à avoir des modifications de comportement ou d'environnement.

Les mesures préventives de l'obésité visent *in fine* l'équilibre de la balance énergétique, c'est-à-dire que si l'on veut qu'il y ait moins d'obèses, il faut que, globalement, il y ait peut-être moins d'apports énergétiques et plus de dépenses, probablement les deux, dans notre société où malheureusement on est arrivé dans un environnement qui favorise plutôt la prise de poids. Il faut donc modifier des éléments qui conditionnent les choix individuels et des préférences, et tout cela est sous-tendu par un contexte social et physique et ce

n'est pas uniquement « mange moins ! » ou « bouge plus ! » qui vont entraîner cela. Tout cela dépend en grande partie de l'environnement, du mode de vie et des infrastructures communautaires d'où le rôle majeur que vous, politiques, avez dans ce domaine de la prévention.

Donc cela, c'est juste pour vous montrer les schémas très savants que l'on fait dans les sociétés très savantes sur l'obésité pour vous montrer que ce n'est pas uniquement mono-factoriel. Il y a plein de facteurs qui interviennent, à la fois biologiques mais également sociaux, réglementaires, législatifs, communautaires, comportementaux etc., et que les lieux de la prévention de l'obésité ne se limitent pas à l'école. Cela se passe aussi dans la famille, dans l'entreprise, dans la ville, au niveau des réglementations, au Parlement, etc.

Face à cette complexité, il faut trouver un équilibre entre le contrôle comportemental individuel et les facteurs environnementaux, qui sous-tendent cet équilibre entre les calories que l'on avale et celles que l'on dépense, mettre en place des actions locales, nationales, internationales conjointes – tout ce que je vous raconte là est issu de la littérature – avoir des stratégies de promotion de santé et de santé publique pour atteindre toute la communauté et des cibles associées. Il faut agir également sur l'environnement pour rendre le contexte plus favorable à un meilleur contrôle des facteurs de santé. C'est là où vous avez un rôle au niveau législatif et réglementaire. Les acteurs médicaux dans cette démarche de prévention de l'obésité ont finalement un rôle assez modeste au regard de la complexité des déterminants qui nécessitent donc cette approche environnementale et législative beaucoup plus qu'une approche clinique et individuelle. Là je parle bien de prévention, bien sûr, et non pas de prise en charge. Il faut donc travailler en amont, pas uniquement en aval, et toujours avoir en tête cette notion de populations vulnérables, défavorisées qui ne sont pas toujours capables de trouver par elles-mêmes les solutions.

Pour en arriver aux interventions, globalement, les grandes stratégies de lutte contre l'obésité connaissent quatre phases : l'information du consommateur, les campagnes de santé publique, la restriction du marketing et de la communication, les actions de terrain. C'est en tout cas ce qui s'est fait jusqu'à maintenant. Je ne dis pas que c'est ce qu'il faut faire dans cet ordre-là, mais c'est ce qui s'est fait depuis ces 30 dernières années.

Donc, information du consommateur, je ne ferai pas trop de commentaires, mais vous voyez qu'aux États-Unis cela fait 30 ans ou 40 ans qu'il y a les *Nutritions Facts* sur tous les aliments. Ce n'est pas pour autant que cela a eu un effet majeur sur l'obésité dans ce pays. Il y a d'autres pays qui utilisent des systèmes d'information des consommateurs, par exemple les *Traffic lights*, les feux vert, orange, rouge sur les aliments. Une autre stratégie : le *Green keyhole*, en Suède, où l'on place ce petit trou de serrure vert sur les aliments dits « vertueux » pour orienter le choix des consommateurs vers ce type d'aliments. Il y a donc déjà toute une campagne d'information qui existe dans différents pays avec différentes méthodes qui sont toujours en discussion au niveau de la Commission européenne.

Le problème de tout cela, c'est une difficulté de compréhension. Cela demande quand même des bases minimum en nutrition pour intégrer l'ensemble de ces messages, en particulier le *labelling* américain. Ce n'est pas facile de comparer les produits dans un même contexte et puis surtout, toute cette démarche-là repose sur l'idée que les consommateurs font des choix rationnels. Or quand vous passez devant une boulangerie et que vous êtes fort affamé en sortant de cette réunion, vous n'allez pas forcément faire un choix rationnel, nutritionnel, lorsque vous sentirez la bonne odeur du petit pain au chocolat ou d'autre chose. Il y a donc cette dimension qui n'est pas souvent prise en compte dans ce type de démarche.

Seconde grande étape : les campagnes d'information. C'est assez rigolo de voir ce qui se passe dans la littérature, vous ne voyez pas la dernière diapositive en bas à droite : « la toupie japonaise » – il y a les toupies, les pyramides, les pagodes, les assiettes – enfin chacun essaie d'illustrer avec sa culture ce que devraient être les apports alimentaires pour essayer de faire comprendre à la population la manière de se nourrir. Là aussi, c'est difficile de toucher les personnes qui appartiennent aux classes défavorisées, d'adapter les messages aux consommateurs. Et finalement que voit-on ? On voit que les consommateurs savent à peu près, à l'issue de ces campagnes, comment s'alimenter mais bien sûr ils ne le font pas. Il y a donc un effet clair sur les représentations mais moins démontré sur les comportements. Néanmoins, tout ceci est extrêmement utile parce que cela permet de créer un phénomène de sensibilisation qui ensuite permettra la mise en place effective d'actions concrètes comme on va le voir dans les diapositives suivantes.

Troisième étape : limitation du marketing et de l'accès à certains produits. Je crois que l'on est en plein dans le cœur de l'actualité puisque cela se discute en ce moment même à l'Assemblée nationale. Il y a des choses qui ont déjà été mises en place : la suppression des collations, des distributeurs dans les collèges. D'autres sont en projet ou ont été évoquées : la suppression, par exemple, des produits sucrés en front de caisse, les taxes nutritionnelles, la limitation de la publicité etc. Tout cela fait aujourd'hui l'objet de beaucoup de débats, et pas uniquement en France, c'est un phénomène très international, très partagé. Cette diapositive, sans entrer dans le débat ni la polémique, pour montrer qu'il y a une baisse du volume publicitaire au Royaume-Uni, notamment à destination des enfants, mais malheureusement, pendant la même période, l'obésité continue d'augmenter. Ce n'est donc pas si simple que cela, c'est peut-être un des éléments à discuter mais ce n'est probablement pas la solution miracle que l'on va trouver à ce niveau-là.

Les actions de terrain et les interventions communautaires : je me sens un peu plus à l'aise puisque depuis 1992, avec Madame le Sénateur Bout, nous avons mis en place des actions à Fleurbaix Laventie et nous avons eu finalement l'heureuse surprise de voir que cela pouvait être intéressant en termes de dynamique. Mais il n'y a pas que Fleurbaix Laventie sur terre. Il y a des centaines d'autres études qui ont été publiées et les études d'intervention se heurtent à plusieurs écueils. Il y a tout d'abord l'approche scientifique, c'est

un dialogue que l'on a souvent avec Marie-Aline Charles, entre la science d'un côté et l'action de l'autre, sachant que toute action doit être évaluée et que toute action n'est pas forcément scientifique. Ce sont donc de grands débats que nous avons mais qui ont des incidences très directes, c'est-à-dire que lorsqu'une intervention, une action n'est pas formatée comme une étude scientifique, elle est impubliable, incommunicable et elle n'a donc peu ou pas de valeur. C'est un énorme handicap que l'on a rencontré, que beaucoup d'autres équipes qui font des interventions dans le monde rencontrent aussi. Aujourd'hui, il y a une grosse réflexion, au niveau de l'Organisation mondiale de la santé et de la Commission européenne, pour trouver un moyen d'évaluation pragmatique de ce type d'intervention qui puisse être communiquée à la communauté et bénéficier finalement à la communauté. Cela fait qu'il y a donc de très nombreuses initiatives, peu recevables, avec les critères actuels, c'est un des vrais problèmes sur lequel on se penche actuellement. La prévention et la mise en place d'initiatives holistiques sont vraiment un champ nouveau de la recherche en obésité. Là aussi, c'est une difficulté dans la recherche scientifique. Nous, scientifiques, nous sommes assez formatés pour montrer que tel facteur peut être effectivement un facteur de réduction : par exemple, regarder moins la télévision est associé à moins d'obésité. Mais la vraie vie ce n'est pas uniquement de regarder moins la télévision, c'est de regarder moins la télévision, mais aussi de bouger plus, de manger moins de ceci ou de cela. C'est donc une approche beaucoup plus globale qui contient énormément de facteurs sur lesquels on va intervenir et cela, au niveau scientifique, c'est extrêmement difficile d'évaluer sur quels facteurs il est préférable d'intervenir. Il n'y a pas de réponse à cela, il faut intervenir sur tout.

Il y a donc eu des études d'intervention publiées, et là je ne me suis pas trop fatigué, j'ai repris dans *Circulation*, qui est la revue nord-américaine de *American Heart Association*, une remarquable revue qui a été faite sur les interventions en population et qui reprend absolument tout ce qui s'est publié avec 400 et quelques références solidement documentées, plus une autre revue qui avait été faite plus spécifiquement sur l'obésité de l'enfant, donc sur les études d'intervention. Pour les résumer, de manière malheureusement extrêmement sommaire, en deux, trois diapositives, ce que l'on dit à chaque fois c'est que ce type d'études chez les enfants et les adolescents a des effectifs réduits, ce qui était moins le cas de celles que nous avons pu mener ensemble sur une durée limitée, Fleurbaix Laventie c'est quinze ans. Une nécessaire implication de la famille : c'est un point commun que l'on retrouve partout, c'est-à-dire que si on essaie d'agir seulement sur les enfants, cela ne marche pas, si on essaie d'agir seulement sur l'école, ce n'est pas mal mais c'est loin d'être suffisant, il faut donc avoir une implication de la famille et probablement, au-delà de la famille, de la communauté environnante.

Il n'y a pas d'âge idéal pour intervenir, mais ce sont de vieilles études, je pense que lorsque l'on aura les réponses aux questions posées par Marie-Aline Charles, à savoir ces déterminants extrêmement précoces de

l'obésité et que l'on pourra intervenir de manière extrêmement précoce, en sachant comment intervenir, on aura probablement, à mon avis, une réponse sur un âge relativement bas. Aujourd'hui, il y a des pistes sur le sommeil, sur la petite enfance, c'est quelque chose de très important, Marie-Aline l'a largement souligné, sur la grossesse également. Donc dans l'étude EDEN on va avoir, là aussi, des renseignements intéressants. Il y a des effets qui sont très variables dans les interventions, selon le sexe et selon les ethnies, il y a peu d'efficacité des programmes purement pédagogiques ou nutritionnels, c'est-à-dire les programmes qui ne s'occupent qu'au niveau pédagogique et de l'école. Finalement cela ne marche pas très bien. Il y a par contre une efficacité qui est assez intéressante des mesures globales qui intègrent à la fois l'activité physique – qui ressort vraiment comme l'un des déterminants majeurs sur lesquels on peut jouer et intervenir pour la prévention de l'obésité de l'enfant, je pense que le Professeur Oppert en parlera tout à l'heure – et globalement, dans toutes ces études, il y en a à peu près un tiers à la moitié qui ont un impact sur le poids et sur la corpulence. Mais les seules qui ont un impact sont celles qui s'adressent à la fois à l'alimentation, à l'activité physique et à la famille. Dans toutes ces études, il y en a une seule qui est associée à un risque de sous-poids, et cela aussi c'est important à prendre en compte puisque l'idée c'est quand même de ne pas faire de mal lorsque l'on essaie de faire de la prévention.

Il y a toute une série d'études qui concernent les règlements et les législations. Il y a des interventions qui ont été faites au niveau des politiques de transport – locales et nationales –, des écoles, de la promotion de l'activité physique, sur le lieu de travail, sur les systèmes d'information, nous en avons parlé. Les meilleures pistes aujourd'hui, dans toutes les études qui ont été publiées, cela reste la promotion de l'activité physique, l'intervention dans les entreprises pour les adultes et la sensibilisation des professionnels de santé. Juste un exemple : l'exemple finlandais qui est probablement le plus beau. C'est une étude qui n'a pas du tout été menée dans le cadre de l'obésité mais dans le cadre de la prévention des maladies cardio-vasculaires il y a une trentaine d'années. Elle a été menée dans la région de Nord Carélie en Finlande et qui a en fait consisté à réduire la consommation de graisses saturées, essentiellement apportées par des produits laitiers, pour réduire le taux de maladies cardio-vasculaires. Cela, c'est l'objectif.

Quand on regarde le résultat tout en bas : diminution de 60 % des maladies cardio-vasculaires. Mais pour arriver à ce résultat extrêmement spectaculaire, il a fallu faire toute une réorientation des filières économiques, avoir une orientation multifactorielle au niveau de l'ensemble des communautés, une intervention réglementaire, législative. C'est donc véritablement une approche extrêmement globale et holistique, et globalement, lorsque l'on fait tout cela, on peut effectivement obtenir des résultats, ici dans la prévention des maladies cardio-vasculaires, mais très probablement également dans la prévention de l'obésité et des autres maladies liées au mode de vie. Cela, c'est juste un graphique qui montre l'évolution des

comportements alimentaires dans cette région du monde suite à une campagne qui n'a pas porté que dans les écoles mais qui s'est vraiment intéressée à toute la société, y compris au niveau des filières économiques.

En France, les étapes sont à peu près respectées, il y a une bonne sensibilisation. L'INSERM nous a sensibilisés depuis très longtemps à ce problème de l'obésité et de ses conséquences. Les *leaders* politiques ont une bonne conscience de ce problème de l'obésité. On est quand même l'un des seuls pays où il y a un office dédié à l'obésité, au moins à l'Assemblée nationale. Il y a donc une bonne sensibilisation globale de la population qui se fait notamment au travers du Programme National Nutrition Santé, mis en place en 2000 et renouvelé depuis. Il y a des actions de proximité pour modifier les normes sociales qui existent. On a donc besoin de continuer dans cette voie et d'avoir cet accompagnement à la fois législatif, urbanistique, des acteurs économiques et associatifs. Le PNNS c'est une approche globale qui est centrée sur l'alimentation et la santé plus que sur l'obésité en soi, c'est un programme qui fait la promotion d'une alimentation saine mais aussi d'une activité physique avec toute une série d'actions que vous connaissez. Cette diapositive pour vous montrer que finalement la connaissance du repère sur les fruits et légumes, manger cinq fruits et légumes, eh bien vous voyez qu'en mai 2005, 21 % de la population avait connaissance de ce repère, trois ans plus tard on arrive à 43 % de la population. Est-ce que cela veut dire que parce que l'on connaît, on va faire ?

Diapositive suivante : quand on regarde, toujours dans la même enquête faite par l'INPES, le changement des habitudes alimentaires, on a 21 % des personnes qui déclarent avoir changé leurs habitudes alimentaires et 17 % qui déclarent avoir changé leurs habitudes d'achat. C'est déjà un bon point.

Des interventions il y en a plein, mais il y en a très peu de publiées. J'ai mis FLVS[1] en tête, en tout bien tout honneur, Madame la Présidente, mais bien sûr les études Val-de-Marne, ICAPS en Alsace, dans l'Hérault le conseil régional a mis pas mal de choses en place, la Communauté Urbaine de Bordeaux a fait pas mal de choses, il y a EPODE, donc il y a réellement en France beaucoup d'interventions sur le sujet.

Ici une diapositive d'une publication de Monique Romon, ici présente, du mois dernier sur Fleurbaix Laventie et l'évolution de l'obésité de l'enfant et du surpoids durant les douze dernières années. Cela montre qu'effectivement, durant la première période de l'expérience où on était surtout focalisé au niveau des écoles, on voit que finalement on n'a pas un impact majeur sur l'obésité. Alors que quand toute la collectivité se mobilise autour de ce thème, il y a là un impact réel en termes de prévalence de l'obésité de l'enfant. Il y a un impact réel mais qui concerne également tous les niveaux socio-économiques et ça, c'est quelque chose d'extrêmement important parce que bien souvent dans les études de prévention, on voit une

---

[1] *« Fleurbaix Laventie Ville Santé ».*

efficacité dans les classes sociales les plus favorisées et beaucoup moins d'efficacité dans les classes sociales les plus défavorisées. Cette démarche communautaire qui met en route l'ensemble des deux villes de Fleurbaix Laventie a effectivement eu un impact, y compris dans les populations les plus défavorisées.

Suite à cela, EPODE s'est mis en place en France et en Europe. Aujourd'hui il y a plus de 200 villes qui sont concernées dans ces pays. L'Australie vient d'annoncer aujourd'hui même le lancement de cette méthode pour les petits Australiens et les habitants australiens. C'est quelque chose qui a pris une certaine ampleur et le concept d'EPODE repose sur tout un système de roues. C'est-à-dire qu'il y a beaucoup de choses qui existent au niveau local mais on essaie de faire en sorte de coordonner l'ensemble de ces actions et des acteurs locaux pour entraîner une modification des normes sociales au niveau de la population ; lorsqu'il y a une modification des normes sociales, il devient beaucoup plus facile de modifier ces comportements.

Cette diapositive pour montrer la tendance actuelle des données des villes EPODE, puisque l'on pèse et l'on mesure tous les enfants âgés de cinq à douze ans dans l'ensemble des villes EPODE, ce qui représentait dans les dix premières villes 26 000 enfants pesés et mesurés chaque année. Ça représente aujourd'hui, avec ce que l'on appelle les "villes de l'extension", plus de 50 000 enfants. On obtient donc ce type de graphique et je ne vais pas trop commenter là-dessus.

La première conclusion : réglementations et législations pour modifier les comportements. Oui, cela fait partie des politiques de prévention, c'est quelque chose d'important qui doit être discuté à la fois sur la disponibilité, l'accessibilité, le coût des calories. Il y a toute une série de mécanismes qui peuvent être mis en œuvre. Ce sont plus les discussions entre partenaires qui peuvent déterminer ce qu'il faut faire, sur les capacités d'activités physiques, et il y a là un rapport remarquable, le rapport PNAPS du Professeur Toussaint, qui a été remis très récemment à Madame la Ministre Bachelot, sur comment finalement promouvoir l'activité physique au niveau de la société. Je vous invite, ceux qui ne l'ont pas encore découvert, à le lire attentivement parce que c'est une mine d'or de simplicité et de pragmatisme. Il y a également une nécessité d'avoir des relations entre le public et le privé, et notamment ce que l'on appelle les acteurs économiques du privé, pour développer des attitudes santé au niveau des produits et des salariés. Et puis cette histoire de réglementation, cela se passe tant au niveau local qu'au niveau français, bien sûr, et européen.

Deuxième axe : changer les pratiques organisationnelles. Là aussi, ce sont des recommandations issues de toutes ces publications. Changer les pratiques organisationnelles cela veut dire qu'au niveau des écoles, des entreprises, des centres de soins, il faut identifier tous les acteurs susceptibles de porter des messages santé-prévention. C'est la démarche que nous avons essayé de mettre en place à EPODE et c'est quelque chose qui est effectivement assez efficace en termes de modification des normes sociales.

Changer les organisations au niveau d'audiences captives pour influencer ces normes sociales : par exemple promouvoir dix minutes d'activité physique sur place, c'est quelque chose que l'on peut aisément faire dans beaucoup de collectivités. Et également mettre en place des interventions multifactorielles, pas uniquement sur la nutrition, mais également sur l'activité et sur des changements cognitifs.

Troisième axe : mobiliser les communautés. Donc initier cette mobilisation communautaire comme une stratégie de promotion de santé, utiliser les communautés qui sont le plus à même à identifier les problèmes et à s'approprier les solutions. Lorsque vous avez une ville qui a envie de s'impliquer, qui s'approprie le programme EPODE, cela fonctionne mais lorsque vous avez une ville qui fait EPODE parce que c'est bien et que cela fait chic, cela ne marche pas. Il faut qu'il y ait une réelle appropriation de la communauté. Il faut avoir des actions « en râteau » – non plus impulsées par le haut – associer bien sûr des partenariats académiques, et donner une assistance technique et méthodologique aux communautés. Et là je pense qu'avec la loi qui est en discussion aujourd'hui avec les communautés de territoire et la création des ARS, Agences Régionales de Santé, il y a une réelle opportunité à développer des structures susceptibles de donner des assistances techniques et méthodologiques dans le cadre de la prévention de l'obésité. Le dernier numéro du *New England Journal of Medecine*, une revue très prestigieuse, cite EPODE comme l'une des voies à suivre, pas uniquement EPODE, mais ce type d'action communautaire.

La prévention de l'obésité – c'est la dernière diapositive – s'inscrit dans une problématique de santé globale liée au mode de vie. Elle est évidemment multifactorielle, à la fois comportementale, environnementale, sociale, économique, législative, médicale. Il faut mettre en place des démarches globales et pas uniquement centrées sur un aspect. Il faut qu'il y ait une recherche beaucoup plus forte dans le domaine pour que les conseils, les consignes et ce que l'on souhaite faire évoluer soit scientifiquement validé. Et puis bien évidemment, notre credo c'est de développer des actions au niveau des territoires de santé, c'est manifestement ce qui fonctionne le mieux lorsque l'on regarde la littérature internationale.

Pardonnez-moi, Monsieur le Président, d'avoir usé de votre siège aussi longtemps.

Jean-Claude ETIENNE

Merci ami, merci de le rendre, et puis je vais passer au prochain intervenant surtout. Merci beaucoup et félicitations pour cette belle prestation. Je propose, si Brigitte est d'accord, que nous épuisions, non pas les intervenants, mais les sujets mis à l'ordre du jour pour la première table ronde avant d'ouvrir la discussion pour des raisons d'organisation du temps. J'appellerai donc le Professeur Dominique Langin.

LES RECHERCHES SUR LA PRÉVENTION DES COMPLICATIONS DE L'OBÉSITÉ

DOMINIQUE LANGIN
Directeur de recherche à l'INSERM, Université Paul Sabatier, CHU de Toulouse

Dominique LANGIN

Merci Monsieur le Président, Madame la Vice-présidente, je devais normalement intervenir après le Professeur Karine Clément. Je vais quand même en dire un mot parce que cette intervention est un petit peu coordonnée. Elle allait nous parler, après avoir vu les aspects épidémiologiques avec Jean-Michel Borys et Marie-Aline Charles, du déterminant biologique de l'obésité, et en particulier des facteurs qui contribuent, qui expliquent sur le plan biologique ce développement d'un excès de masse grasse. En insistant sur les parts génétiques et les parts environnementales dans ce développement, il faut bien reconnaître que l'on n'est vraiment pas tous égaux devant le développement de l'obésité. Notre histoire familiale, génétique, est extrêmement importante pour cela. Evidemment il faut un environnement qui soit obésogène pour qu'il y ait ce développement. Il y a vraiment de très bons exemples, c'est quelque chose qui est bien établi maintenant. Et puis il y a toute une recherche qui est conduite dans son laboratoire pour essayer de déterminer les bases biologiques de ce développement de l'obésité et savoir si l'on peut trouver des prédicteurs. Cela revient à une notion que vous avez évoquée au début, qui était que l'on passe d'une politique de prise en charge globale des populations d'obèses, qui ne fait pas trop de discrimination entre les individus, vers une évolution d'une médecine qui serait à terme plus personnalisée. Mais pour avoir une médecine personnalisée, il faut que l'on ait des outils qui nous permettent de détecter les différences entre les individus, que ce soit au niveau génétique, de l'évaluation de leur histoire nutritionnelle par exemple.

Ma présentation, comme celles de plusieurs groupes qui viennent de Toulouse et que l'on va voir dans l'après-midi, va s'intéresser en particulier aux tissus adipeux, et moi je vais m'intéresser plus particulièrement aux recherches sur la prévention des complications de l'obésité, c'est-à-dire une fois que l'obésité est installée. Tout d'abord, l'obésité, c'est un petit rappel qui est assez trivial mais qui est important, c'est un excès de masse grasse. C'est donc un excès de développement d'un tissu particulier qui est le tissu adipeux. Ce tissu a une fonction physiologique importante puisqu'il nous permet de stocker l'énergie et de la libérer à la demande. Lorsqu'il y a un développement excessif, on se retrouve avec une obésité et les complications qui y sont associées. Ces complications sont de nombreux ordres.

On va insister plus particulièrement maintenant sur des complications diabétiques et cardio-vasculaires. Il faut également savoir que l'obésité prédispose à un certain nombre de cancers, à des problèmes articulaires, respiratoires, cela est également bien établi. Ce tissu adipeux, que l'on commence à bien connaître, sa fonction de stockage et de libération des graisses a été reconnue depuis de nombreuses années. Donc on va stocker les graisses après un repas et puis les libérer à la demande, entre les repas, durant les périodes de jeûne ou lors de l'exercice physique. Et une notion qui date des quinze dernières années, c'est le fait que le tissu adipeux est capable de produire un certain nombre de facteurs qui ne sont pas forcément les facteurs liés à l'énergie, qui sont plutôt des facteurs peptidiques qui vont agir soit localement soit à distance, je reviendrai là-dessus. La dernière notion, beaucoup plus récente, des quatre ou cinq dernières années, c'est un tissu qui peut avoir des aspects de tissu inflammatoire, c'est-à-dire qu'il va recruter des cellules qui sont normalement des cellules impliquées dans les phénomènes inflammatoires et en particulier les macrophages. Anne Bouloumié reviendra cet après-midi sur d'autres cellules qui sont liées à cette inflammation. Moi je vais plutôt vous parler des adipocytes – qui sont liées dans le stockage et la libération des graisses – et des macrophages.

Une dernière diapositive de généralités sur ces adipocytes. On connaît bien maintenant les mécanismes qui conduisent après un repas à l'absorption au niveau intestinal des lipides et à leur stockage dans le tissu adipeux. On sait également comment ces graisses vont être remobilisées, c'est-à-dire comment on va re-libérer des acides gras dans le courant sanguin, qui pourront être utilisés comme un substrat énergétique, par exemple dans le muscle lors d'un exercice physique. Il y a un certain nombre de travaux qui se font sur les enzymes qui sont responsables de cette mobilisation comme les lipases. Et puis je vous ai dit qu'il y a deux types de cellules, parmi d'autres qui sont présentes dans le tissu adipeux : les adipocytes et les macrophages qui sont des cellules inflammatoires. Il y a des discussions permanentes entre ces deux types de cellules. Le métabolisme va donc influencer l'inflammation qui va influencer le métabolisme, et ceci par l'intermédiaire de facteurs qui sont produits par ces deux types cellulaires, qui sont soit des facteurs métaboliques comme les acides gras, soit au contraire des peptides que l'on appelle adipokines et qui regroupent des cytokines et des chimiokines, ce sont des noms un peu barbares mais ce sont tous en fait des composés peptidiques.

Pourquoi s'intéresser à ces questions ? À ce qui se passe dans le tissu adipeux ? Parce que face au développement d'un excès de masse grasse, ce tissu devient inflammatoire et donc on a une production à la fois des facteurs métaboliques, les acides gras, et puis des facteurs qui sont liés à l'inflammation, les adipokines et autres peptides, qui vont agir sur un certain nombre d'organes qui sont mis sur une liste ici, et, qui, en perturbant le fonctionnement de ces organes vont conduire au développement de différentes formes de diabète et de maladies cardio-vasculaires. Dans ce contexte, les recherches vont porter sur la compréhension du métabolisme des acides gras et

de l'inflammation à l'intérieur du tissu adipeux et les liens, via ces facteurs, avec les complications. Nous nous intéressons également beaucoup à la compréhension de ce qui se passe lors de la prise en charge d'individus obèses, pour un objectif de perte de poids, lors d'interventions diététiques ou de type exercices physiques, et donc de ce qui se passe dans les adaptations du tissu adipeux.

Quelques exemples des recherches qui sont conduites : au niveau de l'adipocyte, un des objectifs va être de voir si on peut moduler le métabolisme des acides gras. On peut le faire de deux façons. On a pu apporter des preuves que l'on pouvait augmenter l'utilisation des acides gras à l'intérieur de l'adipocyte humain et donc brûler un petit peu ces graisses à l'intérieur de cet adipocyte, ce qui est vivement favorable parce que cela empêche le relargage des acides gras et les effets néfastes qui y sont associés. Un autre axe de recherche porte sur la libération des acides gras : l'utilisation d'inhibiteurs de la lipolyse, c'est la mobilisation des graisses qui agit soit au niveau des lipases, c'est-à-dire des enzymes, soit au niveau de récepteurs. Il y a des molécules antilipolytiques, et cela a des applications thérapeutiques évidentes dans la mesure où l'on va permettre la libération des acides gras et ainsi corriger un certain nombre de perturbations du profil lipidique chez les sujets obèses. Eventuellement, on peut jouer également sur les phénomènes d'insulino-résistance et donc de prédisposition au diabète.

Au-delà de cette approche qui est adipocentrique, on peut se poser les questions de savoir si les relations entre adipocytes et macrophages n'ont pas également une influence sur les complications. Ceci pourrait se faire par l'intermédiaire des acides gras dont on sait qu'ils sont capables d'activer les macrophages, donc les cellules inflammatoires, et par ce biais-là vont conditionner la production de ces facteurs peptidiques qui vont agir sur les autres organes. Tout un axe de recherche porte sur cette relation entre lipolyse et inflammation du tissu adipeux.

Et enfin, un exemple sur ce que l'on peut observer dans la compréhension des adaptations à des interventions nutritionnelles, c'est un exemple d'une prise en charge assez classique des sujets obèses dans lequel vous avez en abscisse le poids – avec une intervention d'un régime à très basses calories qui fait perdre aux individus pas mal de poids – puis d'un régime de maintenance. Ce que l'on essaie donc de comprendre, ce sont des adaptations au niveau du tissu adipeux et on s'aperçoit, c'est indiqué par les flèches, que contrairement à ce que l'on pouvait suspecter jusqu'à il y a relativement peu de temps, les adaptations au niveau du tissu adipeux et des macrophages sont tout à fait différentes selon les phases de perte de poids : dans la phase initiale, où l'on va vraiment perdre du poids et où il y a un déficit énergétique important, et ensuite dans la phase de stabilisation. C'est important pour savoir quelle stratégie employer pour moduler justement ces différentes cibles cellulaires. Cela, c'est donc un résumé des approches méthodologiques que l'on peut avoir dans ce type de recherche. On a, ainsi,

beaucoup d'outils maintenant pour savoir ce qui se passe, y compris *in vivo*, au niveau du tissu adipeux.

On est capable d'évaluer de façon fine la composition corporelle, ce qui se passe au niveau des facteurs plasmatiques, la dépense énergétique et l'utilisation des substrats. Il y a aussi beaucoup d'outils de génomique fonctionnelle, très développée dans le laboratoire de Karine Clément, qui visent en fait à avoir une vision globale de ce qu'il se passe au niveau de l'expression des gènes et des protéines, et puis ensuite d'aller rechercher ce qu'il se passe au niveau moléculaire par des modèles animaux, de souris transgéniques, ou des modèles cellulaires, et en particulier des modèles cellulaires humains.

Voilà pour cette présentation, assez courte je pense, des recherches dans le domaine. Merci Monsieur le Président.

Jean-Claude ETIENNE

Merci beaucoup pour cet exposé qui est très clair et qui nous permet d'appréhender les relations existantes entre la surcharge en adipocytes et les conséquences pathologiques que peuvent générer l'obésité et la surcharge en tissus graisseux, ouvrant des perspectives d'interventions.

Je crois que dans le même esprit que tout à l'heure, plutôt que d'ouvrir maintenant la discussion, je demanderais volontiers au Professeur Claudine Junien de prendre la parole.

COMMENT L'ENVIRONNEMENT REMODÈLE NOTRE ÉPIGÉNOME AU LONG DE NOTRE VIE (ET AU-DELÀ…) ?

CLAUDINE JUNIEN
Professeur de génétique, Co-directeur de l'unité de recherche (INSERM 781) à l'hôpital Necker

Claudine JUNIEN

Donc je vais aborder ce sujet qui repose sur une théorie, qui a déjà été présentée il y a une quinzaine ou une vingtaine d'années par le Professeur Baker, qui repose sur les origines développementales de la santé et des maladies de l'adulte. J'ai représenté toutes les périodes qui, jusqu'à aujourd'hui, sont potentiellement inculpées dans ces processus : la période préconceptuelle, la grossesse, la période postnatale et jusqu'à l'adolescence puisqu'il y a, là aussi, une phase importante de développement qu'il faudra aussi considérer.

Pour aborder ce sujet, je voudrais déjà commencer par démolir fermement un dogme, celui de la séparation de l'inné et de l'acquis. On a, pendant très longtemps, mis d'un côté les gènes immuables auxquels s'opposait cette partie encore invisible qu'est l'environnement, très flou, très vague. Je voudrais vraiment aujourd'hui insister sur le fait que tout est contenu dans les gènes, le patrimoine génétique que l'on hérite de nos parents, qui est ici à gauche, mais il est aussi dans les gènes affectés par les modifications épigénétiques. C'est de cette manière-là que l'on absorbe, que l'on imprime l'effet de l'environnement et c'est quelque chose qui va rester dans nos gènes tout au long de notre vie. L'environnement interagit non seulement avec les facteurs génétiques qui sont les facteurs correspondant à notre patrimoine génétique mais il interagit aussi avec l'épigénétique. La vulnérabilité d'un individu, la réponse d'un individu à un traitement ou à un régime sont donc contenues dans la génétique et dans l'épigénétique. Il ne faut plus dissocier les deux.

Comment se fait donc cette interface, ce lien entre gènes et environnements ? C'est par le biais de l'épigénétique. Comment le génome des organes adultes va garder en mémoire longtemps après l'exposition à certains impacts environnementaux ? On va voir qu'en fait, tous les types d'impacts environnementaux peuvent intervenir. Les marques épigénétiques sont de bons candidats. Comme toujours il ne faut pas être restrictif et s'approprier, quand on est sur un sujet, la totalité des effets. On verra qu'il y a nécessairement d'autres biais mais les marques épigénétiques portent la mémoire des expositions précoces de la vie à des environnements sub-optimaux parce qu'il peut s'agir d'excès ou de déficits qui peuvent être aussi bien chimiques que non chimiques. C'est aussi quelque chose qui est très important parce que, par ces types de mécanismes, on commence à comprendre l'intervention par exemple du social, du stress sur ces marques épigénétiques. Que vont faire ces

marques épigénétiques ? Une chose fondamentale : elles vont altérer l'expression des gènes d'une manière réversible ou irréversible. C'est donc là qu'il faut bien faire la différence, je vais le montrer aussi sur la diapositive suivante : le génétique dont on hérite de nos parents est en principe irréversible alors que ces marques épigénétiques qui sont imposées par l'environnement peuvent être réversibles, dans certaines circonstances mais pas toujours. Et surtout ces marques épigénétiques qui vont perturber le développement des organes, comme je l'ai montré sur la première diapositive, peuvent être irréversibles et donc conduire à une vulnérabilité qui vient s'ajouter à la vulnérabilité génétique des individus.

Pour faire un petit rappel de biologie : ici vous avez la molécule d'ADN qui contient notre patrimoine génétique. Dans la cellule, cette molécule d'ADN n'est pas toute nue, elle entoure des groupes de protéines et c'est par la compaction de tout cet ensemble que l'on va arriver à allumer ou à éteindre certains gènes. On a donc 26 000 gènes, mais ils ne s'expriment pas tous au même moment ni dans toutes les cellules, il y a vraiment une fluctuation de cette expression. Ici on a, avec ce que l'on peut continuer à appeler l'inné mais qui en fait est ce qui est contenu dans la séquence de l'ADN, des millions de polymorphismes génétiques qui font que nous sommes génétiquement différents. Et puis ce sont des marques qui sont irréversibles mais flexibles, probablement au cours de certaines circonstances au gré de l'environnement. Le deuxième aspect, l'acquis – mais c'est là où je veux insister sur le fait que inné et acquis sont étroitement entremêlés et qu'il est très difficile de les séparer – ce sont les marques épigénétiques, c'est-à-dire ces modifications que l'on trouve sur l'ADN et sur ces protéines, qui vont aboutir à une compaction plus ou moins grande, et qui vont permettre d'allumer ou d'éteindre certains gènes. On a donc, dans chacune de nos cellules, un paysage épigénétique particulier, qui est transitoire ou permanent, qui dépend du tissu, du stade, du genre, de l'âge, de l'état physiopathologique, qui est réversible, sauf si on se trouve dans une situation de non-retour, par exemple une altération qui s'est produite au cours d'un programme épigénétique au cours du développement, un organe qui va être mal composé aussi bien dans le domaine de la fonction mais aussi en termes de nombre et de taille des cellules. Il peut donc y avoir du non-retour et du verrouillage et c'est là quelque chose qui est très important pour nous.

Je voudrais vous montrer cet exemple parce qu'en général c'est un exemple qui plaît assez et qui est justement assez représentatif : quand on mange, on modifie ses marques épigénétiques, donc on modifie la compaction de la chromatine et certains gènes vont s'allumer ou s'éteindre. Ici ce sont des pousses de brocoli qui contiennent une substance qui a des vertus antitumorales. Mais ce qui est intéressant, c'est de voir qu'après trois heures de consommation de ces brocolis, on modifie les marques épigénétiques qui reviennent à la normale au bout de 24 heures. Donc je vous montre là des brocolis, imaginez la complexité de notre alimentation et de tout ce que l'on consomme au cours de la journée. Il en est de même aussi pour, par exemple,

l'activité physique. L'activité physique va avoir le même rôle et va entraîner aussi des modifications épigénétiques donc des modifications d'expression de gènes.

Je vous disais que les marques épigénétiques peuvent provenir de facteurs environnementaux qui peuvent être des produits chimiques, ce qui paraît naturel (on ingère une substance et on va observer des effets), mais aussi des produits non chimiques, ce qui est moins naturel en apparence. Je vais vous montrer les deux qui ont des relations avec l'obésité.

Le premier exemple : toujours les origines développementales de la santé et des maladies de l'adulte. Là ce sont des substances chimiques puisqu'il s'agit du métabolisme, de substances métaboliques, ou qui sont liées à une affection maternelle, par exemple l'obésité, le diabète, le cholestérol, qui vont avoir un effet sur le développement du foetus in utero. Là c'est une analyse qui a été faite chez les Indiens pima, population d'Arizona qui ont un très fort taux d'obésité et de diabète de type 2, et chez lesquels on a regardé quel était l'effet du diabète maternel, puisque beaucoup de mères sont diabétiques.

Ce que l'on a pu voir c'est que si à leur patrimoine génétique déjà hérité de leurs parents s'ajoute l'effet du diabète maternel, on va voir ici, dans les effets en rouge, une augmentation du risque de diabète chez les enfants qui ont en plus été exposés in utero au diabète maternel. Ces types d'observation, on les connaît également dans le cas de l'obésité, et il y a maintenant énormément de modèles animaux qui démontrent exactement la même chose. J'ai voulu choisir un exemple chez l'homme parce qu'ils sont moins fréquents chez l'animal et il y a maintenant une évidence que ces essais que j'ai cités ont une importance considérable.

Pour revenir aux produits chimiques, le tabac, l'alcool, les polluants, on parle beaucoup des perturbateurs endocriniens, j'ai voulu ici vous montrer ce qu'il se passe au cours d'une grossesse lorsque la femme fume, quelle va être la conséquence pour les enfants. Je ne vais pas rentrer dans tous les détails mais il y a de toute évidence des perturbations du développement foetal. La nicotine va perturber la formation des neurones cholinergiques et va donc avoir des effets sur le développement de ces neurones avec des conséquences, bien entendu, à terme. Il y a aussi comme conséquence un développement perturbé du nourrisson, des troubles cognitifs et puis aussi des risques de diabète à l'âge adulte. Il y a également des études qui montrent qu'il y a une augmentation du risque de l'obésité. Là aussi, il y a une intervention du fonds génétique de la mère et de l'enfant qui vont venir moduler éventuellement ces effets. Vous voyez donc l'intrication qu'il est maintenant impossible de séparer entre la génétique et les effets de l'environnement sur l'épigénétique.

Nous venons de voir les effets chimiques. Je voudrais vous montrer maintenant des effets non chimiques et comment ce que l'on appelle les nourritures affectives, qu'elles soient dans le bon sens ou dans le mauvais, peuvent programmer le petit in utero ou après la naissance et donc contribuer à

son comportement à l'âge adulte. C'est le cas d'un comportement qui peut être une réponse à l'adversité, donc une réponse défensive. Cette étude, qui a été faite chez le rat, est très importante. Elle commence maintenant à porter ses fruits et à s'appliquer aussi à des études qui sont faites chez l'homme puisque l'on sait que, par exemple, la dépression de la mère pendant la gestation peut avoir des effets semblables. On va voir aussi les effets de la maltraitance qui peut aussi entraîner des perturbations épigénétiques.

Dans ce modèle il s'agit donc de rates ; et les auteurs qui ont fait cette étude, des Canadiens, ont montré que quand on regarde un élevage de rats, il y a des femelles qui ont des comportements variés, qui s'occupent beaucoup de leurs petits et d'autres au contraire qui les délaissent un petit peu, qui sont indifférentes. S'il n'y a pas trop de psychanalystes dans la salle, je vais parler des bonnes mères et des mauvaises mères pour faire court. Si on regarde ces comportements, on sait que, en fonction du fait que l'on ait des bonnes mères ou des mauvaises mères, on va avoir une réponse au stress chez les petits qui va être différente. On va avoir aussi, c'est quelque chose qui est assez extraordinaire, une transmission du type de comportements de la mère à la génération suivante. Il y a donc un effet transgénérationnel, on peut dire culturel, qui va se transmettre à chaque génération. Qu'est-ce qu'il se passe ? Sur le plan moléculaire, on sait maintenant quelle est la base moléculaire de cet effet, dans l'hippocampe des petits, on a regardé au niveau d'un gène qui est impliqué dans la réponse au stress, le récepteur aux glucocorticoïdes, les modifications épigénétiques. Il se produit juste avant la naissance une modification épigénétique qui va persister chez les petits des mauvaises mères et qui va disparaître chez les petits des bonnes mères. Le comportement maternel va donc intervenir et entraîner une modification de l'expression de ce gène, d'où une réponse au stress différente.

L'autre aspect, celui de ce cercle vicieux, de la transmission mère-fille, il se produit dans une autre région du cerveau, sur un autre gène, le récepteur aux oestrogènes, et on voit que chez les mauvaises mères, il y a moins d'expression du récepteur aux oestrogènes que chez les bonnes mères. Ce qui est intéressant, c'est que les auteurs ont regardé si en utilisant des médicaments ou des nutriments, qui sont connus pour agir au niveau de ces marques épigénétiques, on arrivait à rendre les phénotypes réversibles. Effectivement on y parvient en injectant dans l'hippocampe de ces animaux - on n'est pas prêt évidemment de faire ça chez l'homme mais c'est quand même une approche intéressante – de la méthionine, qui apporte des folates, ou un inhibiteur d'un enzyme de l'épigénétique, on rend réversible l'effet des phénotypes. Là c'est un autre exemple que je voulais vous montrer, c'est un travail qui n'est pas encore publié du même groupe canadien. Ils ont étudié des marques épigénétiques, donc vous voyez le nombre de sites qui sont modifiés dans l'ADN dans l'hippocampe d'individus qui se sont suicidés. Ils les ont comparés à des individus témoins, donc morts d'autres causes. Ils ont trouvé que les individus qui s'étaient suicidés avaient beaucoup plus de ces

marquages – vous voyez la densité des points qui est assez importante – que les témoins.

Mais ce qu'ils ont fait récemment et qui est très intéressant c'est qu'ils ont comparé des jeunes qui s'étaient suicidés, qui avaient eu une maltraitance lorsqu'ils étaient petits, à des jeunes qui s'étaient suicidés mais sans qu'il y ait particulièrement de maltraitance, et vous voyez la différence de cette répartition. Cela veut donc dire que des acteurs non chimiques, que j'appelle les nourritures affectives qui peuvent être du stress, de la dépression, de la maltraitance peuvent aboutir exactement à la même chose que des substances chimiques de l'environnement, qu'il s'agisse par exemple de perturbateurs endocriniens, de brocolis ou de tout autre chose.

Nous sommes à un stade aujourd'hui d'évolution des connaissances. A la suite de ce que je vous ai montré sur les effets de l'environnement au cours du développement, et en particulier ce qu'il se passe au cours de la grossesse, je ne dirais pas que l'on est dans une boîte noire parce que je pense que Marie-Aline Charles pourra nous dire qu'il y a quand même des petites zones de gris, mais on ne sait pas, en fait, quelle est la portée exacte des influences subies au cours de la grossesse. C'est quand même la phase la plus importante parce que c'est là que l'organisme se forme et que tous ces tissus peuvent être bien formés ou mal formés.

Cet iceberg, c'est pour vous montrer où l'on en était il y a peut-être une dizaine d'années. On savait qu'il y avait des variations génétiques de l'ADN qui jouaient un rôle important, on commençait à soupçonner les variations épigénétiques. Aujourd'hui on peut se demander quelles sont les parts et les influences respectives de ces différentes composantes. Mais surtout tout cela change, c'est-à-dire que récemment on vient d'entendre parler du rôle très important de la flore bactérienne dans l'obésité. Les variations de l'ADN, il y en a certaines qui sont dans la partie émergée de l'iceberg mais on ne sait pas très bien jusqu'où elles descendent. Les variations épigénétiques concernent tous les gènes donc elles correspondent à quelque chose de très important, mais on ne connaît pas les proportions relatives des unes et des autres. Dans toute l'humilité d'un chercheur, je pense qu'il faut aussi mettre tout cela en perspective, tout ce que l'on ne connaît pas encore, et comme le montre par exemple cette émergence de l'intérêt pour la flore bactérienne qui va certainement émerger dans les années qui viennent.

Je vous remercie.

Jean-Claude ETIENNE

Merci beaucoup, Claudine Junien, de nous montrer ne serait-ce que cet iceberg à haute valeur pédagogique ajoutée qui a pour avantage, notamment dans sa partie basse de nous laisser croire qu'on finirait par savoir ce que l'on ne sait pas ; mais c'est pour l'avenir, un avenir aussi rapproché que possible. Merci beaucoup.

LA RECHERCHE SUR L'OBÉSITÉ, LA PLACE DES INSTITUTS

CHRISTIAN BOITARD
Professeur d'immunologie clinique,
Directeur de l'institut « circulation, métabolisme, nutrition »

Christian BOITARD

D'abord, je vous prie de m'excuser de ne pas avoir pu être présent au début de votre séance. Il y a une chose que j'ajouterai sur l'épigénétique que je trouve assez intéressante et je dirais même au plan de la politique scientifique, je pense que c'est vraiment l'un des domaines où sont les nouveaux défis de la médecine. Ce que l'on va trouver dans ce domaine-là est vraiment peut-être la première façon de poser la question de ce qu'est la variabilité génétique et de son interaction avec l'environnement. Cela, c'est vraiment un champ qui est complètement ouvert, sur lequel, je pense, des découvertes déterminantes se feront. Ce qui est intéressant aussi comme réflexion c'est que l'épigénétique vient finalement de la biologie des plantes. Vous ne m'avez pas demandé de venir parler de science mais de parler plutôt d'organisation de la recherche et je pense que ça, c'est très important de le garder en tête parce que vous savez que la réflexion de la recherche en biologie a comme enjeu de coordonner les activités de toute une série de secteurs et d'essayer de les décloisonner. Et là je pense que c'est un exemple très intéressant, comment, par exemple, faire de la recherche fondamentale sur les plantes peut amener à ce qui sera peut-être des découvertes en médecine tout à fait fondamentales.

Je suis médecin et diabétologue, il y a une grande étude en Angleterre du diabète de type 2 qui était un sujet qui avait été traité de façon très précoce à travers deux groupes, un groupe qui était traité de façon extrêmement stricte pour aboutir à des résultats métaboliques, que l'on pouvait considérer comme excellents, et un groupe où le résultat était moins bon. L'étude a duré huit ans, c'est l'étude UKPDS en Angleterre. Tous les sujets ont été ré-analysés dix ans après. Ce qui est très intéressant, c'est que dix ans après, les patients ont gardé la mémoire du bon contrôle initial de la glycémie. Il y a eu un papier dans *The Journal of Experimental Medecine* il y a quelques mois qui a, pour la première fois, démontré que quand on mettait des cellules musculaires lisses humaines en présence de niveaux glycémiques élevés, on allait entraîner des modifications de l'épigénome, c'est-à-dire ces marques dont Claudine Junien a parlé. Le seul message que je voulais faire passer dans cette introduction qui n'était pas prévue, c'est vraiment comment on peut, à partir de données de recherche fondamentale, aboutir à des choses qui vont bouleverser la médecine. Mais au départ, quand on a investi dans la recherche sur le génome, on ne le savait pas.

Vous m'avez demandé de parler un peu de la réflexion qu'il y a sur l'organisation des sciences de la vie et par rapport à l'obésité. Comme vous le savez, il y a toute une série d'instituts qui ont été créés pour couvrir les

sciences de la vie. Là vous voyez, il y a huit instituts qui couvrent des champs des sciences de la vie et c'est une figure qui est encore partielle parce qu'à ces champs vont venir vraisemblablement s'en ajouter d'autres. En particulier, il est question d'un institut de « biologie cellulaire de développement et évolution » et d'un institut « génomique, génétique et bio-informatique » qui viendrait de l'institut initial « génétique et développement » mais qui serait séparé en deux, et puis également un institut de « base moléculaire et structurale du vivant » mais les décisions là-dessus n'ont pas encore été prises. L'objectif est de couvrir l'ensemble des sciences du vivant. Pour ce qui est de la nutrition, il y a deux grands organismes nationaux pour lesquels la nutrition est un mot-clé extrêmement important, d'une part l'INSERM et d'autres par l'INRA. Vous savez également que l'INSERM, et en réalité plus que l'INSERM, de façon plus globale, les sciences de la vie ont été évaluées à travers l'INSERM par l'AERES, la commission d'évaluation a été dirigée par Elias Zerhouni. Ils ont donné un certain nombre de recommandations et l'objectif des instituts c'est d'aller vers ces recommandations.

Il y a une première recommandation qui est d'essayer d'unifier la gouvernance de la recherche dans les sciences de la vie en allant éventuellement vers un institut unique des sciences de la vie et de la santé. Il y a une deuxième recommandation forte qui a été faite, c'est de réfléchir à ce qu'est la carrière d'un chercheur et essayer de rendre le métier de la recherche attractif, et je dirais qu'actuellement les conditions ne sont pas complètement réunies. Et la troisième recommandation, c'est vraiment de prévoir ce que pourraient être finalement les instituts avec une phase de transition pour aller vers ces objectifs. Il y a toute une série de recommandations secondaires mais je n'aurai pas le temps de les détailler. Quand on regarde l'Institut « circulation, métabolisme » dans lequel s'inscrit la nutrition, et que l'on prend uniquement les forces INSERM, elles se répartissent de la façon suivante. Sur l'ensemble de l'Institut, il y a un peu plus de 400 chercheurs statutaires mais vous voyez que ce ne sont qu'en partie des chercheurs INSERM, 300, et qu'il y a plus de 100 chercheurs CNRS dans ces équipes INSERM. Cela ne prend pas en compte les équipes du CNRS dans lesquelles il y a également des chercheurs INSERM. On voit bien sur ce diagramme le besoin de coordination qu'il y a.

Quand on regarde les chiffres en vert, ce sont les chiffres des universitaires qui émargent dans ces équipes INSERM, qui sont au nombre de 160, et vous voyez que la partie nutrition/diabète représente à peu près un tiers des forces dans les différents domaines que j'ai mentionnés. Il y a donc l'INSERM, avec ses 160 équipes, un peu plus de 400 chercheurs statutaires et ses universitaires, il y a le CNRS, nous n'avons pas encore une vision extrêmement précise de quelles sont les équipes CNRS qui entrent dans le champ de l'Institut mais on est en train de travailler là-dessus et on en aura une image probablement plus claire dans quelques semaines, et puis il y a l'INRA qui, pour son seul département de la nutrition, représente pratiquement le tiers des forces de l'ensemble de l'Institut, c'est-à-dire des forces

considérables dont l'activité est vraiment focalisée sur la nutrition et vous verrez comment, sur quelques diapositives, après.

Je ne vais pas vous multiplier les chiffres parce que je pense que cela serait un peu rébarbatif mais quand on voit cela, le besoin de coordination est patent... Mais je dois dire que depuis le mois de juin dernier quand le directeur général de l'INSERM va sur un site universitaire il n'y va pas tout seul mais il y va avec le directeur des sciences de la vie du CNRS et les représentants de l'INRA, du CEA quand il y a besoin etc. Je pense que c'est quelque chose qui constitue manifestement une amorce de cette politique. Pour la part INRA, qui représente en termes de nutrition quelque chose de vraiment tout à fait important, il y a plusieurs départements et le département de la physiologie des nutriments est celui dans lequel les forces les plus importantes sont sur des thèmes qu'il faut absolument coordonner avec la thématique nutrition de l'INSERM et du CNRS. Vous savez que l'INSERM, le CNRS, l'INRA ont créé des centres de recherche en nutrition humaine (les CNRH). Il y en a quatre en France : Île-de-France, Rhône-Alpes, Auvergne et Nantes, dont les objectifs sont d'aller de l'aliment qui sort de la terre jusqu'aux maladies en passant par la physiologie de la nutrition.

Je vous ai mis aussi quelques chiffres sur le niveau des publications, j'avais lu dans les entrefilets de journaux que l'on avait dit que la recherche française était mauvaise. Je pense qu'en réalité elle n'est pas la meilleure mais je pense qu'elle est très bonne, c'est ce qui sort de tous les chiffres que l'on peut regarder. Je suis désolé d'aller à contre-courant de ce que l'on peut parfois entendre, mais quand vous prenez les publications qui ont un facteur d'impact élevé, supérieur à dix, la France arrive en numéro cinq, derrière les États-Unis, l'Allemagne, l'Angleterre et le Japon.

La vraie question qui est posée, ce n'est pas de savoir si la recherche française aujourd'hui est bonne ou mauvaise. Elias Zerhouni, quand il a évalué l'INSERM, a dit d'entrée qu'il ne voulait pas entendre parler de science parce qu'il avait mis les services du National Institute of Health (NIH) pendant deux mois sur la science française et que, pour eux, elle était bonne donc ce n'était pas cela le problème. Le problème c'était plus celui de son organisation, d'où les instituts. Sur cette plaque, vous voyez ce que représentent en termes de publication les domaines diabète, lipides, obésité – l'endocrinologie n'est qu'une petite part là-dedans – aussi bien au niveau de l'INSERM que de façon générale au niveau des sciences de la vie c'est tout à fait conséquent, c'est un nombre de publications qui est élevé à l'échelle internationale.

Ce qu'il est également intéressant de voir, par exemple quand vous prenez le diabète, c'est que la majorité des publications viennent de l'INSERM, 60 %. Et quand vous prenez des domaines qui sont plus orientés vers les lipides et l'obésité, c'est surtout en dehors de l'INSERM que se font ces publications. C'est une diapositive qui est destinée à ne pas être lue mais je voulais juste montrer cette partie-là. C'est Xavier Leverve, qui dirige le département nutrition de l'INRA, qui me l'a donnée. L'intérêt de ce document est de montrer qu'il y a un grand éparpillement des publications entre les

organismes de recherche et leurs laboratoires communs, ce qui appelle à une meilleure coordination.

Quelles sont les missions des instituts dans le domaine de la santé ? Il y a un certain nombre de défis scientifiques, technologiques, organisationnels, industriels, de société et je pense c'est l'objet de votre colloque aujourd'hui. Finalement si je devais résumer en trois mots clés les missions des instituts : le premier c'est la coordination, je vous ai montré plusieurs chiffres qui indiquent vraiment qu'il faut coordonner. Il faut que les gens qui travaillent dans les plantes parlent avec les gens qui font de la recherche clinique et que les gens qui sont dans la recherche tout à fait fondamentale travaillent avec ceux qui font de la recherche clinique. La deuxième fonction est une fonction de programmation, c'est-à-dire comment donner l'argent aux groupes qui font une recherche significative sur le territoire. La troisième mission est celle de l'interface avec la société.

Je vais juste aller rapidement sur quelques-uns de ces défis. L'obésité est vraiment un problème de santé publique majeur. Si vous avez regardé l'organisation des instituts, vous avez vu par exemple qu'il y avait un institut du cancer dont le directeur est le président du conseil scientifique de l'INCa ; qu'il y a un institut dans le domaine des maladies infectieuses, son directeur est le directeur de l'ANRS. Il est extrêmement important d'enlever les barbelés qui sont autour de domaines qui ont émergé parce que c'étaient des domaines de société et de les remettre dans la réflexion globale sur la biologie. L'une des complications majeures de l'obésité c'est, par exemple, le diabète, les dyslipidémies, etc. Ce sont des problèmes de santé publique majeurs. La mortalité cardio-vasculaire, qui doit un large tribut à l'obésité, au diabète, aux dyslipidémies, c'est le tiers des causes de mortalité. Le diabète c'est 6 % de la population en France, dont 4 % des sujets sont traités par des médicaments, exactement 3,9 % sur les derniers chiffres. C'est la première cause de cécité, d'insuffisance rénale terminale chez l'adulte. Paradoxalement, la malnutrition est aussi un problème de santé publique majeur. Ce n'est pas votre thème mais manifestement les pays industrialisés sont soumis au problème de l'obésité et à toute une série de conséquences pathologiques alors que des pays en développement, avec des pathologies parfois identiques, sont soumis au problème de la malnutrition. Mais même, quand on regarde en France, sur les sujets hospitalisés, le pourcentage de sujets chez lesquels on détecte des éléments qui peuvent faire parler de malnutrition, dans certaines études, il atteint jusqu'à 50 %.

La spécificité de l'obésité, dans tout le champ qui concerne l'institut, va du cardio-vasculaire au tube digestif, au diabète, aux pathologies hépatiques, etc. Première caractéristique : cela touche un large éventail de champs disciplinaires, d'où, là encore, l'idée de coordonner entre ces différents champs. Cela va de la connaissance de l'aliment à celle de l'alimentation et ses effets, de l'homme sain à l'homme malade. La physiologie du tube digestif, le comportement alimentaire, la sécurité alimentaire, tout cela est impliqué et une réflexion prenant en compte

l'ensemble de ces paramètres nous paraît nécessaire dans le champ de la nutrition.

A l'INRA, il y a quatre départements, un qui traite de l'alimentation humaine, le second de la technologie alimentaire, un de la microbiologie – j'y reviendrai rapidement – et également toute une série de problèmes sociologiques et économiques. Quand on regarde l'ensemble de l'institut, toute une série des défis scientifiques que l'on a devant nous sont assez communs parce que l'on a ce qui est la nutrition et ce qui est, par exemple, la pathologie cardio-vasculaire etc. Je crois que ce qui a été bouleversant sur les dix dernières années c'est le fait que l'on ait accédé à la connaissance du génome humain. La nouvelle étape maintenant, c'est de comprendre quelle est la variabilité de ce génome par rapport à la physiologie et à la pathologie. On a toute une série de séquences de gènes nouveaux dont il va falloir détecter la fonction.

Il y a deux mots clés que j'ai mis et qui sont à mon avis au cœur de la nutrition : l'épigénétique, c'est un nouveau secteur qui va permettre de comprendre l'interface entre la variabilité du génome humain, tous les humains n'ont pas même taille, la même forme, le même poids etc. ; et l'environnement, et c'est sûrement à ce niveau-là que l'on va pouvoir le lire. Il y a aussi la métagénomique, je ne sais pas si le sujet a été traité mais, clairement, c'est un défi que l'on a devant nous d'essayer de comprendre quelles sont les interactions entre l'ensemble du génome que l'on a dans le tube digestif et la physiologie, voire un certain nombre de pathologies.

Un deuxième secteur qui nous paraît avoir explosé est celui de la biologie du développement, qui peut aboutir en médecine à des stratégies de remplacements d'organes et quand on est en train de rédiger le plan stratégique dans les sciences de la vie pour aboutir aux contrats d'objectifs par organisme, cela ressort dans tous les domaines. En nutrition, par exemple, il est évident que les études sur la lipocyte sont quelque chose qui a explosé. De même que la compréhension du comportement alimentaire et ce qu'il se passe, par exemple, au niveau des neurones hypothalamiques et de la caractérisation moléculaire, tous les récepteurs membranaires de ce type de neurones, comment ils jouent un rôle dans le comportement alimentaire etc. Je reviendrai sur cela dans la dernière diapositive de conclusion – rassurez-vous, c'est bientôt – et puis aussi le développement de stratégies innovantes.

J'ai mis cela, car je pense que c'est important, pour vous montrer la variabilité humaine. Le défi que l'on va avoir c'est de comprendre ce qu'il y a d'inscrit dans cette variabilité au niveau du génome et, deuxièmement, ses interactions avec l'environnement et comment cela va fonctionner pour aboutir à des maladies. Cela, c'était la séquence du génome humain. A droite de la diapositive, vous avez le portrait de Watson. Vous savez que l'on a maintenant la séquence et qu'aujourd'hui, on a plus d'une vingtaine de séquences humaines, et donc cet accès à la variabilité du génome qui va permettre d'étudier l'interface avec l'environnement.

Cette dernière diapositive est assez intéressante dans la réflexion que l'on peut avoir en termes de nutrition. Chez la drosophile, on met dans le même organe, qui est le corps gras, à la fois tout le système hématopoïétique et tous les systèmes de mise en réserve : l'adipocyte, la cellule hépatique etc. On est train de s'apercevoir que dans l'obésité il y a un état d'inflammation chronique, qu'il y a toute une série de signalisations qui sont communes et l'un des axes thématiques qu'il faudrait aider à se développer dans les années qui viennent et qui nécessitera des interactions entre plein de domaines, et bien au-delà de l'institut, c'est celui de l'inflammation. Mais on sait aujourd'hui que les contacts de l'organisme avec l'extérieur se font à plein de niveaux, et pas uniquement avec les agents infectieux mais également avec les nutriments qui vont évidemment jouer un rôle très important en physiologie et probablement en pathologie.

Jean-Claude ETIENNE

Merci beaucoup. La drosophile revient parmi nous et avec nous, puisque son tissu adipeux a l'air d'être une mine extraordinaire et peut-être que l'on peut s'interroger par voie de conséquence sur le nôtre. En tout cas, il y a là des perspectives que vous nous ouvrez.

Merci beaucoup, le moment est venu où chacune et chacun, en fonction des thématiques qui viennent de nous être explicitées si brillamment, peut intervenir ou poser des questions. Pour que ce questionnement suive un certain ordre, même si à la fin on pourra mêler le tout, je propose d'appeler déjà, dans l'ordre d'expression. Celles et ceux qui veulent interroger Marie-Aline Charles sur sa communication qui nous laisse plus que sous-entendre que tout se règle dans les premiers mois déjà, mais pas tout à fait quand même et qu'il y a de l'espoir pour les corrections par la suite.

Qui souhaite intervenir et poser des questions à Marie-Aline Charles ? Ou à partir de ce qu'elle a dit dans une thématique plus générale.

QUESTIONS/DÉBAT

Viviane GACQUIERE

Bonjour je suis Viviane Gacquière, présidente d'« Allegro Fortissimo », association qui lutte contre les discriminations envers les personnes de forte corpulence. J'ai écouté avec attention tout ce qui a été dit. J'aurais de quoi intervenir sur chacun, mais bon... L'annonce que l'obésité puisse se déceler dès le plus jeune âge a déjà été faite dans les médias, et je trouve que de faire ce type d'annonce alors que vous êtes au début de la recherche, c'est catastrophique. Vous avez des mamans qui sont complètement paniquées. Il n'y pas très longtemps de cela, il y avait quand même des scientifiques qui avaient publié que les gros étaient moins intelligents que les autres. Tout cela accentue les problèmes de stigmatisation. Je ne sais pas si j'ai été claire.

Marie-Aline CHARLES

Je crois qu'il y a toujours un problème sans parler de la communication avec la presse etc. Déjà quand on montre qu'en moyenne il y a des relations entre ce qu'il se passe précocement et le surpoids ultérieur, on n'est pas en train de dire que l'on peut déceler individuellement que quelque chose qui se passe très tôt dans la vie a une valeur prédictive suffisamment forte pour qu'elle puisse prédire pour un individu donné son pronostic. Il faut bien faire la différence entre ce qui est une observation générale qui nous renseigne sur un certain nombre de mécanismes en jeu et ce qui peut être du pronostic individuel. C'est très difficile, on nous pousse à l'INSERM à communiquer avec le grand public pour expliciter les recherches que nous faisons. Il y a une demande de la part de la communauté de comprendre, d'être au courant des dernières évolutions. D'un autre côté, c'est très difficile d'arriver à faire passer des messages complexes qui sont toujours transformés de façon très réductrice. Je n'ai pas de bonne solution. Nous aussi nous sommes parfois affolés par les messages que l'on voit se répandre ensuite dans la presse.

Jean-Claude ETIENNE

Vous savez Madame, il n'y a pas que dans ce domaine-là que cela se passe comme cela. Il n'y a pas qu'à propos de l'obésité. On est quotidiennement, à l'Office parlementaire, confronté à ce que vous venez d'afficher. Je profite d'être devant un auguste cénacle comportant des chercheurs de grande qualité pour leur dire combien on a de la part de nos concitoyens une demande de transparence et de vérité. Et aussi de mesurer la différence entre une réalité que l'on exprime parce qu'elle est là avec son

pesant de significations matérielles et l'idée que chacune et chacun d'entre nous peut s'en faire. Quand tout cela se reprend dans une charge collective en termes d'opinion publique, on débouche, encore hier, sur des enfants qui sont à plus d'un kilomètre des lignes à haute tension, dans lesquelles il n'y a aucune variation de charge électromagnétique, qui y ont toujours vécu et pour laquelle, certains épidémiologistes nous suggèrent que c'est la ligne à haute tension qui pourrait être la cause d'une leucémie infantile. Vous voyez, c'est toute la différence entre la réalité, l'idée que l'on s'en fait et l'idée que l'on finit par en avoir. C'est un vrai problème.

Ensuite c'est Jean-Michel Borys qui est intervenu. Moi, j'ai noté plein de questions, je n'arrive pas à me relire, mais pour ceux qui arrivent à se relire… Je vous en prie Monsieur Rosenzweig.

Pierre ROSENZWEIG

Monsieur Borys, j'ai une question concernant l'étude EPODE. Je voudrais savoir si, pour chaque ville qui est dans le système EPODE, vous avez une ville appariée, qui ne soit pas EPODE, et qui puisse servir de témoin ?

Jean-Michel BORYS

Je vous remercie beaucoup pour votre question parce qu'EPODE n'est pas une étude, c'est une action avec une évaluation. Il y a plein de critères d'évaluation donc c'est très réducteur ce qui a été dit là. Il y a notamment une évolution de la manière dont les choses se mettent en place : la mobilisation qu'il peut y avoir dans les villes, il y a beaucoup d'évolutions d'ordre sociologique. J'en ai présenté une volontairement extrêmement réductrice sur le simple fait de peser et de mesurer les enfants, ce qui n'est pas une mince mesure de peser et de mesurer 50 000 enfants tous les ans, cela dit en passant. Il n'y a effectivement pas de ville témoin parce que c'est tout simplement rigoureusement impossible à organiser matériellement et peut-être éthiquement. EPODE concerne aujourd'hui pratiquement 4 millions de personnes en France, et autant dans le reste de l'Europe, donc c'est effectivement totalement impossible.

A l'intérieur d'EPODE, il y a des protocoles qui évaluent par exemple l'évolution de la forme physique d'enfants, donc il y a une cohorte d'enfants d'une ville EPODE comparée à une cohorte d'enfants d'une autre ville EPODE et l'on regarde, au bout de trois ou quatre ans ce qu'il va se passer. Il y a de nouvelles villes qui nous rejoignent donc cela permet d'installer progressivement ce genre de choses. Le problème majeur est un problème d'organisation et donc de financement.

Jean-Claude ETIENNE

Y a-t-il d'autres questions sur cette thématique ? La question de Pierre Rosenzweig m'a permis de relire une partie de mes notes. Jean-Michel Borys a fait appel à une réglementation, à des procédures législatives pour modifier les comportements. Vous nous avez invités à changer des pratiques organisationnelles et puis vous avez parlé d'EPODE qui est venu comme une perspective de réponse aux deux premiers alinéas. Mais, si vous étiez dépositaire d'une proposition de réglementation ou de loi dans ce domaine, qu'est-ce que vous demanderiez et qu'est-ce que vous proposeriez ?

Jean-Michel BORYS

En fait, ce que j'ai présenté ce n'était pas mon expression personnelle puisque c'était une analyse de la littérature qui disait qu'effectivement le réglementaire et le législatif avaient un rôle majeur pour, par exemple, libérer un quart d'heure au niveau de chaque entreprise pour qu'il y ait un peu d'activité physique ou, au niveau des collectivités, la réglementation de l'alimentation des enfants, etc. Il y a donc probablement toute une série d'actions réglementaires à analyser qui sont proposées dans la plupart des rapports qui ont été remis aux différents ministères.

Je faisais allusion tout à l'heure au rapport du professeur Toussaint qui justement liste toute une série de choses en ce sens-là. L'idée c'est de favoriser une modification de l'environnement obèsogène d'une part, notamment en ce qui concerne la pratique d'une activité physique ou d'une moindre sédentarité, et sur les comportements, je sais que cela fait l'objet de beaucoup de discussions et de polémiques aujourd'hui. Personnellement, je n'ai donc pas de demande particulière et je pense également qu'il ne faut pas qu'il y ait un carcan réglementaire qui soit trop important parce que, pour reprendre le petit exemple que je connais d'EPODE, cela ne marche que sur la base du volontariat. Vous ne pouvez pas décréter qu'un maire doit inscrire sa commune dans EPODE, ce n'est pas possible.

Viviane GACQUIERE

La solution de légiférer sur la lutte contre l'obésité me paraît complètement stupide. C'est multifactoriel, il y a plein de raisons qui font que l'obésité est là, et faire une loi pour obliger les cantines à faire des menus totalement diététiques, immangeables, ne servira à rien. Le problème, c'est que la prévention telle qu'elle est menée à l'heure actuelle devient anxiogène. Les mères ont peur de ce qu'elles mettent dans la bouche de leurs enfants ! De la même manière que les adultes ont peur de ce qu'ils mangent. Je pense qu'il faut, à un moment donné, calmer le jeu sur la prévention. Tout le monde a

retenu les messages sanitaires, Monsieur Borys l'a rappelé tout à l'heure, ce n'est pas pour cela qu'il les applique.

Jean-Claude ETIENNE

Merci Madame.

Dominique Langin, les recherches sur la prévention des complications de l'obésité : quelles questions dans l'assistance à l'intervenant sur ce thème ?

Vous avez dit, à un moment, que l'obésité prédispose au cancer. Je voulais savoir comment vous établissez éventuellement la filiation entre obésité et cancer ?

Dominique LANGIN

Comme c'est uniquement du domaine de l'épidémiologie, je vais laisser la parole à Marie-Aline, mais avant je vais simplement vous répondre sur l'aspect mécanistique et biologique. Pour le moment, la recherche est extrêmement peu développée dans ce domaine. On ne connaît pas bien les déterminants qui font que l'on se retrouve avec des associations dans des populations entre le fait que l'on soit en surpoids ou en obésité et le développement de certains types de cancers. Ce ne sont pas tous les cancers mais un certain type, qui sont relativement bien identifiés. Ceci étant dit, quel est le lien ? Est-ce que la flore intestinale, dont on parlera tout à l'heure, a un rôle par rapport à cela ? On ne sait pas. Plus globalement, la relation entre nutrition et cancer est un champ qui, sur le plan de la biologie, est encore dans son enfance.

Marie-Aline CHARLES

Je n'ai pas grand-chose d'autre à raconter sinon le fait qu'effectivement, statistiquement, il y a des associations qui sont claires avec certains cancers, le cancer du colon, le cancer de l'utérus… Les sujets obèses développent plus fréquemment que les autres ce type de cancers, mais quels sont les mécanismes ? L'alimentation en est un, les mécanismes hormonaux, des toxiques qui peuvent être stockés dans le tissu adipeux. Il y a des pistes mais qui ne sont pas bien explorées.

Dominique LANGIN

Je peux juste compléter sur un domaine, j'y pense en regardant Philippe Valet qui va peut-être nous en parler tout à l'heure. Il y a un domaine

où l'on a des relations entre tissu adipeux et cancer mammaire. Il y a des discussions entre les différents types cellulaires de la glande mammaire et les adipocytes qui sont relativement bien établis, et qui sont également liés au métabolisme des œstrogènes.

Jean-Claude ETIENNE

On reste donc avec une interrogation sur cette assertion que l'on rencontre souvent, obésité et cancer. Mais, par contre, obésité et hypertension artérielle, obésité et diabète, là-dessus vous avez la réponse.

Dominique LANGIN

Oui, on aimerait bien avoir la réponse. Si on l'avait, je pense que l'on aurait également de meilleures pistes pour des stratégies thérapeutiques, qu'elles soient pharmacologiques ou non. Ce n'est pas le cas actuellement. Ce qui est bien établi, ce sont les liens et un certain nombre de relations de causalité avec l'excès de masse grasse, l'insulino-résistance, la prédisposition à l'athérosclérose, à certains types de dérèglements cardiovasculaires et au développement du diabète. Les variabilités individuelles que j'ai évoquées sont encore relativement mal comprises. Pourquoi, par exemple, certains sujets, malgré une obésité importante, ne vont pas développer de complications cardiovasculaires ou de type diabétique ?

L'autre chose qui reste, en tout cas chez l'homme, une sorte de boîte noire, c'est que l'on a un nombre de candidats extrêmement important qui partent du tissu adipeux et qui sont capables d'agir sur le muscle, le foie, le pancréas, il y en a maintenant plusieurs centaines, et l'on ne sait pas ceux qui sont importants dans un contexte clinique. Tant qu'on ne le saura pas, cela veut dire que les outils diagnostiques demandent encore beaucoup de travail pour la prévention des complications, et que l'on ne sait pas ce qu'il faut cibler particulièrement au niveau des interventions.

Jean-Claude ETIENNE

Et en vous entendant, d'ailleurs pas seulement vous, mais les uns et les autres, je m'interrogeais plus particulièrement sur la place que vous pouviez faire à la sécrétion, par le tissu adipeux, par les adipocytes plus singulièrement, je crois que cela a été dit, de facteurs d'inflammations.

Dominique LANGIN

Là il y a deux niveaux. On sait depuis déjà pas mal d'années qu'au niveau de l'organisme entier, au niveau systémique, on a une inflammation chronique qui est associée à l'obésité. Plus récemment, on a reconnu qu'en fait on avait une inflammation à l'intérieur du tissu adipeux. La question est de savoir si l'inflammation à l'intérieur du tissu adipeux est causale de l'inflammation systémique et quelles sont les relations exactes entre les deux. A mon avis, il y a là tout un champ de recherche, qu'a également évoqué Christian Boitard, qu'il reste à développer pour faire le lien entre cette inflammation du tissu adipeux, l'inflammation systémique et les complications. C'est un champ de recherche actuel. Très pratiquement, est-ce qu'en diminuant l'inflammation du tissu adipeux on va diminuer les complications ? Il y a de grands essais cliniques actuellement, en particulier aux États-Unis, qui visent à donner des anti-inflammatoires…

Jean-Claude ETIENNE

Voilà où je voulais en venir. Ils font des essais cliniques de traitements de l'obésité par les anti-inflammatoires.

Dominique LANGIN

Non, pas du traitement de l'obésité, des traitements des complications.

Jean-Claude ETIENNE

Je vais un peu vite, excusez-moi.

Dominique LANGIN

Oui, on ne fait pas maigrir avec de l'aspirine.

Jean-Claude ETIENNE

Bon, merci beaucoup mais, à part ces expérimentations-là outre-atlantique, avez-vous connaissance de recherches dans ce domaine-là avec les anti-inflammatoires ailleurs ?

Dominique LANGIN

Il y a plusieurs groupes en France qui travaillent sur des mécanismes fondamentaux qui sont liés sur ces relations entre inflammation et métabolisme dans le tissu adipeux. Je crois qu'il y a un essai européen mais je ne suis pas sûr qu'en France il y ait une recherche extrêmement importante là-dessus.

Christian BOITARD

En revanche, on peut dire qu'en France il y a une recherche sur l'inflammation, le tissu adipeux etc. C'est en France qu'ont été découverts les récepteurs à toute une série de pathogènes qui rentrent en première ligne de défense quand on est affecté par une bactérie ou un virus. Aujourd'hui on fait jouer un rôle à des métaboliques dérivés du nutriment dans l'activation de ces récepteurs. En France il y a des gens qui travaillent là-dessus à un niveau élevé.

Jean-Claude ETIENNE

Merci.

Avez-vous des questions à propos de l'intervention de Claudine Junien ? C'est quand même formidable ce qu'elle nous a montré.

Jean-Michel OPPERT

Monsieur le Président, je voudrais bénéficier de la clause « esprit d'escalier » si vous le permettez. Je voudrais me permettre un petit commentaire sur le développement des complications. Je pense qu'il y a un grand nombre de facteurs biologiques qui ont été évoqués qui sont très importants, sur lesquels on peut porter l'effort de recherche, mais je crois que c'est quand même utile de rappeler quelques éléments simples mais très importants pour le développement des complications : l'importance de l'obésité, sa globalisation, on n'en a pas beaucoup parlé, on sait que c'est la masse graisseuse abdominale qui prédispose plus particulièrement au développement des complications métaboliques et vasculaires. Il y a un autre facteur dont on parle moins souvent mais qui en clinique est très important, c'est la durée de l'obésité qui est également un facteur majeur, comme le sont les antécédents familiaux, en particulier d'autres pathologies, c'est très vrai pour le développement du diabète.

Vous avez rappelé que le diabète est la première des complications associées à l'obésité, donc si l'on a un excès de poids, localisé au niveau

abdominal, qu'il dure depuis longtemps et qu'en plus on a des antécédents familiaux d'obésité, là le risque est vraiment très élevé. Ce sont des indicateurs cliniques très simples. Le dernier élément sur lequel je voudrais insister, c'est le manque d'activité physique qui est imbriqué avec l'obésité dans le développement d'un certain nombre de complications comme le diabète, certains cancers etc. Et puisque l'on a parlé de la prévention des complications, il y a un certain nombre d'études de grande ampleur qui ont été publiées au cours des dernières années visant à modifier le mode de vie chez des personnes à risque et qui ont montré que l'on pouvait diminuer de près de 60 % le risque de devenir diabétique en modifiant le mode de vie, en particulier par l'activité physique. Merci.

Jean-Claude ETIENNE

Merci à Jean-Michel Oppert pour ces précisions d'importance. Pour ce qui est de la genèse, de l'obésité et des désordres rhumatologiques qui sont parfois cités, là au moins, de ce point de vue, on est clair. C'est de la physique pure. C'est pour la coxarthrose et après l'arthrose, le schéma de la balance de Pauwels.

Alors Christian Boitard, vous nous avez dit, avec raison, que le problème de la recherche en France ce n'est pas que l'on soit insuffisant, eu égard d'ailleurs au potentiel de recherche, même en termes de publication puisque cela a été l'un des aspects qui a été mesuré. Mais vous insistez sur le problème organisationnel et vous nous avez dit qu'il y a l'INSERM de son côté, avec ses 300 chercheurs, le CNRS, 100, l'INRA, également un certain nombre, et vous nous dites qu'il y a peut-être une organisation à revoir. Alors qu'est-ce que l'on fait ?

Christian BOITARD

Il faut essayer de coordonner. Mais comment ? Je ne vais pas rentrer dans des discussions philosophiques là-dessus. Il y a deux niveaux d'organisation de la recherche : un qui est national, à travers les organismes, et un qui est local, qui émerge des universités. Il est évident, pour que le système marche, qu'il faut que les deux se parlent. Il y a quelque chose de pratique qui s'est produit, que j'ai vu pour la première fois avec la visite de l'université de Lyon au mois de juin, c'est le fait qu'André Sirota y était avec Patrick Netter et Xavier Leverve, et qu'ils parlaient ensemble à l'université. Donc il n'y en a pas un qui, comme avant, allait dire à l'université on va mettre le paquet sur A, pendant que l'autre, quinze jours plus tard, disait on va mettre le paquet sur B. L'interlocuteur de l'université était donc unique.

Coordonner, cela commence donc par des choses pratiques comme cela. Je pense que l'une des clés de la recherche, c'est la masse critique. Il n'y

a rien de pire en recherche que la dispersion. On a d'ailleurs un handicap par rapport à d'autres pays, c'est que l'on a beaucoup de mal à grouper les chercheurs dans un même bâtiment. On a tellement de mal, et comme on est quand même géniaux, on a réussi à inventer un mot pour faire comme si : les instituts « hors les murs ». Pour que la recherche soit efficace, il faut mettre les chercheurs ensemble, faire discuter et se rencontrer les gens, faire se mélanger les domaines. Ce n'est pas une action que l'on peut décréter du jour au lendemain. C'est simplement une inflexion progressive que l'on peut donner.

Victor DEMARIA

Je suis Victor Demaria, direction générale de l'INSERM. Je voudrais rebondir dans le même sens. Vous disiez Monsieur le Sénateur : comment faire ? Ce que l'on est en train de faire, du point de vue pratique, parce qu'en général quand on entame un certain nombre de réformes, on veut tout changer à condition que tout reste pareil. Maintenant nous faisons le contraire, c'est-à-dire que nous allons prendre tout ce qui existe et on le fait travailler ensemble. Ce sont des solutions simples qui sont fondées sur la bonne volonté des chercheurs et des autorités des organismes de recherche. Nous sommes bons au niveau de la recherche scientifique contrairement à ce que l'on dit.

Je revendique la même chose que Christian Boitard. En ce qui concerne les problèmes de la réaction des associations, si on ne communique pas on nous reproche de rester dans nos laboratoires et si l'on communique on nous reproche de faire peur. Encore une fois il s'agit d'un problème de travail en commun. L'INSERM l'a montré avec son groupe qui coordonne les laboratoires de recherche avec les associations de malades pour qu'ils se mettent à travailler ensemble et ainsi faire passer les messages à la société. Car, en fin de compte, nous, les chercheurs, sommes au service de la société.

Jean-Claude ETIENNE

Merci. Sur une thématique très diaphragmée comme l'obésité, est-ce qu'à votre avis on pourrait faire un institut « hors les murs » pour justement regrouper tous ceux qui, de près ou de loin, s'impliquent dans la procédure ?

Christian BOITARD

Monsieur le Sénateur, si je puis me permettre, le but des instituts c'est justement d'essayer d'être réactif à des pathologies ou à des états de santé qui émergent, et que cela se fasse dans le cadre et de façon coordonnée avec le reste de la communauté scientifique. L'ANRS et l'INCa ont été créés en dehors de l'INSERM ou du CNRS, je ne crois pas que c'était une bonne chose.

Je pense qu'il est important que l'on garde une vue de synthèse de l'ensemble parce que je crois que les interactions entre des domaines différents vont aboutir à des modifications en terme de santé publique. La difficulté de l'organisation de la recherche est de mettre des moyens là où l'on pense qu'il va falloir développer et en même temps de laisser émerger la spontanéité qui souvent fait émerger les découvertes qui vont aboutir à des progrès médicaux, mais dix ou quinze ans plus tard. Je pense que c'est cet équilibre qu'il faut essayer de garder. Le risque de faire un institut séparé, c'est à nouveau de mettre les barbelés alors que c'est un domaine extrêmement multidisciplinaire.

Jean-Claude ETIENNE

Merci. Avant de donner les cinq minutes de pause, Claudine Junien va intervenir.

Claudine JUNIEN

Je voulais justement intervenir à la suite de ce que Christian Boitard a dit tout à l'heure et d'un article qui était paru, je ne sais plus si c'était Le Monde, disant que la recherche française ne manquait pas de moyens mais manquait de performance. Cela va dans le sens de ce qui a été dit. Je ne sais pas si c'est parce que je suis une femme, mais, moi, je m'occupe de la maison, au sens *domus*, c'est-à-dire du laboratoire et de la façon dont le laboratoire fonctionne. Je trouve que c'est quelque chose qui est totalement absent de toutes ces réflexions. Il n'y a depuis très longtemps aucune réflexion sur le rapport entre chercheurs et techniciens, ni sur le rôle de l'administration ; vous savez qu'elle nous submerge et que c'est une des raisons pour lesquelles nous sommes en retard dans nos publications. Nous n'avons pas le temps, quand on remplit tous les formulaires, de faire en même temps des articles qui reflètent notre publication.

C'est pour cela que je dis, en tant que femme, parce que c'est vrai que les femmes ont plus de préoccupations du fonctionnement de la maison, que c'est vraiment quelque chose qui manque de manière monstrueuse à cette réflexion. C'est vrai que d'avoir des objectifs communs c'est très bien mais si cela ne marche pas, au niveau du laboratoire, comment va-t-on faire marcher la recherche et comment va-t-on augmenter nos performances ? Je disais justement à Patrick Netter et à Xavier Leverve, parce que je pense que ce sont deux interlocuteurs importants, que si on recherchait, à argent constant, comment on peut faire des économies et être plus efficaces, à mon avis, on gagnerait 10 à 20 % de performances. Ce n'est pas très difficile à faire.

Christian BOITARD

Il y a beaucoup de questions là-dedans. Comment devient-on directeur d'une unité INSERM ? C'est parce que l'on a commencé à être chercheur etc. On n'a pas été recruté pour la fonction de diriger une unité et de s'occuper de la maison. Je pense que l'on est recruté sur un seul critère, qui est le critère scientifique, et que parfois cela peut poser des problèmes dans les évolutions ultérieures. Ce que j'ai dit ne va pas contre le fait qu'il faut s'occuper des structures également. Ce n'est pas qu'une question de coordination. C'est aussi une question d'organisation à la base.

Le problème de l'argent que l'on met par rapport à la rentabilité de cela, c'est évidemment une chose à laquelle on pense, je ne suis pas sûr que l'on ait les clés. Ce qui est sûr, c'est que lorsque l'on regarde la recherche dans le monde, le pays qui est le meilleur pour avoir les meilleurs résultats en mettant le moins d'argent c'est clairement l'Angleterre, ce qui est étonnant. Les Etats-Unis ne sont pas performants par exemple. Ils ont une masse critique très importante et publient à un niveau très élevé.

De même, tout à l'heure on parlait du problème média et des moyens de faire passer la connaissance scientifique. Je pense que l'on a un déficit ; je ne sais pas comment cela se passe dans les pays étrangers en matière de formation scientifique à tous les niveaux, y compris de l'élite. Une bonne partie de l'élite échappe à toute formation scientifique et quand on leur demande après de réfléchir sur un problème, il ne faut pas être surpris qu'ils ne prennent en compte aucun paramètre scientifique. Il y a d'ailleurs des livres récents sur le sujet.

DEUXIÈME TABLE RONDE : LES RECHERCHES SUR LE TRAITEMENT DE L'OBÉSITÉ

Jean-Claude ETIENNE

La biologie du tissu adipeux et ses implications dans les pathologies du tissu adipeux, sont peut-être la réponse à la question de tout à l'heure. Philippe Valet de l'université Paul Sabatier de Toulouse, vous avez la parole.

LA BIOLOGIE DU TISSU ADIPEUX ET SES IMPLICATIONS DANS LES PATHOLOGIES ASSOCIÉES À L'OBÉSITÉ

PHILIPPE VALET
Université Paul Sabatier (Toulouse)

Philippe VALET

Merci Monsieur le Président. Les deux communications qui vont suivre seront des communications de biologistes, qui permettront peut-être d'apporter quelques éléments de réponse à la discussion qui a commencé tout à l'heure. Ma tâche est de vous parler de la biologie du tissu adipeux et de ses implications dans les pathologies associées à l'obésité. La deuxième partie de cette table ronde était dédiée au traitement. Ce dont je vais parler se trouve très en amont de ce traitement, mais nous pourrons penser identifier des cibles potentielles pour des traitements. Je vais essayer aussi, en étant un peu provocateur, de vous montrer que le tissu adipeux n'est pas systématiquement néfaste pour l'organisme.

Tout d'abord, quelques petits rappels de biologie de base, simples mais importants. Il faut savoir que le tissu adipeux est un tissu ou organe - c'est un débat sémantique – totalement indispensable. Il participe à l'isolation thermique, à la reproduction, à la résistance aux jeûnes et à la régulation du sucre et des graisses. Il est donc indispensable d'avoir une teneur que l'on appelle normale. En masse grasse, cette teneur dite normale peut fluctuer de façon relativement importante mais il ne faut pas qu'elle fluctue trop, car dans le cas de l'excès, l'obésité dont on parle aujourd'hui, et dans le cas de l'absence, ce que l'on appelle la lipoatrophie, il existe un déficit de capacité de stockage du surplus énergétique et l'on génère un diabète -j'ai pris l'exemple d'une pathologie associée dans ces deux cas.

La présence du tissu adipeux est donc absolument indispensable à la physiologie normale de l'organisme. Ce tissu adipeux est sous la dépendance d'un bilan énergétique très simple à faire, d'un côté il y a les entrées, de l'autre côté il y a les sorties, comme dans un bilan financier à la maison, dont parlait Claudine tout à l'heure. Nous avons d'un côté les entrées, les graisses, les sucres, les protéines, et d'un autre côté les sorties qui sont dues en grande partie au fonctionnement de base de l'organisme. Une petite partie est due au maintien de la thermogenèse, c'est-à-dire le maintien de la température de l'organisme. Enfin, une partie variable dont reparlera sans doute Jean Michel Oppert, qui est la part due à l'activité physique. Ce bilan énergétique est aussi, nous l'avons vu, sous la dépendance d'influences environnementales et sociétales. Il existe une susceptibilité biologique individuelle, c'est l'épigénétique dont nous avons également parlé tout à l'heure. Ces influences environnementales et sociétales modifient de façon importante les profils d'activité physique mais aussi nutritionnelle, et ici aussi nous retombons facilement sur le discours autour de l'épigénétique. Tout cela est ainsi à prendre en compte lorsque l'on essaie d'équilibrer cette balance entre les entrées et les sorties énergétiques.

Dominique Langin l'a dit tout à l'heure, ce tissu adipeux correspond à plusieurs types de cellules. Je vais essentiellement me focaliser sur une cellule en particulier qui est l'adipocyte, Anne Bouloumié parlera juste après moi d'autres types cellulaires. Cet adipocyte est une cellule très présente dans le tissu adipeux, qui a une grande capacité de stockage sous forme de triglycérides, de lipides. Ce stockage au sein de l'adipocyte est tout à fait réversible, c'est-à-dire que la plasticité de l'adipocyte fait qu'il va pouvoir gonfler, on appelle cela une hypertrophie adipocytaire, lorsque l'excédent est en faveur de l'entrée énergétique. Mais l'adipocyte peut également libérer cette énergie stockée lorsque le besoin s'en fait sentir – le sport, le stress, le jeûne, etc. Lorsque l'on est dans une phase où la balance est plus souvent en faveur du stockage que de la libération, on arrive à la pathologie qui est l'obésité et surtout au développement de pathologies associées à l'obésité. Nous avons parlé de diabète, de maladies cardiovasculaires, de cancers et autres, je vais y revenir. Nous nous demanderons quels sont les facteurs impliqués dans la dynamique et l'expansion du tissu adipeux, c'est-à-dire dans l'accumulation de triglycérides, puisque la thématique d'aujourd'hui est l'obésité.

Il y a cette capacité de stockage due à la lipogenèse, au stockage des triglycérides – on vient de le voir, une balance énergétique positive – qui est due de façon non négligeable au déterminant génétique et épigénétique (c'est promis je vais le rajouter sur la diapositive) et ponctuellement à des situations telles que la gestation, l'influence des hormones sexuelles etc. Ce que l'on appelle la lipolyse, la mobilisation des triglycérides, est sous la dépendance de l'activité lipolytique de base, on l'a vu. La lipolyse est induite lorsque les besoins de mobilisation énergétique se font sentir, le stress, le jeûne, l'exercice physique, les fameux déterminants génétiques et épigénétiques, et dans

d'autres situations, d'autres contrôles endocrines tels que les hormones corticoïdes ou thyroïdiens par exemple.

Le contrôle du nombre de cellules est un autre paramètre important qu'il faut prendre en compte car l'expansion du tissu adipeux est associée, d'une part au remplissage des adipocytes présents dans le tissu adipeux, mais d'autre part à la multiplication et au recrutement de nouveaux adipocytes. Ce contrôle du nombre de cellules, ces phénomènes que l'on appelle des phénomènes d'hyperplasie adipocytaire, sont aussi importants à prendre en compte quand on veut bien comprendre le fonctionnement de l'expansion du tissu adipeux. On taxe le tissu adipeux de beaucoup d'effets négatifs, mais il est physiologiquement important – je vous l'ai dit au tout début dans ma première diapositive.

Regardez ici l'exemple de ce qu'il se passe lorsque l'on met des souris en régime hyperlipidique et que l'on mesure trois paramètres très simples, le poids, le taux de sucre et la concentration en insuline dans le sang. Lorsque l'on met ces animaux en régime hyperlipidique, ils vont grossir et accumuler du tissu adipeux, de façon croissante bien sûr. Les deux autres index ne bougent pas. Quand on voit que l'animal commence à avoir du mal à grossir, que son tissu adipeux se développe jusqu'à ce que l'animal ne grossisse plus du tout, alors les désordres commencent à apparaître. L'insuline devient plus importante en quantité dans le sang, et c'est quand l'animal ne grossit plus qu'il va devenir hyperglycémique, prédiabétique et diabétique. Tant que le tissu adipeux peut se développer, faire son travail de stockage et de mise en réserve de l'excédent énergétique, la pathologie, en tout cas la pathologie diabétique, est en quelque sorte retardée. Le développement de la masse grasse doit être considéré comme une sorte de protection et de sécurité face au développement des maladies – de cette maladie-là en tout cas.

Dominique l'a dit, depuis une dizaine d'années, depuis la découverte de la leptine en 1994, nous savons que le tissu adipeux n'est pas uniquement une espèce de sac qui va stocker ou relarguer de l'énergie, mais aussi que c'est une véritable glande endocrine. Le tissu adipeux peut sécréter de nombreuses choses. Evidemment, il sécrète des acides gras qui sont utilisés pour la dépense énergétique, on sait depuis assez de temps maintenant qu'ils peuvent avoir un impact sur le contrôle de l'expression des gènes. Ces lipides en général peuvent être des métabolites lipidiques, qui peuvent avoir des actions de véritables médiateurs des hormones pour faire simple, qui peuvent avoir des actions, soit autocrines ou paracrines au sein du tissu adipeux, soit endocrines par leur libération dans la circulation sanguine. Et puis, très étudiées depuis une dizaine d'années, les peptides ou les protéines qui sont synthétisées et sécrétées par le tissu adipeux, que l'on appelle aujourd'hui – je pense que c'est admis pour à peu près tout le monde – les adipokines, produites par le tissu adipeux.

Il est important de savoir cela, et cette notion de glande endocrine que l'on peut donner au tissu adipeux est importante. Pourquoi ? Parce que tout d'abord, sur ce petit écorché de souris, qui est un pseudo-écorché de souris,

vous voyez qu'il y a du tissu adipeux absolument partout. C'est vrai, Jean Michel Oppert a raison, il y a du tissu adipeux interne, profond, et du tissu adipeux sous-cutané. Ce sont les deux grandes distinctions que l'on peut faire chez l'homme – pour faire des relations avec les pathologies. Mais du tissu adipeux, ou en tout cas des adipocytes, sont présents dans presque tous les organes, ou autour de tous les organes. On peut donc dire que peu, pour ne pas dire pas, de tissus échappent aux sécrétions adipocytaires. A commencer par le tissu adipeux lui-même, qui s'auto régule en quelque sorte, au niveau de ses propres sécrétions de type adipokines. Ces adipokines-là vont pouvoir interagir avec quasiment tous les autres organes présents dans un organisme, via leur libération dans la circulation sanguine, donc de façon endocrine, tout à fait comme une hormone. La question est de savoir si ces sécrétions adipocytaires, et notamment dans le cas de l'obésité, sont bénéfiques ou néfastes. Sont-elles amies ou ennemies ?

J'ai choisi de vous illustrer cela par trois exemples simples. Le premier, nous en avons parlé tout à l'heure – c'est pour cela que je n'ai pas beaucoup pris la parole, sinon j'allais tout dévoiler – c'est la progression tumorale. Voilà un exemple de coupe histologique que l'on a fait au laboratoire. Dominique l'a dit : vous voyez ici une tumeur mammaire, avec ici le cintre de la tumeur, avec autour de la tumeur comme autour de la glande mammaire, du tissu adipeux qui est fortement présent, ainsi qu'une zone d'interface ici, dans laquelle les cellules tumorales en rose sont présentes à côté des adipocytes en blanc. Il y a donc un vrai dialogue qui se crée entre l'adipocyte et la cellule tumorale, en tout cas au niveau du cancer du sein. Le tissu adipeux est présent dans l'instrument mammaire et dans la tumeur.

Les épidémiologistes, on vient d'en parler, nous disent qu'il y a un risque relatif important de développer certains cancers. J'ai fait une liste, car certains cancers sont plutôt protégés par le tissu adipeux comme le cancer du poumon par exemple. Mais, le risque de développer un cancer colorectal quand on est en surpoids est augmenté d'un facteur 1,5 et de 2 quand on est obèse ; le cancer de l'endomètre d'un facteur 2 quand on est en surpoids et de 3,5 quand on est obèse. Le risque de certains cancers – ils sont notés ici – est donc significativement augmenté lorsque l'on est en surpoids, et encore plus lorsque l'on est obèse. Ces deux éléments nous ont amenés à nous poser la question de savoir si ces fameuses sécrétions adipocytaires, ces fameuses adipokines, pourraient ou non participer à l'invasion tumorale et au développement de la tumeur. On peut assez facilement identifier certaines de ces sécrétions adipocytaires, qui sont ici surlignées en rouge, mais la liste n'est pas exhaustive. Elles peuvent très facilement influencer le développement tumoral. J'ai pris ici un exemple simple qui parle de lui-même. Une équipe américaine a mesuré le volume des cellules tumorales chez la souris lorsque les cellules tumorales sont co-injectées avec des cellules de contrôle qui ne sont pas des adipocytes – voyez la courbe noire ici – et le volume de la tumeur chez des animaux qui ont été co-injectés avec des adipocytes. Les résultats

parlent d'eux-mêmes, l'adipocyte a dans ce cas-là un véritable effet stimulant de la prolifération de cette tumeur chez la souris.

Les adipokines ne sont pas forcément néfastes, elles peuvent également être bénéfiques. On sait depuis très longtemps maintenant que le tissu adipeux peut être capable de transformer certains stéroïdes, pour les amener à la fabrication de stéroïdes sexuels par exemple, comme l'œstradiol. La fabrication d'œstradiol par le tissu adipeux n'est pas négligeable, comme le montre notamment ce travail chez la femme ménopausée, où la concentration plasmatique sanguine d'œstradiol est presque doublée comparativement à la femme qui n'est pas en surcharge pondérale. Le tissu adipeux participe donc à la fourniture sanguine d'œstradiol, et l'on sait parallèlement à cela que chez la femme ménopausée, le tissu adipeux participe à l'effet protecteur de complications cardiovasculaires par exemple, ou de phénomènes de l'ostéoporose. Le tissu adipeux, l'excès de tissu adipeux ou les adipokines ne sont donc pas forcément négatives.

Comme dernier exemple, j'ai pris un exemple qui a été développé au laboratoire, par lequel nous avons pu mettre en évidence l'existence d'une adipokine relativement nouvelle qui s'appelle l'apeline, et montrer que la production par l'adipocyte de ce peptide-là permet de diminuer les taux plasmatiques de glucose, la glycémie. Lorsque l'on injecte de l'apeline à des animaux, on voit que l'utilisation du glucose est plus importante comparativement à des animaux contrôles. Cela est très intéressant chez l'animal sain, normo-pondéral, mais encore plus lorsque l'on sait que ce peptide-là fonctionne de façon tout à fait identique chez l'animal sain et chez l'animal diabétique, ce qui n'est pas le cas de nombreux autres adipokines, comme démontré auparavant. Ici par exemple, on voit que les effets de l'adipokine sont toujours marqués chez le diabétique aussi bien pour ce qui concerne l'utilisation du glucose dans le tissu adipeux, dans le cœur ou dans certains muscles. Les effets de cette sécrétion endogène par le tissu adipeux d'apeline peuvent être mis au rang de rôle protecteur du tissu adipeux qui permet comme nous le disions tout à l'heure de retarder l'apparition du diabète, mais peuvent être aussi d'un intérêt thérapeutique certain, si ces résultats sont confirmés chez l'homme.

Je vous remercie et je vous donne une petite image d'un sculpteur toulousain qui considère aussi que le tissu adipeux n'est pas forcément néfaste.

Jean-Claude ETIENNE

Image particulièrement suggestive et nous vous en remercions. Merci beaucoup Philippe Valet. Anne Bouloumié va intervenir sur le rôle de la plasticité du tissu adipeux dans le développement de l'obésité.

LE RÔLE DE LA PLASTICITÉ DU TISSU ADIPEUX DANS LE DÉVELOPPEMENT DE L'OBÉSITÉ

ANNE BOULOUMIE
Chargée de recherche à l'INSERM

Anne BOULOUMIE

Bonjour, je suis chercheur à l'INSERM, et j'anime une équipe à Toulouse au sein de l'unité 858. Je vais donc vous parler de la notion de plasticité du tissu adipeux.

Pour commencer, le tissu adipeux humain est en fait une particularité de l'espèce, puisqu'au sein des mammifères, l'homme, le nouveau-né humain, présente la masse grasse la plus importante, comparé à d'autres. Le tissu adipeux chez le fœtus se développe à partir du troisième trimestre de grossesse, et le nouveau-né présente une localisation du tissu adipeux majoritairement sous-cutanée et un pourcentage de graisse à la naissance très important. Tout cela pour vous dire que travailler sur la typologie du tissu adipeux est difficile quand on fait de la recherche, car trouver un modèle animal qui mime ce qu'il se passe chez l'homme est assez compliqué.

Le tissu adipeux présente une plasticité temporelle avec l'âge, comme on l'a déjà vu, avec une augmentation au cours du développement. Le nouveau-né est très gras, mais il va continuer à augmenter sa masse grasse comme on le voit ici, jusque les six premiers mois et sa nouvelle année, pour ensuite diminuer. Il y a un rebond d'adiposité qui est beaucoup plus marqué chez la fille que chez le garçon au moment de la puberté. Cette différence sexuelle au moment de la puberté est en fait due à la prise de tissu adipeux au niveau sous-cutané chez la femme. On voit ici une grande différence entre la femme et l'homme. Au cours du vieillissement, nous aurons une diminution de cette masse de tissu adipeux sous-cutanée, avec en parallèle une augmentation de la masse de tissu adipeux viscérale. Cette augmentation de la masse de tissu adipeux viscérale est bien plus marquée chez l'homme que chez la femme. En fait, c'est cette augmentation de tissu adipeux viscérale qui est liée au risque de développer des maladies cardiovasculaires et des pathologies métaboliques du type de diabète de type 2. Le tissu adipeux présente donc une plasticité normale au cours du développement de la vie, mais également une plasticité territoriale entre le tissu adipeux localisé sous-cutané et le tissu adipeux viscéral.

Comment peut-on expliquer cette plasticité du tissu adipeux ? Nous en avons parlé depuis le début, le tissu adipeux est composé majoritairement de l'adipocyte, c'est au sein de cet adipocyte que va se faire le stockage des lipides, au sein de cette bactiole lipidique. L'adipocyte est capable, en condition de balance énergétique dérégulée avec plus d'apports que de

dépenses, d'adapter sa taille en stockant les triglycérides et ainsi de devenir un adipocyte hypertrophique. En condition de balance énergétique négative, avec peu d'apports et une demande énergétique, l'adipocyte va redevenir un adipocyte plus maigre et va donc libérer sa dépense. Si la balance énergétique continue à être dérégulée, et ce même chez l'adulte, de nouveaux adipocytes vont venir dans le tissu adipeux. L'adipocyte est une cellule qui est différenciée, et il ne peut pas se multiplier lui-même. Ces nouveaux adipocytes proviennent d'une cellule que l'on appelle une cellule progénitrice ou préadipocyte, capable de proliférer, mais également de se différencier en nouvel adipocyte.

Quel est le rôle de cette plasticité adipocytaire dans les pathologies qui sont associées à l'obésité ? Nous pensons qu'au niveau du tissu adipeux chez l'adulte ou au niveau des différences de localisations de tissus adipeux, il y a des capacités de prolifération et de différenciation de cellule progénitrice différentes. Par exemple, si l'on a des capacités de prolifération et de différenciation élevées au sein d'un tissu adipeux, et que l'on est en condition de balance énergétique dérégulée, nous aurons un tissu adipeux qui va croître, mais cela est dû à une hypertrophie faible des adipocytes et une hyperplasie, donc une augmentation du nombre d'adipocytes. Ceci va permettre de maintenir une capacité de stockage suffisante du tissu adipeux. Par contre, si l'on a un tissu adipeux qui a une capacité de prolifération et de différenciation faible, nous aurons uniquement des phénomènes d'hypertrophie qui vont avoir lieu au sein du tissu adipeux, avec peu de nouvelles cellules adipeuses qui vont arriver dans ce tissu adipeux, et donc une capacité de stockage limitée. Si la balance énergétique continue à être dérégulée, les acides gras, s'ils ne peuvent plus aller dans le tissu adipeux, vont aller s'infiltrer dans le muscle, le foie, le pancréas, dans les vaisseaux, et l'on aura des pathologies métaboliques et cardiovasculaires.

Maintenir cette plasticité adipocytaire est donc nécessaire afin de limiter l'apparition des pathologies qui sont associées à l'obésité. Ce serait très simple si l'on n'avait que les adipocytes dans le tissu adipeux. Mais nous n'avons pas que les adipocytes, nous avons également un grand nombre de vaisseaux sanguins.

On a longtemps cru que le tissu adipeux était un tissu inerte peu vascularisé car les adipocytes étaient tellement gros qu'ils cachaient la présence des capillaires. Grâce à la technique d'immunofluorescence que nous avons développée au laboratoire, on peut voir que le tissu adipeux est très richement vascularisé : on le voit ici en vert, avec les adipocytes, et chaque adipocyte est presque entouré par un capillaire. Ce réseau vasculaire présente également une plasticité puisque l'on va avoir, comme cela a été bien décrit dans le cas des tumeurs par exemple – pour que le tissu grossisse, son réseau vasculaire doit également s'étendre –, une plasticité du système endothéliale au sein du tissu adipeux. Des expériences montrent ici que cette plasticité endothéliale est nécessaire à la croissance du tissu, puisque si l'on traite une souris obèse par un composé anti-angiogénique qui va limiter la croissance du

réseau vasculaire, nous limiterons le développement de l'obésité, ou même ici nous l'annulerons.

Quel rôle cette plasticité endothéliale peut-elle avoir ? Si jamais l'on a une réelle plasticité endothéliale, donc un accroissement des vaisseaux sanguins au sein du tissu adipeux qui suit la croissance du tissu, on va également maintenir une capacité de stockage suffisante au sein du tissu adipeux. Par contre, si cette extension des vaisseaux capillaires n'est pas suffisante, il y aura une mauvaise oxygénation du tissu, donc une hypertrophie, des capacités de stockages limitées, des morts cellulaires et encore une fois des infiltrations d'acides gras dans le muscle, le foie, le pancréas, et donc des pathologies métaboliques associées. Nous avons essayé au laboratoire de travailler sur la question des déterminants de cette plasticité adipocytaire et endothéliale, et pour cela nous travaillons sur les cellules non adipocytaires du tissu adipeux humain. Nous avons développé une technique de tri cellulaire qui permet d'aller pêcher les cellules qui sont au sein des tissus adipeux humains et de les mettre en culture. Vous voyez ici un type cellulaire que nous avons isolé. Nous le mettons en culture et ces cellules prolifèrent. Si l'on met ces cellules dans des conditions de culture particulières, on peut les faire différencier en cellules qui ressemblent à des adipocytes. Si l'on met ces mêmes cellules dans d'autres conditions de culture, elles vont exprimer des capacités de cellules endothéliales, des capacités angiogéniques. Ces mêmes cellules seraient donc capables de faire de l'adipogenèse, des nouveaux adipocytes, mais également de l'angiogénèse, de participer à l'extension des vaisseaux vasculaires. On aurait donc au sein des tissus adipeux, même chez l'adulte, une réserve locale de cellules progénitrices capables de proliférer. Ces cellules pourraient donner naissance à de nouveaux adipocytes mais également à de nouvelles cellules endothéliales.

Les recherches sont actuellement en cours afin de déterminer quelle est la nature exacte de ces cellules progénitrices. La question est de savoir si l'on peut appeler ces cellules progénitrices des cellules souches adultes, et si le tissu adipeux serait une source de cellules souches adultes qui participeraient à la croissance du tissu adipeux lui-même, mais que l'on pourrait peut-être utiliser en thérapie cellulaire, en les prenant du tissu adipeux pour aller les réinjecter et réparer des organes endommagés par exemple.

Enfin, au sein du tissu adipeux il y a les adipocytes, les cellules endothéliales, les cellules progénitrices. Nous avons également mis en évidence qu'il y avait des cellules du système immunitaire, comme Dominique Langin l'a mentionné tout à l'heure. On trouve donc au sein du tissu adipeux des macrophages et des lymphocytes qui sont normalement des cellules impliquées dans des réactions anti-inflammatoires. Nous les voyons ici bien rangées autour de certains adipocytes – le trou qu'il y a là, ce sont des adipocytes. Nous avons montré que le nombre de ces cellules immunes – ici ce sont les macrophages – augmente avec l'indice de masse corporelle des patients. Nous avons pu montrer que ces cellules immunes pouvaient contrôler la plasticité des cellules progénitrices du tissu adipeux. En effet, si l'on traite

des cellules progénitrices par des sécrétions des macrophages, on augmente les capacités angiogéniques des cellules progénitrices et l'on diminue leurs capacités adipogéniques que l'on voit ici avec des petits points rouges.

La plasticité du tissu adipeux humain, c'est donc une plasticité cellulaire qui fait intervenir des communications entre différents types cellulaires au sein de ce tissu adipeux : entre les cellules endothéliales, les adipocytes qui vont changer leur taille, mais également ces fameuses cellules progénitrices, qui pourraient donner des nouveaux adipocytes et des nouveaux vaisseaux sanguins. Ces nouveaux macrophages et lymphocytes iraient contrôler tout ce système de plasticité du tissu pour aller limiter le développement de ce tissu adipeux. La question qu'il reste à résoudre est comment ces cellules communiquent entre elles, et si l'on peut trouver de nouvelles cibles cellulaires pour aller soit limiter la plasticité de ce tissu, ce qui ne me semble pas tout à fait judicieux, mais peut être la moduler et l'augmenter dans les cas où cette plasticité est réduite. Par exemple avec l'âge, ou dans le tissu adipeux sous-cutané vers ce tissu adipeux viscéral. Voilà, je vous remercie.

Jean-Claude ETIENNE

Merci beaucoup Anne Bouloumié, sur le caractère caoutchouteux du tissu adipeux, nous en reparlerons. Jean-Michel Oppert va intervenir sur le rôle de l'activité physique dans la prise en charge de l'obésité. Quelqu'un a dit tout à l'heure « bougez, bougez pas ».

LE RÔLE DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'OBÉSITÉ

JEAN-MICHEL OPPERT
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière

Jean-Michel OPPERT

Merci Monsieur le Président. Je vous propose de revenir à des aspects plus macroscopiques après ces très beaux exposés sur le tissu adipeux. Je suis universitaire en nutrition à l'université Pierre et Marie Curie, et médecin dans le service de nutrition de la Pitié-Salpêtrière anciennement service de nutrition de l'Hôtel-Dieu. Une partie de mon activité consiste donc à prendre en charge des personnes obèses.

Depuis plusieurs années nous nous sommes intéressés dans ce cadre au rôle de l'activité physique dans ce contexte en particulier, et de façon plus générale à la thématique activité physique et santé. Sur cette thématique, comme cela a été mentionné, il y a eu récemment une expertise de l'INSERM. L'activité physique en tant que comportement est peut-être plus complexe que ce que l'on a l'habitude d'envisager. Il s'agit d'un comportement que l'on oppose à la sédentarité, j'y reviendrai dans un instant. Ce comportement d'activité physique peut s'associer à d'autres comportements de santé, évidemment le comportement alimentaire. Il répond à des déterminants individuels et collectifs, nous avons parlé de génétique et d'environnement, je reviendrai sur l'environnement également.

L'inactivité, physique plus spécifiquement, a des conséquences très importantes sur l'état de santé, puisque l'on sait qu'une activité physique insuffisante expose à une augmentation du risque cardiovasculaire, de certains cancers et de diabète de type 2. On voit donc tout de suite l'intrication avec l'obésité et les problèmes de poids. L'activité physique est définie habituellement par son type : intensité de l'effort fourni, sa durée, sa fréquence et le contexte dans lequel il est réalisé. On l'oppose au comportement sédentaire qui n'est pas l'inverse de l'activité physique mais le type d'occupations pour lesquelles on dépense peu d'énergie comme écouter une présentation, regarder un écran, écrire. Cette distinction n'est donc pas uniquement une distinction sémantique, il a été montré effectivement que le risque d'obésité diabète de type 2 était lié à une activité physique insuffisante ou à un excès de comportement sédentaire. Il s'agit ici de parler de la prise en charge, nous sommes donc dans une approche individuelle qui s'oppose en partie aux approches de populations développées antérieurement. On s'intéresse donc à un patient en sachant que la partie activité physique n'est qu'un des éléments de la prise en charge globale, en essayant d'individualiser des situations plus typiques. Nous aurons un objectif pour cette prise en charge

et pour le rôle de l'activité physique, ce qui nous amènera à un critère de jugement pour évaluer si l'on a atteint cet objectif, qui n'est pas uniquement centré sur le poids.

Si l'on a une intervention avec un objectif, il y aura des intervenants à définir. Si l'on veut un changement de comportement durable, il faudra des relais dans la vie quotidienne pour continuer à avoir une activité physique plus importante.

Puisqu'il s'agit ici d'essayer de dégager des perspectives offertes par les recherches, j'ai identifié trois séries de questions qui me semblent les plus intéressantes pour la recherche sur l'activité physique dans la prise en charge. La première série de question porte sur l'évaluation de l'activité physique ainsi que ses déterminants. La deuxième série porte sur la prescription de l'activité physique, les modalités de cette prescription et les protocoles d'activité physique que l'on peut être amené à proposer. La troisième série porte sur la compréhension des effets de l'activité physique, les mécanismes et ce que l'on a pu appeler la physiologie de l'inactivité physique.

La première question est donc l'évaluation. Si nous voulons avoir une intervention sur l'activité physique, il faut bien évidemment évaluer le niveau d'activité physique des sujets. Dans ce domaine, on attache beaucoup d'importance au développement de méthodes objectives d'évaluation du niveau d'activité physique, au-delà des questionnaires. Au cours des dernières années il y a eu des développements technologiques assez intéressants dans ce domaine, par l'utilisation de capteurs de mouvements basés sur l'accélérométrie, qui sont de petits boîtiers que l'on peut mettre à la ceinture pour capter l'accélération du tronc, et qui permet de mesurer l'intensité du mouvement. Comme on le voit ici par exemple, nous pouvons avoir des profils d'activité physique sur une semaine. Si pour l'instant l'utilisation raisonnable de ces instruments reste du domaine de la recherche, je pense que tout ce qui est du domaine des capteurs, et ces instruments-là en font partie, est appelé à un développement intéressant. Il y a donc des enjeux technologiques mais aussi analytiques pour essayer de différencier des profils d'activité physique. Voyez ici l'analyse de ce genre de capteurs de mouvements, utilisés d'ailleurs dans des études françaises avec Marie-Aline Charles et Jean-Michel Borys.

Vous avez ici des profils d'activité. Il y a un recueil de signal minute par minute pendant une semaine. On peut donc différencier les minutes d'activité intense ou d'inactivité. Il peut y avoir des profils où l'on trouve à la fois une activité physique importante mais aussi de longues périodes où la dépense énergétique est nulle. C'est le cas numéro 1, actif mais en même temps sédentaire, et le cas numéro 2, où l'activité physique est très faible et le temps consacré aux occupations sédentaires est très élevé. Il y a là des choses intéressantes pour évaluer l'activité physique dans la vie quotidienne. Il y a aussi des enjeux en termes d'évaluation pour mieux comprendre les déterminants. Comme pour tout comportement, nous pouvons différencier des déterminants individuels et des déterminants environnementaux – nous avons parlé tout à l'heure de la génétique et de l'environnement. Il s'agit plutôt ici de

mieux décrypter les facteurs environnementaux en distinguant de manière un peu schématique l'environnement physique construit et l'environnement des interactions sociales. En termes d'activité physique, il y a une voie de recherche intéressante qui se développe, qui consiste à mieux comprendre l'environnement physique et de quelle façon l'environnement de résidence peut permettre ou non une activité physique favorable à la santé. On peut définir des concepts comme celui de « marchabilité », peut être plus facile à comprendre avec le terme anglais *walkability*. Il y a donc réellement des alliances à faire avec des chercheurs d'autres disciplines pour appliquer ce genre de concepts à des enjeux de santé. Je suis par exemple impliqué dans un projet ANR où l'on s'est allié à des géographes pour essayer d'appliquer leurs techniques d'analyse, les systèmes d'informations géographiques, à différentes cohortes en France pour regarder les relations avec l'alimentation et l'activité physique.

Nous verrons maintenant la deuxième série de questions sur la prescription. Un certain nombre de choses est aujourd'hui bien établi en termes du rôle de l'activité physique dans la prise en charge de l'obésité, ce que j'ai essayé de résumer sur cette diapositive. Il me paraît important de souligner qu'il y a de très nombreux bénéfices de l'activité physique dans la prise en charge, cela est certain, mais que l'importance de ces bénéfices est variable. Ainsi le rôle dans la perte de poids est relativement modeste. Ceci s'explique en partie par le fait que la dépense énergétique liée à l'activité physique quotidienne est finalement relativement faible, puisqu'à peu près trente minutes de marche équivalent à 150 calories. On peut donc manger 150 calories en 30 secondes, mais il faudra 30 minutes de marche pour les dépenser, ce qui explique en partie l'effet relativement modeste sur la perte de poids elle-même.

Par contre, il y a maintenant toute une série d'études qui montre bien que lorsque des personnes obèses ont perdu du poids, l'activité physique joue un rôle absolument majeur pour le maintien du poids perdu. La préservation de la composition du poids est aussi un rôle vraiment important, puisque l'on veut perdre la masse grasse et préserver la masse non grasse. L'activité physique a donc un rôle important. Enfin, la prévention des complications liées à l'obésité est un autre rôle important, en particulier les complications cardiovasculaires et métaboliques. J'évoquais tout à l'heure le rôle très important de l'activité physique chez les personnes à risque pour prévenir la survenue du diabète de type 2, et mentionnais deux études particulièrement importantes publiées au cours des dernières années dont l'une finlandaise, qui a pris des sujets en surpoids intolérants au glucose. Elle a appliqué dans un essai randomisé des modifications de modes de vie. Il a été montré au bout de quatre ans qu'il y avait une diminution majeure du risque de devenir diabétique chez ces personnes à risque. Une analyse plus récente que je montre ici indique que l'activité physique seule, à l'intérieur des modifications de modes de vie, a elle-même un rôle sur la prévention de l'apparition du diabète. Ce sont des données importantes dans ce domaine.

En termes de prescription, la question n'est pas vraiment celle des effets que je viens de rappeler, mais plutôt celle des moyens à mettre en œuvre pour obtenir ces effets. C'est ce que j'ai essayé de résumer ici en reprenant la même liste. Il est très clair que pour la perte de poids, ce sont d'abord les conseils alimentaires dans le cadre d'une prise en charge globale qui sont importants. En revanche, pour le maintien du poids perdu, le rôle de l'activité physique est majeur. Mais cela pose la question du volume d'activités physiques nécessaires pour le maintien du poids. Différentes sources de données montrent que le volume requis pour maintenir le poids est assez élevé, ce qui pose un problème pratique de mise en œuvre important. Pour la préservation de la masse maigre, la masse musculaire, certains types d'exercices physiques sont importants, exercices de musculation, de résistance. Dans ce domaine, les protocoles que l'on peut proposer aux personnes obèses et/ou diabétiques sont encore en cours d'évaluation. Pour ce qui est de la prévention des complications comme le diabète, ce sont plutôt des activités d'intensité modérée, d'endurance, dont on connaît l'effet très important. J'insiste sur le fait que cet effet peut être obtenu indépendamment d'une perte de poids. L'un des grands intérêts de l'activité physique est donc bien d'avoir des effets bénéfiques au-delà des effets sur le poids.

Cela amène à discuter cette courbe que l'on a appelée la courbe dose-réponse, dans laquelle, pour un assez grand nombre de critères de santé, il a été mis en évidence qu'en fonction du niveau habituel de l'activité physique, le bénéfice pour la santé semblait avoir une relation de ce type. Cela signifie que le bénéfice maximum se fait lorsque l'on passe de l'inactivité à une activité au moins modérée, alors que lorsqu'on passe d'une activité modérée à une activité beaucoup plus intense, du moins en valeurs relatives, le bénéfice est moins important. Cette courbe est extrêmement importante car elle a été à la base de la mise en place des recommandations actuelles de l'activité physique qui sont pour la population générale, comme vous le savez, au moins 30 minutes d'activité modérée par jour, le plus grand nombre de jours possibles par semaine. Mais l'on voit bien que dans l'enjeu de la prise en charge des personnes obèses, cette recommandation est très certainement insuffisante et il faut donc aller plus loin sur cette courbe. On essaie d'amener le patient à progresser sur cette courbe pour l'amener à un niveau adéquat d'activité physique. Je montre ici une diapositive issue d'une sous-étude d'une étude faite dans le cadre de l'étude Fleurbaix Laventie avec Marie-Aline Charles et Jean-Michel Borys, dans laquelle on a essayé de faire du conseil en activité physique par téléphone, pas spécifiquement dans l'obésité. Ce schéma d'accompagnement pour motiver à l'activité physique peut être également appliqué dans l'obésité en essayant de prendre en compte les différents stades de motivation des personnes obèses.

Nous ne pouvons pas omettre de parler des relations avec l'alimentation. Il y a un certain nombre d'études, bien que peu nombreuses, qui montrent l'association entre un niveau adéquat d'activités physiques favorables à la santé et des habitudes alimentaires favorables à la santé. Dans

une étude qui a été faite chez des personnes qui consultaient dans un centre d'examen de santé, on voit que les catégories croissantes d'activités physiques de loisir sont associées à une plus forte probabilité d'habitudes alimentaires « saine », c'est-à-dire prendre un petit-déjeuner, manger du poisson, des fruits et des légumes. Dans le cas de l'obésité ce genre de relations est pour l'instant moins connu.

Le dernier axe consiste à mieux comprendre ce qu'est l'inactivité au niveau biologique. Pendant de nombreuses années beaucoup d'efforts ont été réalisés afin de mieux comprendre la physiologie de l'exercice. Une littérature abondante et des résultats très importants ont donc été obtenus, et il y a maintenant une nouvelle ligne de recherche qui consiste à essayer de mieux comprendre ce qu'il se passe lorsque l'on se met à l'inactivité physique. Pour illustrer le propos, des recueils d'éléctro-physiologie qui montrent qu'effectivement, le fait d'être assis met totalement au repos l'activité musculaire. Il y a aussi de nombreux cas de phénomènes biologiques, en particulier la dégradation des lipides au niveau systémique, qui montrent bien les effets importants de l'inactivité physique.

Pour revenir aux trois grandes questions que j'ai évoquées, je pense qu'il y a effectivement des enjeux de recherche qui sont plutôt de la recherche translationnelle, par rapport à la recherche qui a été évoquée tout à l'heure, qui porte sur l'évaluation des enjeux technologiques et analytiques. J'insiste sur le fait que mieux connaître les déterminants environnementaux ne sert pas seulement la prévention mais aussi les conseils pour les personnes obèses, car on ne peut pas donner de conseils qui ont du sens sans avoir une idée d'où habitent les gens et de ce qui les entoure. Une deuxième question importante porte sur la prescription, car nous avons beaucoup de choses à apprendre sur les modalités de prescriptions individualisées d'activité physique chez les sujets obèses. Il y a aussi beaucoup de questions intéressantes à décrypter en termes de mécanisme.

Merci

Jean-Claude ETIENNE

Merci au professeur Oppert, cela va appeler un certain nombre de questions, c'est le quotidien de notre vie. Merci beaucoup.

Le professeur Monique Romon de Lille va intervenir sur le thème suivant : tube digestif et obésité : de nouvelles perspectives pour la prise en charge.

TUBE DIGESTIF ET OBÉSITÉ : DE NOUVELLES PERSPECTIVES POUR LA PRISE EN CHARGE ?

MONIQUE ROMON
EA 2694 – Faculté de médecine Université de Lille 2

Monique ROMON

Bonjour, je me présente : je viens de Lille où je fais à peu près le même travail que Jean-Michel Oppert, je suis hospitalo-universitaire. Je travaille dans le service de nutrition au C.H.U. de Lille. Dans le cadre de ce service, mon activité clinique est plutôt tournée vers l'aide aux patients obèses. Je suis également universitaire. Dans l'aspect recherche, je m'intéresse plus particulièrement aux déterminants du comportement alimentaire. Je trouvais justement que nous n'avions pas beaucoup parlé du comportement alimentaire aujourd'hui.

Pour que le tissu adipeux se développe, on l'a bien dit, il faut qu'il y ait un bilan énergétique positif. Un bilan énergétique positif, c'est effectivement lorsque les apports sont supérieurs aux dépenses. On pourrait dire que nous n'avons pas à nous occuper du comportement alimentaire car nous connaissons physiologiquement de mieux en mieux sa régulation. Il y a, au niveau de l'hypothalamus, une zone envoyant des messages de faim et de satiété, qui reçoit normalement toute une série d'informations de la périphérie et les intègre pour envoyer ces messages et adapter très exactement les apports aux dépenses. Le problème est que nous vivons dans une société qui tend un peu à tromper ces messages, et qu'au surplus, ce qui me semble être là le principal du problème, nous ne sommes pas tous égaux. Il y a des gens qui ont des problèmes de régulation du comportement alimentaire dans un environnement qui stimule toutes les prises alimentaires. C'est ainsi que l'on devient obèse, et que l'on a des difficultés par la suite à maigrir ou à maintenir l'amaigrissement.

C'est donc pour cela que l'on s'intéresse au niveau de l'aide et que l'une des voies de recherche est de voir comment l'on peut aider les gens à récupérer plus facilement une satiété. C'est une des perspectives de recherche et nous avons eu quelques médicaments. Jusqu'à présent les médicaments que nous avions, avaient des actions peut-être au niveau de l'hypothalamus, mais surtout au niveau du système nerveux central. A ce niveau les actions ne sont pas toujours bien maîtrisées, il y a parfois des effets secondaires. C'est pour cela que nous connaissons maintenant de mieux en mieux le rôle du tube digestif dans la satiété. Vous voyez que les messages que reçoit l'hypothalamus viennent de la périphérie, et l'on a beaucoup de messages qui viennent du tube digestif. Ce que j'ai choisi de vous exposer aujourd'hui, c'est

l'axe tube digestif-cerveau dans la régulation de la satiété. Je me limite dans mon exposé à cet aspect, et aux perspectives d'aide que cela peut offrir.

Voilà ce que l'on sait. Nous grossissons le tube digestif et la zone du cerveau qui nous intéresse et vous pouvez voir que le noyau tractus solitaire et le noyau arqué sont en communication avec les centres régulateurs hypothalamiques ; qu'il y a des messages, en rouge les voies qui stimulent la prise alimentaire et en bleu, celles qui nous intéressent pour la prise en charge de l'obésité, les zones qui vont freiner la prise alimentaire et donner des messages de satiété. Voyez que la base du cerveau reçoit des messages de l'ensemble du tube digestif de deux origines. Des messages hormonaux et également des messages qui se font par voie neurologique, notamment par l'intermédiaire du nerf vague, du nerf pneumogastrique. Ces ensembles de messages se surajoutent pour donner un message de satiété. Vous voyez que l'on a un certain nombre d'hormones sécrétées par le tube digestif, en général en réponse à l'arrivée des nutriments dans le tube digestif, qui viennent s'ajouter les unes aux autres pendant la période postprandiale pour donner un message de satiété.

Les hormones antéro-digestives sont une des premières voies. Il y a actuellement une voie qui est l'utilisation d'analogues des hormones digestives pour renforcer la satiété. La plus connue, qui est déjà utilisée, est le GLP1, sécrété par les cellules L du tube digestif. C'est une hormone qui stimule la sécrétion d'insuline. Ces analogues sont actuellement déjà utilisés dans le commerce pour le traitement du diabète. Ce sont des analogues à demi-vie longue car toutes ces hormones ont des demi-vies très courtes et sont détruites très rapidement dans la circulation. Il y a donc cependant déjà deux analogues à demi-vie longue qui sont utilisées dans le traitement du diabète. L'une des voies qui est en train d'être expérimentée est de voir s'ils ont une efficacité sur le long terme pour aider des patients obèses à réduire leur comportement alimentaire et à maigrir, puisque comme vous l'a dit Jean-Michel Oppert, pour maigrir il faut réduire les apports. Il y a d'autres candidats dans le tuyau, d'autres hormones. Les deux candidats actuellement les plus sérieux sont l'oxyntomoduline et le peptide YY, deux hormones également sécrétées par le tube digestif, qui ont des demi-vies courtes. Il faut donc leur trouver des analogues à demi-vies plus longues. Elles ont démontré dans des premiers essais qu'elles diminuent la prise alimentaire et qu'elles peuvent, sur le court terme et chez des sujets non obèses, entraîner une perte de poids. Mais nous sommes pour le moment dans une phase d'essai.

Nous allons ici être un peu plus prospectifs et parler de l'axe intestin/cerveau/poids, ainsi que de ce que la chirurgie nous a appris. Je ne vais pas vous parler des résultats de la chirurgie de l'obésité bien qu'effectivement ce soit une des voies les plus efficaces, mais non la moins agressive, des traitements de l'obésité. Les deux principales interventions qui sont actuellement pratiquées pour l'obésité sont d'une part l'anneau de gastroplastie qui a un effet essentiellement mécanique puisqu'il réduit la poche de l'estomac. La deuxième intervention est ce que l'on appelle le

gastrique *bypass,* qui a un double effet. Un effet mécanique puisque effectivement une partie de l'estomac est mise hors circuit, il est donc réduit à une toute petite partie. Le deuxième effet du gastrique *bypass* est celui qui nous intéresse aujourd'hui, c'est de mettre hors circuit le duodénum. Cet effet peut être un effet de malabsorption, mais l'on s'est aperçu que les patients opérés d'un gastrique *bypass*, en comparaison avec les patients ayant un simple anneau, maigrissent effectivement plus vite par cet effet de malabsorption, et ont surtout une satiété beaucoup plus importante dont vous rend compte le reste de cette étude. Nous avons comparé les patients opérés d'un *bypass* gastrique et des patients ayant eu un anneau de gastroplastie, et les avons étudiés pour la même perte de poids, car des pertes de poids différentes vont entraîner d'autres modifications qui peuvent agir sur la satiété. Nous les avons donc étudiés à 10 % de perte de poids. C'était ainsi plus tôt après l'intervention pour les patients ayant eu un *bypass*. Vous voyez que cela objective les choses, et d'autres études l'ont montré. C'est ici l'étude de la faim par des échelles analogiques visuelles qui sont réalisées après un repas test qui est toujours identique.

Après un repas la faim tombe, la satiété augmente, et dès que l'on s'éloigne du repas, on voit petit à petit remonter la faim et diminuer la sensation de satiété. Après un gastrique *bypass*, la faim tombe beaucoup plus bas, la satiété beaucoup plus haut, et dans le temps, les sujets ont beaucoup moins la sensation de faim. Je vous ai parlé de ces hormones gastro-intestinales. Après un gastrique *bypass* nous voyons effectivement une élévation plus importante du PYY et du GLP1. Nous avons donc dit vrai, le fait d'exclure le duodénum entraîne une élévation de ces hormones satiétantes, ce qui explique la satiété plus importante. Mais les hormones ne sont pas seules responsables puisque, récemment une étude par des équipes françaises, parisiennes et lyonnaises, a montré que lorsque l'on inhibe l'action du GLP1 chez des rats ayant subi une intervention proche, nous avons malgré tout le même effet sur le comportement alimentaire. Ces auteurs ont montré que l'effet anoréxiant de l'intervention était lié à l'augmentation de la production intestinale de glucose qui, par le biais de récepteurs, envoie au cerveau un message de satiété. Il y a eu à peu près dans le même temps une autre étude qui montrait que le passage de lipides dans le duodénum envoie, toujours par le nerf vague, un message qui agit également sur la production de glucose au niveau du foie. Nous ne savons pas si ce message agit également au niveau de l'intestin.

Tout cela pour vous montrer que nous avons ici une piste de réflexion et de travail sur le rôle du duodénum, sur le rôle du nerf vague dans la satiété, et à ce moment-là peut-être une voie de travail sur des récepteurs qui auraient moins le risque d'action au niveau du système nerveux central que les substances anorexiantes utilisées jusqu'à présent.

Je continue toujours en descendant dans le tube digestif. Nous avons parlé tout à l'heure du microbiote car vous savez qu'effectivement, quand on parle de génomique, on a énormément de gènes dans le tube intestinal de par

les espèces bactériennes qui y vivent en symbiose. On se rend compte maintenant du rôle symbiotique extraordinaire qu'elles peuvent avoir sur un certain nombre de nos fonctions régulatrices. Je ne vais pas rentrer dans toutes ces explications, mais il a été démontré récemment que chez les patients obèses, il y a des changements de l'abondance relative de deux divisions bactériennes dominantes. Nous pouvons maintenant mieux étudier ce microbiote, les firmicutes et les bactéroides, et il y a une diminution de l'activité bactérienne. Cela a été montré chez la souris et chez l'homme, vous voyez ici les proportions de firmicutes et de bactéroides chez les sujets non obèses, et là chez les sujets obèses. Lorsque l'on fait maigrir les sujets obèses, ils restaurent une composition de flore qui est sensiblement identique à celle des sujets non obèses. Dans ce contexte, cela ne répond à rien, et en voyant cela nous avons plutôt tendance à dire qu'il s'agit plus d'une conséquence que d'une cause. Néanmoins cela attire l'attention sur les interrelations entre les modifications de cette flore intestinale symbiotique, l'obésité et éventuellement la satiété.

Nous avons donc une autre voie de recherche qui va être amenée à se développer, c'est la relation prébiotique et obésité. Les prébiotiques sont des nutriments non digérés et fermentés de façon sélective par les bactéries du microbiote, entraînant une modification de la composition et de l'activité de la flore intestinale se répercutant de façon bénéfique sur la santé de l'hôte. Vous connaissez tous les fameux yaourts bifidus et leurs effets bénéfiques. Cela a effectivement des effets physiologiques.

Maintenant la question est de savoir si l'on peut effectivement développer des prébiotiques qui permettraient d'avoir des effets sur la satiété. Il y a quelques travaux tout à fait préliminaires. L'équipe de Nathalie Delzenne en Belgique a montré que l'inuline et l'oligofructose, qui sont des prébiotiques stimulant la prolifération du bifidus, augmentent également la sécrétion caeco-collique de GLP1 et de PYY. Il y a une autre substance qui est le nutriose, un sucre tiré du maïs, dont on a montré qu'il augmentait la concentration collique des fameux bactéroides, qui sont semble-t-il déficitaires dans l'obésité.

Obésité et tube digestif, quelles perspectives ? Il y a une perspective proche qui est l'utilisation des analogues des hormones digestives, et des voies de recherche où l'on va essayer de mieux comprendre les relations. La régulation de la néoglycogénèse intestinale et les relais vagaux sont aussi des voies de recherche dont on espère qu'elles puissent devenir translationnelles et être utilisées. Enfin peut-être, la mise au point d'ingrédients prébiotiques agissant à long terme sur la satiété, mais là je dirais que nous sommes dans le rêve.

Jean-Claude ETIENNE

Merci beaucoup, Monique Romon. La parole est à Pierre Rosenzweig, interniste chargé du développement clinique chez Sanofi.

L'ÉTUDE DU CAS ACOMPLIA : LEÇONS ET PERSPECTIVES

PIERRE ROSENZWEIG
Vice-président « Médecine interne, développement clinique »
Sanofi Aventis R&D

Pierre ROSENZWEIG

Merci Monsieur le Président, Mesdames Messieurs. Je vais vous parler de l'étude du cas Acomplia que j'appellerai dans ma présentation rimonabant, qui est le nom de la molécule active, pour en tirer quelques leçons et perspectives. Avant de vous présenter les quelques résultats-clés du dossier du rimonabant, je vais, en guise d'introduction et assez rapidement, vous indiquer dans quel contexte médical et réglementaire on développe les médicaments de l'obésité.

Le premier point de vue sera celui du patient, de la personne obèse. Si vous regardez le tableau de droite, vous verrez l'étude par laquelle nous avons demandé à des personnes pesant 99 kilos en moyenne, des patients obèses, de quantifier et de qualifier quels seraient les résultats d'un traitement médicamenteux de l'obésité. Le rêve, c'est 61 kilos, soit une perte de 38 kilos, 36 %. Un résultat heureux est un résultat de 68 kilos. 74 kilos, ce qui représente une réduction de 25 %, est qualifié d'un résultat acceptable. Enfin, 82 kilos, soit une perte de 17 % est qualifié de décevant. Il faudra bien avoir ces résultats en tête lorsque je vous présenterai les résultats du rimonabant. Je crois que c'est quelque chose de très important pour les praticiens qui traitent les patients obèses, en consultation, parce que dans la réalité un amaigrissement de 5 à 10 % du poids est déjà un résultat satisfaisant, en tout cas au plan médical. Nous y reviendrons. Il y a donc un important fossé entre les attentes, les espérances des patients quand ils s'adressent aux médicaments en tout cas, et le résultat que l'on peut leur fournir. La frustration des échecs peut encourager également à l'utilisation de produits non enregistrés comme des médicaments. Nous n'en parlons pas aujourd'hui, mais nous sommes informés dans la presse car l'utilisation de certains de ces produits n'est pas dépourvue de dangerosité, parfois fatale. Enfin, la chirurgie, nous en avons parlé un peu dans l'intervention précédente, mérite également toute une présentation que je ne ferai pas bien sûr. Elle est de plus en plus utilisée, de mieux en mieux tolérée, mais elle n'est cependant pas dépourvue de complications.

Face à ces espérances des patients, quel est le point de vue médical et réglementaire des agences qui autorisent la commercialisation des médicaments ? Il y a consensus pour dire qu'une perte de poids de 5 à 10 % qui serait durable, le mot durable est très important ici, est un objectif réaliste et médicalement significatif. Cette perte de 5 à 10 % a un impact positif sur les facteurs de risques cardiovasculaires, le professeur Oppert et d'autres intervenants y ont fait allusion. Le risque de diabète avec cette perte de poids

est réduit de 50 % lorsque l'on arrive à maintenir cette perte de 10 %. Cela a été montré tout à fait scientifiquement. Notre président nous a parlé également de l'amélioration de l'arthrose, et les rhumatologues savent que leurs patients obèses peuvent connaître leur poids à un ou deux kilos près, suivant leur état de souffrance au niveau de leur arthrose. Bien entendu, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, l'apnée du sommeil dont nous n'avons pas parlé, voilà des conditions qui sont significativement améliorées – il y vraiment de très nombreuses publications – par une perte qui peut apparaître au premier abord comme modeste ou modérée. Toutes les échelles de qualité de vie confirment cela. Les personnes qui souffrent d'obésité, même avec une perte de 5 à 10 %, ont une amélioration significative de leur qualité de vie.

La troisième diapositive d'introduction concerne la place du médicament. Nous avons parlé de l'activité physique et du régime, la base. Il y a bien entendu la modification de l'environnement obèsogène, mais restons sur le plan médical. Quand l'IMC est supérieur à 27, le traitement médicamenteux peut être prescrit en complément du régime et de l'activité physique. Pour donner un chiffre, un IMC de 27 correspond à 83 kilos pour une personne comme moi d'1 mètre 75. En cas d'hypertension ou de diabète, si je pèse plus de 83 kilos et que mon régime ne me satisfait pas, mon médecin a le droit de me prescrire un médicament. Si je n'ai pas d'hypertension, de diabète ou de co-morbidité, un IMC de 30, c'est-à-dire 92 kilos en ce qui me concerne, me qualifiera pour avoir accès au médicament. Passons maintenant au rimonabant.

Il y a 45 ans que nous avons découvert le principe actif du cannabis, le Delta 9 THC. Mais il a fallu attendre 1994, c'est-à-dire il y a 15 ans, pour que le rimonabant soit découvert. Il s'agissait du premier antagoniste des récepteurs cannabinoïdes. Cette diapositive est très simplifiée. Le rimonabant a un mécanisme d'action dual. Nous avons parlé tout à l'heure très éloquemment des rapports entre le cerveau et le système digestif. Le rimonabant a une action centrale, diminution de la faim et plus généralement de l'envie de nourriture, mais il a également une activité périphérique notamment au niveau du tissu adipeux et du foie, ainsi que dans d'autres tissus. Cette activité contribue, avec cette diminution de stockage des graisses et la diminution de la prise de nourriture, non seulement à la perte de poids, mais à des effets métaboliques que nous allons revoir tout de suite. Quels furent les résultats ? Vous avez ici une étude chez 3 000 patients qui a duré un an. Tous ces patients ont reçu un régime et un conseil d'activité physique mensuellement. Après quatre semaines de conseil et une perte de deux kilos, ils ont été tirés au sort et randomisés dans ce que l'on appelle une étude à double aveugle, c'est-à-dire lorsque ni le patient ni le médecin ne connaissent le traitement reçu. Les patients ont reçu soit vingt milligrammes de rimonabant, soit du placebo, représenté sur le graphique par la ligne bleu. Après un an de traitement, les patients sous rimonabant vingt milligrammes avaient perdu plus de huit kilos en moyenne, les patients sous placebo deux kilos.

Une autre façon d'exprimer ces résultats est présentée sur la droite, avec des seuils de perte de poids de plus de 5 % et de plus de 10 %. Pour les patients ayant eu une perte de plus 5 %, vous voyez que 20 % des patients sous placebo avaient atteint cette perte, et près de 50 %, plus du double, pour le rimonabant. Pour le seuil de 10 % de perte de poids, plus exigeant mais qui reste modéré, seuls 8 % des patients sous placebo l'ont atteint. Vous voyez de nouveau ce que je vous ai présenté dans ma première diapositive, la différence entre les espérances des patients, où une perte de 17 % du poids était considérée comme une déception. Ici, moins d'un patient sur dix a atteint 10 % de perte du poids. Il est important de comprendre cela en termes de frustration. Le rimonabant permettait de tripler le nombre de patients ayant atteint la perte de 10 %.

Comme nous l'avons dit plusieurs fois et il faut le répéter, perdre du poids est une chose, mais maintenir la perte de poids est essentiel. Dans cette deuxième étude qui cette fois s'est passée sur deux ans, les patients ont été de nouveaux tirés au sort entre les patients sous placebo et les patients sous rimonabant. Au bout d'un an les patients sous rimonabant étaient à nouveau tirés au sort. La moitié a continué le rimonabant alors que l'autre moitié est passée sous placebo, sans le savoir et sans que leur médecin ne le sache. Comme vous le voyez, après le passage sous placebo et un an de traitement sous rimonabant, les patients sous placebo ont progressivement regagné du poids pour rejoindre ceux qui avaient reçu uniquement du placebo pendant deux ans. Autrement dit, l'obésité réapparaît lorsque l'on arrête le traitement. En médecine, si l'on arrête un traitement anti-hypertenseur, la maladie hypertensive réapparaît C'est ce que l'on voit le plus souvent pour ce type de maladie.

Je vous ai dit un mot des effets métaboliques dans le mécanisme d'action, nous allons voir rapidement ce qu'il en est. Sous rimonabant, la courbe orange, on voit une augmentation significative du HDL cholestérol, le bon cholestérol, qui atteint 25 % contre 10 % pour le groupe sous placebo, qui avait tout de même perdu du poids ; et une diminution des triglycérides également significative par rapport au placebo. En ce qui concerne le diabète, comme vous le voyez dans cette étude chez 119 patients diabétiques, 30 % des patients sous placebo, qui avaient un régime et un conseil, ont atteint une normalisation de leur hémoglobine AAC, c'est-à-dire un très bon équilibre de leur diabète. 30 % sous placebo et 65 % sous rimonabant, donc un effet métabolique tout à fait significatif. A côté de ces effets désirés et attendus, il y a eu des effets indésirables. Les plus importants furent les problèmes de dépression. Si l'on regarde tous les troubles de l'humeur et tous les symptômes dépressifs, on voit qu'ils ont représenté 4,5 % des patients sous placebo contre 8,4 % des patients sous rimonabant. A l'intérieur de cet ensemble, les dépressions caractérisées, 1,7 % sous placebo contre 3,9 % sous rimonabant. Nous pouvons regarder ces chiffres de multiples façons. Nous pouvons dire que passer de quatre à huit, cela est 4 % en plus, ou de 1 à 3,9,

2 % en plus. On peut dire également que globalement, les chiffres sont doubles sous rimonabant comparés au placebo

Que s'est-il passé ? En juin 2006, nous avons été approuvés en Europe, notamment en France et partout. Sanofi-Aventis a insisté sur l'importance de traiter les patients obèses et diabétiques ainsi que la population où l'effet bénéfique était maximum. Ceci a reçu notamment l'avis favorable de la commission de transparence avec un remboursement dans cette population particulièrement à risque. Néanmoins, en juin 2007, le comité consultatif de la *Food and Drug administration* a voté négativement. Nous avons eu ensuite plusieurs auditions à l'Agence Européenne du Médicament, et nous n'avons malheureusement pas convaincu que le rapport bénéfice/risque du rimonabant restait positif. En octobre 2008 nous avons été suspendus et le médicament a donc été retiré dans le monde entier.

Abordons maintenant la question de la situation de la recherche et du développement dans l'industrie en ce qui concerne les médicaments de l'obésité. Nous regardons ce que font nos collègues, concurrents, nos amis et nos partenaires. J'ai donc demandé à notre service de veille scientifique de me procurer un tableau sur l'état des recherches en cours. Vous allez voir que certaines pistes de recherche ont déjà été évoquées. Nous pouvons les classer arbitrairement en quatre types. Il y a des recherches en ce qui concerne un effet périphérique pur. Un médicament est ici déjà enregistré, c'est l'orlistat, il y a même maintenant une version OTC, *over the canters,* c'est-à-dire une version en vente sans ordonnance, ayant reçu une autorisation par l'agence européenne, qui correspond à la demi-dose du médicament vendu sous ordonnance. Il y a des successeurs pour cet effet purement périphérique. Il y a de la recherche très active sur un effet central. Il existe un médicament, le subitramine, qui est sur le marché en France, mais beaucoup d'autres vont venir. Il y a les effets métaboliques dont Madame Romon a parlé, on retrouve ici des GLP1. Enfin des combinaisons de produits connus, ceci est une boîte qui me pose plus de questionnements puisqu'il s'agit de combinaisons de produits qui ont déjà des inconvénients, donc je ne sais pas très bien ce que cela va donner. Cependant, vous pouvez noter que l'échec du rimonabant a sonné le glas de cette piste qui semblait pourtant prometteuse des antagonistes CB1, puisque toutes les sociétés ou presque – il en reste quelques-unes en stade pré-clinique – mais les majeures ont arrêté les recherches dans ce domaine.

En conclusion, le traitement pharmacologique de l'obésité représente je pense un besoin médical non satisfait. Il y a deux molécules dans les pharmacies pour traiter l'obésité. Il y en a des dizaines, littéralement, pour traiter les conséquences de l'obésité, l'hypertension, le diabète. Mais seulement deux molécules pour traiter l'obésité et le diabète depuis le retrait du rimonabant. Et rien de nouveau depuis dix ans, cela était visible sur le tableau précédent, 1998 pour la probation de la sibutramine. Ainsi rien de nouveau depuis dix ans, donc le retrait du rimonabant, et seulement deux molécules.

Pourquoi ? Le développement des médicaments dans l'obésité, et j'en ai fait pendant dix ans, est une œuvre de longue haleine. C'est très difficile, je vous l'ai montré, il faut des études de plus de deux ans et des populations très larges pour bien cerner la sécurité d'emploi des médicaments. Il y a des échecs, nous avons vu le retrait du rimonabant, il y avait eu avant l'affaire « Fen-Phen » aux Etats-Unis, avec les problèmes des valves cardiaques et l'histoire de la *dexfenfluramine*.

Nous pouvons nous demander comment l'industrie va aider les patients, car il faut vraiment continuer à chercher, il y a un besoin absolument évident. Il y a certainement une piste pour des médicaments à faibles risques, Madame Romon en a parlé un peu. Est-ce que ces médicaments n'auront pas une efficacité limitée, nous le verrons. Elle en a parlé aussi, il y a certainement les médicaments visant les complications de l'obésité comme le diabète, les GLP1, par lesquels on vise d'abord le diabète et secondairement l'obésité. Enfin, je pense qu'un certain nombre de ces médicaments devront avoir démontré un bénéfice de morbidité significatif, notamment de morbidité cardiovasculaire, ce que malheureusement le rimonabant n'a pas eu le temps de faire, puisque les études ont dû être interrompues avec le retrait du médicament. Je pense que nous avons vraiment besoin de ce type de médicament pour l'obésité. Ce n'est bien sûr pas la première approche, qui est le régime et l'activité physique, mais les partenariats entre la recherche publique et l'industrie sont un point clé pour essayer de trouver des solutions pour nos patients.

Je vous remercie.

Jean-Claude ETIENNE

Merci, Monsieur Rosenzweig, pour cette histoire d'un médicament retiré. Un point rapide sur la place des projets sur l'obésité dans les différents programmes de l'ANR est prévu. Si Monsieur Matthieu Lévi-Strauss veut bien intervenir sur ce thème.

LA PLACE DES PROJETS SUR L'OBÉSITÉ DANS L'ENSEMBLE DES PROGRAMMES DE L'AGENCE NATIONALE DE LA RECHERCHE (ANR)

MATTHIEU LEVI-STRAUSS
Chargé de mission au Département Biologie-Santé de l'Agence nationale de la Recherche

Matthieu Lévi-Strauss

Je vous remercie Monsieur le Président. Je vais effectivement vous parler de la place des projets sur l'obésité à l'ANR. Tout d'abord, je vais très rapidement vous présenter l'ANR, ensuite vous montrer dans quels types de programmes les projets sur l'obésité sont accueillis à l'ANR. Puis je vous montrerai cinq brefs exemples de projets sur l'obésité pour illustrer la diversité des projets qui peuvent être financés par l'ANR. Enfin, je vous montrerai dans une diapositive le mécanisme du processus de programmation de l'ANR pour que vous puissiez avoir une idée de la manière dont les recommandations d'un groupe de travail comme le vôtre peuvent se transformer en programme effectif de l'ANR.

L'ANR est donc une agence de financement sur projets créée il y a quatre ans, donc très récente, dont la mission est le financement compétitif de projets de recherche. Le financement est compétitif puisqu'en moyenne le taux de sélection des projets à l'ANR est de 20 %, ce qui signifie qu'un projet sur cinq est financé. L'ANR finance à peu près 1500 projets par an, répartis au sein de cinquante programmes, dans différentes thématiques. C'est un établissement public administratif, qui a un contrat d'objectifs. Ce qui nous intéresse est le budget des appels à projets, AAP. Depuis la création de l'ANR, donc depuis quatre ans, cela varie entre 600 et 650 millions d'euros par an. La particularité de l'ANR est d'être une organisation de toute petite taille puisque 80 personnes y travaillent, qui, pour toute la logistique des appels à projet, s'appuient sur des unités supports externes à l'ANR qui la prennent en charge.

Je vous montre l'organigramme de l'ANR. Il y a un président du conseil d'administration, Jacques Stern, qui est un scientifique spécialisé dans la cryptologie, un directeur général, Jacqueline Lecourtier. Il y a aussi des départements thématiques. Je travaille dans le département Biologie et Santé qui est dirigé par Patrick Chaussepied. Vous voyez qu'il y a des départements scientifiques qui correspondent à toutes les thématiques possibles, l'ANR couvre donc à peu près toutes les thématiques possibles. Chacun de ces départements scientifiques propose des programmes, et vous verrez que les projets sur l'obésité peuvent être accueillis dans beaucoup de ces départements scientifiques.

Depuis la création de l'agence, donc depuis quatre ans, 2005-2008, l'ANR a financé 33 projets sur l'obésité, pour un total d'environ 13 millions d'euros. Voyons où ces projets sur l'obésité étaient abrités. Les programmes les plus évidents sont ceux de physiologie qui ont changé de nom au cours des années. Les deux autres grands types de programmes qui accueillent des projets sur l'obésité sont ceux sur la nutrition et l'alimentation qui dépendent du département « Ecologie et Développement durable », alors que ceux de physiologie dépendent du département de « Biologie et Santé ».

Ces programmes de nutrition-alimentation sont appelés pendant trois ans PNRA, Programme National de Recherche sur l'Alimentation, et en 2008, le programme est nouveau mais c'est toujours la même problématique. Chacune des éditions annuelles de ces programmes a donc également accueilli des projets sur l'obésité. Enfin, et c'est cela qui me paraît important, les projets sur l'obésité peuvent être accueillis dans des tas d'autres programmes de l'ANR. Il y a eu dans le programme qui s'appelle Blanc, qui est le gigantesque programme non thématique de l'ANR, un programme qui n'a donc pas de thème dans lequel n'importe quel projet est accueilli et évalué. Des projets sur l'obésité ont également été accueillis dans un programme qui s'appelle SEST, je vous donnerai un exemple ultérieurement – les programmes qui sont en rose sont des programmes dont je vais donner des exemples tout à l'heure. SEST signifie Santé Environnement Santé Travail, et a accueilli un programme sur l'obésité. RIB est un programme très important car c'est un programme partenarial pour les entreprises de biotechnologies, où ne peuvent se présenter que des entreprises de biotechnologies à condition qu'elles travaillent en partenariat avec des équipes de recherche académiques. Enfin, un dernier programme qui a accueilli des projets sur l'obésité, c'est le programme PCV, Physique et Chimie du Vivant, qui est un programme transversal fait pour financer des projets de biologie à condition qu'ils soient faits en collaboration avec des chimistes ou des physiciens.

Je vais vous montrer ces cinq exemples rapides pour illustrer cette diversité. Tout d'abord, l'exemple d'un projet « classique », qui sort d'un programme de physiologie, c'est d'ailleurs un projet dans lequel Anne Bouloumié était partenaire. Le but de ce projet était de comprendre les mécanismes qui font que la réponse immunitaire est souvent altérée dans l'obésité. C'était un projet qui avait un consortium de quatre équipes académiques, 36 mois et un budget de 450 000 euros. Un exemple de projet classique de recherche en physiologie accueilli dans un programme de physiologie.

Deuxième exemple, le programme RIB, qui est donc un programme partenarial et qui accueille des partenariats entre des équipes de recherche en biotechnologies et des équipes académiques. Ici, c'est un projet qui s'intéresse à une nouvelle famille de protéines dont on pense qu'ils sont des transporteurs des graisses au niveau de l'intestin. Le but de ce projet est de fabriquer des lapins qui n'expriment plus ce gène dans l'intestin, de façon à montrer que ces lapins sont effectivement maigres comme on s'y attend. Cette famille de

protéines peut donc être considérée comme une nouvelle cible pour une action thérapeutique contre l'obésité. Comme je vous l'ai dit, c'était un projet entre une entreprise de biotechnologie et une équipe d'universitaires de l'INRA, qui était spécialistes de la transgénèse, puisque vous savez qu'il s'agit là de lapins transgéniques, et qu'il est extrêmement difficile de faire des lapins transgéniques. Pour ce projet-là les chercheurs avaient besoin de lapins car le lapin est la seule espèce qui exprime la protéine Apobec1 avec la même spécificité que l'homme, autrement dit qui l'exprime dans les mêmes organes que l'homme.

Encore un exemple, le programme « Santé-Environnement et Santé-Travail (SEST) ». Ce programme était en fait le bras armé de deux programmes gouvernementaux nationaux qui s'appelaient le programme Santé Environnement et Santé Travail. C'était donc le volet recherche de ces deux programmes dont le but était de comprendre les relations entre l'environnement et la santé, et le travail et la santé. Ce programme a accueilli beaucoup de projets sur l'asthme puisque c'est évidemment un problème entre la santé et l'environnement. Ici il s'agit d'un projet qui essaye d'expliquer l'observation selon laquelle il y a plus d'asthmatiques chez les obèses que dans une population normale. C'est l'association d'une équipe d'épidémiologie des maladies respiratoires et d'une équipe de biochimie qui a fait les dosages de leptine chez les sujets ainsi que des dosages d'hormones sexuelles, puisqu'une des particularités de ce projet est de vouloir comprendre pourquoi la corrélation entre asthme et obésité est plus forte chez la femme que chez l'homme.

Un autre exemple, cette fois accueilli dans le programme non thématique, est un projet de sciences humaines qui essaye de comprendre par quels mécanismes la publicité sur les produits alimentaires est capable de modifier le comportement des enfants, et de faire qu'ils se dirigent vers des produits alimentaires. Le deuxième but du projet est d'essayer d'imaginer si ces mécanismes qui font que les enfants sont des cibles de la publicité sur les produits alimentaires pourraient être également utilisés pour lutter contre l'obésité. Ce sont là deux équipes universitaires de sciences humaines.

Le cinquième exemple est le programme interdisciplinaire « Physique et Chimie du Vivant », des biologistes forcément associés à des physiciens et à des chimistes. C'est un projet qui s'intéressait à une plante coupe-faim utilisée par une tribu d'Afrique du Sud pour ses propriétés de coupe-faim. Le projet cherchait à comprendre quelle était la structure des produits actifs extraits de la plante, et par quels mécanismes cette plante coupe-faim agissait, donc par quels mécanismes elle coupait la faim. Enfin il y avait une équipe de chimie de synthèse, comme vous le voyez, dont le but était de fabriquer *in vitro* par synthèse chimique les produits actifs de cette plante coupe-faim, puisqu'il s'agit en l'occurrence d'une plante protégée que l'on ne peut donc pas cueillir en masse ou cultiver pour en extraire le produit.

Je voudrais finir simplement pour vous montrer par quels mécanismes l'ANR décide de faire des programmes qui accueillent ensuite des projets de

recherche. Ce sont les comités scientifiques sectoriels qui réfléchissent à la programmation de l'ANR. Il y a des départements qui en ont deux, d'autres qui en ont un. Le département Biologie et Santé par exemple n'en a qu'un. Ces comités scientifiques sectoriels se nourrissent d'informations qui viennent de différentes sortes de sources. La première source est une source institutionnelle, les GDRI, la DGS, les directeurs généraux des établissements de recherche comme le CNRS et l'INSERM, ainsi que les instituts thématiques comme celui que Christian Boitard dirige, qui a émis des souhaits en ce qui concerne la programmation de l'ANR. Il y a ensuite la consultation épistolaire, ce sont mille lettres envoyées à des partenaires académiques, par exemple des présidents d'universités, des directeurs d'instituts de recherche ou de grands laboratoires de recherche, ou bien des industriels, à qui l'on demande de nous faire des recommandations ou d'émettre des souhaits sur la programmation de l'ANR. Les comités d'évaluation et les comités de pilotage des projets de l'ANR sont également consultés.

Enfin, et c'est probablement ce qui vous intéresse, il y a les comités scientifiques sectoriels qui se nourrissent de rapports de prospective, de groupe de travail comme ceux qui viennent des académies, du Sénat, de la DGA, d'organismes spécialisés dans la veille scientifique ou technologique. Ces comités scientifiques sectoriels font des recommandations à l'ANR, qui les transforme ensuite en fiches programmes. Ces fiches programmes une fois élaborées circulent pendant un certain nombre de mois au sein des ministères et d'autres administrations et sont soumises au conseil d'administration de l'agence pour être finalement validées et transformées en appel à projet. Je vous remercie.

Jean-Claude ETIENNE

Merci beaucoup Monsieur Levi-Strauss.

QUESTIONS/DÉBAT

Jean-Claude ETIENNE

Nous disposons encore des ultimes minutes pour celles et ceux qui souhaiteraient avoir une question et ne pas sortir d'ici sans être à satiété de leur questionnement. Qui souhaite intervenir ?

Intervenante non identifiée

Je ne sais pas trop si c'est une question ou plutôt une constatation, cela porte surtout sur le volet préventif. On parle de diététique, d'activité sportive, tout cela est assez difficile à mettre en place sur le terrain dans le côté durable. Tous les acteurs de terrains qui agissent au niveau de la prévention, qu'elle soit santé, sportive ou autre, ont tout de même du mal la plupart du temps à être financés. Je constate que tout ce qui se fait en France est assez disparate, cela dépend de la volonté des communes, de la volonté de financement de projet ou pas. Je me demande comment on peut homogénéiser tout cela pour justement inscrire la prévention dans la durée au contact de la population, car c'est du cas par cas, le plus fréquemment. Ma question aujourd'hui est donc aussi là : comment arrive-t-on sur le terrain en définitive ?

Jean-Claude ETIENNE

C'est une bonne question, mais elle n'est pas sans avoir d'implications. Peut-être que Jean-Michel Oppert suggèrerait quelques réponses.

Jean-Michel OPPERT

Tout à l'heure, Jean-Michel Borys évoquait le plan national activité physique. Madame Bachelot a effectivement demandé à Jean-François Toussaint de réunir une commission au cours de l'année 2008 pour faire des propositions assez concrètes sur l'activité physique et la santé. Pour l'instant, il s'agit seulement d'un rapport, mais je pense qu'il y a tout un tas de pistes dans ce genre de document qui sont surtout des pistes locales. Je pense que comme vous le dites il faut aller au contact du terrain. Nous parlions cet après-midi de pistes de recherche plutôt que de pistes pratiques, je pense donc que

les financements locaux ou par d'autres acteurs, peut-être les acteurs traditionnels qui financent les actions de santé, sont des pistes intéressantes à explorer.

Monique ROMON

Je voudrais aussi enchaîner sur cette proposition parce que j'ai oublié ma dernière diapositive qui était justement sur la nécessité d'un soutien des patients, et ce n'est pas seulement de la prévention. C'est aussi la prise en charge des patients et leur aide, parce que l'activité physique, pour en faire beaucoup, il faut être aidé. Et c'est vrai, vous avez raison, cela dépend un petit peu de l'action locale et de la manière dont on se bat, et c'est toujours des financements qui sont remis en cause tous les ans. Je peux vous donner un exemple : dans le Nord on essayait, et nous avons eu le soutien de la fondation Aventis, de mettre en place notamment dans les centres sociaux, des structures d'activité physique adaptées aux patients obèses. Actuellement, du fait du retard dans les financements, cette activité qui se développait est en train de diminuer et d'être arrêtée faute de financements, et faute d'une volonté forte. Je pense qu'effectivement, sur le plan national, il est important que l'on appuie et que l'on s'exprime cette volonté forte.

Jean-Claude ETIENNE

Merci, la parole est à Jean-Michel Borys.

Jean-Michel BORYS

Effectivement, c'est le nerf de la guerre, sur EPODE ce sont des difficultés quotidiennes pour trouver des financements, et surtout la pérennité de ces financements. Si c'est assuré, c'est par deux voies, une voie publique et une voie privée. Dans la voie privée, ce que l'on appelle pudiquement les acteurs économiques, autrement dit les industriels de différents secteurs, qu'il s'agisse de l'agroalimentaire, de la pharmacie, de l'assurance, de la distribution etc., qui participent je dirais presque à une action de mécénat, et qui financent pratiquement la moitié de ces programmes EPODE, que ce soit en France ou à l'étranger. Il y a également une partie publique, avec différents fonds, qui viennent pour certains de la Santé, du ministère des Sports, de la Recherche aussi dans des cas de protocoles associés de recherche. Ces fonds viennent aussi surtout beaucoup des municipalités qui sont investies, comme celle de Fleurbaix Laventie, la toute première qui ne donne pas d'argent directement pour l'action mais qui met en place des choses extrêmement concrètes. On parlait justement du plan Toussaint qui faisait je crois des propositions de chèques de X euros pour être dans des associations sportives

ou pour subventionner et aider au niveau des infrastructures qui sont aussi quelque chose de fondamental. Car lorsque l'on parle d'activité physique, cela est bien beau mais Jean-Michel Oppert a montré des choses sur la « marchabilité » des endroits, et il est vrai que l'on s'aperçoit que dans les milieux les plus défavorisés, il y a également le plus de précarité, le plus d'obésité, mais il y a le moins d'accessibilité à des infrastructures sportives. Il y a des accessibilités alimentaires différentes également, il y a des nombreuses études là-dessus.

C'est donc vrai que c'est très difficile, je crois d'après ce que j'ai cru comprendre, que dans le projet de loi Hôpital Patients Santé Territoire, il était question de sanctuariser la prévention, ce qui serait une excellente chose, avec des fonds obligatoires de prévention gérés par les ARS, les Agences régionales de la santé. Nous verrons ce que cela va donner. C'est une vraie nécessité de répondre directement, non pas peut-être de manière centralisée, mais de manière plus décentralisée, au besoin réel des populations et des communautés des territoires de santé. En ce sens, je pense que la régionalisation peut être effectivement un début de réponse plus adapté qu'une centralisation.

Jean-Claude ETIENNE

Merci d'avoir insisté sur le fait que la réponse ne peut pas venir du niveau central, il s'agit d'initiatives locales. Et d'ailleurs, les programmes que vous animez les uns et les autres le montrent bien car ils sont au point de départ communaux ou intercommunaux. A la limite, on peut aller jusqu'au département qui porte une mission dans le domaine de la prévention. Mais cela devra s'entendre de toute manière à partir de l'action des ARS dans le nouveau dispositif législatif où les choses ne sont pas, de ce point de vue-là au moins, oubliées. Voilà Mademoiselle, la réponse qui peut vous être faite.

Viviane GRACQUIERE

D'où l'intérêt à ce qu'il y ait un haut-commissaire, ou autre, on lui donnera le nom qu'on veut, qui centralise un peu tout ce qui est fait, cela fait un certain nombre d'années que nous le réclamons. Car le souci est que l'on joue à certains endroits à l'apprenti sorcier sur la prévention de l'obésité. Il y a des structures comme EPODE où c'est sérieux, mais nous avons des retours d'expériences où chacun joue un peu, et l'intérêt d'avoir une structure qui centralise ce qui marche et ce qui ne marche pas permettrait peut-être aussi d'éviter beaucoup de dérives. Quant à l'activité physique, je crois que madame a raison, moi je suis dans ce cas. Mon association organise des cours spécifiquement réservés aux personnes de forte corpulence parce qu'elles ne peuvent pas faire n'importe quelles activités physiques. Le souci est que pour obtenir un créneau piscine ou d'autres choses comme cela, c'est vraiment

compliqué. Et nous nous débrouillons avec aucune subvention, je ne demande rien. C'est qu'il faut surtout prévoir des structures qui soient adaptées.

Jean-Claude ETIENNE

Si vous ne percevez pas de subvention vous avez le droit à toute notre considération et nos félicitations. Merci beaucoup.

Une remarque avant de nous séparer, car je n'aurai pas l'outrecuidance de présenter la moindre conclusion compte tenu du haut niveau des intervenants et de ce qui a été dit, si ce n'est deux ou trois perspectives que Brigitte Bout souhaite que l'on affiche, et elle a parfaitement raison. Vous avez peut-être, comme nous, noté que le mot « régime » n'a été prononcé qu'une seule fois dans toute l'après-midi, par Pierre Rosenzweig, et encore, incidemment. Mais il n'en a jamais été question, même si cela pouvait être présent autrement. C'est dire quelque part, que dans le domaine de la recherche, sur ce qui concerne et tout ce qui ressort de la problématique de l'obésité, les questions de régime n'ont pas forcément occupé. Elles étaient pourtant en filigrane, puisque vous avez parlé de bilans énergétiques et des comportements, et puisque, pour finir, sans avoir été prononcé, le mot était dans la tête de chacune et de chacun d'entre nous.

CONCLUSION

JEAN-CLAUDE ETIENNE
Premier vice-président de l'Office, Sénateur de la Marne

Jean-Claude ETIENNE

Je voulais, pour conclure, vous remercier tous, vous nous avez beaucoup appris. En pratique, à partir de l'échange que nous avons eu cet après-midi, nous allons inviter, Brigitte Bout et moi-même, l'Office parlementaire des choix scientifiques et technologiques à formuler un rapport sur l'état actuel de la recherche à propos de l'obésité qui est érigée en cause nationale de santé publique. Même si, ironie du sort, on nous a dit il y a 24 heures que l'on enregistrait quelques avancées positives dans ce domaine.

Il n'en reste pas moins que, grâce à vous tous, on peut envisager un certain nombre de cheminements qui sont prometteurs, et qu'il serait dommage de ne pas les organiser pour qu'il y ait un véritable tissu qui se constitue, et que l'on n'ait pas des adipocytes isolés qui agissent chacun dans leur coin, et que l'irrigation vasculaire dont on nous a dit qu'elle était une richesse de ce tissu graisseux puisse fonctionner à merveille.

L'Office parlementaire, à partir des idées que vous nous avez apportées cet après-midi, va s'attacher à faire des propositions dans ce domaine. Nous avons entre autre bien retenu la nécessité de faire en sorte qu'il y ait, à un moment ou à un autre, de façon virtuelle en ce qui concerne les murs, mais de façon très réelle et très concrète en ce qui concerne la syncrétie culturelle, un moyen de retrouver tout le monde sur les voies qui sont les plus prometteuses pour arriver à contrôler au mieux ce qui est un fléau, qui reste un fléau national, qui est la problématique de l'obésité, et qui intéresse bon nombre de nos concitoyens. Il apparaît nécessaire d'investir à partir de la réunion de cet après midi, qui a une valeur apéritive très forte.

Nous nous engageons, et Brigitte la première, à vous réinviter à ce qui vient après l'apéritif, pour que nous puissions nous retrouver autour de plats de résistance que nous essayons de fabriquer au niveau de l'Office parlementaire de manière à ce que tous ceux qui cherchent dans le domaine de l'obésité puissent y trouver la nourriture qui conduit à la satiété.

Dans tous les cas, merci à tous, merci surtout à la grande qualité de vos interventions. Personnellement cela m'a beaucoup touché, et je dois vous dire mon extrême considération pour tout ce que vous avez dit.

Merci, et à bientôt.

ANNEXE : PRÉSENTATION DES INTERVENANTS PAR THÈME ABORDÉ

LES APPORTS DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE À LA CONNAISSANCE DES DÉTERMINANTS PRÉCOCES DE L'OBÉSITÉ

MARIE-ALINE CHARLES
Directrice de recherche, unité mixte INSERM Université Paris-Sud
« Recherches en épidémie biostatistique »

Périodes critiques pour la prise de poids

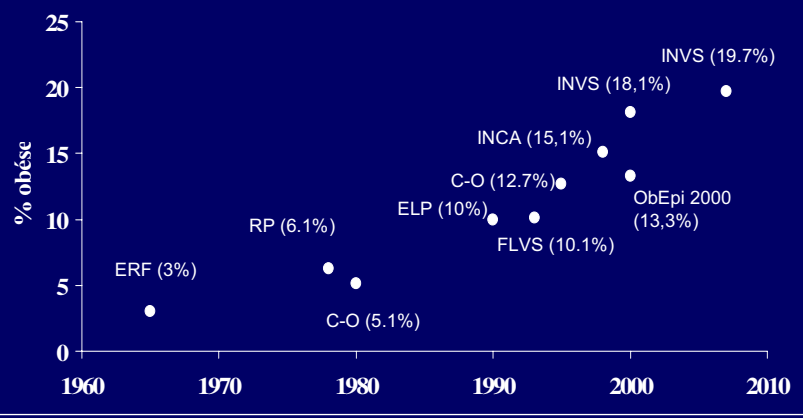
- EarlyBird Study: Cohorte de 134 enfants britanniques recrutés en population générale à 5 ans et revus annuellement
- 91% de l'excès de poids à 9 ans était gagné avant l'âge de 5 ans chez les filles
- 70 % de l'excès de poids à 9 ans était gagné avant l'âge de 5 ans chez les garçons

Garder DSL et al. Pediatrics 2009; 123: e67-e73

En France, la prévalence du surpoids de l'enfant a été multipliée par 4 entre 1960 et 2000

Prévalence de du surpoids * en France depuis 1965

(enfants de 5 à 12 ans)



* IMC > 97ème percentile des courbes de référence française

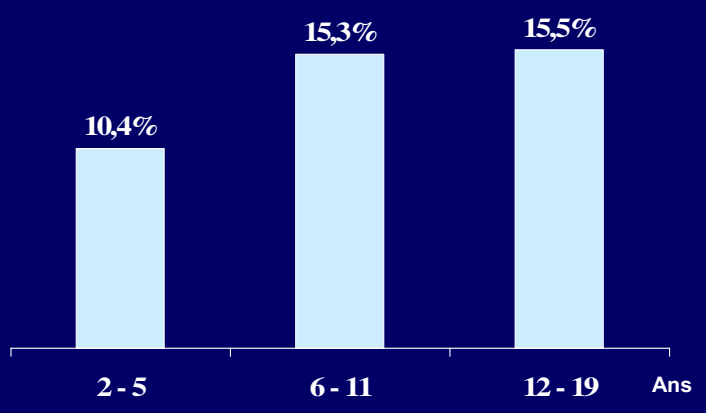
Actuellement, une proportion notable des enfants est déjà en surpoids à l'âge de 5 ans

Prévalences* du surpoids et de l'obésité de l'enfant en France

ETUDE	ANNEE	AGE (ans)	N	PREVALENCES	
				Surpoids	Obésité
DRESS	1999-2000	5-6	29896	**10,4 %**	**3,6 %**
INVS	2000	7-9	1582	**14,3 %**	**3,8 %**
INVS	2007	7-9	2525	**14,9 %**	**4,8 %**
DREES	2000-2001	14-15	6590	**12,4%**	**3,3 %**

* Définition internationale (Cole et al BMJ 2000)

Prévalence* du surpoids en fonction de l'âge USA (NHANES 1999-2000)



*** Définition américaine**

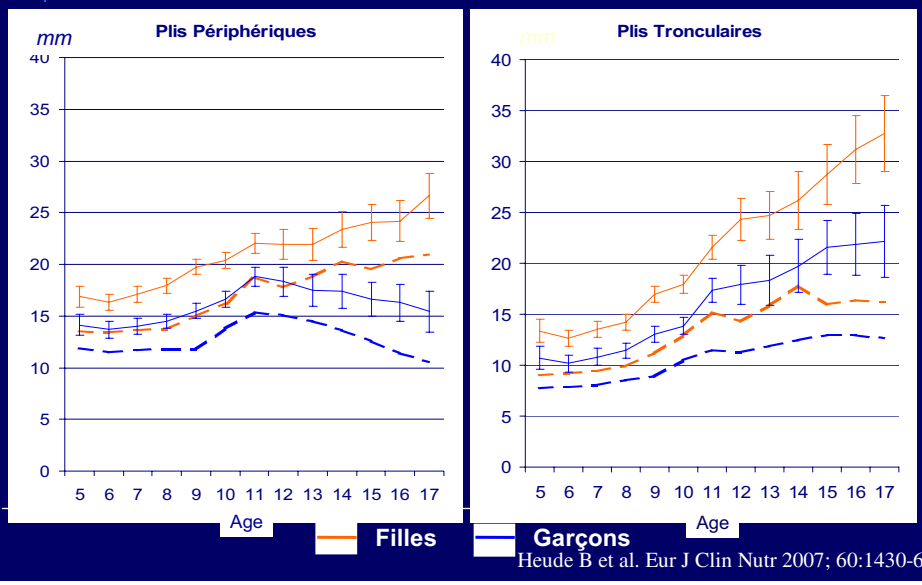
Ogden et al JAMA 2002; 288: 1728-32

Périodes critiques pour la prise de poids

- EarlyBird Study: Cohorte de 134 enfants britanniques recrutés en population générale à 5 ans et revus annuellement
- 91% de l'excès de poids à 9 ans était gagné avant l'âge de 5 ans chez les filles
- 70 % de l'excès de poids à 9 ans était gagné avant l'âge de 5 ans chez les garçons

Garder DSL et al. Pediatrics 2009; 123: e67-e73

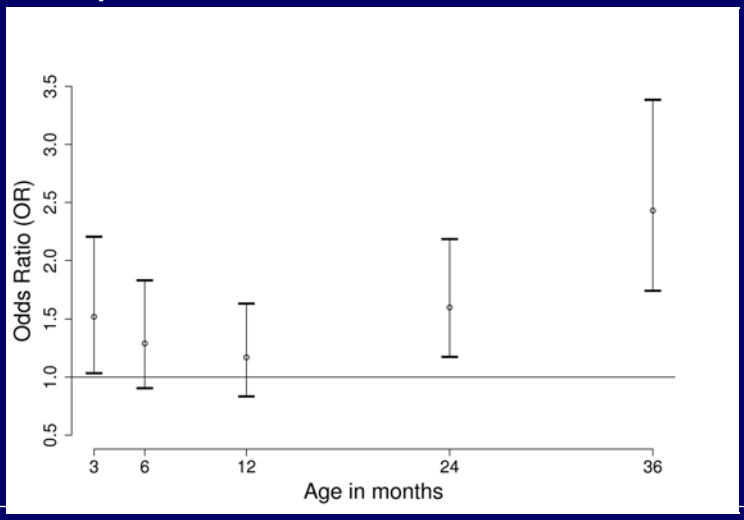
Variations de l'IMC et des plis cutanés avec l'âge chez les enfants de nés dans les années 1980 (FLVS) en comparaison avec les courbes de référence



Heude B et al. Eur J Clin Nutr 2007; 60:1430-6

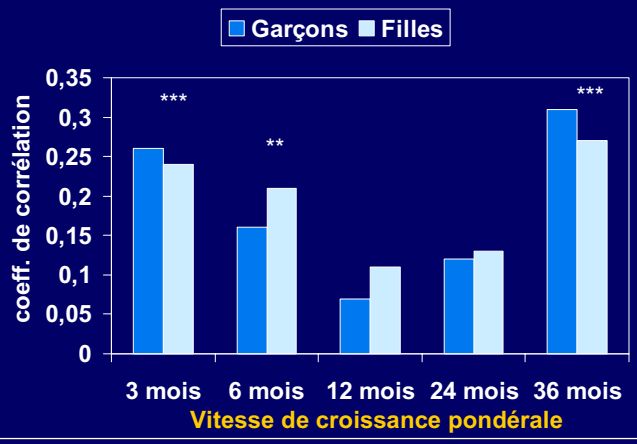
Lors de la petite enfance se succède des périodes de susceptibilité différente pour le risque ultérieur d'obésité

Vitesse de croissance pondérale et risque de surpoids à l'adolescence. Etude FLVS



OR pour une différence d'1 SD de vitesse de croissance J Botton et al, Am J Clin Nutr 2008

Corrélation entre la croissance précoce et la masse grasse à l'adolescence. Etude FLVS

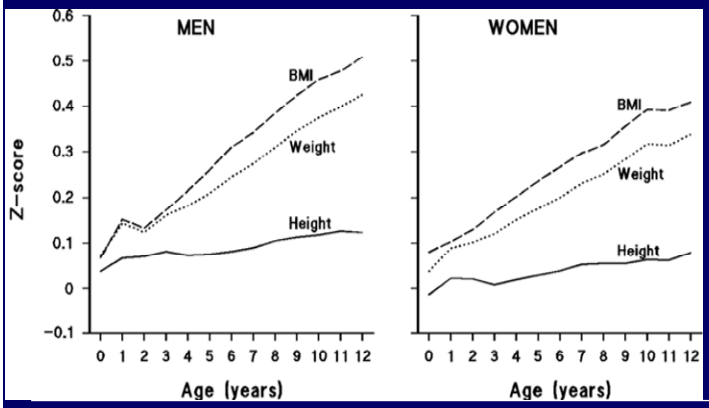


J Botton et al, Am J Clin Nutr 2008

L'obésité à l'âge adulte se prépare dans l'enfance

même dans des circonstances peu favorisantes

Croissance dans l'enfance et obésité à l'âge adulte



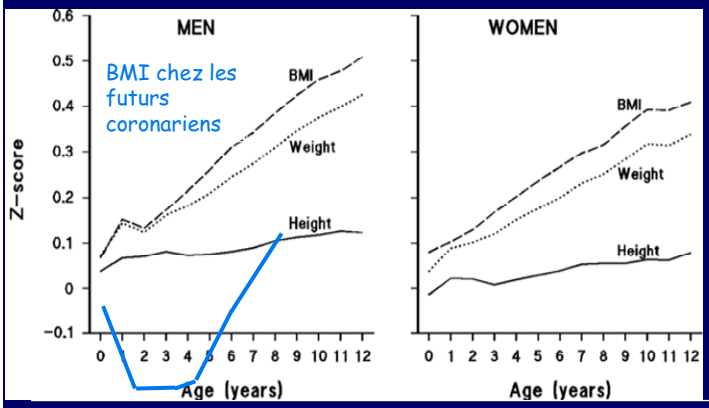
4515 sujets nés à l'hôpital d'Helsinki entre 1934 et 1944

Z score pendant l'enfance des sujets obèses en 2000 (56-66 ans)
H :34 %, F: 33 %

J Erikson et al IJO 2001; 25: 735-40

Attention: le pronostic pondéral n'est pas la seule issue à considérer en relation avec la croissance pondérale précoce

Croissance dans l'enfance et diabète de type 2 à l'âge adulte



8760 sujets nés à l'hôpital d'Helsinki entre 1934 et 1944
Z score pendant l'enfance des sujets hospitalisés ou décédés de maladie coronaire entre 1971 et 1980
H :7,7 %, F: 2,1%

D Barjer et al
NEJM 2005; 353: 1802-9

Résumé - conclusions

- La croissance pondérale avant 5 ans est associée au risque ultérieur de surpoids avec des périodes de susceptibiltié spécifique
  - Expression précoce d'une prédisposition génétique ?
  - « Programmation » par des expositions « environnementales » précoces?
- Origines développementales de la santé
- Opportunité de prévention précoce de l'obésité et d'autres maladies

Les questions de recherche actuelles pour l'épidémiologie

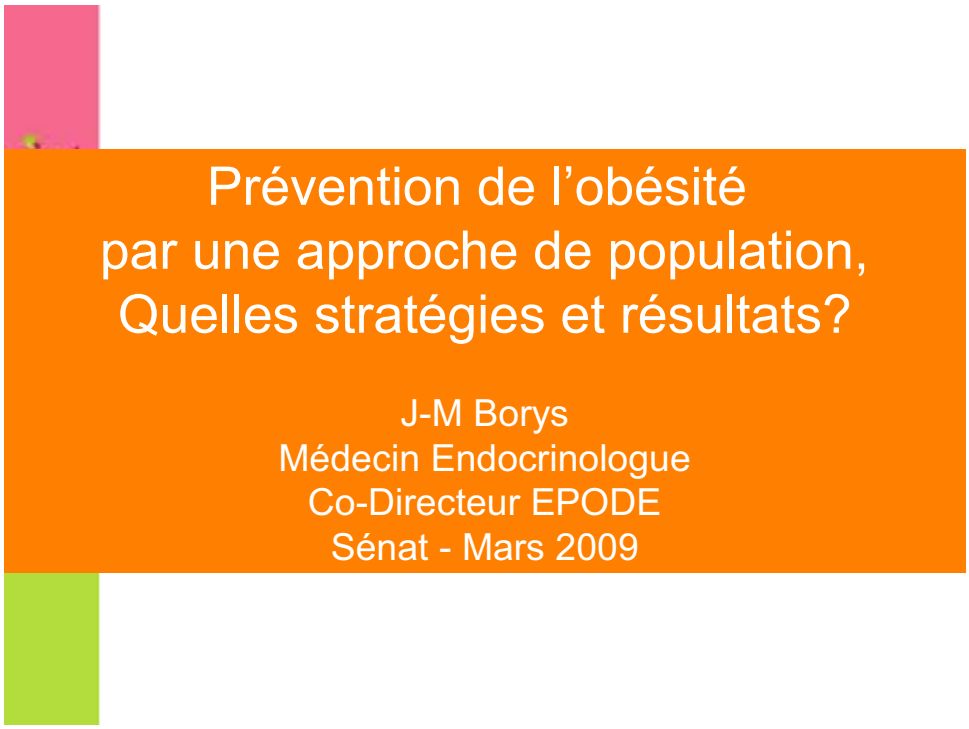
- Quelles expositions/facteurs précoces?
  - Etat nutritionnel, vasculaire, métabolique maternel pendant la grossesse
  - Pratiques obstétricales
  - Alimentation de l'enfant
  - Toxiques
- Quels mécanimes?
  - Génétique
  - Mécanismes épigénétique

Des outils pour la recherche épidémiologique

- Etudes de cohortes généralistes capables d'aborder plusieurs aspects du développement et de la santé de l'enfant
  - EDEN: 2000 femmes enceintes, orientation explicative « thick and small »
  - ELFE: 20 000 naissances, représentatitivité, descriptive « thin and large »

L'ANALYSE CRITIQUE DES STRATÉGIES DE PRÉVENTION DE L'OBÉSITÉ

JEAN-MICHEL BORYS
Directeur du développement du groupe « Protéine »,
co-directeur du programme « EPODE »



Pourquoi prévenir l'obésité?

- Augmentation de la prévalence partout dans le monde
- Obésité = Maladie (OMS)
- Association de co morbidités
- Coûts socio et économiques
- Souffrances individuelles

Et tout simplement…

Parce qu'on ne sait pas la guérir!

Objectifs de la prévention

- Eviter la prise de poids excessive
- Éviter l'obésité à l'adolescence et age adulte
- Gagner des années de vie en bonne santé
- Réduire les co-morbidités à l'age adulte et les coûts de santé
- La prévention de l'obésité se situe dans une perspective plus large de bonne santé, par ex croissance harmonieuse de l'enfant, prévention des maladies cardio vasculaires, cancers
- Cette stratégie de population est moins coûteuse que l'approche thérapeutique
- À priori la stratégie majeure à mettre en place en regard des conséquences individuelles et collectives et de l'incapacité à une prise en charge efficace

Seidell JC, Nooyens AJ, Visscher TL. Cost-effective measures to prevent obesity: epidemiological basis and appropriate target groups. Proc Nutr Soc. 2005;64:1ƷƷ5.

STRATÉGIES DE PREVENTION

APPROCHE INDIVIDUELLE :

- Chez les sujets à risque
- objectif: normaliser le niveau de risque

APPROCHE DE POPULATION :

- Intervention pour toute la population sans sélection individuelle
- reduire le niveau de risque et modifier la distribution des facteurs de risque vers un niveau plus bas

Objectifs de la prévention

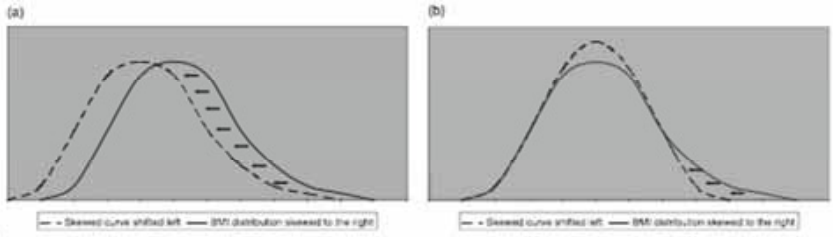


Figure 1 Preventing obesity by shifting the skewed curve to the left (a) and by normalizing the curve (b).

APPROCHE DE POPULATION

•LA PREVENTION UNIVERSELLE pour changer les comportements individuels à travers des campagnes de marketing social ou d'éducation communautaire peut paradoxalement renforcer les inégalités en termes de santé, il faut y ajouter

•LA PREVENTION CIBLEE sur les groupes vulnérables en évitant une approche trop thérapeutique fondée sur dépistage et traitement

Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. WHO Technical Report Series No. 894. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000. Writing Group.

POUR UNE MEILLEURE EFFICACITÉ, UNE APPROCHE MIXTE

•L'APPROCHE DE POPULATION n'est pas efficace s'il n'existe pas une prise en charge des sujets à haut risque

• L'APPROCHE INDIVIDUELLE n'est pas efficace si la communauté n'est pas préparée dans le même temps

Les mesures préventives de l'obésité

- Visent in fine, l'équilibre de la balance énergétique: une réduction des apports caloriques et/ou augmentation des dépenses
- Nécessitent de modifier les éléments qui conditionnent les choix individuels et les préférences sous tendus par le contexte social et physique
- Dépendent en grande partie de l'environnement et mode de vie, en particulier des infrastructures communautaires

Koplan J, Liverman CT, Kraak VI. Preventing Childhood Obesity: Health in the Balance. Washington, DC: National Academies Press; 2005. 21.

Yancey AK, Fielding JE, Flores GR, Sallis JF, McCarthy WJ, Breslow L. Creating a robust public health infrastructure for physical activity promotion. Am J Prev Med. 2007;32:68 ƐƐ78.

Kumanyika S, Jeffery RW, Morabia A, Ritenbaugh C, Antipatis VJ; Public Health Approaches to the Prevention of Obesity (PHAPO) Working Group of the International Obesity Task Force (IOTF).

Obesity prevention: the case for action. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002; 26:425Ɛ436.

La complexité du problème

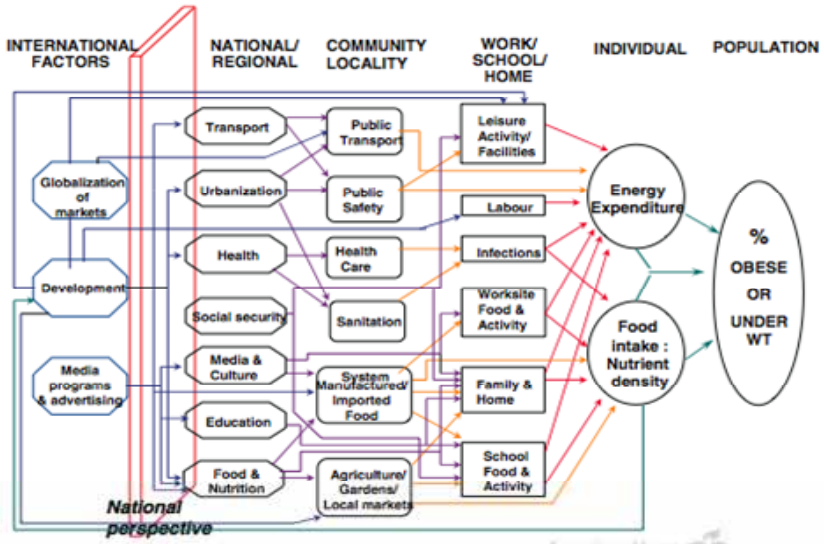


Figure 3. Societal policies and processes influencing the population prevalence of obesity.[19]

Face à cette complexité

- Trouver un équilibre entre contrôle comportemental individuel et facteurs environnementaux qui sous tendent la balance énergétique
- Mettre en place des actions locales, nationales, internationales conjointes
- Avoir des stratégies de promotion de la santé et santé publique pour atteindre toute la communauté et les cibles associées
- Mais aussi agir sur l'environnement pour rendre le contexte plus favorable à un meilleur contrôle des facteurs extérieurs de santé
- Les acteurs médicaux ont un rôle modeste en regard de la complexité des déterminants qui nécessite une approche environnementale et législative plus qu'une approche clinique et individuelle
- Travailler en amont et pas uniquement en aval; c'est aussi un moyen d'aider les plus défavorisés, moins capables de trouver par eux mêmes des solutions

Christakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. N Engl J Med. 2007;357:370 ̊379. 412.

Kumanyika S, Brownson RC, eds. Handbook of Obesity Prevention: A Resource for Health Professionals. New York, NY: Springer; 2007.

Power EM. Determinant s of healthy eating among low-income Canadians. Can J Public Health. 2005;96(suppl 3):S37̊S42, S42̊S48.

Prévenir l'obésité

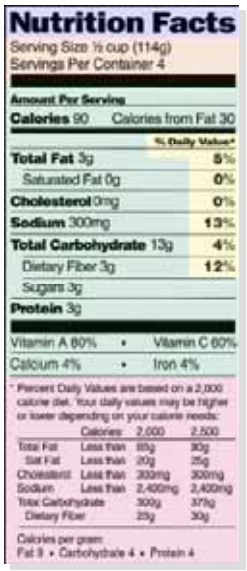
Les interventions

Les stratégies de prévention de l'obésité

- Les grandes stratégies de lutte contre l'obésité ont suivi l'évolution des croyances et des connaissances scientifiques sur l'obésité
- 4 phases
  - Information du consommateur
  - Campagnes de santé publique
  - Restriction du marketing et de la communication
  - Actions de terrain

1)Information du consommateur

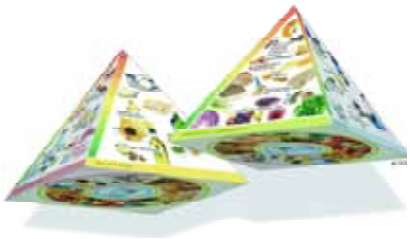
- Les USA ont été précurseurs en ce domaine
- Obligation d'étiquetage de tous les produits alimentaires en 1994
- Pas ou peu d'impact sur le développement de l'obésité aux USA
- Traffic lights
- Green keyhole



Limites de l'information sur les produits

- Difficultés de compréhension
- Demande des bases en nutrition
- Difficulté de comparaison des produits et à les resituer dans l'alimentation quotidienne
- Repose sur l'idée que les consommateurs font des choix rationnels

2) Les grandes campagnes d'information



QuickTime™ et un décompresseur sont requis pour visionner cette image.

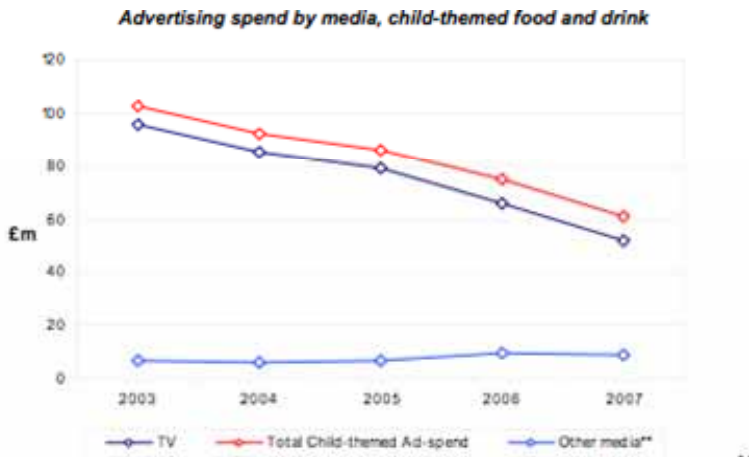
Limites de ces campagnes

- Difficultés à toucher les personnes obèses qui appartiennent aux classes sociales défavorisées
- Difficultés à adapter les messages aux consommateurs
- Toutes les études démontrent que les consommateurs savent comment bien s'alimenter… mais ne le font pas
- Effet démontré sur les représentations mais moins démontré sur les comportements
- Élément préliminaire indispensable avant toute mise en œuvre d'intervention

3)Limitation du marketing et de l'accès de certains produits

- Interdiction de la distribution de produits gras et sucrés dans les écoles en France
- Suppression des collations
- Distributeurs
- Produits en front de caisse
- Taxes nutritionnelles
- Limitation de la publicité…

Une baisse de la pub mais pas de l'obésité au royaume uni



Department of Health, October 2008

Prévenir l'obésité

Actions de terrain
Interventions communautaires

Les études d'intervention

- Les scientifiques mettent en place des études pour valider des hypothèses, accompagnent et évaluent les interventions, conseillent les politiques sur des interventions « basées sur les preuves » (evidence based)
- Très nombreuses initiatives, souvent peu recevables avec les critères scientifiques actuels: approche multifactielle, critères d'évaluation, durée, maintien dans le temps…
- La prévention et la mise en place d'initiatives holistiques sont un champ nouveau de la recherche en obésité

Les études d'intervention …publiées

Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart Association
Learn and Live

Population-Based Prevention of Obesity. The Need for Comprehensive Promotion of Healthful Eating, Physical Activity, and Energy Balance. A Scientific Statement From American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Interdisciplinary Committee for Prevention (Formerly the Expert Panel on Population and Prevention Science)
Shiriki K. Kumanyika, Eva Obarzanek, Nicolas Stettler, Ronny Bell, Alison E. Field, Stephen P. Fortmann, Barry A. Franklin, Matthew W. Gillman, Cora E. Lewis, Walker Carlos Poston, II, June Stevens and Yuling Hong
Circulation published online Jun 30, 2008;

obesity reviews

The prevention of overweight and obesity in children and adolescents: a review of interventions and programmes

C. M. Doak[1], T. L. S. Visscher[1], C. M. Renders[2] and J. C. Seidell[1]

Interventions chez les enfants et adolescents

- Effectifs réduits
- Durée limitée
- Nécessaire implication de la famille
- Pas d'age idéal
- Pistes sur le sommeil, la petite enfance, la grossesse
- Effets variables selon le sexe et les ethnies
- Peu d'efficacité des programmes purement pédagogiques ou nutritionnels
- Efficacité des mesures globales intégrant activité et alimentation, lutte contre la sédentarité
- 1/3 à 1/2 ont un impact sur le poids ou la corpulence
- Une étude associée avec un risque de sous poids

Interventions concernant les réglements et législations

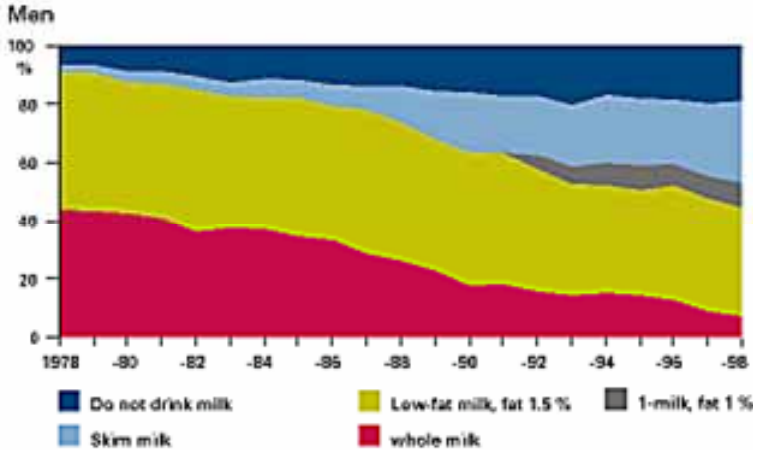
- Politiques de transport locales et nationales
- Écoles (distributeurs, cantines, programmes…)
- Promotion activité physique
- Approches sur les lieux de travail
- Systèmes d'information sur la composition alimentaire, labelling,
- Campagnes de promotion de la santé
- Restrictions de promotion
- Sensibilisation des professionnels de santé
- **Les meilleures pistes**: promotion activité, entreprises, professionnels de santé

L'exemple Finlandais

- Objectifs : réduire le taux des maladies cardio vasculaires, première cause de mortalité, par une baisse de la consommation de graisses saturées majoritairement apportées par les produits laitiers
- Moyens
  - Campagnes d'information, modification des législations, réorientation des filières, implication des communautés
  - Actions de terrain en milieu médical, scolaire, associatif
  - Finnish Centre for Health Promotion comportant 115 organisations (MCV, diabète, enfance…) agissant dans le domaine de la promotion de la santé mettant en œuvre des actions d'éducation nutritionnelle
  - 600 nutritionnistes pour 5 millions d'habitants UKK Institute pour la promotion de l'activité physique
- Résultats: diminution de 60% des maladies CV

Pietinen P, Lahti-Koski M, Vartiainen E, Puska P. Nutrition and cardiovascular disease in Finland since the early 1970s: a success story. J Nutr Health Aging. 2001;5:150 ξ154.

Résultats sur les comportements alimentaires



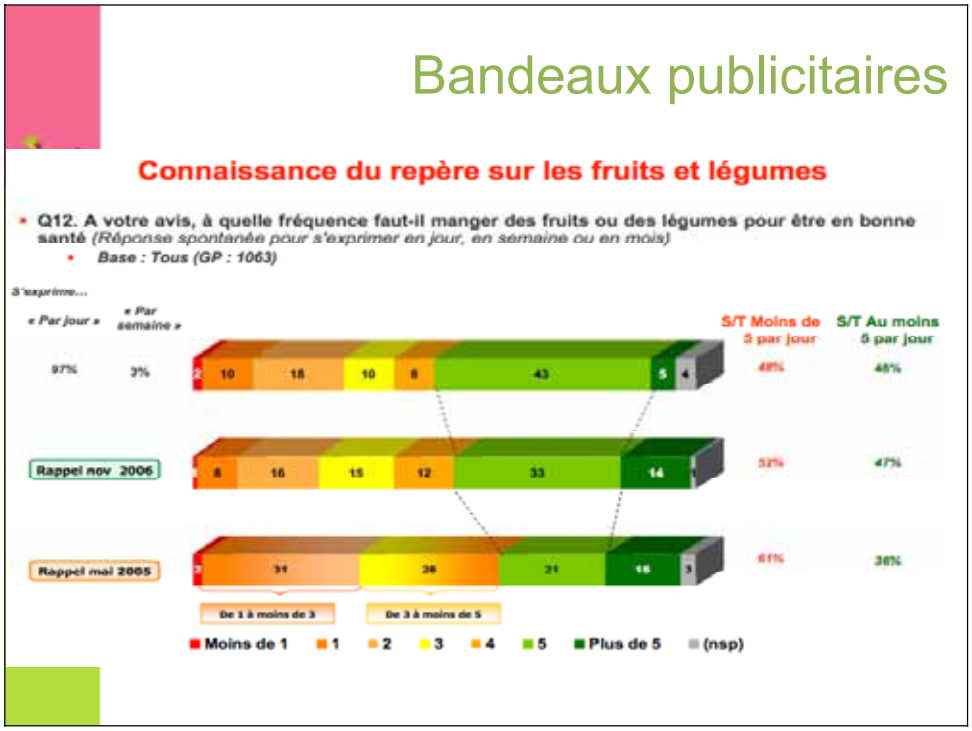
Prévenir l'obésité

En France

Les étapes

- Une sensibilisation générale des leaders d'opinion et décideurs (via les experts)
- Une sensibilisation globale de la population (PNNS, INPES)
- Des actions de proximité pour modifier les normes sociales (EPODE…)
- Un accompagnement législatif, urbanistique, des acteurs économiques, associatifs …

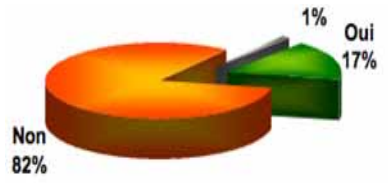

Programme National Nutrition Santé
Approche globale
PNNS
Programme sur l'alimentation et la santé plus que sur l'obésité
Programme global faisant la promotion d'une alimentation saine
Actions
De communication média
Par des guides
Mise en place de villes PNNS
Évolue vers le terrain
LA SANTÉ VIENT EN MANGEANT


Bandeaux publicitaires
Connaissance du repère sur les fruits et légumes
Q12. A votre avis, à quelle fréquence faut-il manger des fruits ou des légumes pour être en bonne santé (Réponse spontanée pour s'exprimer en jour, en semaine ou en mois)
Base : Tous (GP : 1063)
S'exprime...
« Par jour »
« Par semaine »
S/T Moins de 5 par jour
S/T Au moins 5 par jour
Rappel nov 2006
Rappel mai 2005
De 1 à moins de 3
De 3 à moins de 5
Moins de 1
1
2
3
4
5
Plus de 5
(nsp)

Bandeaux publicitaires

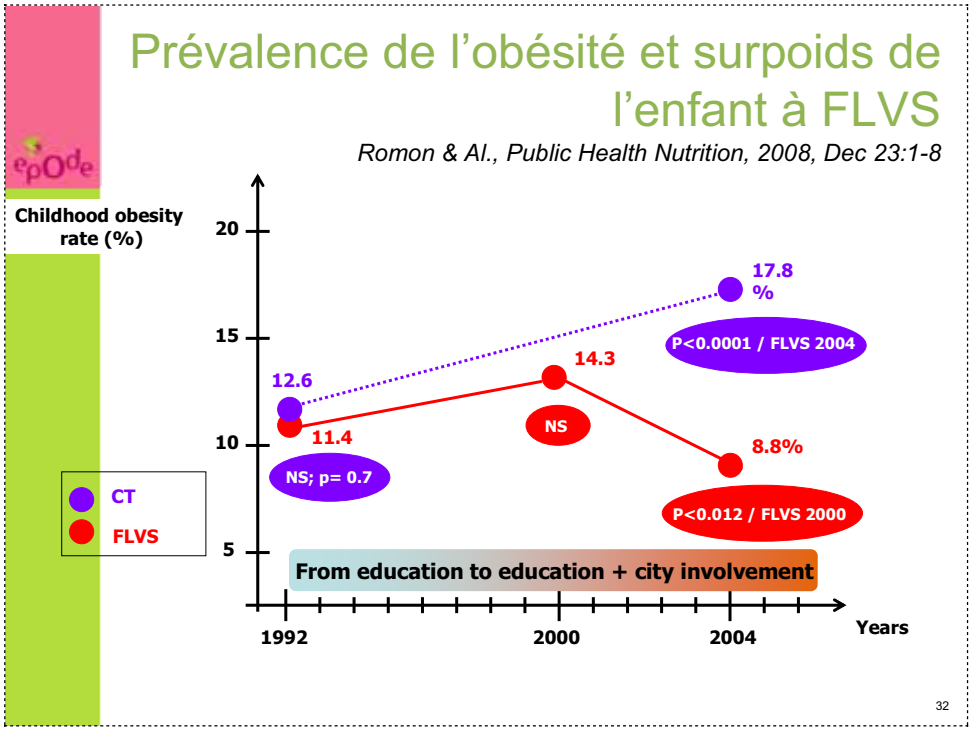
Changement des habitudes alimentaires

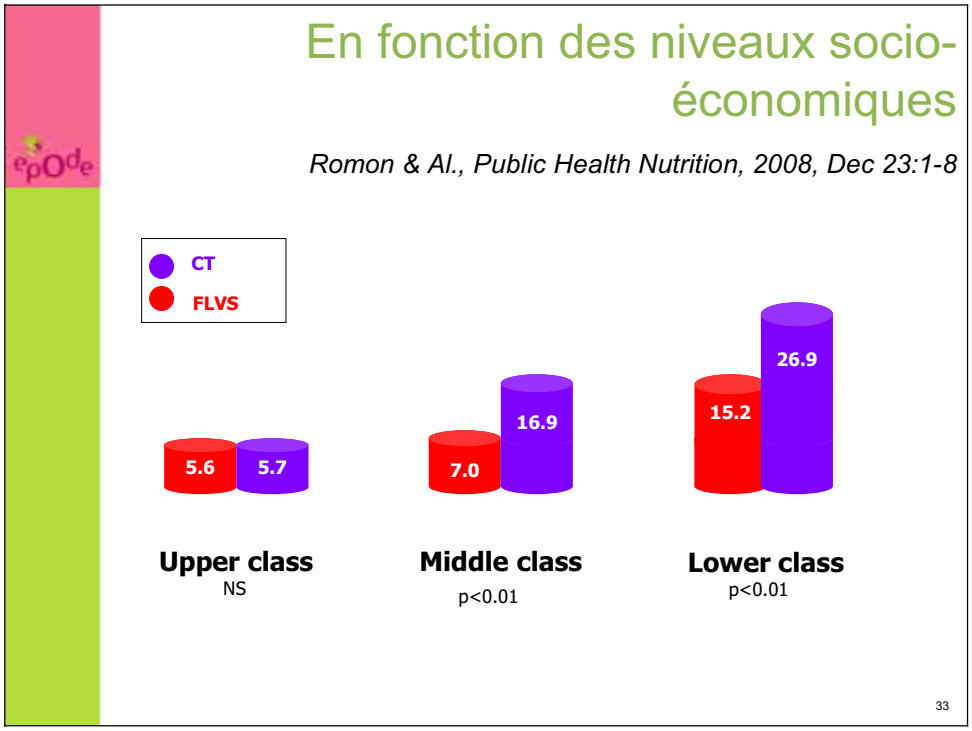
Changement des habitudes d'achat



De nombreuses interventions

- FLVS
- Val de Marne
- ICAPS
- Hérault
- CUB
- EPODE
- …


Prévalence de l'obésité et surpoids de l'enfant à FLVS
Romon & Al., Public Health Nutrition, 2008, Dec 23:1-8
Childhood obesity rate (%)
20
15
10
5
CT
FLVS
12.6
11.4
NS; p= 0.7
14.3
NS
17.8 %
P<0.0001 / FLVS 2004
8.8%
P<0.012 / FLVS 2000
From education to education + city involvement
1992
2000
2004
Years
32


En fonction des niveaux socio-économiques
Romon & Al., Public Health Nutrition, 2008, Dec 23:1-8
CT
FLVS
5.6
5.7
7.0
16.9
15.2
26.9
Upper class
NS
Middle class
p<0.01
Lower class
p<0.01
33

EPODE en Europe

200 villes en France

Plus d'1.5 million de personnes concernées

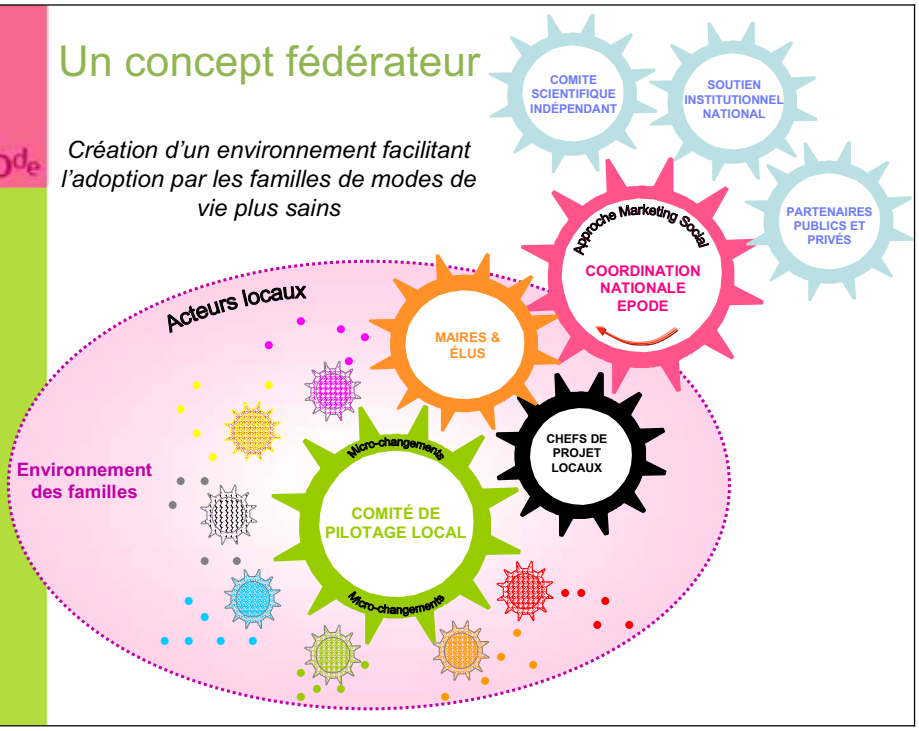
32 villes en Espagne

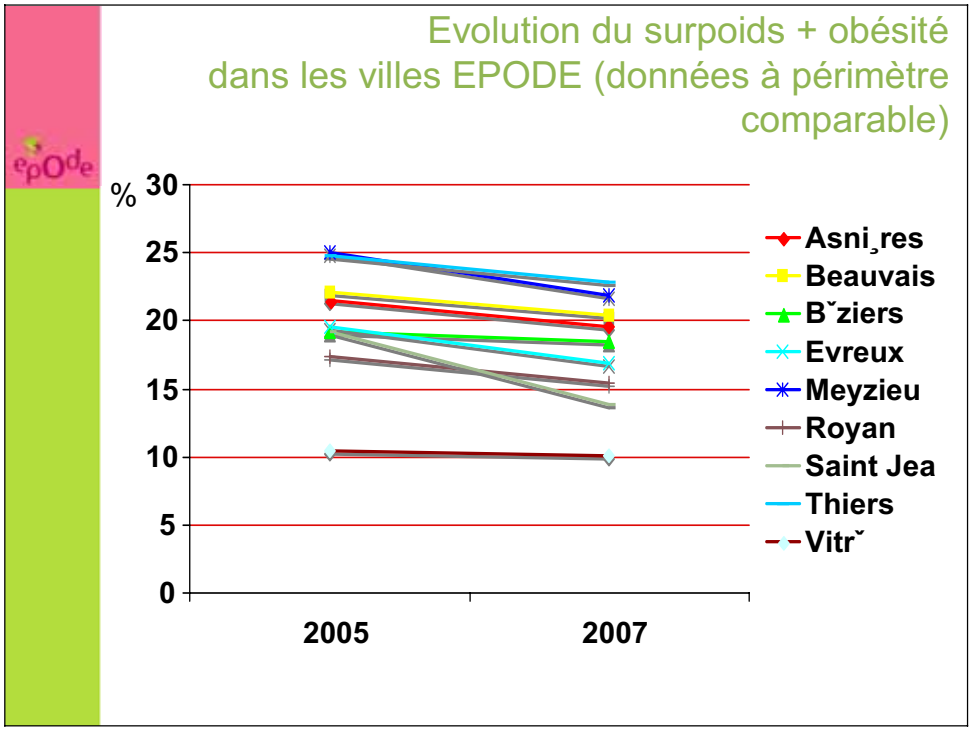
13 villes en Belgique

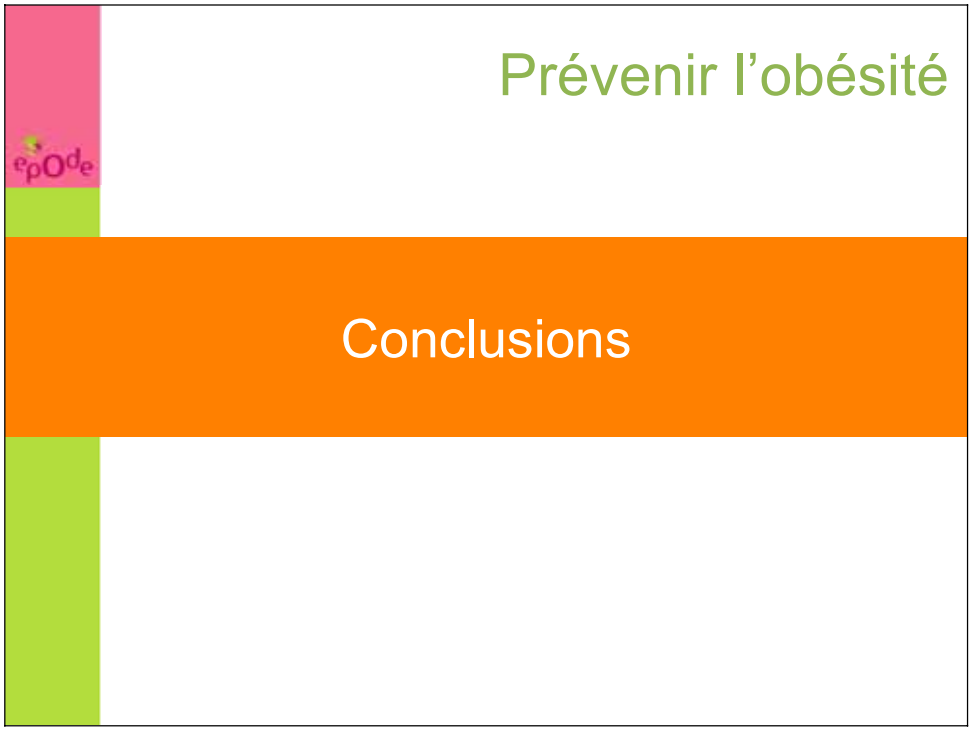
5 villes en Grèce

Un concept fédérateur

Création d'un environnement facilitant l'adoption par les familles de modes de vie plus sains




Evolution du surpoids + obésité
dans les villes EPODE (données à périmètre comparable)
%
30
25
20
15
10
5
0
2005
2007
Asni¸res
Beauvais
B˘ziers
Evreux
Meyzieu
Royan
Saint Jea
Thiers
Vitr˘


Prévenir l'obésité
Conclusions

1° axe: réglementations et législations pour modifier les comportements

- Sur la disponibilité, l'accessibilité et le coût des calories (taxation/subvention, promotion, filières, restauration collective, écoles,éducation…)
- Les capacités d'activité physique (PNAPS): transports actifs, aires de loisir, place de l'automobile, architecture, sécurité…
- Public et privé (entreprises dans leurs produits et attitude santé envers leurs salariés)
- Du niveau local au niveau international

Koplan J, Liverman CT, Kraak VI. Preventing Childhood Obesity: Health in the Balance. Washington, DC: National Academies Press; 2005.

Koplan JP, Liverman CT, Kraak VI, Wisham SL, eds. Progress in Preventing Childhood Obesity, How Do We Measure Up? Washington, DC: The National Academies Press; 2006.

2° axe: changer les pratiques organisationnelles

- Écoles, centre de l'enfance, entreprises et centres de soins, les cibles privilégiées pour la mise en place de programmes susceptibles de modifier les comportements par les connaissances mais aussi et surtout les pratiques
- Audience captive, influence des normes sociales, avec possibilité d'exportation des comportements à l'extérieur (ex, 10mn d'activité physique sur place)
- Mettre en place des interventions multifactorielles: nutrition, activité, changements cognitifs

Yancey AK, McCarthy WJ, Taylor WC, Merlo A, Gewa C, Weber MD, Fielding JE. The Los Angeles Lift Off: a sociocultural environmental change intervention to integrate physical activity into the workplace. Prev Med. 2004;38:848 ξ 856.

Katz DL, OlConnell M, Yeh MC, Nawaz H, Njike V, Anderson LM, Cory S, Dietz W; Task Force on Community Preventive Services. Public health strategies for preventing and controlling overweight and obesity in school and worksite settings. MMWR Recomm Rep. 2005;54:1ξ12.

3°axe: mobiliser les communautés

- Initier la mobilisation communautaire comme une stratégie de promotion de santé
- Les communautés les plus à même d'identifier leurs problèmes et s'approprier les solutions
- Pour une action en rateau et non plus descendante
- Fonctionner en réseau pour partager les expériences
- Associer un partenariat académique
- Donner une assistance technique et méthodologique aux communautés

Chicago Consortium to Lower Obesity in Chicago Chldren. Available at: http://www.clocc.org. Accessed June 13, 2008. 404.
The Food Trust. Available at: http://www.thefoodtrust.org. Accessed May 8, 2008.

Higgins DL, Metzler M. Implementing community-based participatory research centers in diverse urban settings. J Urban Health. 2001;78: 488 ≲ 494.

conclusions

En France, actions allant dans la bonne direction…

conclusions

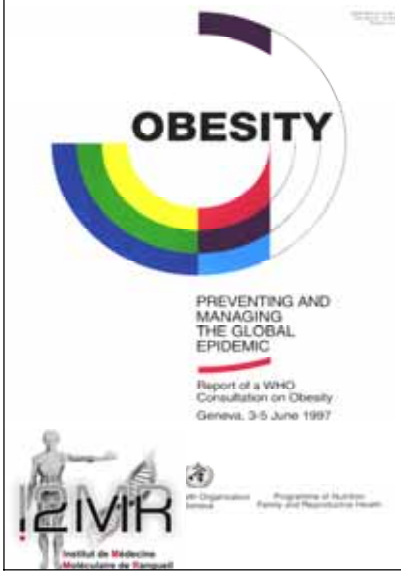
- La prévention de l'obésité, inscrite dans une problématique de santé globale liée au mode de vie
- Multifactorielle, comportementale, environnementale, sociale, économique, législative,médicale
- Des études montrant l'intérêt des démarches globales
- Nécessité d'une recherche plus forte dans le domaine
- Actions à développer au niveau des territoires de santé

LES RECHERCHES SUR LA PRÉVENTION DES COMPLICATIONS DE L'OBÉSITÉ

DOMINIQUE LANGIN
Directeur de recherche à l'INSERM, Université Paul Sabatier, CHU de Toulouse

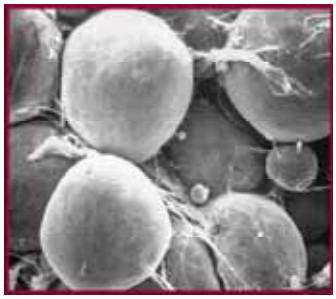
« L'épidémie » d'obésité

reconnue par l'organisation mondiale de la santé en 1997

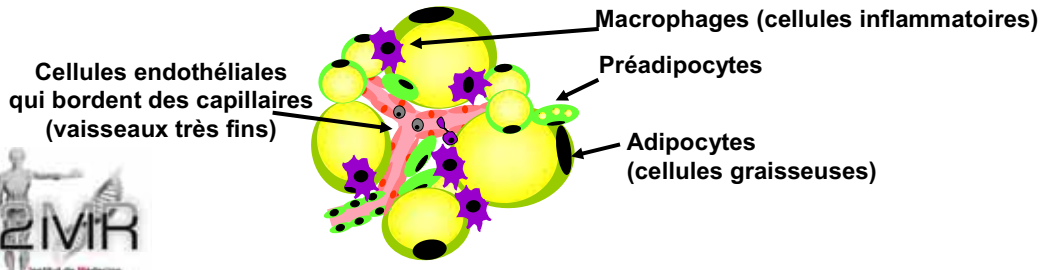


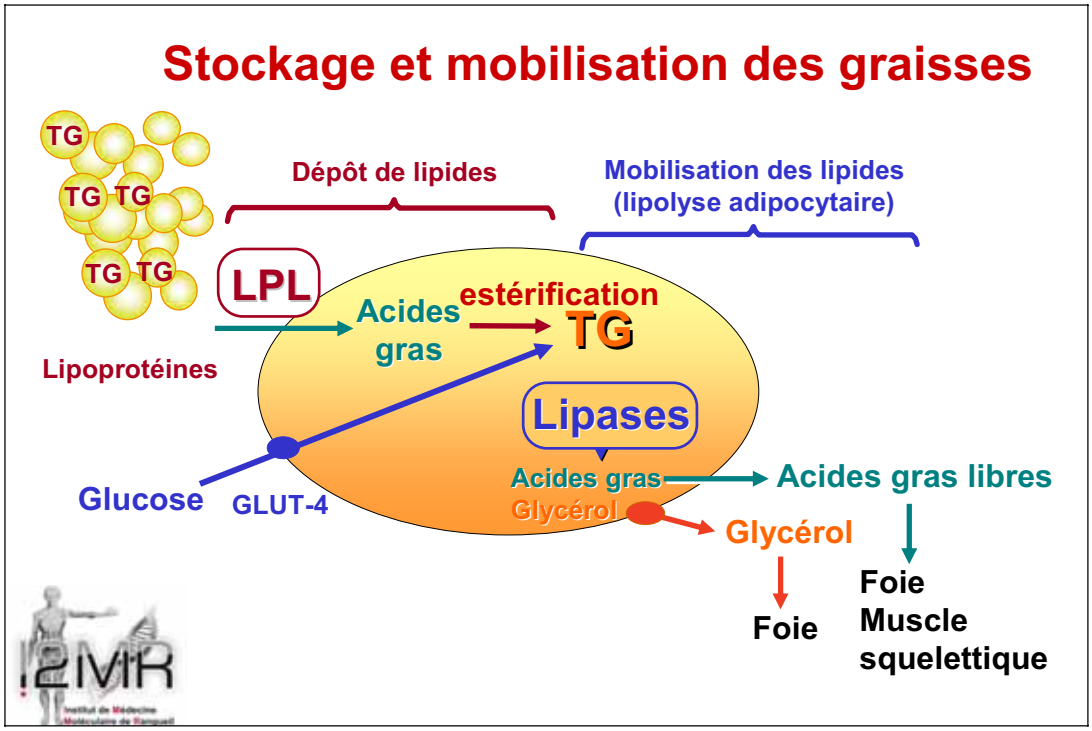
- **Excès de masse grasse entraînant des conséquences néfastes pour la santé**
- **Masse grasse = accumulation de tissu adipeux (lieu de stockage des graisses (triglycérides) riches en énergie)**
- **Conséquences néfastes = complications de l'obésité (diabète, infarctus du myocarde, cancers mais aussi des problèmes articulaires et respiratoires)**

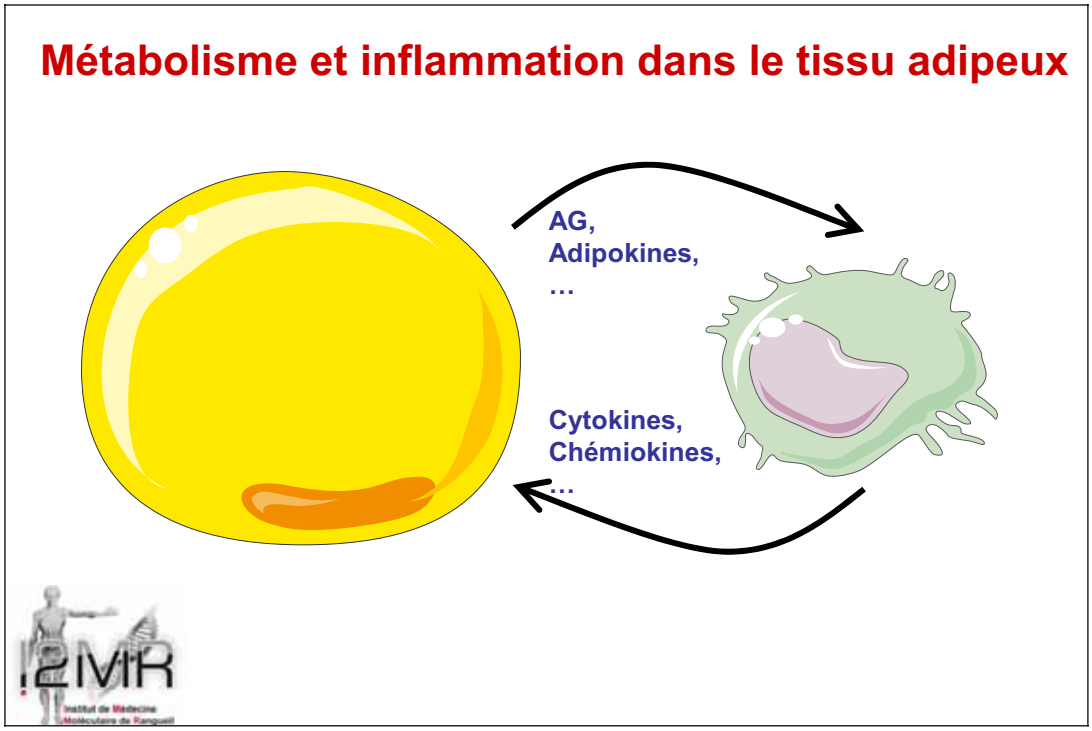
Le tissu adipeux

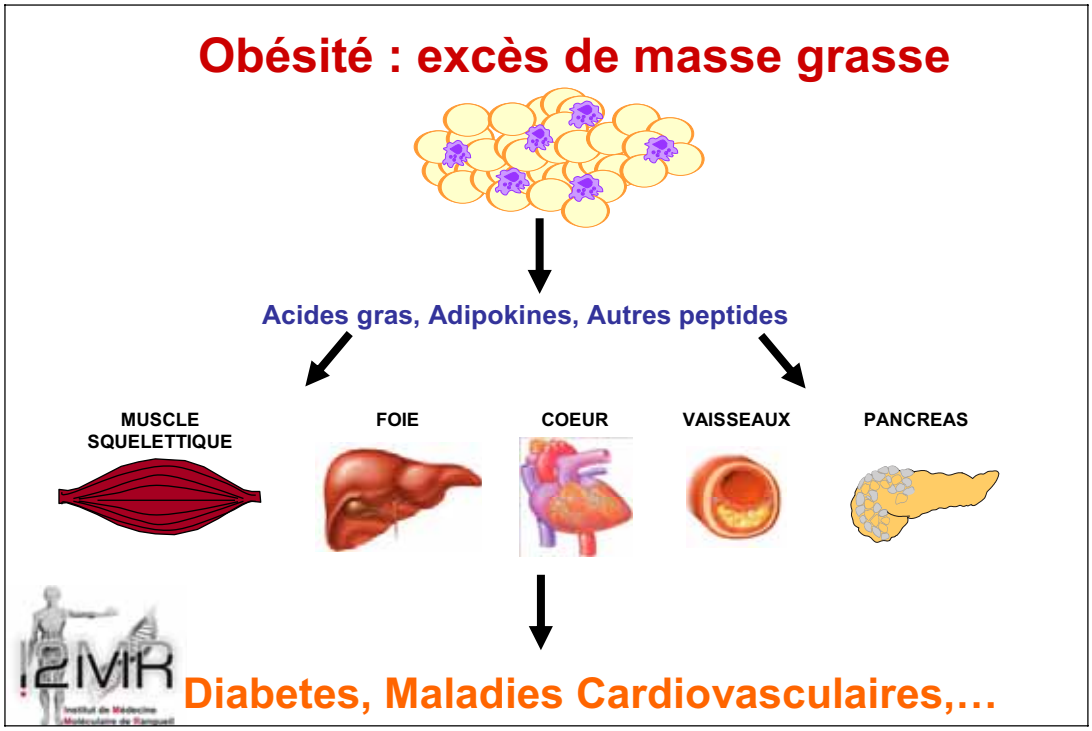


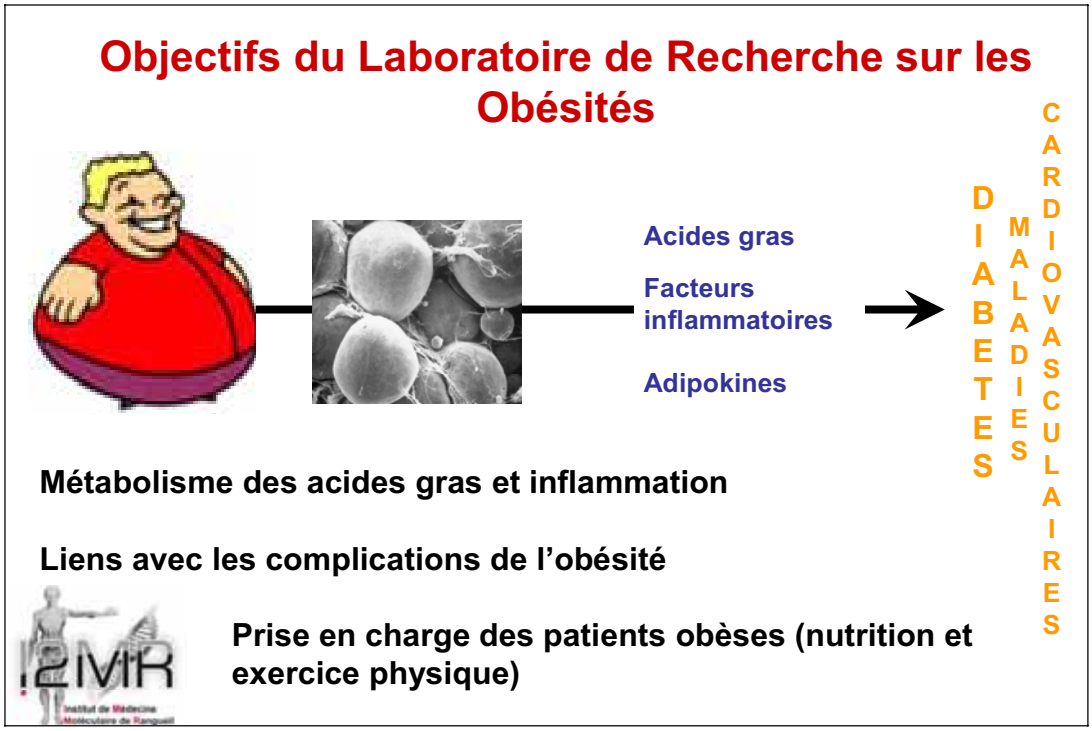
- **Fonction de stockage et de libération des graisses**
- **Production de facteurs à action paracrine et endocrine**
- **Tissu « inflammatoire »**



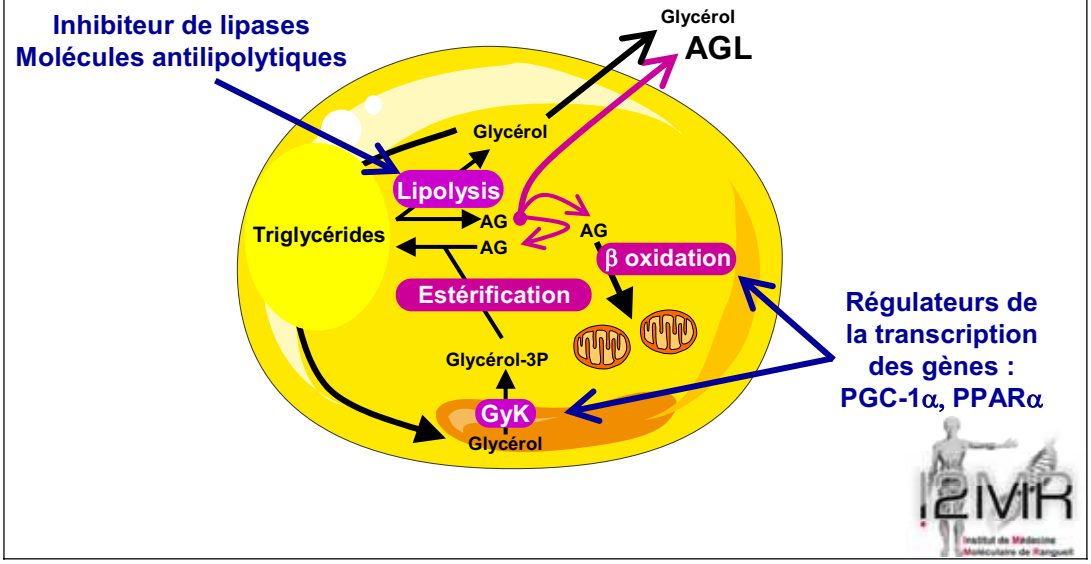

Stockage et mobilisation des graisses
TG
TG TG
TG TG
Dépôt de lipides
Mobilisation des lipides
(lipolyse adipocytaire)
LPL
Acides gras
estérification
TG
Lipoprotéines
Lipases
Glucose
GLUT-4
Acides gras
Glycérol
Acides gras libres
Glycérol
Foie
Foie
Muscle squelettique


Métabolisme et inflammation dans le tissu adipeux
AG,
Adipokines,
…
Cytokines,
Chémiokines,
…

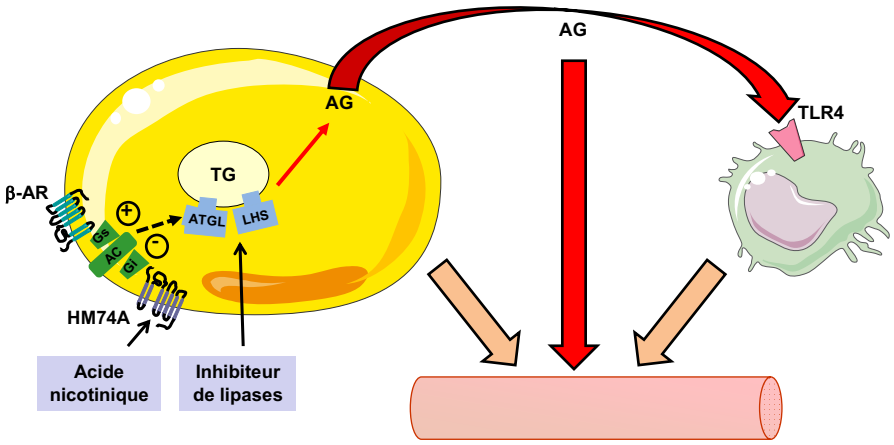

Obésité : excès de masse grasse
Acides gras, Adipokines, Autres peptides
MUSCLE SQUELETTIQUE
FOIE
COEUR
VAISSEAUX
PANCREAS
Diabetes, Maladies Cardiovasculaires,…


Objectifs du Laboratoire de Recherche sur les Obésités
Acides gras
Facteurs inflammatoires
Adipokines
DIABETES
MALADIES
CARDIOVASCULAIRES
Métabolisme des acides gras et inflammation
Liens avec les complications de l'obésité
Prise en charge des patients obèses (nutrition et exercice physique)

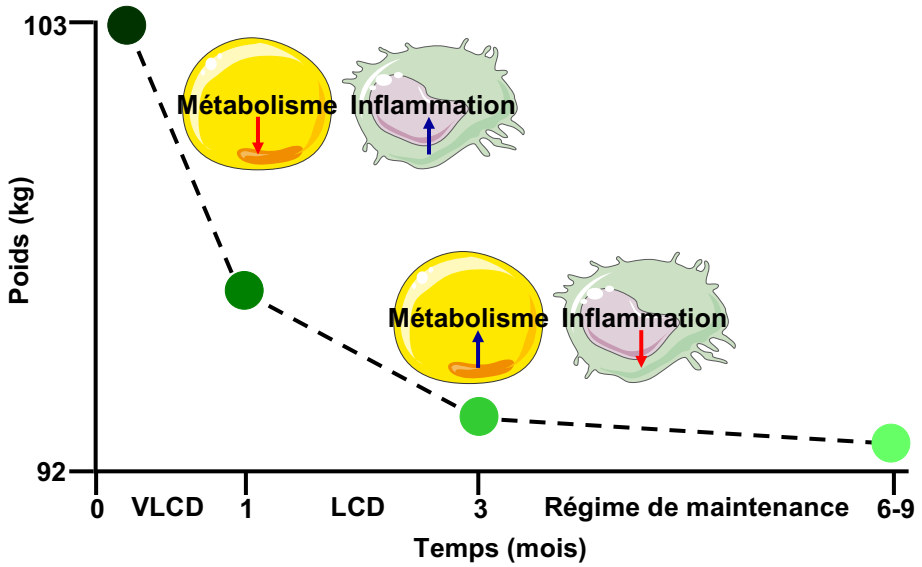
Augmenter l'utilisation des acides gras par la cellule adipeuse ou diminuer leur libération dans la circulation sanguine



Influence de la lipolyse sur l'inflammation du tissu adipeux



Adaptations du tissu adipeux lors des phases de régime nutritionnel de perte de poids



Approches méthodologiques

Protocoles cliniques

Interventions nutritionnelles
Exercice physique
Approches pharmacologiques

Investigation métabolique

Microdialyse in situ
Dépense énergétique
Composition corporelle
Profil plasmatique

Transcriptomique et protéomique

RT-qPCR

Puces à ADN

Profil peptidique

Mécanismes moléculaires

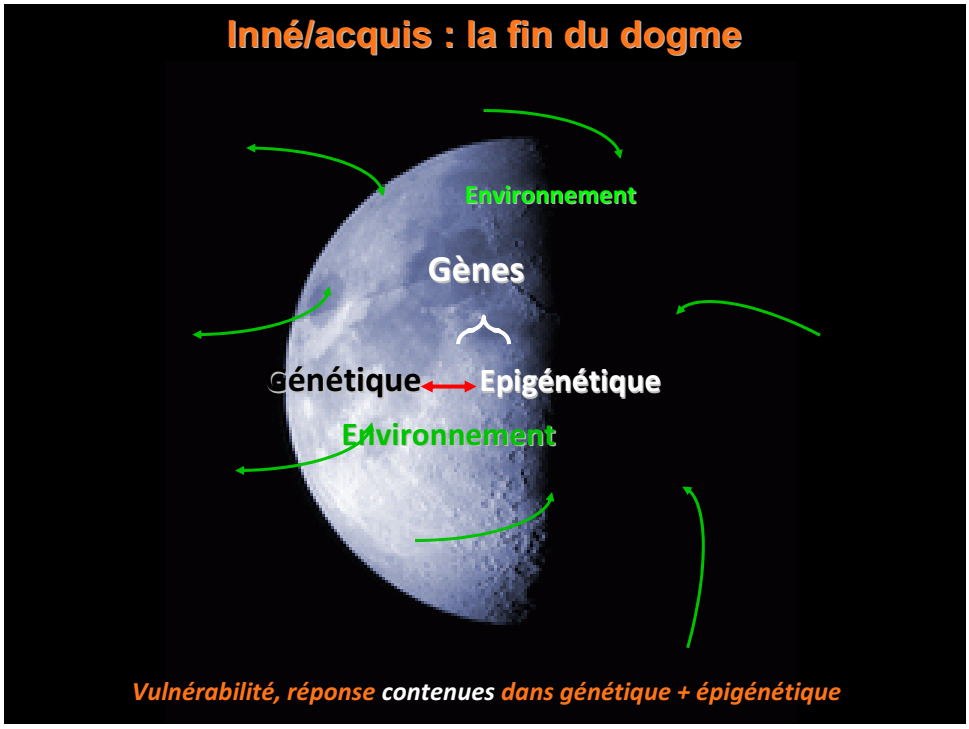
Souris transgéniques

Modèles cellulaires humains


I2MR
Institut de Médecine Moléculaire de Rangueil
Inserm
Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
Université Paul Sabatier
TOULOUSE III
Hôpitaux de Toulouse
Aline Mairal
Geneviève Tavernier
Amandine Girousse
Carole Ribet
Laurent Monbrun
Rodica Anesia
Corinne Lefort
Michel Berlan
Claire Thalamas
François Crampes
Isabelle de Glisezinski
Isabelle Harant
Fabien Pillard
Daniel Rivière
Marie-Adeline Marques
Adriana Marques
Marion Combes
Nathalie Viguerie
Dominique Larrouy
Véronic Bezaire
Frédéric Capel
Carine Valle
Cédric Moro
Vladimir Stich
Anne Bouloumié, Toulouse
Karine Clément, Paris
Lluis Fajas, Montpellier
Peter Arner, Stockholm
man, Boston
obesity
diet
genes
diogenes
ADAPT
ANR
AGENCE NATIONALE DE LA RECHERCHE
HEPADIP

COMMENT L'ENVIRONNEMENT REMODÈLE NOTRE ÉPIGÉNOME AU LONG DE NOTRE VIE (ET AU-DELÀ…) ?

CLAUDINE JUNIEN
Professeur de génétique, Co-directeur de l'unité de recherche (INSERM 781) à l'hôpital Necker



Le lien, l'interface entre Gènes et Environnement : l'épigénétique

Comment le génome des organes adultes

Retient la mémoire

longtemps après l'impact de l'exposition?

Les marques épigénétiques

Sont de bons candidats : elles portent la mémoire des expositions précoces de la vie à des environnements sub-optimaux

Chimiques (nutrition toxiques) ou non chimiques (social affectifs)

En altérant l'expression des gènes de manière réversible ou irréversible

La génétique propose l'épigénétique dispose

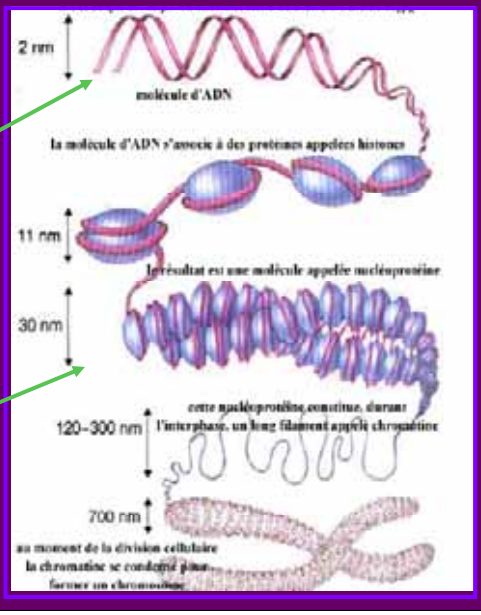
Origines de la variabilité interindividuelle

L'inné : Fond génétique
Mutations classiques

- Millions de polymorphismes génétiques
- Irréversible mais « flexible » au gré de l'environnement

L'acquis : Marques épigénétiques
Epimutations

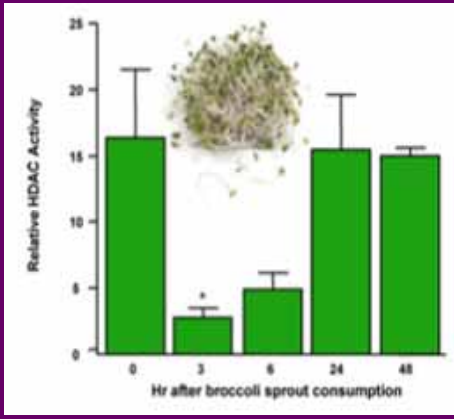
- Une multitude de paysages épigénétiques transitoires/permanents dépendants du tissu, stade, genre, age
- Réversible sauf si « non retour » ou « verrouillé»



Changements épigénétiques nutritionnels circadiens

68 g broccoli Leukocytes

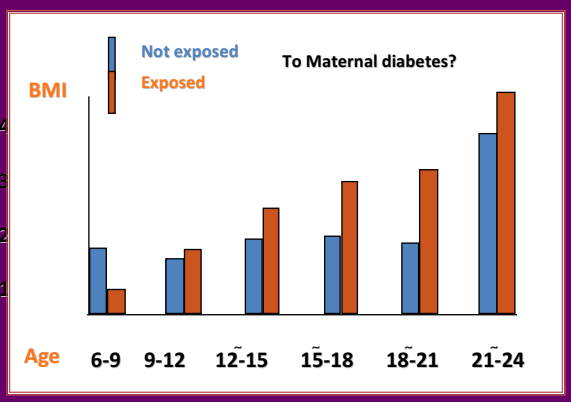
Chimiques :
Métabolisme
Affections maternelles
- Obésité
- Diabète
- Cholestérol



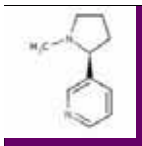
(Dashwood and Ho S C B 2007)

(DOHaD) Origines développementales de la santé et des maladies de l'adulte

Chimiques :
Métabolisme
Affections maternelles
- Obésité
- Diabète
- Cholestérol



(Dabelea et al, Diabetes 2000)



(DOHaD) Origines développementales de la santé et des maladies de l'adulte

Chimiques
- Tabac
- Alcool
- Polluants
- Toxiques
- Nutrition

Développement fœtal :
Fenêtres critiques
Imprégnation nicotinique -> Neurogénèse hippocampe
- Perturbe l'organisation architecturale
- Altère les processus de neurotransmission
- Modifie la plasticité synaptique
- Effets endocriniens : pancréas, tissu adipeux etc…

Développement du nourrisson
Troubles cognitifs
Hyperactivité
Difficultés scolaires
Risque de dépendance future (10%?)
Risque diabète adulte X 4,5
Fenêtres critiques ?

Fond génétique de la mère, de l'enfant ?
Métabolisme /tabagisme maternel ?
Durée gestation
IUGR, LBW :
Asthme

(DOHaD) Origines dévelopmentale de la santé et des maladies de l'adulte

Non chimiques
Nourritures affectives
- Stress
- Dépression
- Maltraitance

Adulte :
Adversité et réponses défensives

(Weaver et al, Nature Neuroscience 2004)

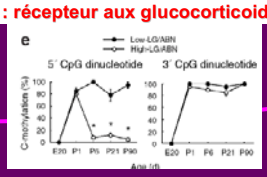
Non chimiques
Nourritures affectives
- Social
- Stress
- Dépression
- Maltraitance

(DOHaD) Origines dévelopmentale de la santé et des maladies de l'adulte

Nouveau né
GR & ER
Marques épigénétiques
Expression génique

Adulte
Phénotype

Hippocampe:
GR : récepteur aux glucocorticoides

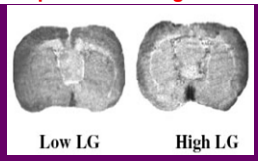


+/-
Réponses au stress

Mère
Comportement maternel +/-
Léchage, soins L LG/HLG
Dos arqué ABN

Méficaments et nutriments épigénétiques
Réversion du phénotype +/-

Aire médiane préoptique :
ER : récepteur aux estrogènes



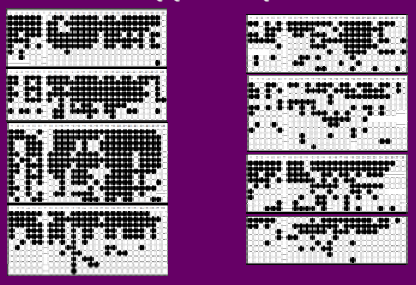
Cercle vicieux de la transmission mère-fille : **effets transgénérationnels**

(Weaver et al, Nature Neuroscience 2004; J neuroscience 2005 Sapolsky, Nature Neuroscience 2004, Champagne et al Endocrinology 2006)

(DOHaD) Origines dévelopmentale de la santé et des maladies de l'adulte

Non chimiques
Nourritures affectives
- Stress
- Dépression
- Maltraitance

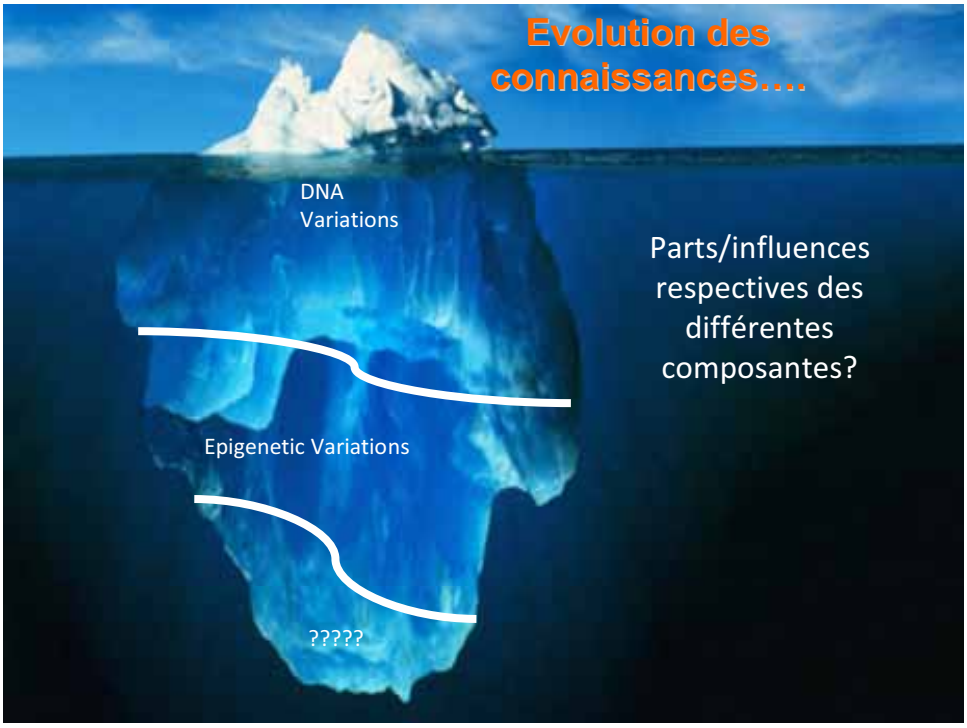
Signatures épigénétiques dans l'hippocampe



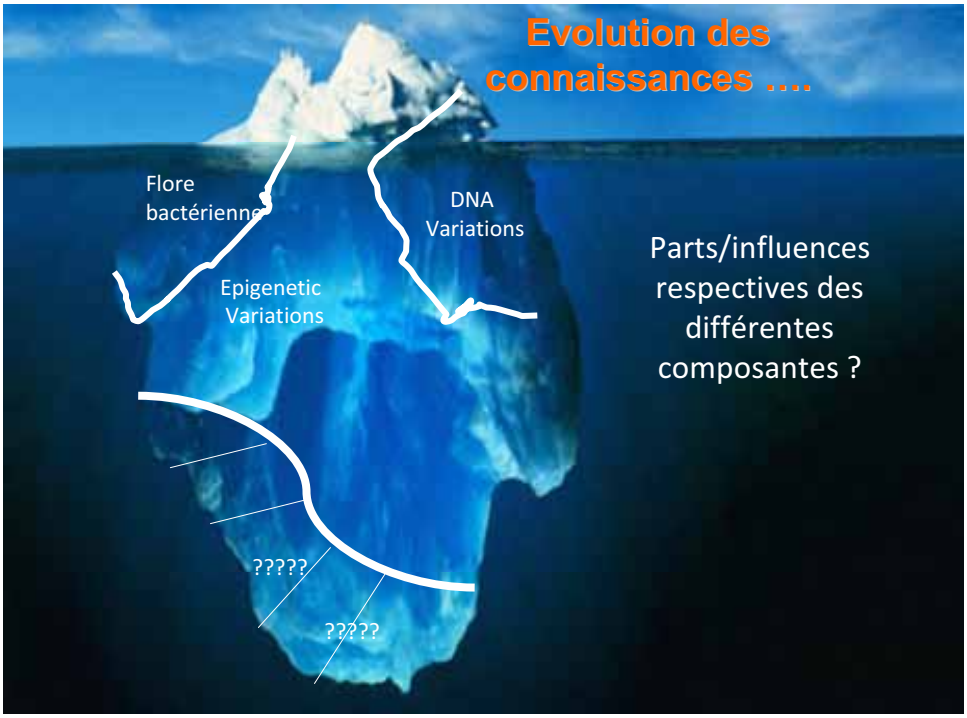
Suicide + maltraitance | Suicide

(MacGowan et al PlosOne 2008)

Evolution des connaissances….



Parts/influences respectives des différentes composantes?

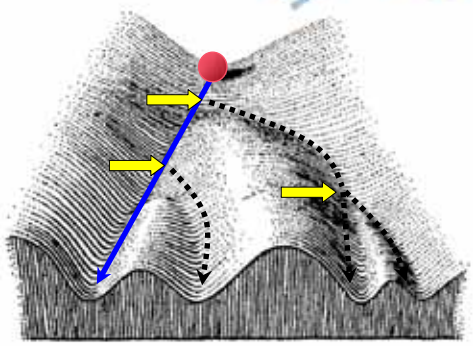


Epigénétique

Héritière de l'épigénèse (XVIII) selon laquelle l'organisme n'est pas déjà formé ds l'œuf mais se construit progressivement au cours de l'embryogénèse

«… processus par lesquels le génotype engendre le phénotype»
« The epigenotype » 1942

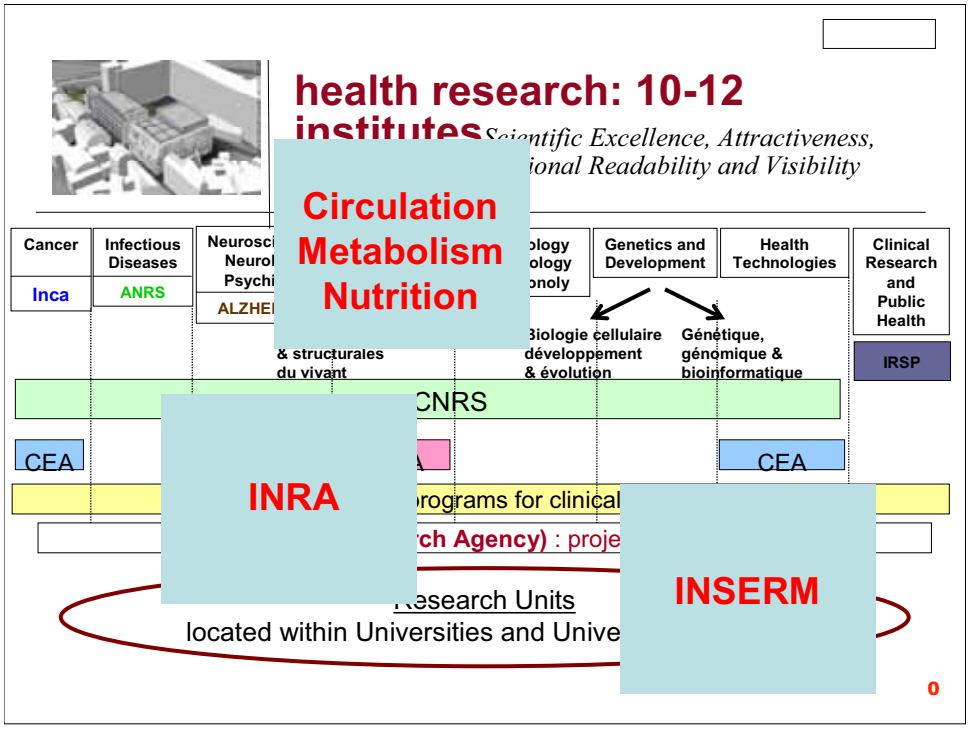
CH Waddington
1905-1975
The Strategy
of the Genes
1957



…profils d'expression génique maintenus de façon stable au cours de la mitose (voire de la méiose) se transmettant sans changement de séquence de l'ADN.

LA RECHERCHE SUR L'OBÉSITÉ, LA PLACE DES INSTITUTS

CHRISTIAN BOITARD
Professeur d'immunologie clinique,
Directeur de l'institut « circulation, métabolisme, nutrition »



CIRCULATION METABOLISM & NUTRITION

recommandations AERES

- streamline and unify the management system of its life sciences and health research operations
- a single National Institute for Life and Health Sciences Research
- career pathways of the French life sciences and health scientists
- implementation strategy that would ensure continuity over a transition period of several years
  - Streamline the peer review and evaluation process
  - Unify and simplify the approach to the management of intellectual property
  - In-depth review of INSERM budget allocations
  - Improve relationships with all research stakeholders, particularly the public
  - Maximise the use and coordination of funds for clinical research
  - Reduce the number and size of advisory committees

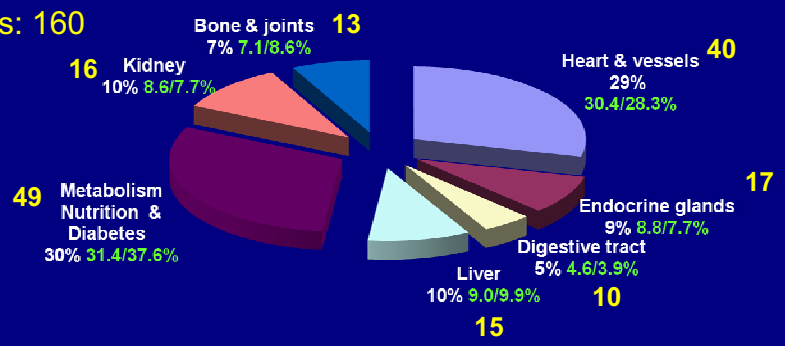
CIRCULATION METABOLISM & NUTRITION

Inserm

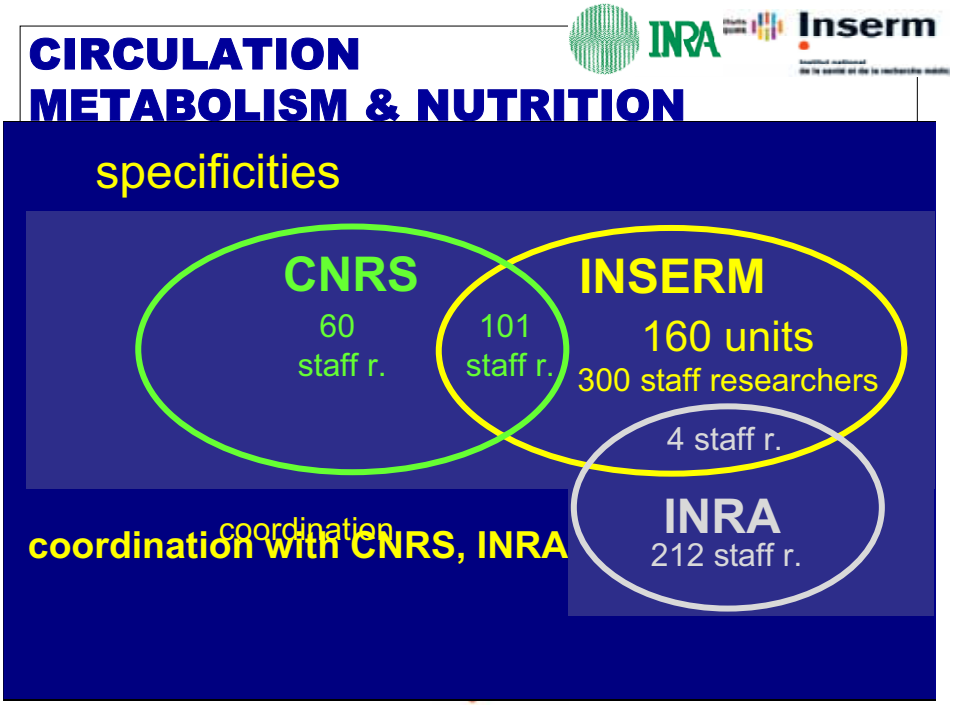
staff researchers:

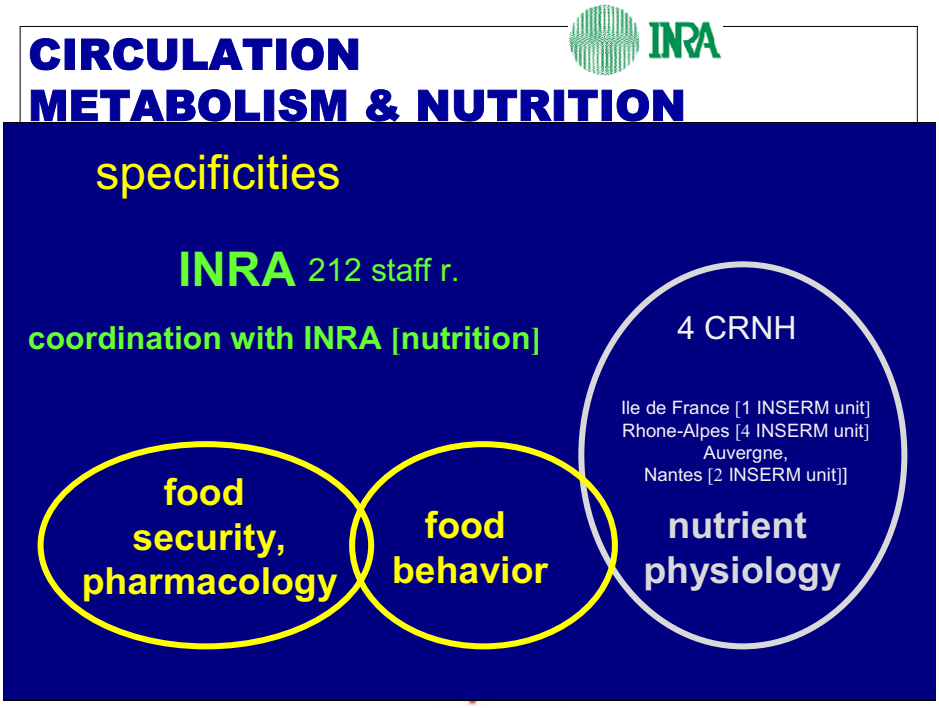
405 [INSERM:300 CNRS:101 INRA: 4] + university 628/251.6

units: 160



directors: 60% on a university track


CIRCULATION
METABOLISM & NUTRITION
INRA
Inserm
specificities
CNRS
60
staff r.
101
staff r.
INSERM
160 units
300 staff researchers
4 staff r.
INRA
212 staff r.
coordination
coordination with CNRS, INRA


CIRCULATION
METABOLISM & NUTRITION
INRA
specificities
INRA 212 staff r.
coordination with INRA [nutrition]
4 CRNH
Ile de France [1 INSERM unit]
Rhone-Alpes [4 INSERM unit]
Auvergne,
Nantes [2 INSERM unit]]
food
security,
pharmacology
food
behavior
nutrient
physiology

CIRCULATION METABOLISM & NUTRITION

publications 2004-2008 (IF > 5)

circulation
diabetes
nutrition
obesity,
endocrinology
gastro-enterology
hepatology
nephrology
bone & joints

domain	INSERM	total
heart/vessels	349	811
diabetes/endoc	496	911
lipids, obesity	55	130
liver/gut	385	734
bone/joints	109	250
kidney	150	283

CIRCULATION METABOLISM & NUTRITION

INRA

coordination [nutrition]

JOURNAL	IF	Papers (n)						
		world	INRA	INSERM	CNRS	INRA/INSERM	INRA/CNRS	CNRS/INSERM
Journal of nutrition	3.61	7273	121	50	10	12	2	8
Obesity research	3.97	4739	5	31	6	3	0	3
American j. of clinical nutrition	5.85	3573	39	52	6	14	2	1
International j. of obesity	4.48	3206	17	99	21	8	0	4
Food chemistry	1.81	3096	5	1	12	0	3	0
J. of pediatric gastroenterol and nutrit	2.08	2506	8	20	2	2	1	1
J. of the amer. dietetic association	2.38	2247	3	5	none	1	0	0
British j. of nutrition	2.97	1889	121	52	9	13	1	3
Nutrition	2.06	1542	1	9	3	0	0	1

	IF	world	INRA	INSERM	CNRS	INRA/ INSERM	INRA/ CNRS	CNRS/ INSERM
total	0.72-5.85	50729	741	548	178	102	34	34
n		51	39	37	30	22	13	16

CIRCULATION
METABOLISM & NUTRITION

major issues in the french health context

health issues

scientific issues

technological issues

organizational issues

industrial issues

societal issues

- coordination
- programmation
- interface avec la société

CIRCULATION
METABOLISM & NUTRITION

major issues in the french health context

health issues

- obesity:12.4% of the adult population in 2006
- public health challenge in two opposite fields: diseases related to nutrition overload: obesity, dyslipidemia, type 2 diabetes
- cardiovascular diseases: 29% of deaths [atherosclerosis]
- diabetes: 6.2%, glucose intolerance: 5.6% in France (age 20-70) leading cause end stage renal disease, blindness, coronary disease 10% health care expenses in USA 2002/↗ 50% 1997 → 2007
- malnutrition: 30-50% hospitalized patients, independant mortality factor

CIRCULATION METABOLISM & NUTRITION

spécificité du champ de l'obésité

☞ large éventail de champs disciplinaires:
de la connaissance de l'aliment (chimie, physicochimie, technologie des procédés) à celle de l'alimentation et de ses effets (biologie et toutes ses facettes, épidémiologie, psychologie, sociologie, économie)

☞ de l'homme sain à l'homme malade
connaissance de l'aliment, physiologie du tube digestif,comportement alimentaire, sécurité alimentaire

☞ 4 départements : alimentation humaine (AlimH), technologie alimentaire (CEPIA), microbiologie (MICA) et sociologie/économie (SAE2).
caractéristiques organoleptiques des aliments et comportements alimentaires , « métabonomique » des effets physiologiques des aliments et des nutriments, microflore digestive, aliment et gènes : nutrigénétique nutrigénomique, épigénétique

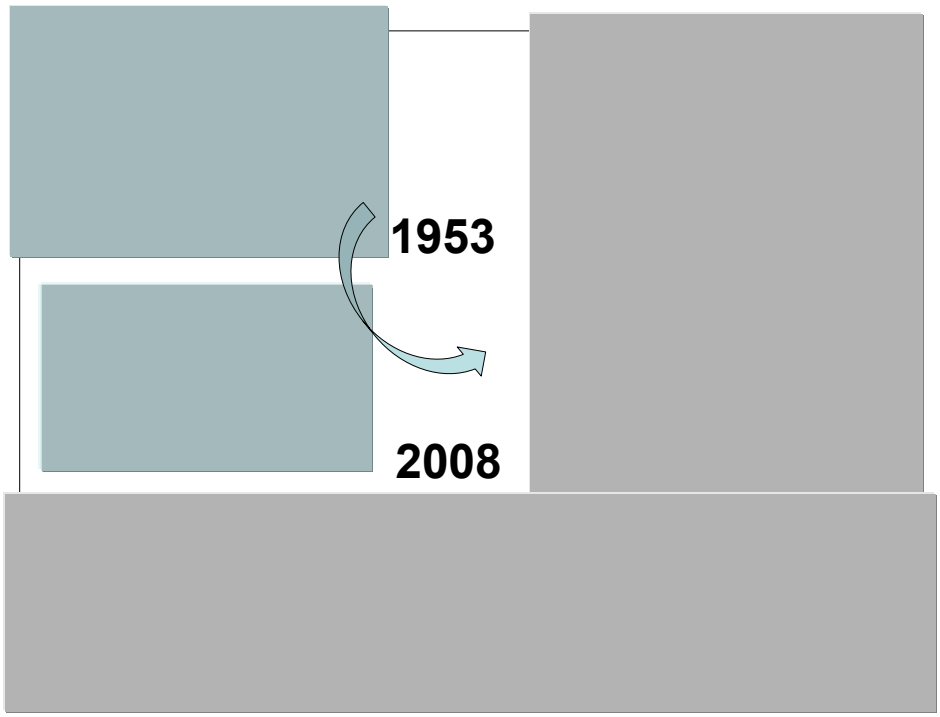
CIRCULATION METABOLISM & NUTRITION

major issues in the french health context

scientific issues

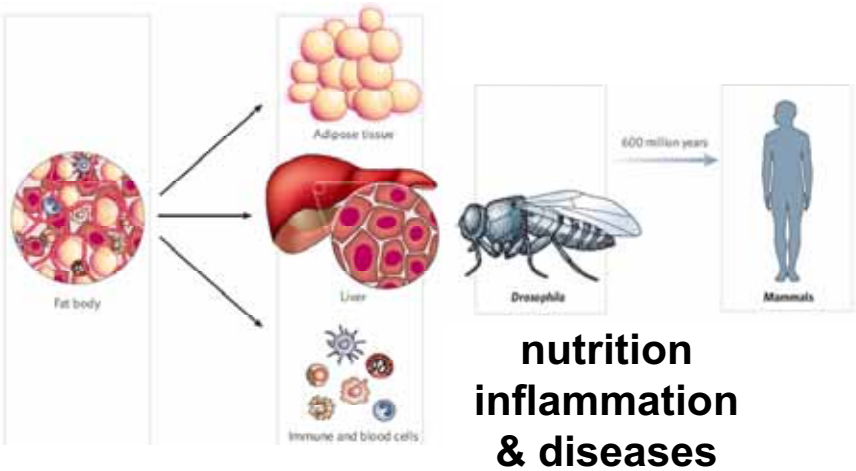
- ☞ **genetics: human genome sequence**
  - ☞ **the gene to function challenge**
  - ☞ **the human diversity challenge**
  - ☞ **epigenetics, metagenomics**
- ☞ **development biology: stem cell differenciation**
  - ☞ **organ replacement therapy**
- ☞ **innate immunity and metabolic pathways**
  - ☞ **environment, inflammation, diseases**
- ☞ **innovative therapies**
  - ☞ **strategies based on disease mechanisms**


HUMAN
DIVERSITY
DISEASES


1953
2008

THE ENVIRONMENTAL CHALLENGE

the need for an integrative approach

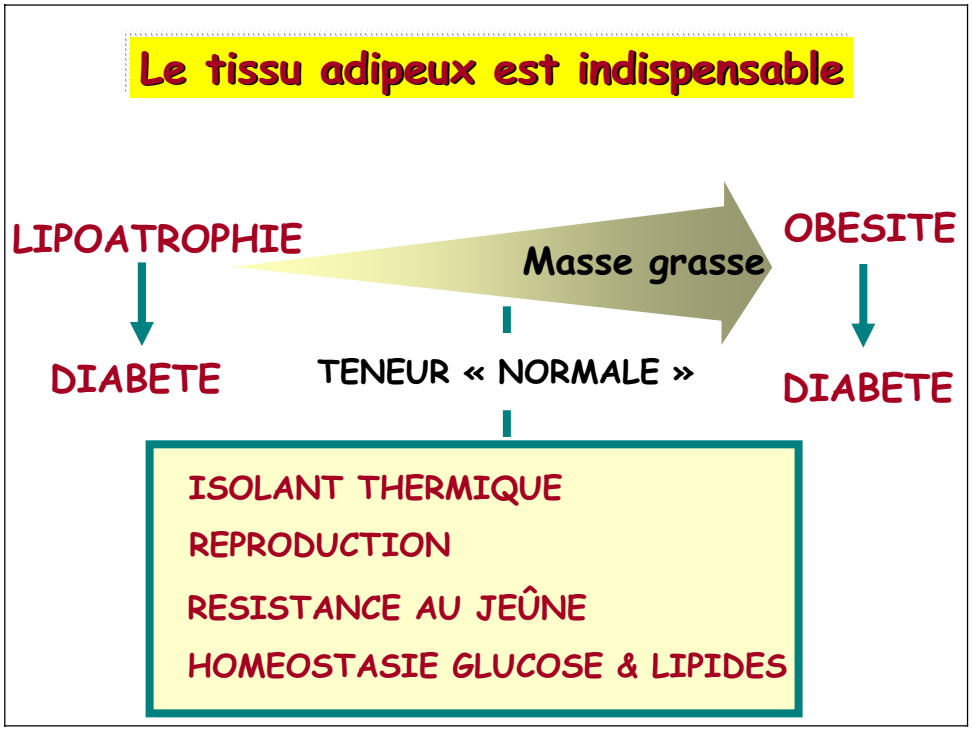


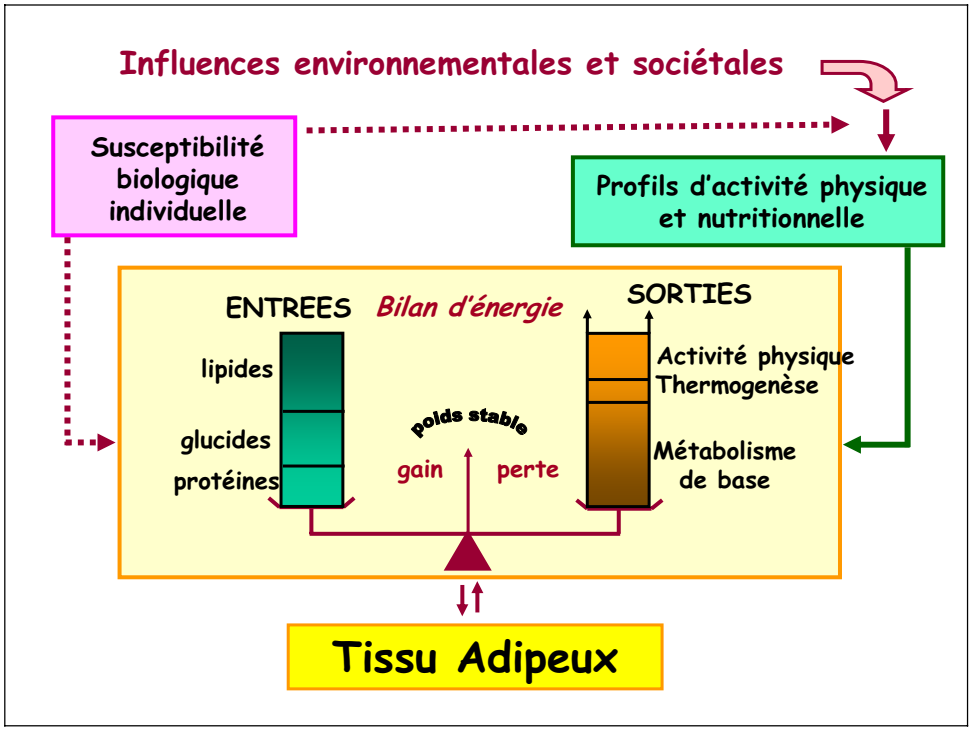
nutrition
inflammation
& diseases

Hotamisligil GS Nature 2006

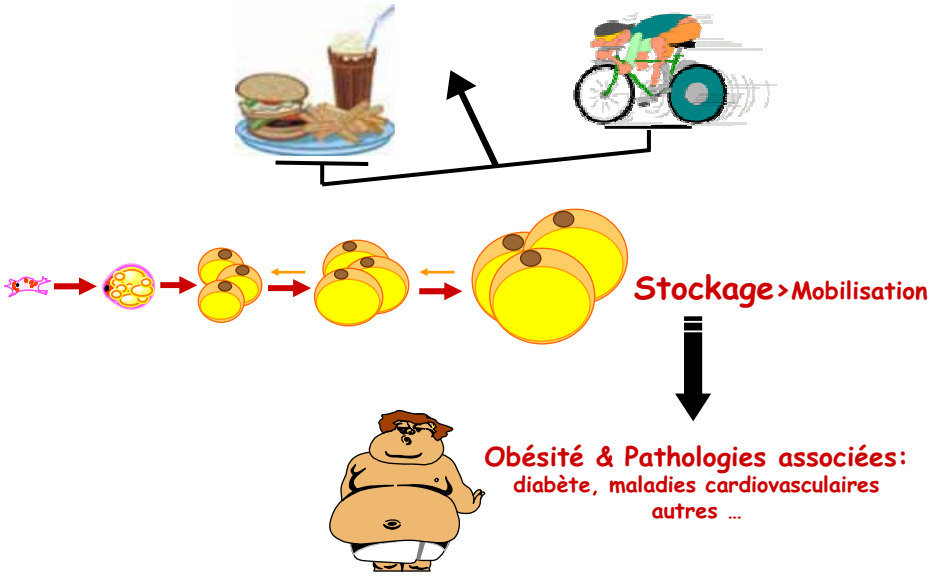
LA BIOLOGIE DU TISSU ADIPEUX ET SES IMPLICATIONS DANS LES PATHOLOGIES ASSOCIÉES À L'OBÉSITÉ

PHILIPPE VALET
Université Paul Sabatier (Toulouse)

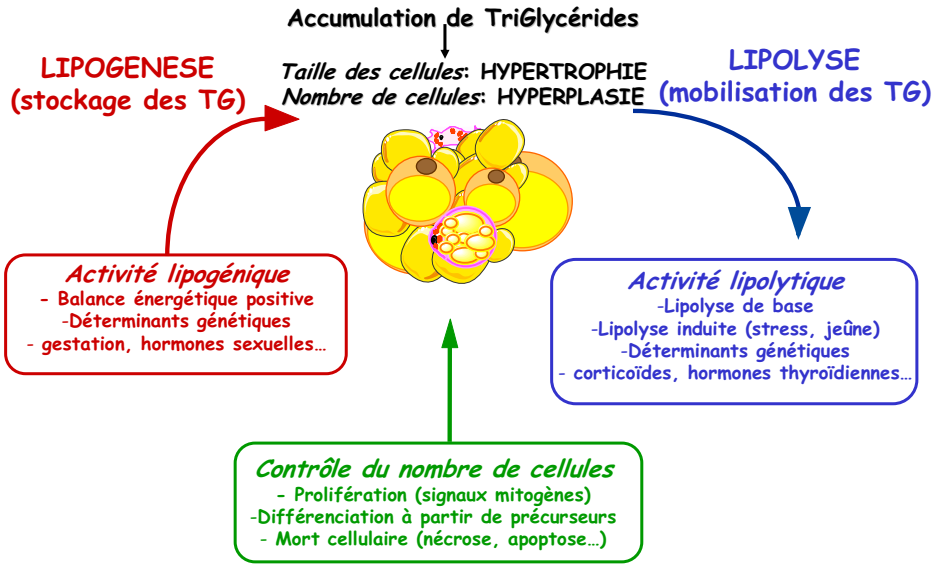

Le tissu adipeux est indispensable
LIPOATROPHIE
Masse grasse
OBESITE
DIABETE
TENEUR « NORMALE »
DIABETE
ISOLANT THERMIQUE
REPRODUCTION
RESISTANCE AU JEÛNE
HOMEOSTASIE GLUCOSE & LIPIDES


Influences environnementales et sociétales
Susceptibilité biologique individuelle
Profils d'activité physique et nutritionnelle
ENTREES
Bilan d'énergie
SORTIES
lipides
glucides
protéines
poids stable
gain
perte
Activité physique
Thermogenèse
Métabolisme de base
Tissu Adipeux

Le tissu adipeux maintient la balance énergétique



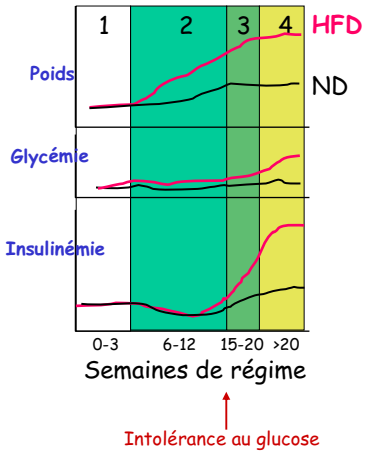
Facteurs impliqués dans la dynamique et l'expansion du tissu adipeux



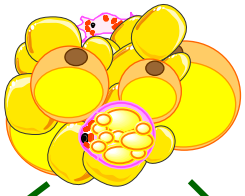
Le développement de la masse grasse « retarde » l'arrivée du diabète

1. Animaux normo-glycémiques, normo-insulinémiques et normo-pondéraux
2. Animaux normo-glycémiques, normo-insulinémiques et en surpoids
3. Animaux normo-glycémiques, hyperinsulinémiques et obèses
4. Animaux hyperglycémiques, hyperinsulinémiques et au maximum du surpoids

Diabète



L'adipocyte possède une puissante activité sécrétoire



Métabolites lipidiques « Prostaglandines et médiateurs lipidiques »

- Actions endocrines
- Actions autocrines ou paracrines

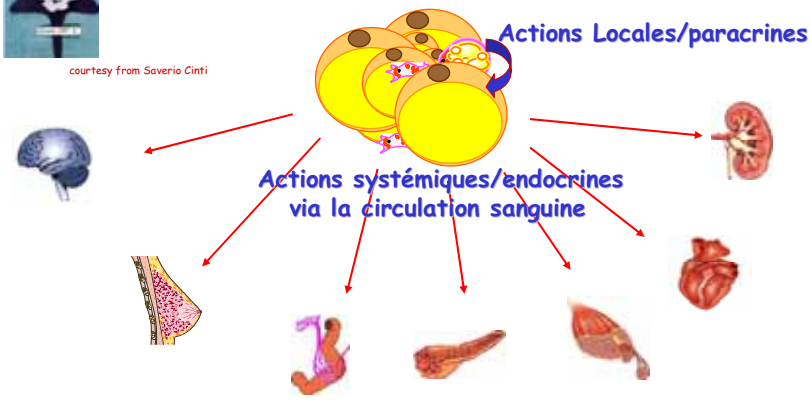
Protéines sécrétées « adipokines »

Acides gras non-estérifiés (AGNE)

Energie
Expression génique

courtesy from Saverio Cinti

Peu (pas) de tissus échappent aux sécrétions adipocytaires

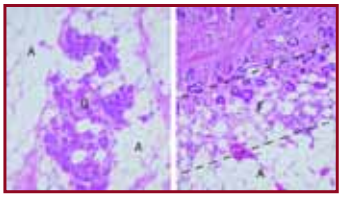


Les sécrétions adipocytaires… amies ou ennemies ?

Quelques exemples

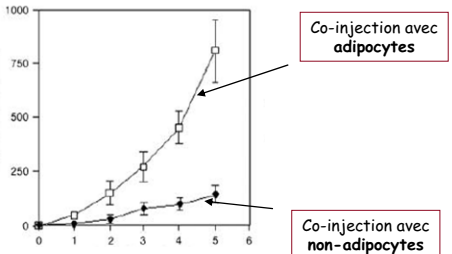
L'adipocyte, un partenaire de la progression tumorale

Le tissu adipeux est présent dans le stroma mammaire

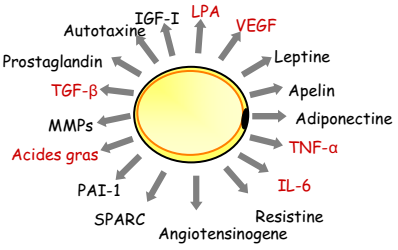


Type de cancer	Risque relatif	
Indice de Masse Corporelle	25-30	>30
(poids/taille)	*(surpoids)*	*(obésité)*
Colorectal	1.5	2.0
Sein	1.3	1.5
Endomètre	2.0	3.5
Rein	1.5	2.5
Oesophage	2.0	3.0
Pancreatique	1.3	1.7
Prostate	1.5	2.0

(Calle & Kaaks Nat. Rev. 2005)

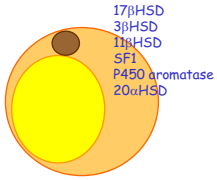


Iyengar, Oncogene, 2003



Existe-t-il un rôle paracrine des adipocytes dans l'invasion tumorale ?

Les adipokines peuvent aussi être « bénéfiques »



Androgènes

Oestrogènes

Le tissu adipeux est stéroïdogène

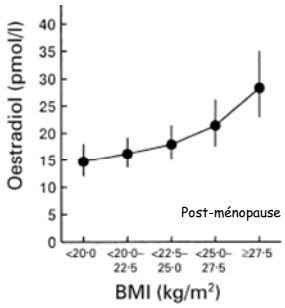
P450 aromatase

Testostérone → **Oestradiol**

17βHSD ↑ ↑ 17βHSD

Androstènedione → Oestrone

P450 aromatase

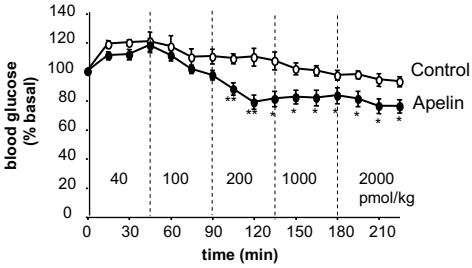


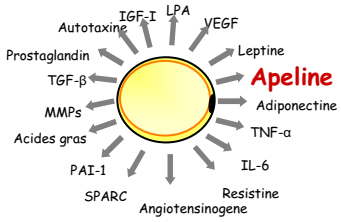
Chez la femme ménopausée, il participe à l'effet protecteur
- des complications cardiovasculaires
- de l'ostéoporose

Key, Proc. Nutr. Soc., 2001

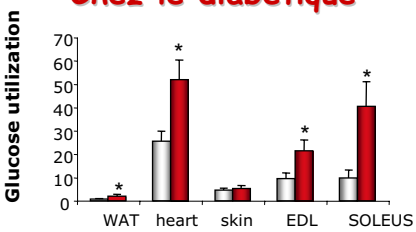
Les adipokines peuvent aussi être « bénéfiques » suite…

L'apeline stimule l'utilisation du glucose





Chez le diabétique



Rôle protecteur & intérêt thérapeutique…

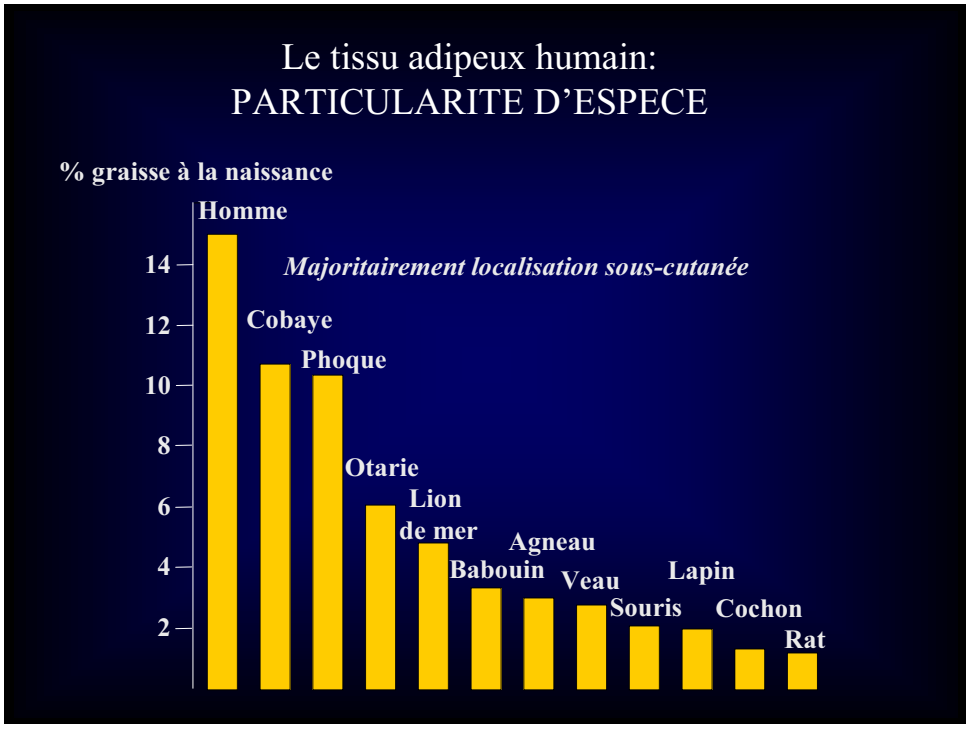
Dray et al. Cell Metabolism 2008

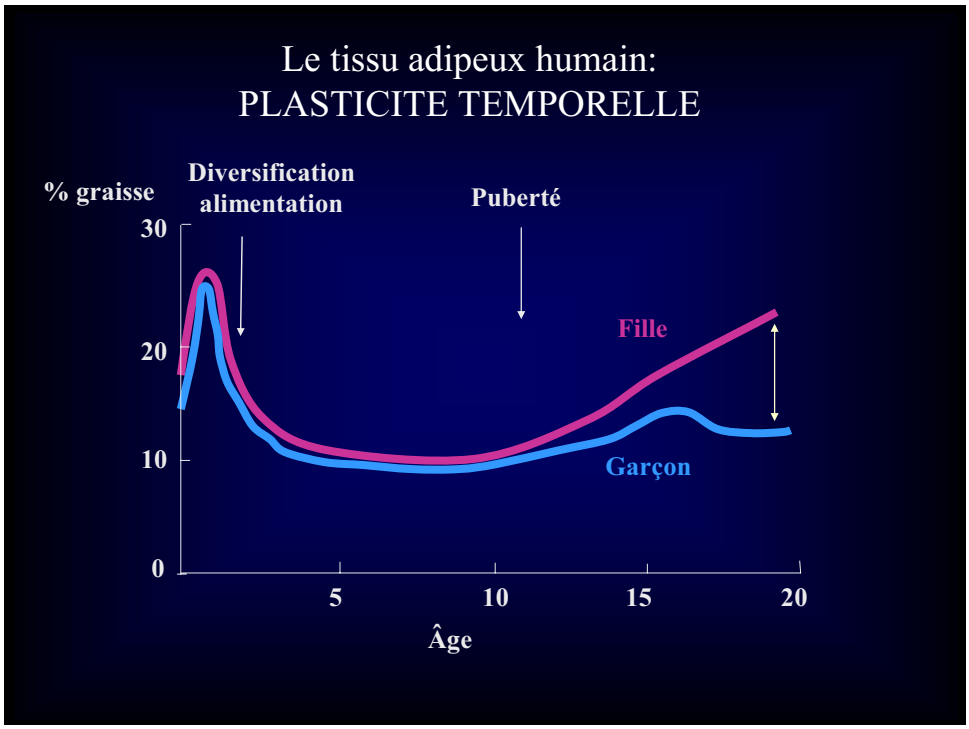
Jean-Louis Toutain, l'odalisque

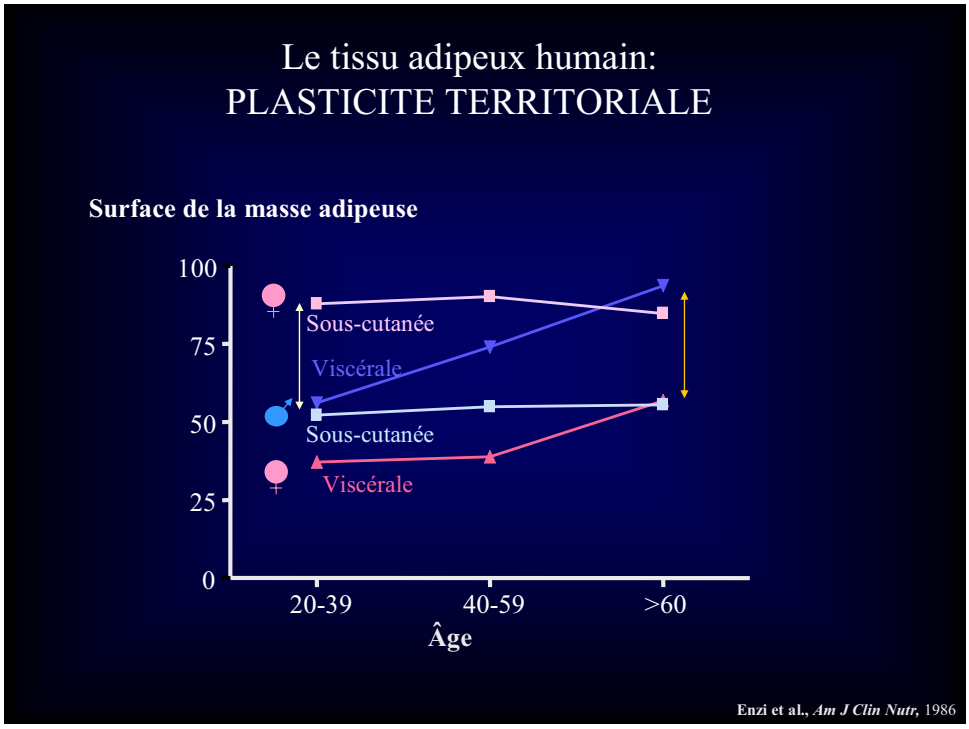
Contact: philippe.valet@inserm.fr

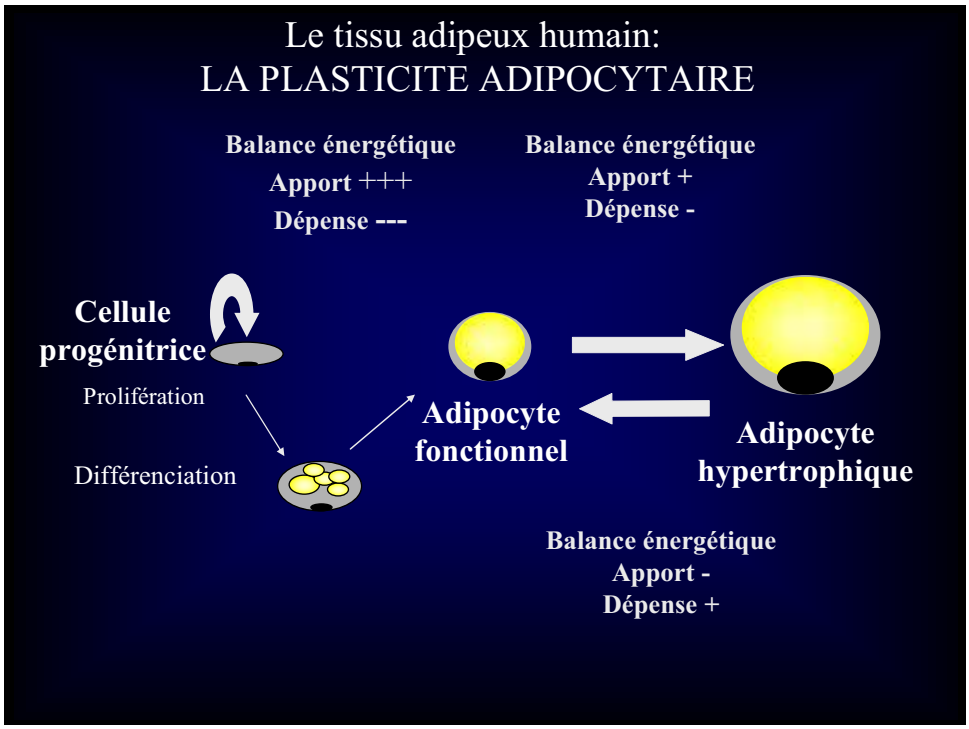
LE RÔLE DE LA PLASTICITÉ DU TISSU ADIPEUX DANS LE DÉVELOPPEMENT DE L'OBÉSITÉ

ANNE BOULOUMIE
Chargée de recherche à l'INSERM


Le tissu adipeux humain:
PARTICULARITE D'ESPECE
% graisse à la naissance
14
12
10
8
6
4
2
Homme
Majoritairement localisation sous-cutanée
Cobaye
Phoque
Otarie
Lion
de mer
Babouin
Agneau
Veau
Souris
Lapin
Cochon
Rat


Le tissu adipeux humain:
PLASTICITE TEMPORELLE
% graisse
Diversification
alimentation
Puberté
30
20
10
0
Fille
Garçon
5
10
15
20
Âge

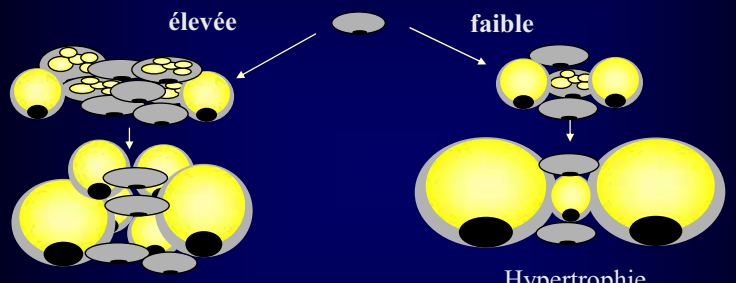

Le tissu adipeux humain:
PLASTICITE TERRITORIALE
Surface de la masse adipeuse
100
75
50
25
0
Sous-cutanée
Viscérale
Sous-cutanée
Viscérale
20-39
40-59
>60
Âge
Enzi et al., Am J Clin Nutr, 1986


Le tissu adipeux humain:
LA PLASTICITE ADIPOCYTAIRE
Balance énergétique
Apport +++
Dépense ---
Balance énergétique
Apport +
Dépense -
Cellule progénitrice
Prolifération
Différenciation
Adipocyte fonctionnel
Adipocyte hypertrophique
Balance énergétique
Apport -
Dépense +

Les pathologies associées à l'obésité et LA PLASTICITE ADIPOCYTAIRE

Capacité de prolifération et différenciation

élevée **faible**



Hypertrophie faible
Hyperplasie

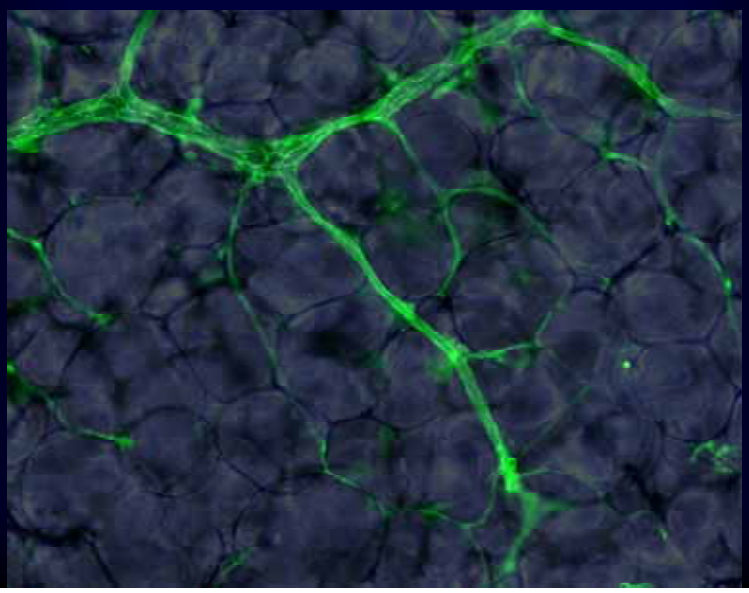
Maintien de capacité de stockage suffisante

Hypertrophie
Capacité de stockage limitée

Infiltration d'acides gras dans le muscle, le foie et la pancréas

Pathologies métaboliques

Le tissu adipeux humain: LE RESEAU VASCULAIRE



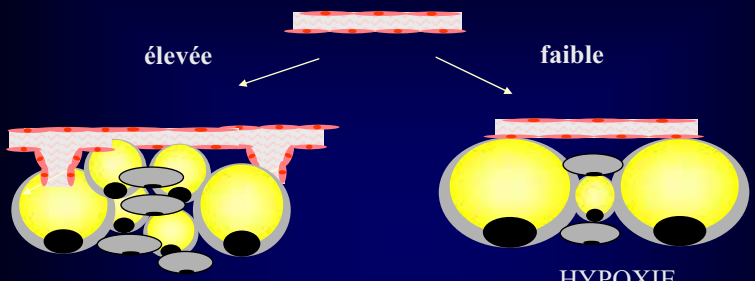
Le tissu adipeux :
LA PLASTICITE ENDOTHELIALE

Souris obèse

Souris obèse
+ composé anti-angiogénique

Brackenhielm et al, Circ. Res., 2004

Les pathologies associées à l'obésité et
LA PLASTICITE ENDOTHELIALE



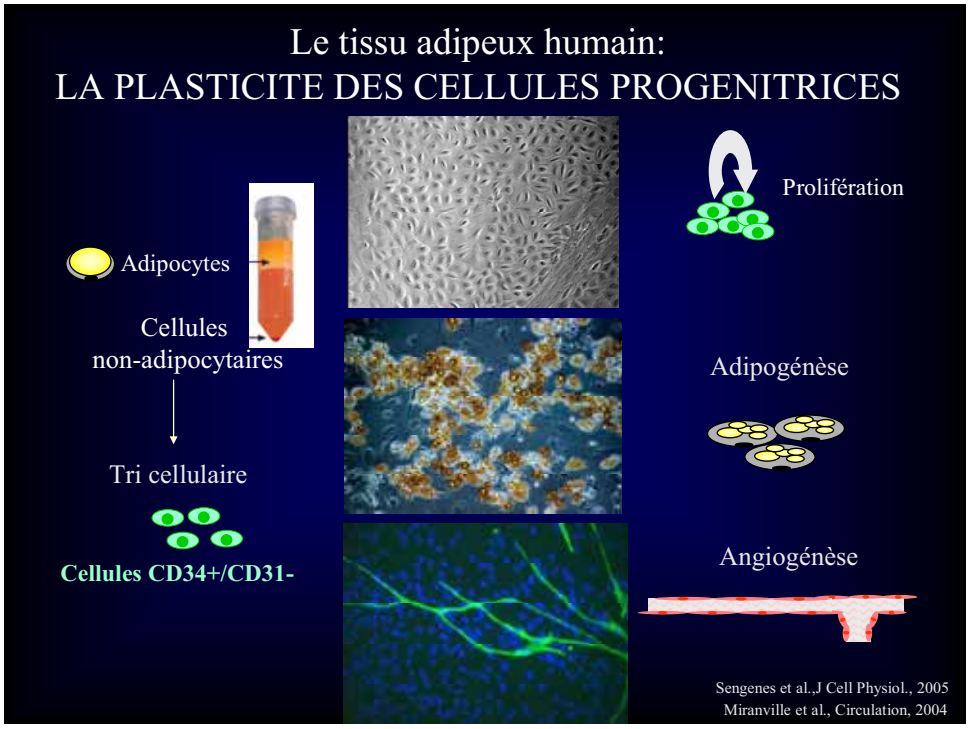
Hypertrophie faible
Hyperplasie

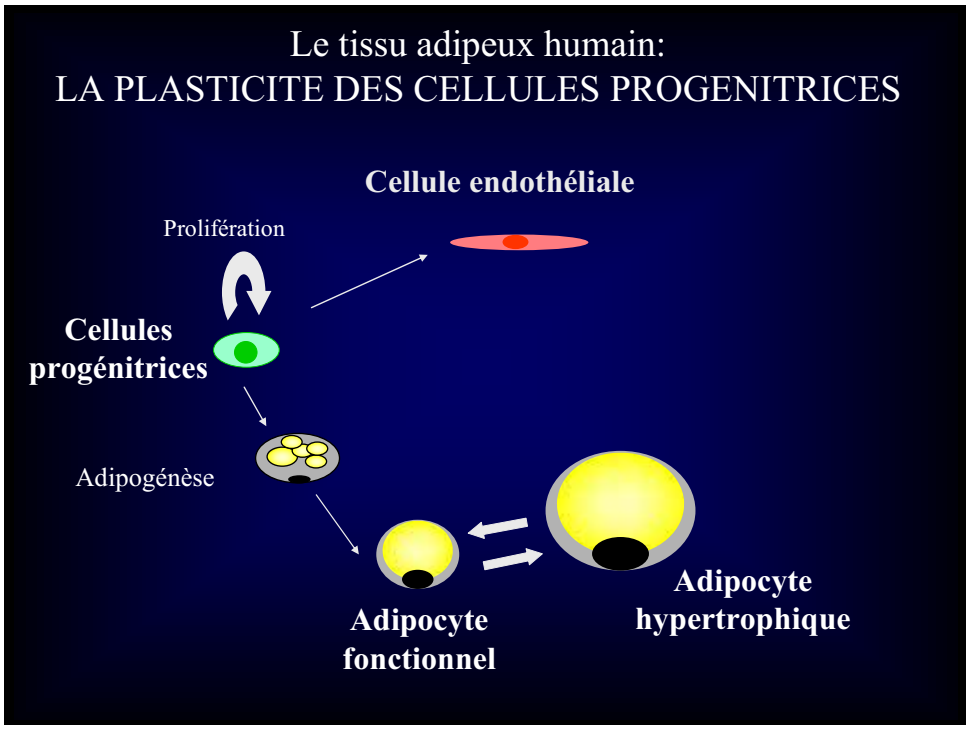
Maintien de capacité de stockage suffisante

HYPOXIE
Hypertrophie
Capacités de stockages limitées

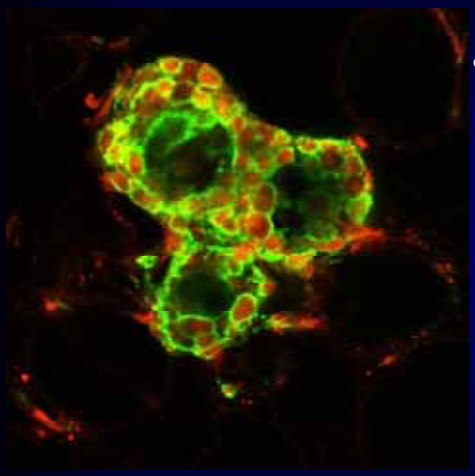
Infiltration d'acides gras dans le muscle, le foie et la pancréas

Pathologies métaboliques

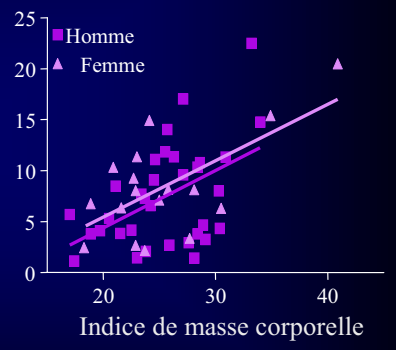

Le tissu adipeux humain:
LA PLASTICITE DES CELLULES PROGENITRICES
Adipocytes
Cellules non-adipocytaires
Tri cellulaire
Cellules CD34+/CD31-
Prolifération
Adipogénèse
Angiogénèse
Sengenes et al.,J Cell Physiol., 2005
Miranville et al., Circulation, 2004


Le tissu adipeux humain:
LA PLASTICITE DES CELLULES PROGENITRICES
Cellule endothéliale
Prolifération
Cellules progénitrices
Adipogénèse
Adipocyte fonctionnel
Adipocyte hypertrophique

Le tissu adipeux :
LES CELLULES IMMUNES



% de macrophages dans le tissu adipeux

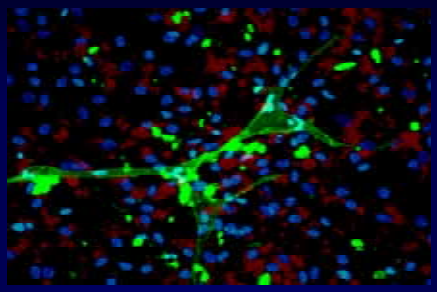


Macrophages et lymphocytes

Curat et al, Diabetes, 2004, Diabetologia, 2006

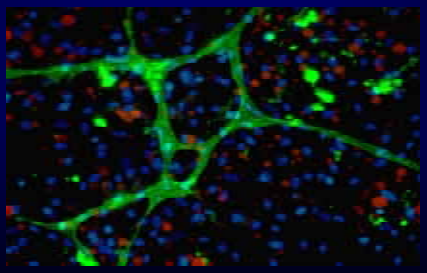
LES CELLULES IMMUNES
et la plasticité des cellules progénitrices

Cellules progénitrices contrôles



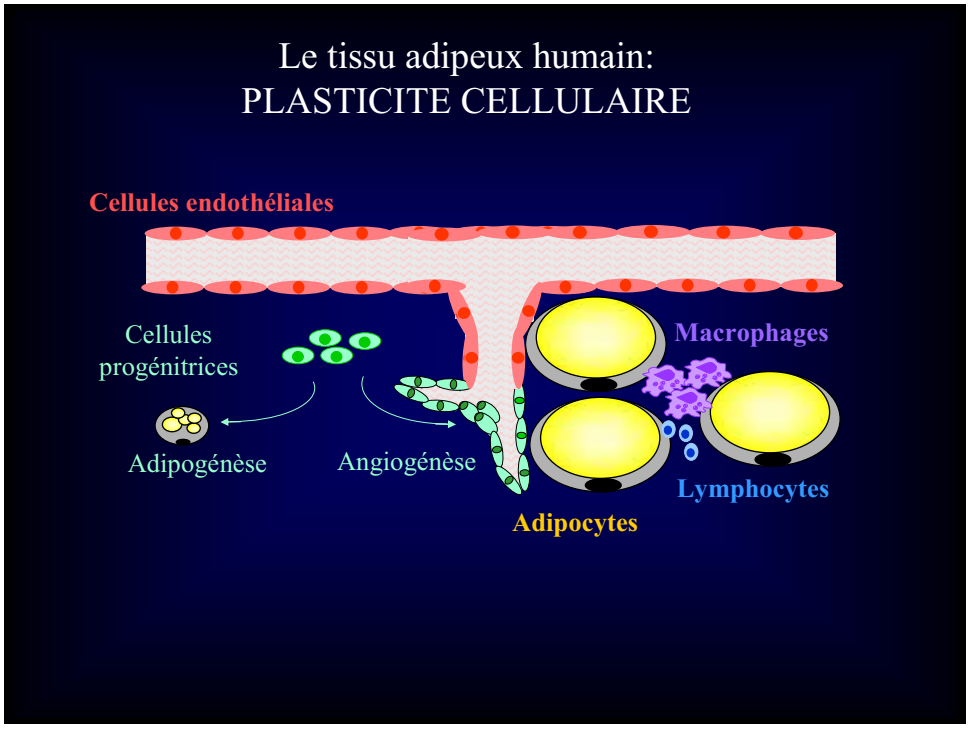
Angiogénèse
Adipogénèse

Cellules progénitrices avec des sécrétions macrophagiques



ANGIOGENESE
Adipogénèse

Bourlier et al, Circulation, 2008


Le tissu adipeux humain:
PLASTICITE CELLULAIRE
Cellules endothéliales
Cellules progénitrices
Adipogénèse
Angiogénèse
Macrophages
Lymphocytes
Adipocytes

LE RÔLE DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'OBÉSITÉ

JEAN-MICHEL OPPERT
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière

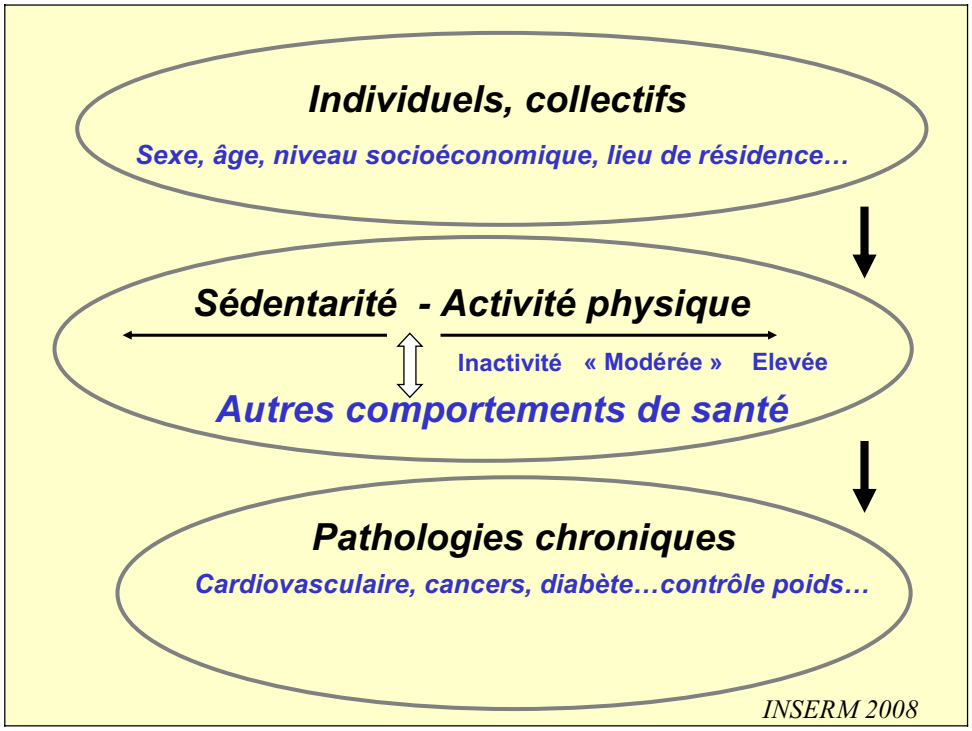
Perspectives offertes par les recherches sur la prévention et le traitement de l'obésité
Sénat - 3 Mars 2009

Recherches sur le traitement de l'obésité

Le rôle de l'activité physique dans la prise en charge de l'obésité

Pr Jean-Michel OPPERT

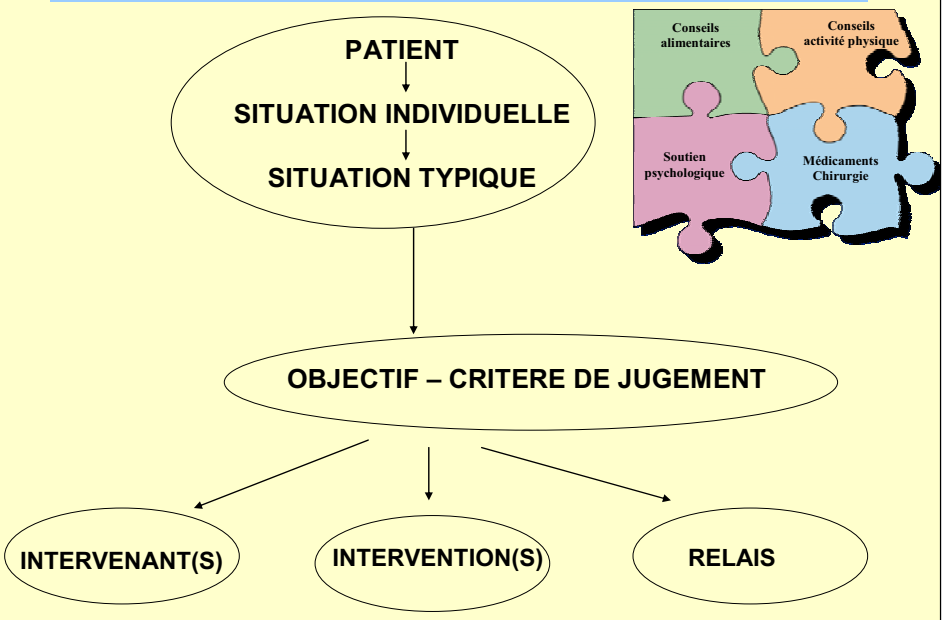
Nutrition, Pitié-Salpêtrière, Université Paris6
UREN Epidémiologie nutritionnelle (INSERM U 557)
PARIS



2 concepts

Activité physique	Cpt sédentaire
Type	Type
Intensité: 0 -> élevée	Intensité = 0
Durée	Durée
Fréquence	Fréquence
Contexte	Contexte

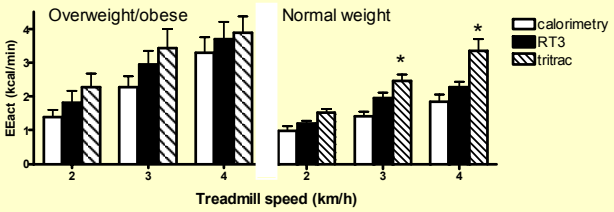
Approche individuelle

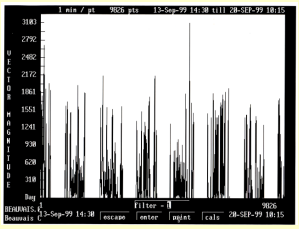


Questions

- Evaluation : niveau activité physique, déterminants, obstacles
- Prescription : modalités, protocoles
- Mécanismes : physiologie de l'inactivité physique

Evaluation objective



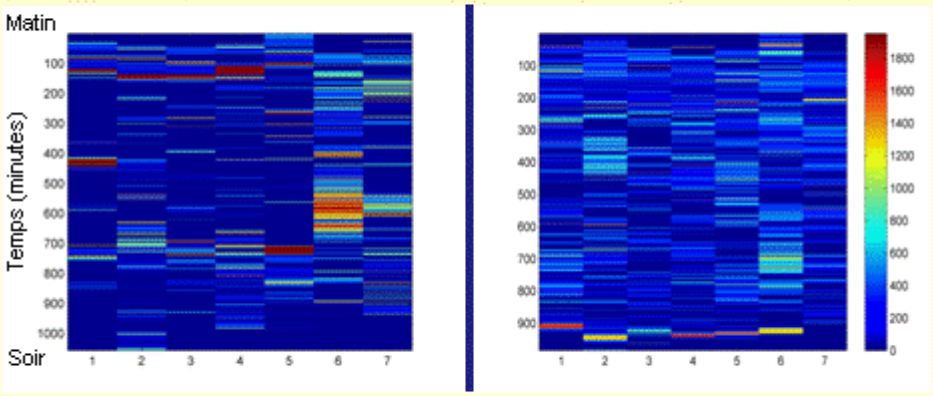


Jacobi D et al. Obesity 2007

Profils

Cas 1: Actif, sédentarité élevée

Cas 2: Inactif, sédentarité faible

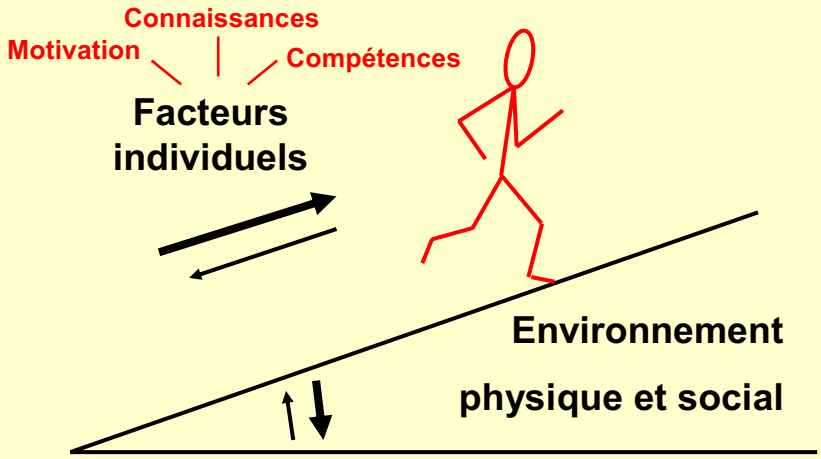


Temps sédentaire = 5.8 h
Moy temps modéré-intense = 31 min/j

Temps sédentaire = 12.9 h
Moy temps modéré-intense = 2 min/j

Courtesy of N Owen, Australia

Déterminants de l'activité physique



d'après Martin B.

« marchabilité »

Fort potentiel

Faible potentiel

Risque d'obésité en fonction de l'environnement construit et du transport

	Risque	p
Age	+	<0.0001
Education	-	<0.0001
Revenu	-	<0.0001
Distance marche	-	0.034
Temps voiture	+	0.003
Occupation sols	-	<0.0001
Facteurs ethniques	+	<0.0001

N = 10 878 sujets, Atlanta, Georgia

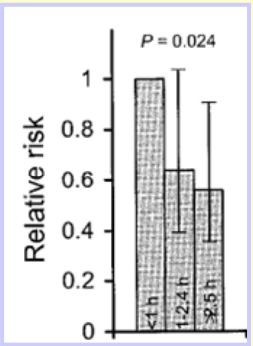
Frank et al. Am J Prev Med 2004

Prescription

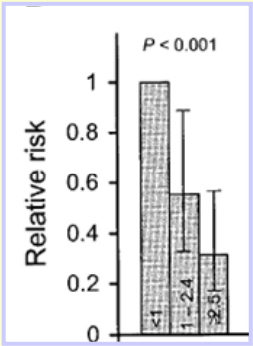
Bénéfice	Importance
Perte de poids	Modeste
Maintien poids perdu	Majeur
Préservation masse maigre	Important
Co-morbidités, facteurs de risque	Important

Oppert JM. Médecine de l'obésité 2004

Prévention du diabète



AP loisirs
Modérée ou intense



Marche (loisirs)

Sujets n'ayant pas perdu de poids

4h/sem AP intensité modérée

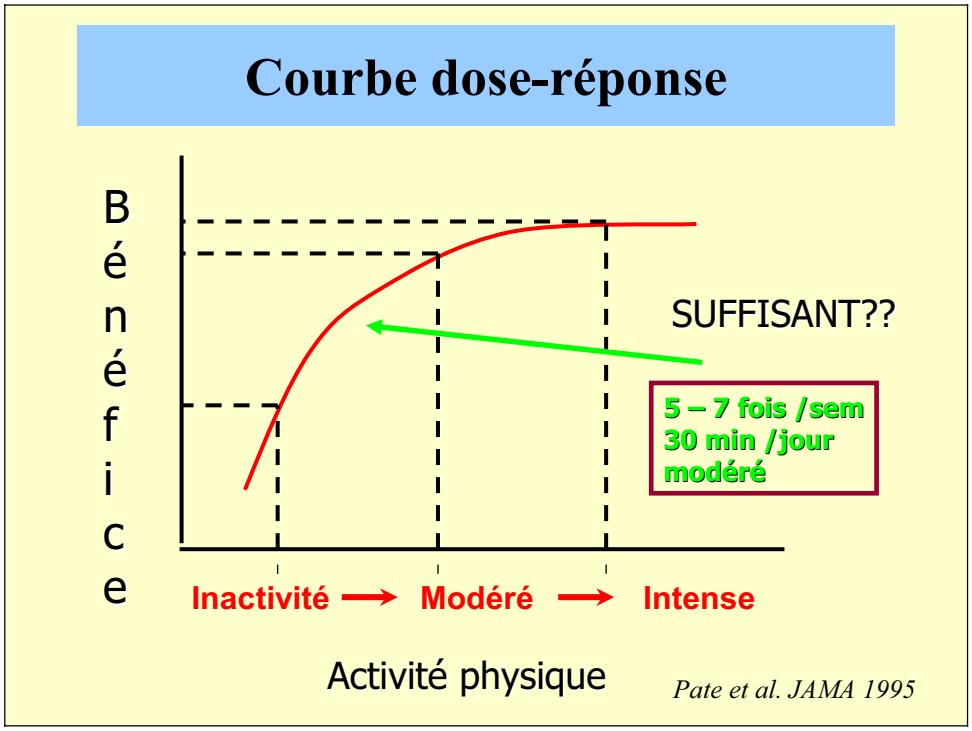
➔ RR T2D=0.30

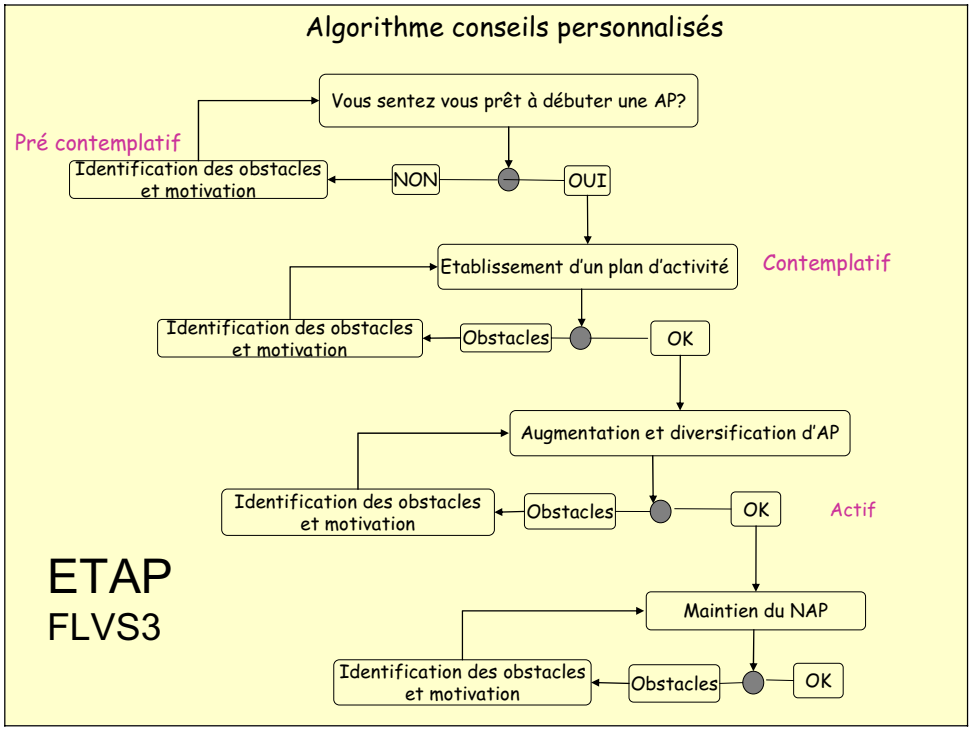
Laaksonen et al. Diabetes 2005

Prescription

Bénéfices	**Moyens**
Perte de poids	**Diététique !**
Maintien poids perdu	**Volume élevé**
Préservation masse maigre	**Ex résistance ?**
Co-morbidités, glycémie, lipides	**Moderé, aérobie**

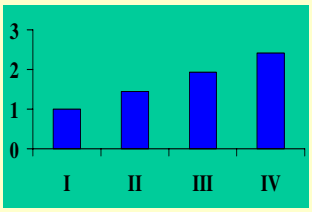
Ciangura C & Oppert JM. 3M 2009


Courbe dose-réponse
Bénéfice
SUFFISANT??
5 – 7 fois /sem
30 min /jour
modéré
Inactivité
Modéré
Intense
Activité physique
Pate et al. JAMA 1995

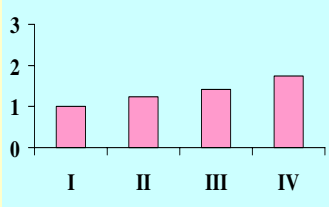

Algorithme conseils personnalisés
Vous sentez vous prêt à débuter une AP?
Pré contemplatif
Identification des obstacles et motivation
NON
OUI
Etablissement d'un plan d'activité
Contemplatif
Identification des obstacles et motivation
Obstacles
OK
Augmentation et diversification d'AP
Identification des obstacles et motivation
Obstacles
OK
Actif
ETAP
FLVS3
Maintien du NAP
Identification des obstacles et motivation
Obstacles
OK

Probabilité des habitudes alimentaires en fonction de l'activité physique de loisir

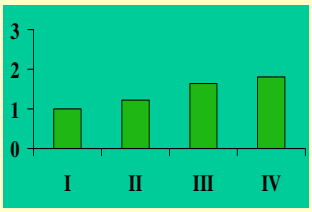
Petit-déjeuner



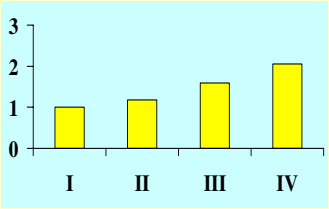
Poisson > 4 x/sem



Fruits > 4 x/sem

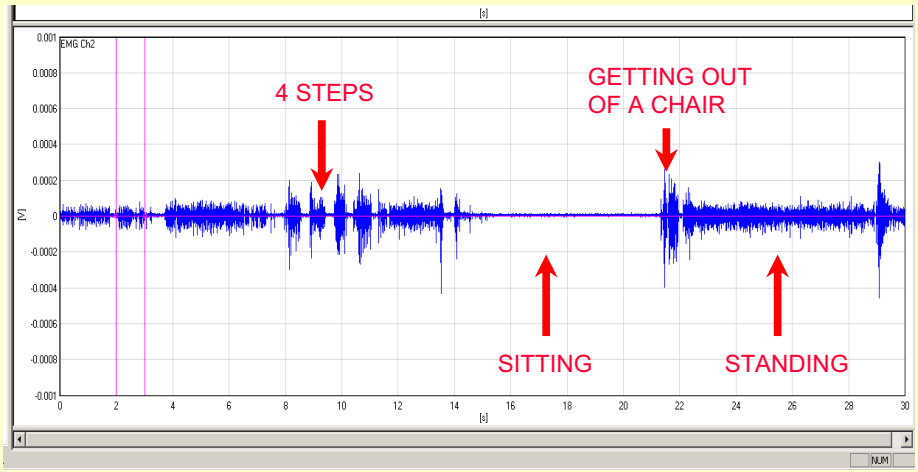


Légumes > 4 x/week



Oppert JM et al. Public Health Nutr 2006

Physiologie de l'inactivité



Sitting induces muscular inactivity

Hamilton et al. Diabetes 2007

Perspectives

- Evaluation : niveau activité physique, déterminants, obstacles
- Prescription : modalités, protocoles
- Mécanismes : physiologie de l'inactivité physique

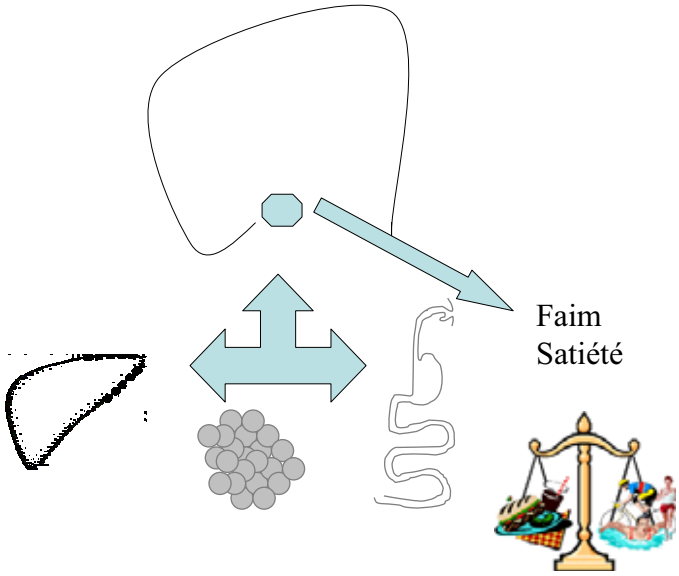
TUBE DIGESTIF ET OBÉSITÉ : DE NOUVELLES PERSPECTIVES POUR LA PRISE EN CHARGE ?

MONIQUE ROMON
EA 2694 Faculté de médecine Université de Lille 2

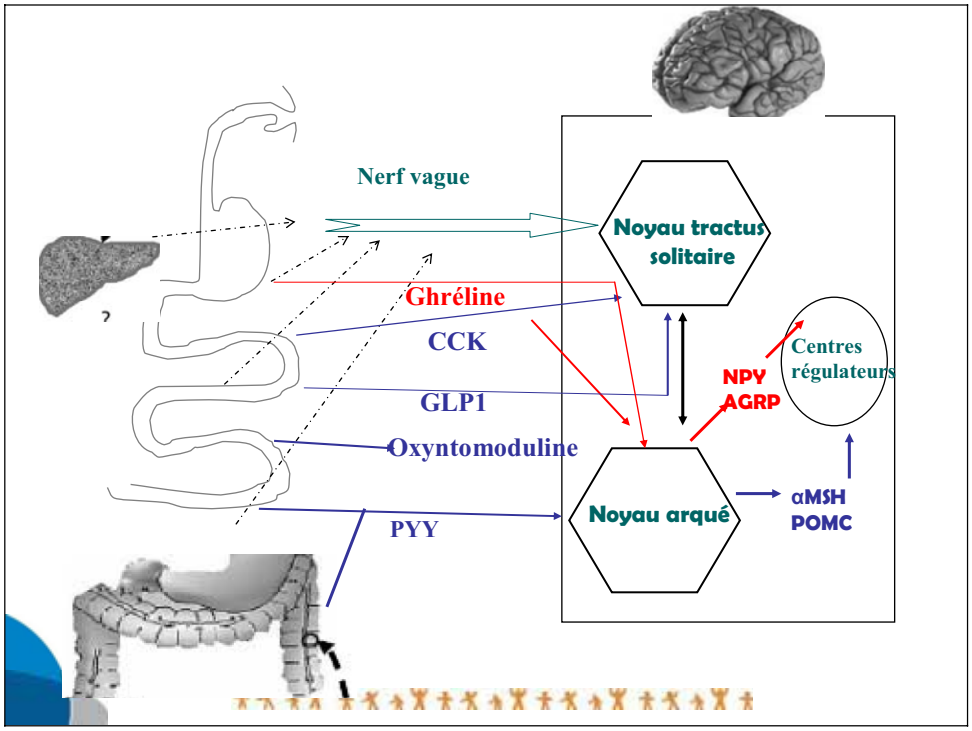
Tube digestif et obésité
de nouvelles perspectives pour la prise en charge?

Monique Romon
Service de Nutrition CHRU LILLE
EA 2694 université de Lille 2

Le comportement alimentaire est régulé de manière à adapter les apports aux dépenses et maintenir stables les réserves de l 'organisme



Relations tube digestif-cerveau dans la régulation du comportement alimentaire



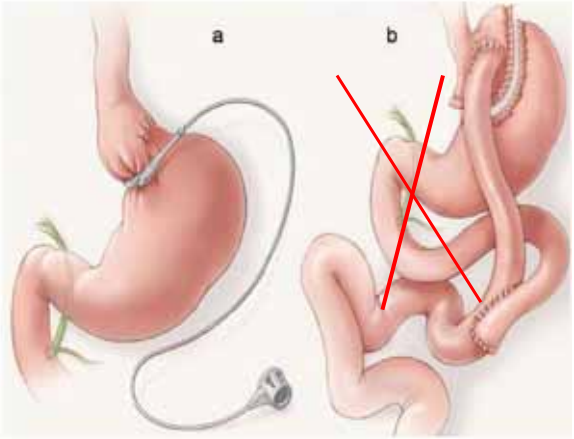
Les hormones entéro-digestives

Utilisation d'analogues des hormones digestives pour renforcer la satiété

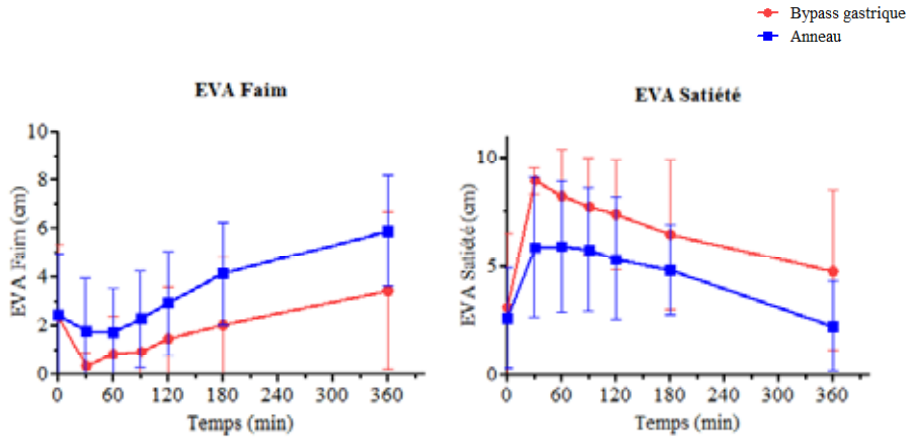
- **GLP1**
  - Sécréte par les cellules L du tube digestif, proportionnellement à l'apport énergétique
  - Réduit la prise alimentaire et stimule la sécrétion d'insuline.
  - Analogues à demi-vie longue utilisés dans le traitement du diabète.
  - Obésité?
- **Autres analogues des hormones**
  - **Oxyntomoduline**
  - **PYY**

AXE intestin-cerveau- foie

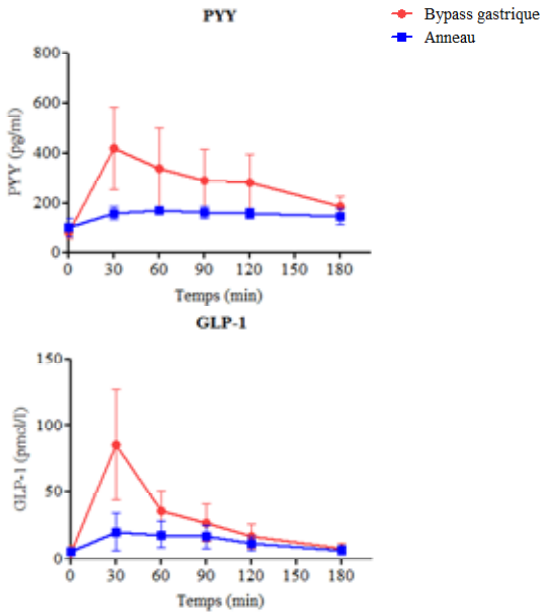
Ce que la chirurgie de l'obésité nous a appris



Comparaison des sensations de faim et satiété **à 10% de perte de poids**

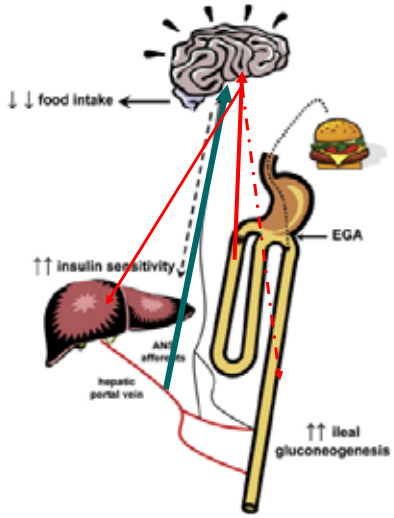


Les hormones satiétantes s'élèvent davantage après gastrique by pass



Mais les hormones ne sont pas seules responsables!

- L'inhibition de l'action du GLP1 n'a pas d'effet sur le comportement alimentaire.
- L'effet principal est lié à l'augmentation de la production intestinale de glucose.
  - Qui par le biais de recepteurs portaux et du nerf vague
  - Envoie au cerveau un message qui diminue la prise alimentaire



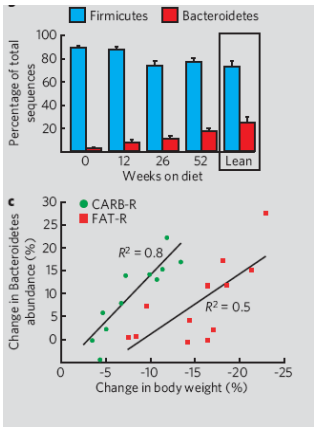
Role du duodenum?
Importance du nerf vague?

Troy S et al Cell Metabolism 2008

La flore colique

Flore intestinale symbiotique et obésité

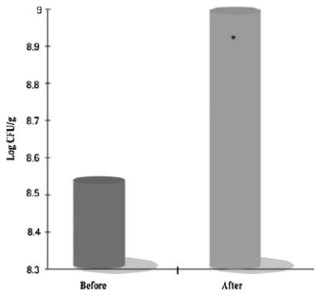
- Le tractus intestinal abrite plus de 1000 espèces bactériennes
- L'obésité est associée à
  - des changements de l'abondance relative des deux divisions bactériennes dominantes les firmicutes et les bactéroides,
  - une diminution de la diversité bactérienne (Turnbaugh Nature 2009)



Ley Nature 2006

Prébiotique et obésité?

- Prébiotique :nutriment non digéré et fermenté de façon sélective par des bactéries, entrainant des modifications de la composition et de l'activité de la flore intestinale se répercutant de façon bénéfique sur la santé de l'hôte.
- Quelques travaux
  - Inuline et oligo fructose augmentent la sécrétion caeco-colique de GLP1 et de PYY[1]
  - Nutriose augmente la concentration colique de bactéroides [2]



1 Delzenne N Br J Nut 2005
2 Lefranc Millot C Nutrition Bulletin 2008

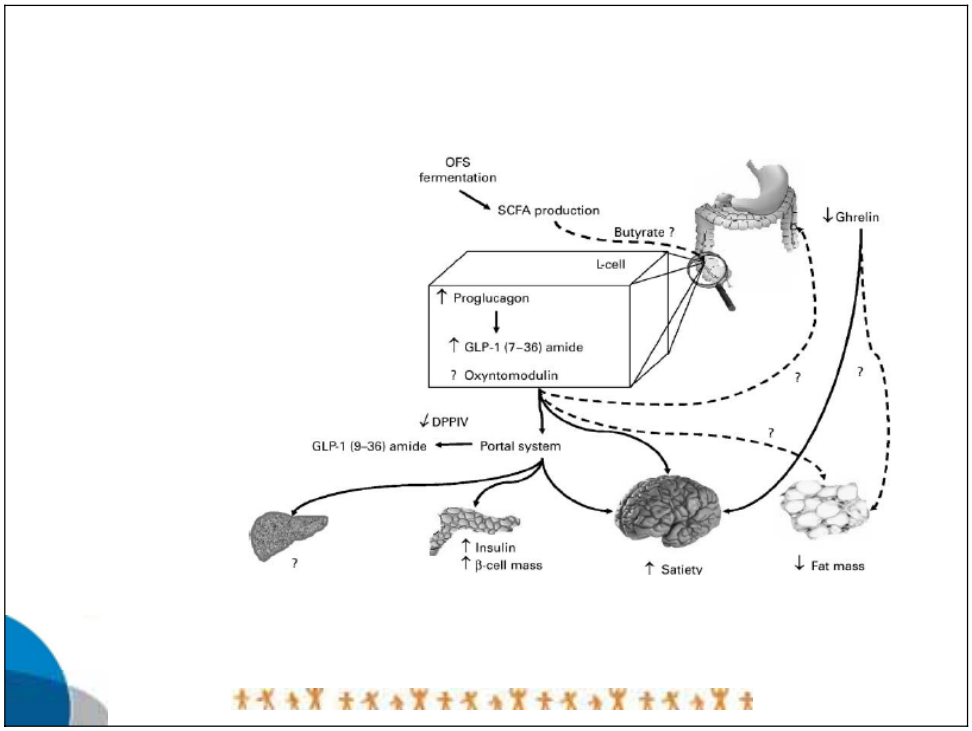
Conclusion: Tube digestif et obésité quelles perspectives?

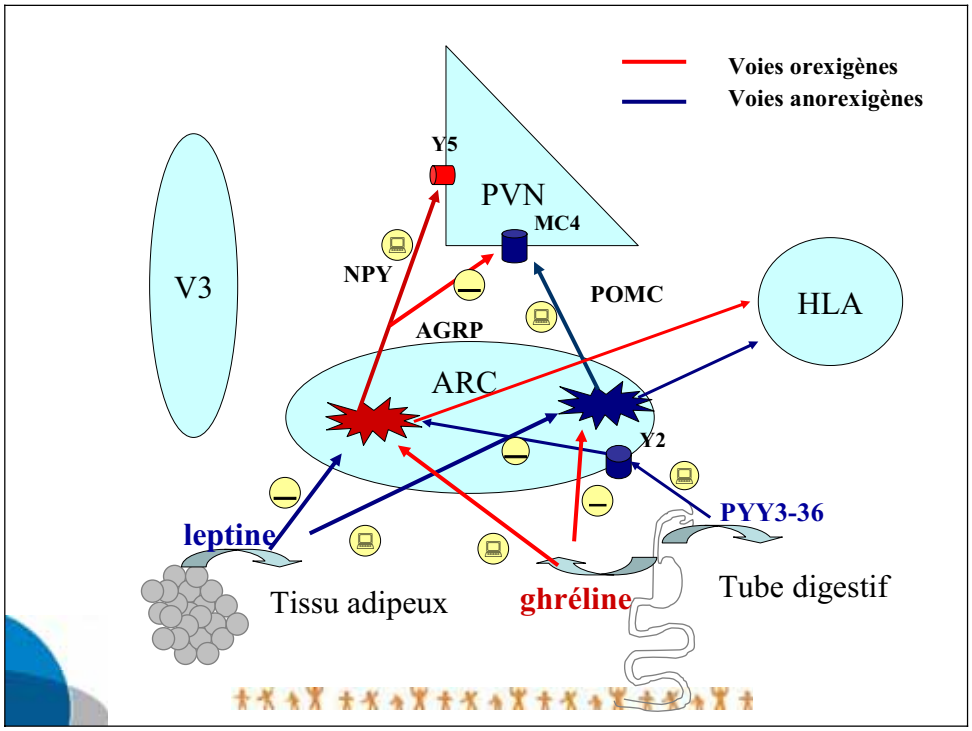
- Une perspective proche: les analogues des hormones digestives.
- Deux voies de recherche prometteuses
  - La régulation de la neoglucogénése intestinale et les relais vagaux
  - La mise au point d'ingrédient probiotique agissant à long terme sur la satiété

Aucune de ces voies ne peut être considérée comme un »traitement » de l'obésité

Mais comme une aide au maintien du poids pour des sujets qui ont des difficultés à réguler leur comportement alimentaire

Il n'y a pas de prise en charge de l'obésité possible sans abord multidisciplinaire et organisation d'un support social au long cours

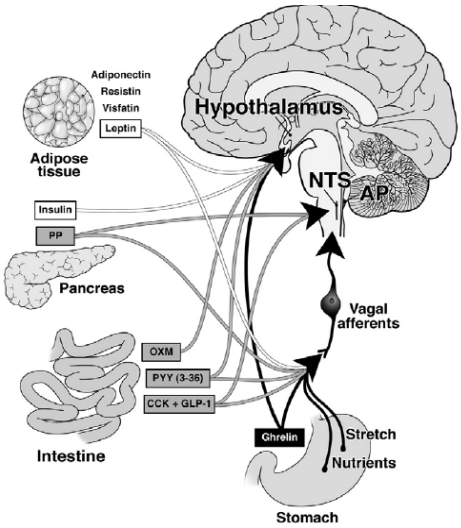

OFS
fermentation
SCFA production
Butyrate ?
L-cell
↑ Proglucagon
↑ GLP-1 (7–36) amide
? Oxyntomodulin
↓ Ghrelin
↓ DPPIV
GLP-1 (9–36) amide
Portal system
?
↑ Insulin
↑ β-cell mass
↑ Satiety
↓ Fat mass


Voies orexigènes
Voies anorexigènes
Y5
PVN
MC4
V3
NPY
AGRP
POMC
HLA
ARC
Y2
PYY3-36
leptine
Tissu adipeux
ghréline
Tube digestif

Introduction et but de l'étude

- Le bypass gastrique permet
  - Une plus grande perte de poids *(Sjostrom L et al, NEJM 2004)*
  - Une modification des hormones libérées par le tube digestif, qui modulent l'appétit (PYY, GLP-1, ghréline) *(Le Roux CW et al, Ann Surg 2007)*

- Comparer l'efficacité des deux techniques chirurgicales, anneau et bypass gastrique, sur l'amélioration de la satiété, à perte de poids équivalente
- Etudier le rôle des modifications hormonales (insuline, leptine, GLP-1, PYY)



L'ÉTUDE DU CAS ACOMPLIA : LEÇONS ET PERSPECTIVES

PIERRE ROSENZWEIG
Vice-président « Médecine interne, développement clinique »
Sanofi Aventis R&D

Le patient obèse face à la maladie

- Les patients obèses essayent de perdre du poids mais le plus souvent échouent [1]
- Les patients obèses ont souvent des objectifs de perte de poids non réalistes[2]
- Les difficultés, la frustration née de l'échec peuvent encourager l'utilisation de produits non enregistrés comme médicaments[3]
- La chirurgie est de plus en plus utilisée mais peut entraîner des complications

Résultat	Poids (kg)	Réduction %
Initial	99	0
Rêve	61	38
Heureux	68	31
Acceptable	74	25
Déception	82	17

[1] Williamson DF et al. *Am J Public Health* 1992;82:1251-7.
[2] Foster et al. *J Consult Clin Psychol*. 1997;65:79
[3] Ipsos-Insight PharmTrends Report, 2004

sanofi aventis
Because health matters

2

Le point de vue médical et règlementaire

- 5 à 10% de perte de poids durable : un objectif réaliste et médicalement significatif
- Impact positif sur les facteurs de risque cardiovasculaires : diabète, hypertension artérielle et dyslipidémie[1-2]
- Amélioration de certaines co-morbidités : apnée du sommeil, arthrose, infertilité
- Amélioration significative de la qualité de vie[3]

[1] Colman E. Advisory Committee Meeting January 23, 2006.
[2] Goldstein KR et al. *Qual Life Res* 1999;8:275-277.
[3] NIH guideline 1998.

sanofi aventis
Because health matters

3

Obésité : quelle stratégie thérapeutique ?

$$IMC = \frac{Poids\ (kg)}{Taille^2\ (m^2)}$$

- IMC ≥ 25 : régime et activité physique
- IMC ≥ 27 avec co-morbidité(s) : traitement médicamenteux en complément du régime et de l'activité physique
- IMC ≥ 30 : traitement médicamenteux en complément du régime et de l'activité physique
- IMC >35 avec co-morbidité(s): chirurgie en complément du régime et de l'activité physique

Adapté de :The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. NIH/NHLBI/NAASO; October 2000. NIH publication No. 00-4084.

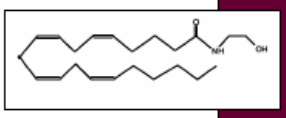
sanofi aventis
Because health matters

4

Historique du système Endocannabinoïde

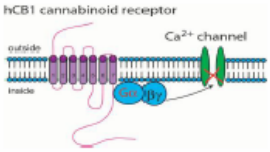
1964 – Δ^9-THC, le principe actif du *Cannabis*[1]

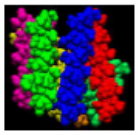
1992 – L'anandamide, le 1er cannabinoïde endogène[3]



1994 – rimonabant, 1er CB_1 antagoniste

1991 – Clonage[2] du récepteur humain CB_1

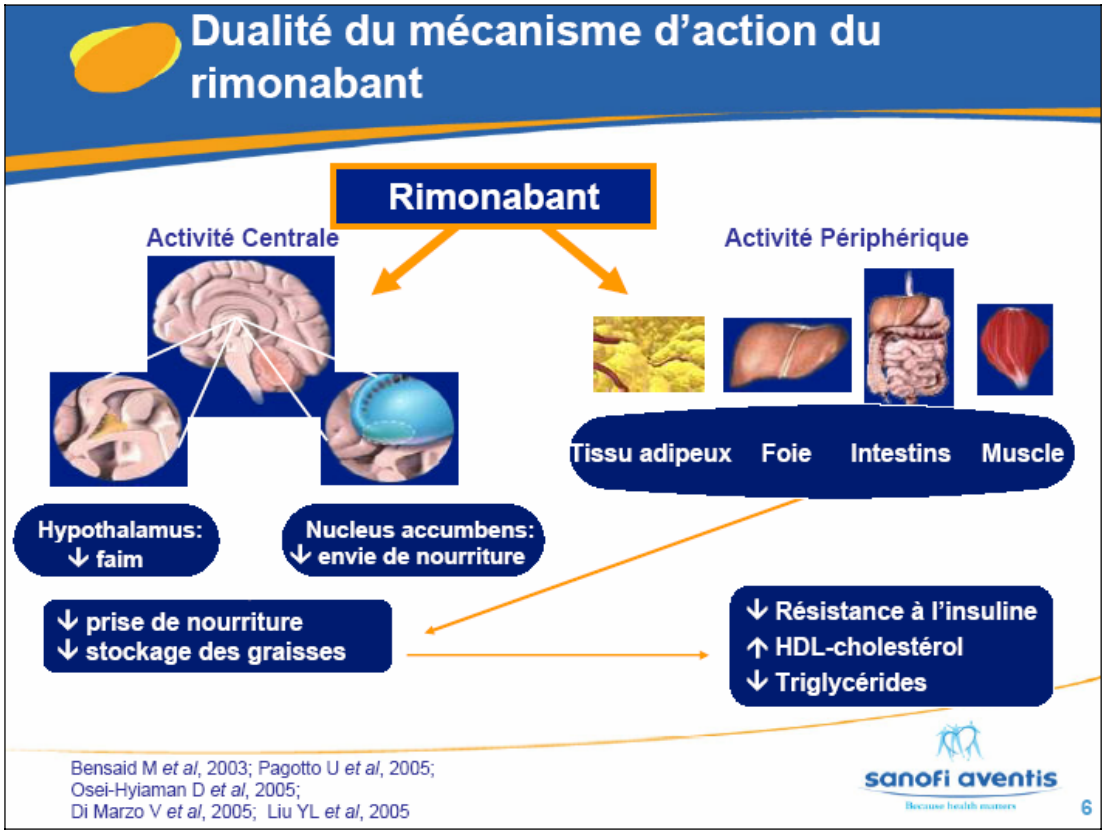


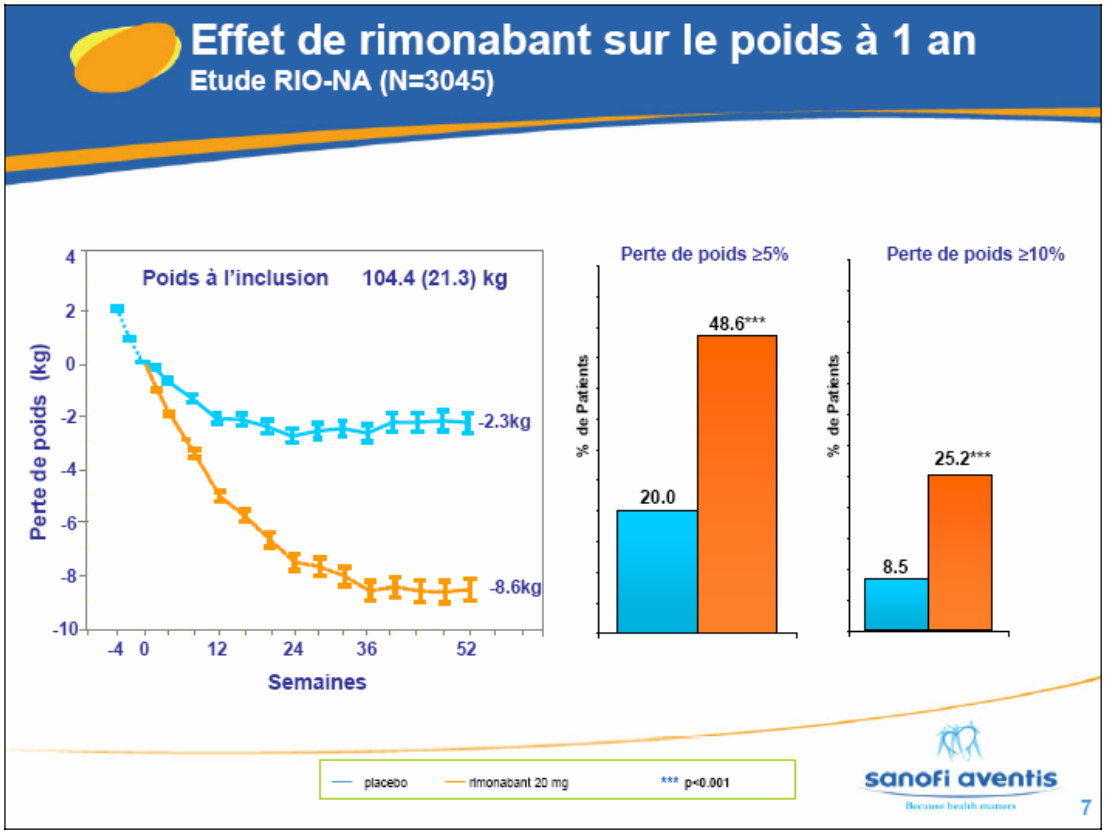


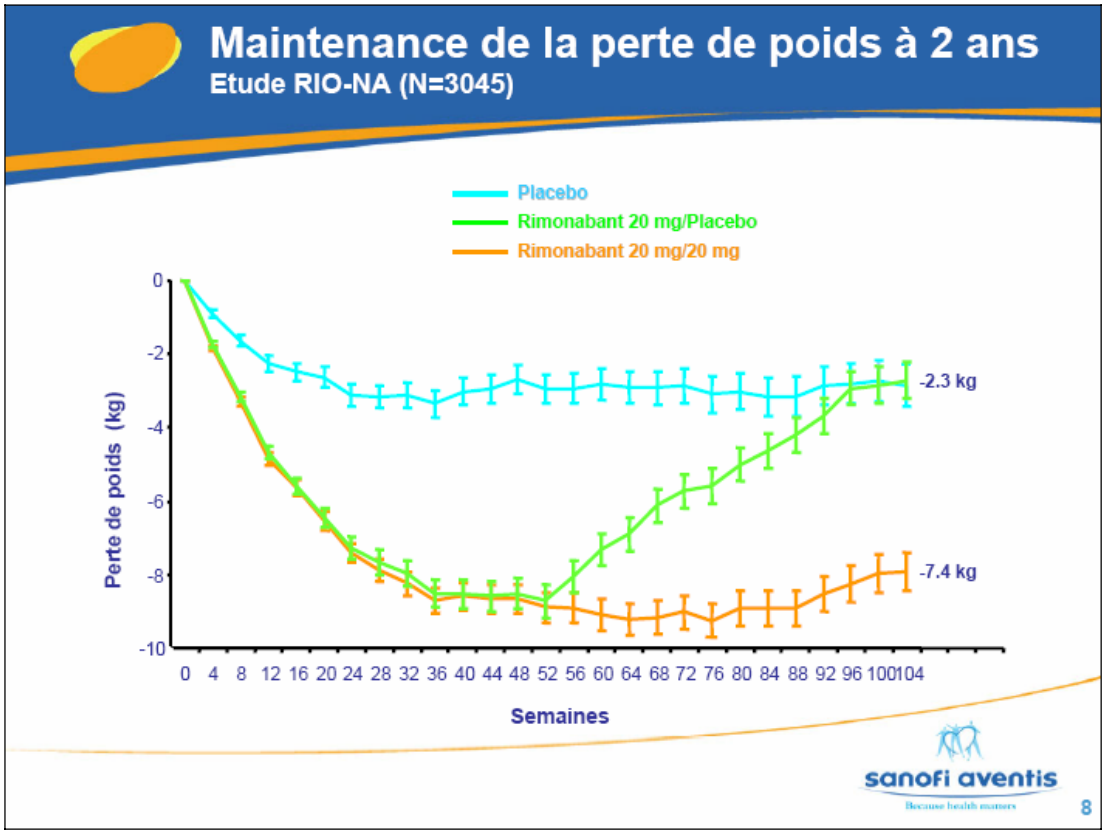
1. Gaoni Y, et al. *J Am Chem Soc*. 1964;86:1646-1647.
2. Gerard CM, et al. *Biochem J*. 1991;279(Pt 1):129-134.
3. Devane WA, et al. *Science*. 1992;258:1946-1949.

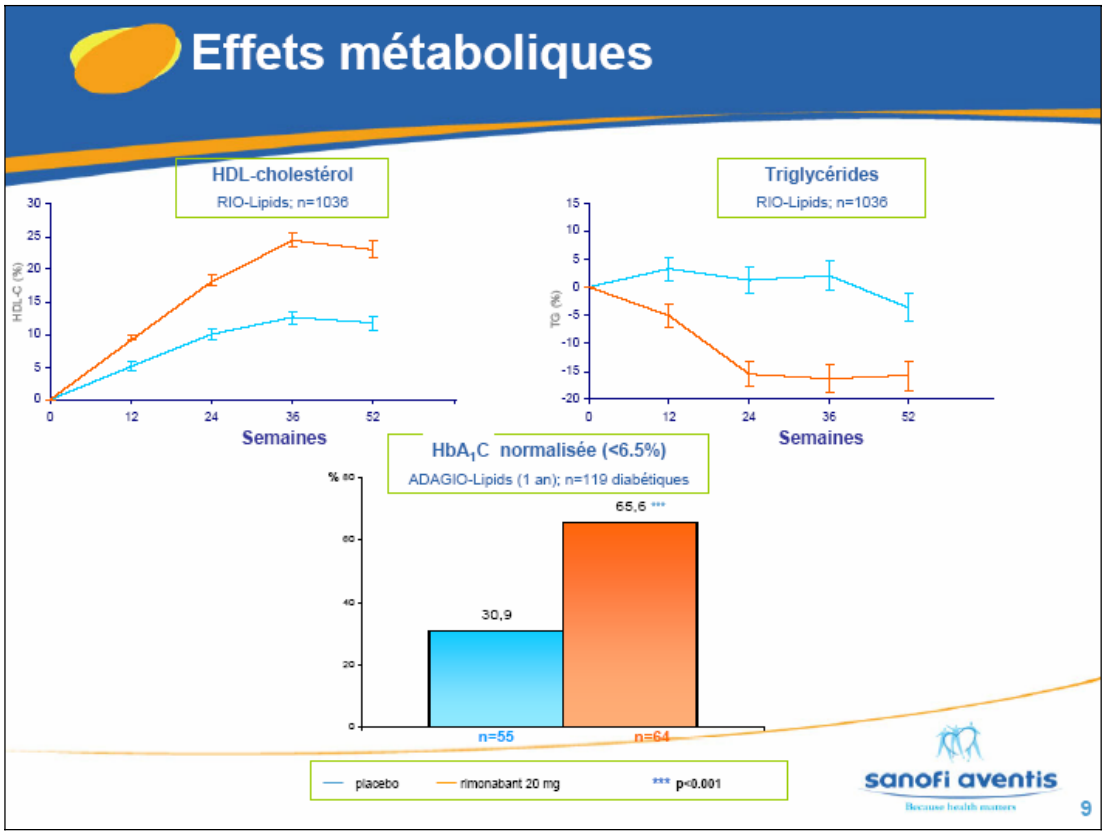
sanofi aventis
Because health matters

5


Dualité du mécanisme d'action du rimonabant
Rimonabant
Activité Centrale
Activité Périphérique
Tissu adipeux
Foie
Intestins
Muscle
Hypothalamus: ↓ faim
Nucleus accumbens: ↓ envie de nourriture
↓ prise de nourriture
↓ stockage des graisses
↓ Résistance à l'insuline
↑ HDL-cholestérol
↓ Triglycérides
Bensaid M et al, 2003; Pagotto U et al, 2005;
Osei-Hyiaman D et al, 2005;
Di Marzo V et al, 2005; Liu YL et al, 2005
sanofi aventis
6


Effet de rimonabant sur le poids à 1 an
Etude RIO-NA (N=3045)
Poids à l'inclusion 104.4 (21.3) kg
Perte de poids (kg)
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-4 0 12 24 36 52
Semaines
-2.3kg
-8.6kg
Perte de poids ≥5%
% de Patients
20.0
48.6***
Perte de poids ≥10%
% de Patients
8.5
25.2***
placebo
rimonabant 20 mg
*** p<0.001
sanofi aventis
Because health matters
7


Maintenance de la perte de poids à 2 ans
Etude RIO-NA (N=3045)
Placebo
Rimonabant 20 mg/Placebo
Rimonabant 20 mg/20 mg
Perte de poids (kg)
0
-2
-4
-6
-8
-10
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60 64 68 72 76 80 84 88 92 96 100104
Semaines
-2.3 kg
-7.4 kg
sanofi aventis
Because health matters
8


Effets métaboliques
HDL-cholestérol
RIO-Lipids; n=1036
HDL-C (%)
Semaines
Triglycérides
RIO-Lipids; n=1036
TG (%)
Semaines
HbA1C normalisée (<6.5%)
ADAGIO-Lipids (1 an); n=119 diabétiques
%
30,9
65,6 ***
n=55
n=64
placebo
rimonabant 20 mg
*** p<0.001
sanofi aventis
Because health matters
9

Acomplia® (rimonabant) et dépression

	Placebo N=2474	Rimonabant 20 mg N=2742
Tout trouble de l'humeur et symptôme dépressif	4.5%	8.4%
dont : dépression caractérisée	1.7%	3.9%

Pool 4 études RIO, EFC5031, EFC5745, ACT3801

sanofi aventis
Because health matters

10

Aspects réglementaires

- Juin 2006 - Approbation en Europe :
  - Traitement des patients obèses ou en surpoids avec des facteurs de risque associés tels que diabète de type 2 ou dyslipidémie
- Janvier 2007 – Avis favorable de la commission de la Transparence
  - Service médical modéré chez les patients obèses et diabétiques
  - Remboursement réservé aux patients obèses et diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés
- Juin 2007 – L'advisory committee de la FDA vote NON
- Juillet 2007 – Le CHMP confirme le Bénéfice/Risque positif
  - Contre-indications supplémentaire « Dépression caractérisée en cours et/ou patients traités par antidépresseurs »
- Mai/Juin 2008 – Le CHMP renforce les mises en garde sur les risques de dépression et de suicide
  - CHMP « Scientific Advisory Group » : la marge du bénéfice/risque s'est réduite
- Septembre 2008 – Avis défavorable de la commission de la Transparence
  - Compte-tenu des effets « très faibles sur le poids des diabétiques et …des préoccupations majorées en termes de tolérance »
- Octobre 2008 – Suspension en Europe:
  - Le CHMP considère que le ratio bénéfice/risque est maintenant insuffisant

sanofi aventis
Because health matters

11

Situation de la R&D dans l'industrie

	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Marché
Effet central & périphérique *Antagoniste CB1*		~~ibipinabant~~ ~~AZD-2207~~	~~taranabant~~ ~~otenabant~~	~~rimonabant~~ *(2006)*
Effet périphérique			**cetilistat**	**orlistat** *(1998)* **orlistat OTC** *(2007/2009-US/EU)*
Effet central	ATHX-105 PSN-602, etc	**tesofensine** **velneperit** **obinepitide** **SCH-497079**	**lorcaserine**	**sibutramine** *(1998)*
Effet métabolique *(obésité chez le diabétique)*	remoglifozin trodusquemine PSN-821 etc	**pramlintide** *(+ metreleptin)* **TA-7284** **R-256918** **etc**	**liraglutide**	
Combinaisons produits connus		bupropion + zonisamide	bupropion + naltrexone phentermine + topiramate	

sanofi aventis
Because health matters

12

Conclusion - Perspectives (1)

- Le traitement pharmacologique de l'obésité (en complément du régime) représente un besoin médical non satisfait
  - Perdre du poids/ne pas en reprendre sont des objectifs de traitement au long cours
  - L'évaluation de la sécurité d'emploi nécessite des études longues et dans de larges populations

sanofi aventis
Because health matters

13

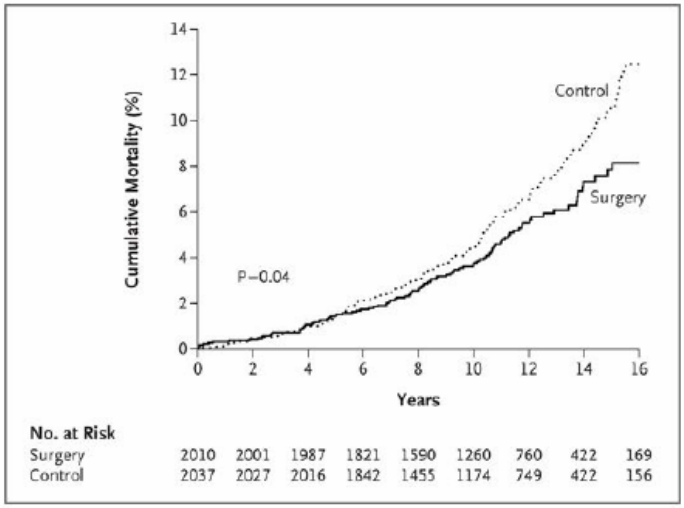
Conclusion - Perspectives (2)

- La seule perte de poids peut être un bénéfice insuffisant si le risque est jugé significatif
  - Médicaments à faible risque et … efficacité limitée
  - Médicaments visant les complications de l'obésité (diabète, …)
  - Médicaments ayant démontré un bénéfice de morbidité significatif (cardiovasculaire, …)

sanofi aventis
Because health matters

14

Mortalité après chirurgie bariatrique Etude Prospective (cohorte)



Adapté de : Sjöström et al - N Engl J Med 2007; 357: 741-752

sanofi aventis
Because health matters

15

Mortalité après chirurgie gastrique
Etude Rétrospective

Causes	Sujets			
	Groupe Chirurgie (N=9949)		Groupe Contrôle (N=9628)	
	No.	No./10.000 Personne-année	No.	No./10.000 Personne-année
Toutes causes de décès	288	37.2	425	61.1
Tous décès dus à une maladie	198	25.6	380	54.7
Maladies cardiovasculaires	66	8.5	134	19.3
Diabète	2	0.3	24	3.5
Cancer	42	5.4	102	15.0
Autres maladies	88	11.4	120	17.0
Suicide	21	2.7	8	1.2

Adapté de : d'Adams et al - N Engl J Med 2007; 357: 753-761

sanofi aventis
Because health matters

16

LA PLACE DES PROJETS SUR L'OBÉSITÉ DANS L'ENSEMBLE DES PROGRAMMES DE L'AGENCE NATIONALE DE LA RECHERCHE (ANR)

MATTHIEU LEVI-STRAUSS
Chargé de mission au Département Biologie-Santé de l'Agence nationale de la Recherche

L'obésité à l'ANR

Matthieu Lévi-Strauss
Département Biologie-Santé
Agence Nationale de la Recherche
matthieu.levi-strauss@agencerecherche.fr

Sénat – 4 mars 2009

www.agence-nationale-recherche.fr

Sommaire

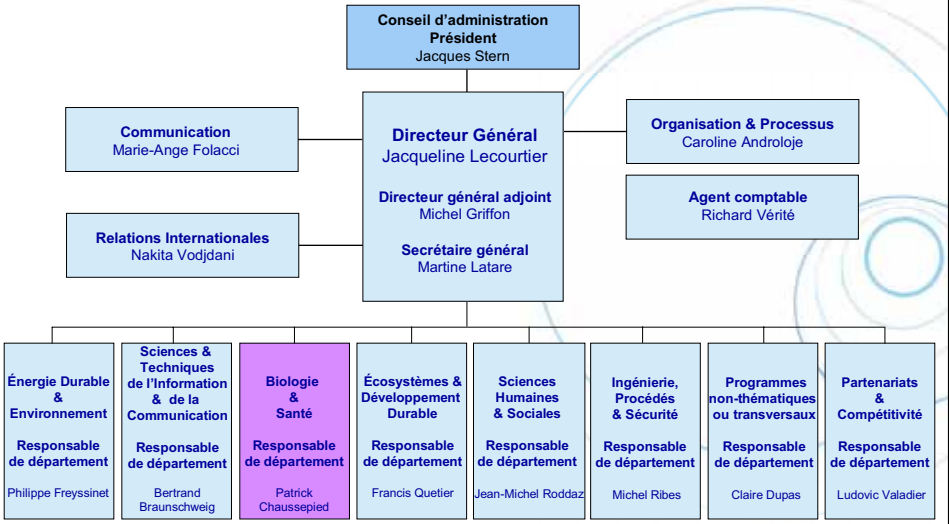
- Présentation générale de l'ANR
- La place des projets sur l'obésité à l'ANR
- Cinq exemples de projets sur l'obésité
- Processus de programmation de l'ANR

Principales caractéristiques de l'ANR

- **Mission :**
  Financement compétitif (taux de sélection de 20%) de projets de recherche (environ 1500 par an répartis dans 50 programmes)
- **Statut :**
  - **Etablissement public administratif**
  - **Contrat d'objectifs**
- **Budget :**
  2005 : 700 M€ dont 539M€ AAP
  2006 : 800 M€ dont 620M€ AAP
  2007 : 825 M€ dont 622M€ AAP*
  2008 : 839 M€ dont 665M€ AAP*
- **Organisation :**
  Une unité centrale de petite taille s'appuyant sur des unités supports

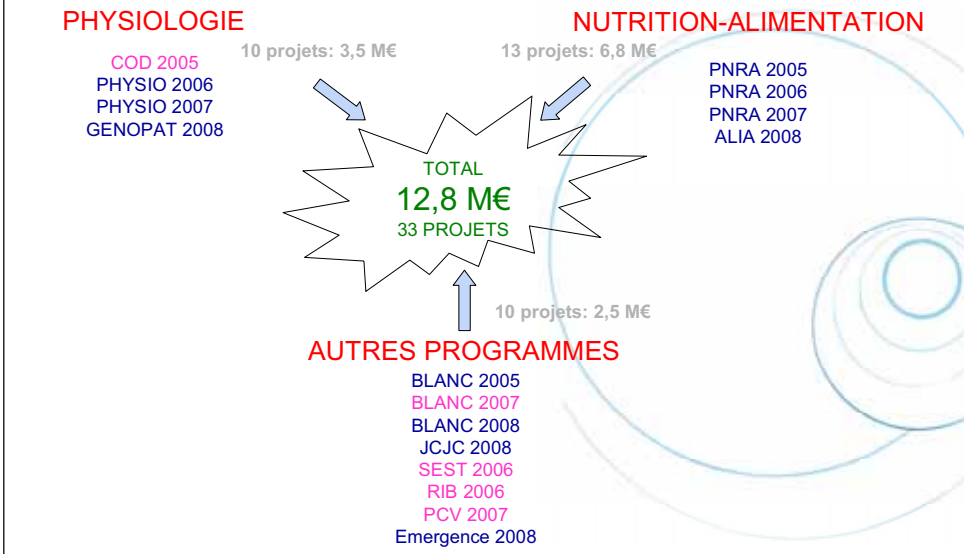
* Compris RTB micronanotechnologie

Organigramme



www.agence-nationale-recherche.fr 4

Place des projets sur l'obésité à l'ANR 2005-2008



www.agence-nationale-recherche.fr 5

Programme COD 2005
Cardiologie Obésité Diabète

- **Titre :**
  Altération de la réponse immune régulatrice dans l'obésité et le syndrome métabolique: un facteur majeur de prédisposition à l'athérosclérose
- **Consortium :**
  - **Equipe de biologie cardio-vasculaire**
  - **Equipe de biologie de l'obésité**
  - **Equipe de biologie de l'obésité**
  - **Equipe de biochimie des lipoprotéines**
- **Durée :**
  36 mois
- **Budget :**
  450 000 €

www.agence-nationale-recherche.fr 6

Programme RIB 2006
Recherche et Innovation en Biotechnologie

- **Titre :**
  Obtention de lapins transgéniques modèles utilisant la technique des ARNs interférents pour valider l'Apobec-1 comme une nouvelle cible anti obésité
- **Consortium :**
  - **Entreprise de biotechnologie**
  - **Equipe de transgénèse**
- **Durée :**
  36 mois
- **Budget :**
  340 000 €

www.agence-nationale-recherche.fr 7

Programme SEST 2006
Santé Environnement – Santé Travail

- **Titre :**
  Asthme allergique et non allergique de l'adulte: interactions environnement / hôte : allergènes, obésité, leptine, hormones sexuelles
  Etude longitudinale européenne
- **Consortium :**
  - **Equipe d'épidémiologie des maladies respiratoires**
  - **Equipe de biochimie**
- **Durée :**
  36 mois
- **Budget :**
  200 000 €

Programme non thématique « Blanc » 2007

- **Titre :**
  Le marketing et la publicité : une des causes de l'obésité infantile et un moyen de lutter contre ce fléau multifactoriel
- **Consortium :**
  - **Equipe universitaire de sciences de gestion**
  - **Equipe universitaire de sciences humaines**
- **Durée :**
  36 mois
- **Budget :**
  190 000 €

Programme interdisciplinaire PCV 2007
Physique et Chimie du Vivant

- **Titre :**
  Stéroïdes et obésité
  (synthèse chimique et évaluation *in vivo* d'un glycostéroïde extrait d'une plante « coupe-faim » d'Afrique du Sud)
- **Consortium :**
  - **Equipe de chimie de synthèse**
  - **Equipe de physiologie moléculaire (métabolisme)**
  - **Equipe de chimie analytique**
- **Durée :**
  48 mois
- **Budget :**
  590 000 €

Processus de programmation de l'ANR