

Génétique et adaptation à la suralimentation chronique

Année 1993

Auteur Claude Bouchard

Centre de recherche Laboratoire des sciences de l'activité physique - Université Laval Ste-Foy (Québec) G1K 7P4

Thème Epidémiologie

Type Benjamin Delessert

Introduction

On observe couramment qu'il y a des différences individuelles considérables dans l'adaptation à une prise alimentaire riche en cholestérol, en acides gras saturés ou à une diète hypercalorique. Dans ce dernier cas, l'étude de suralimentation conduite au Vermont dans les années 1960, sous la direction du professeur EAH SIMS, a clairement mis en évidence le fait que le gain de poids variait beaucoup d'un sujet à l'autre et qu'il était inférieur au gain attendu à partir du surplus calorique (1).

Compte tenu des études qui montrent que la masse corporelle divisée par la grandeur au barré (BMI), la composition du poids et la topographie du tissu adipeux sont caractérisées par des ressemblances familiales, des niveaux d'héritabilité significatifs et souvent par la présence d'un ou de quelques gènes majeurs, il nous est apparu opportun de nous interroger sur le rôle du génotype dans l'adaptation à des périodes prolongées de suralimentation. Ce texte présente un résumé de nos observations sur ce thème en nous appuyant particulièrement sur une expérience que nous avons réalisée avec la collaboration de 12 paires de jumeaux identiques.

La méthode

La question fondamentale était de savoir s'il existe des différences individuelles dans l'adaptation à la suralimentation et, par la suite, d'établir si ces différences sont associées aux lignées gémellaires et à des gènes en particulier. En utilisant l'approche du génotype non mesuré, nous avons proposé qu'une façon de vérifier la présence d'un effet génotype-environnement chez l'humain était de tester plusieurs génotypes en soumettant les deux membres de paires de jumeaux monozygotes (MZ) à un traitement standardisé et en comparant la variance entre les paires à la variance au sein des paires dans la réponse au traitement. Une variance de la réponse significativement plus grande entre les paires qu'au sein des paires suggère que les changements induits par le traitement sont plus hétérogènes chez des sujets génétiquement différents. Dans une série d'expériences conduites sur des jumeaux MZ au cours des dix dernières années à notre laboratoire, nous avons utilisé l'entraînement à l'exercice avec ou sans bilan énergétique négatif ou la suralimentation comme traitements pour étudier ces effets. En général, ces études ont révélé que les effets d'interaction génotype-environnement semblent omniprésents dans la variation humaine.

L'étude de l'effet génotype-environnement chez l'humain peut être étendue à une approche avec génotype mesuré. En effet, il est aussi possible d'étudier la réponse à un stimulus environnemental (apport énergétique, graisse alimentaire, etc.) chez des individus ayant un génotype semblable ou différent pour un gène donné. Un avantage important de l'approche du génotype mesuré, par rapport à l'approche du génotype non mesuré, réside dans le fait que la première approche rend possible une éventuelle identification des gènes responsables procurant du même coup un moyen de dépister les individus présentant un risque plus élevé en raison de

différences dans la susceptibilité à un ou plusieurs facteurs de risque. Des marqueurs moléculaires peuvent aussi être employés dans les études d'intervention chez des jumeaux MZ pour définir à la fois l'importance quantitative de l'effet d'interaction génotype-environnement et ses bases moléculaires. Ces approches peuvent être étendues à plusieurs gènes ou marqueurs moléculaires pour rechercher les effets d'interaction gène-gène sur des phénotypes quantitatifs ou des maladies multifactorielles communes.

Adaptation à la suralimentation : l'étude principale

Nous avons soumis 24 jeunes adultes mâles (12 paires de jumeaux identiques) à un surplus alimentaire de 1,000 kcal (4,2 MJ) par jour, à raison de 6 jours par semaine, pendant une période de 100 jours (2). Les consommations alimentaires de ces individus furent mesurées à chaque repas, pendant deux semaines avant le début du traitement, afin d'établir leur consommation habituelle d'énergie. Par la suite, le surplus alimentaire fut mis en vigueur, la consommation quotidienne étant composée de 35 % de lipides, 15 % de protéines et 50 % d'hydrates de carbone. Tous les sujets étaient contraints de demeurer inactifs et sédentaires. Au total, chaque personne consommait donc un surplus alimentaire équivalent à environ 84,000 kcal (353 MJ) au cours du traitement. Les sujets étaient sous surveillance continue 24 heures par jour tout au long de l'expérience. L'étude fut conduite sur 4 paires de jumeaux à la fois, les 3 groupes étant complétés au cours d'une période de 18 mois.

Changements morphologiques

Nous avons observé qu'il y avait des différences considérables entre ces 24 sujets au plan des gains en poids, en masse grasse et en masse maigre. La Figure 1 illustre les variations notées pour le gain en poids corporel. Celui-ci variait d'environ 4,5 kg à 13 kg. Toutefois, ces différences individuelles n'étaient pas distribuées aléatoirement parmi les sujets de l'étude. Ainsi, on observait environ trois fois plus de variation entre les individus de génotypes différents (entre les paires de jumeaux) que chez les individus ayant les mêmes caractéristiques génétiques (au sein de chaque paire de jumeaux). Ces observations sont illustrées à la Figure 2. La ressemblance intrapaire pour le gain en poids, en masse grasse ou en masse maigre atteignait environ 0,5 (corrélation intraclasse). Cette ressemblance est statistiquement significative mais elle est loin d'être parfaite suggérant ainsi que des facteurs non génétiques contribuent d'une manière importante à l'adaptation à la suralimentation.

FIGURE 1

Gain en masse corporelle des 24 individus (12 paires de jumeaux identiques) soumis à une suralimentation expérimentale de 100 jours. Construit d'après les données de Bouchard et al, Diabète et Métabolisme, 1988.

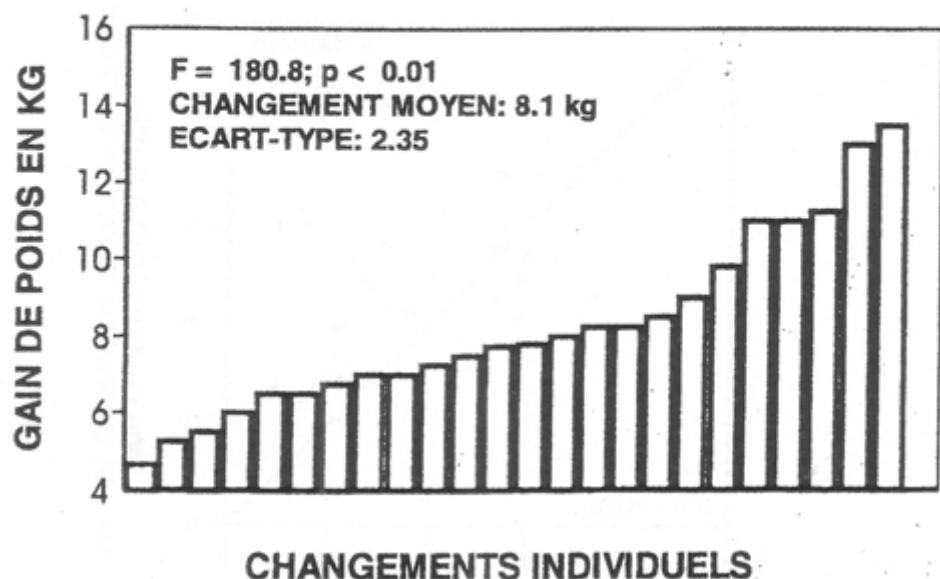
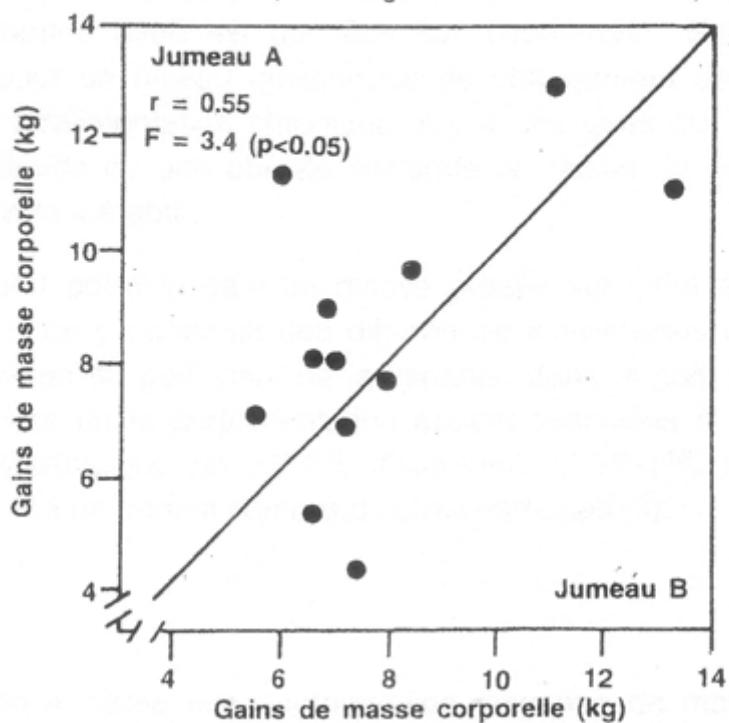


FIGURE 2

Ressemblance intrapaire dans la réponse de la masse corporelle de 12 paires de jumeaux identiques à une suralimentation expérimentale de 100 jours. Tiré de Bouchard et al, New England Journal of Medicine, 1990.



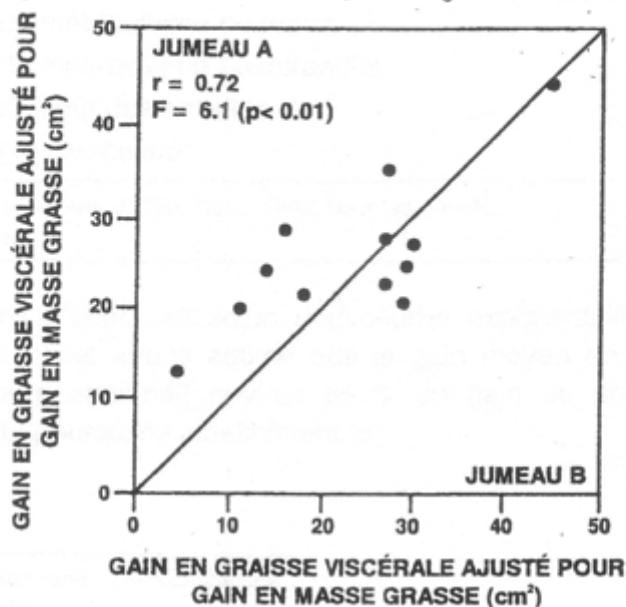
De plus, nous avons noté 6 fois plus de variation entre les paires qu'au sein des paires de jumeaux pour les gains en graisse sous-cutanée au tronc et à l'abdomen en tenant compte des changements dans la masse grasse totale. La ressemblance intrapaire pour les gains en graisse au tronc et à l'abdomen, estimés par des plis adipeux, des circonférences ou par tomographie axiale, était grande et atteignait 0,7

à 0,8. Ces observations suggèrent donc que le rôle des gènes est plus important pour la topographie du tissu adipeux sous-cutané que pour le gain en masse grasse.

Finalement, le même niveau de ressemblance fut observé chez ces jumeaux identiques pour le gain en graisse viscérale à la région abdominale lors de cette suralimentation chronique. Notons que cette ressemblance persiste lorsque les gains sont ajustés pour les différences individuelles dans l'augmentation de la masse grasse. Ce phénomène est illustré à la Figure 3. On y constate que la corrélation interclasse pour les gains en graisse viscérale ajustés pour les gains en masse grasse atteint 0,72 avec un rapport F de 6,1. Ce dernier indique qu'il y avait 6 fois plus de variation entre les paires qu'au sein des paires de jumeaux.

FIGURE 3

Ressemblance intrapaire dans la réponse de la graisse viscérale abdominale chez 12 paires de jumeaux identiques soumis à une suralimentation expérimentale de 100 jours. Les gains dans la graisse viscérale mesurée par CT sont ajustés pour les gains dans la masse grasse. Tiré de Bouchard et al, New England Journal of Medicine, 1990.



Les résultats de cette expérience indiquent donc que la ressemblance au sein des paires de jumeaux génétiquement identiques est plus grande pour les modifications dans les indicateurs de topographie du tissu adipeux que de la composition de la masse corporelle. Ces observations sont donc cohérentes avec les données sur l'héritabilité. Pour un niveau de graisse corporelle donné, ou pour un niveau quelconque de changement dans la masse grasse, soit avec l'âge ou avec la suralimentation chronique, il y a des gens qui sont plus enclins à développer une obésité androïde ou une obésité viscérale en raison de caractéristiques génétiques dont la nature précise reste à établir.

Même si le rapport entre le gain en masse grasse sur celui en masse maigre était en moyenne autour de 2/1, on y observait des différences individuelles considérables. Ce rapport à lui seul expliquait environ 40 pour cent de la variation dans le gain de poids (2). Les fluctuations dans ce rapport lors de la suralimentation étaient associées à la dépense postprandiale d'énergie, au niveau plasmatique de TSH, d'estadiol, d'IGF-1, aux propriétés oxydatives du muscle squelettique et à un certain nombre d'autres variables (3).

Le bilan énergétique

La suralimentation a causé une augmentation moyenne de masse corporelle de 8,1 kg, 67 % sous forme de masse grasse et 33 % sous forme de masse maigre. Cela représente une augmentation du contenu en énergie corporelle de 222 MJ, soit 63 % du surplus calorique. Comme l'indiquent les données présentées au Tableau 1, nous avons été capables d'expliquer plus de 90 % du surplus calorique consommé (4). Au début de la période de suralimentation, la quasi-totalité du surplus d'énergie ingéré se retrouvait en énergie corporelle gagnée, mais cette proportion n'était plus que de 60 % après les 100 jours du traitement expérimental (5).

Le gain de poids s'effectuait selon une courbe exponentielle dont la demi-durée atteignait environ 86 jours. Nous avons estimé que le gain moyen de poids enregistré dans cette expérience de 100 jours atteignait environ 55 % du gain de poids maximum attendu si la suralimentation avait été poursuivie indéfiniment (5).

TABLEAU 1

Estimation de valeurs moyennes des composantes du bilan énergétique des 24 jeunes hommes soumis à la suralimentation de 100 jours^(a).

	Energie en MJ ^(b)
Surplus d'énergie consommé	353
Gain de masse grasse	210
Gain de masse maigre	12
Coût du gain en protéines	14
Coût du gain en masse grasse	34
Augmentation du métabolisme de repos	11
Augmentation du métabolisme postprandial	34
Augmentation du coût des activités	7
Surplus d'énergie inexpliqué	31

(a) Voir Tremblay et al, Am. J. Clin. Nutr., 1992, pour les détails.

(b) MJ : Megajoule.

Métabolisme de repos

Un bilan énergétique positif ou négatif maintenu pendant une période relativement longue a une influence sur le RMR et l'amplitude des changements pourrait être associée au génotype. Cette hypothèse fut testée lors d'études conduites avec la collaboration de nos 12 paires de jumeaux identiques. Nous avons observé une augmentation significative d'environ 10 % du RMR soit une élévation moyenne de 8 W (D=7) sur une moyenne initiale de 79+8 (6). Cependant, l'augmentation n'était que marginale lorsque le RMR était rapporté par kg de masse maigre ($p=0,06$). La ressemblance intrapaire était substantielle pour les changements du RMR et KJ (coefficient intraclasse de 0,51 ; $p < 0,05$) mais plus modérée pour les changements par unité de masse maigre.

Dans une autre étude, nous avons soumis six paires de jumeaux identiques à une période de suralimentation de 22 jours consécutifs durant laquelle les deux membres de chaque paire consommaient 4,2 MJ de plus par jour que leur consommation normale (7, 8). Les 12 sujets ont évidemment présenté une augmentation de poids corporel et de masse de graisse. Le RMR s'elevait de 7 %, mais cette augmentation n'était pas significative. Il y avait toutefois de grandes différences individuelles dans

les changement du RMR provoqués par la suralimentation et celles-ci n'étaient pas distribuées aléatoirement. En effet, nous avons observé un rapport F significatif ($F=4,45$; $p < 0,05$) de la variance entre les paires de jumeaux sur la variance au sein des paires. La corrélation intraclasse calculée à partir des changements de RMR atteignait 0,43 pour les changements en KJ (7, 9). Nous concluons de ces deux études qu'il existe une ressemblance intrapaire dans l'adaptation du RMR à un bilan énergétique positif.

La thermogénèse alimentaire

La thermogénèse alimentaire (TEM) est généralement évaluée par calorimétrie indirecte au cours des heures qui suivent l'ingestion d'un repas standard, tôt le matin à jeun. Il n'y avait pas de changement dans la TEM à la suite d'une suralimentation d'une durée de 100 jours lorsque le RMR était soustrait de la TEM (4). La ressemblance intrapaire pour les variations non significatives de la TEM était alors basse. La TEM fut évaluée par calorimétrie indirecte pendant les 4 heures qui suivirent la consommation d'un repas mixte contenant 4,2 MJ d'énergie. Par contre, la dépense d'énergie postprandiale totale a augmenté significativement ($p < 0,05$) avec la suralimentation et elle était caractérisée par une ressemblance intrapaire.

Par ailleurs, la ressemblance intrapaire, chez les 6 paires de jumeaux identiques soumises à la suralimentation pendant 22 jours, atteignait environ 0,6 à 0,7 ($p < 0,05$) en ce qui concerne les changements dans la TEM (9).

Glucose, insuline et glucagon

Les niveaux prismatiques de glucose, d'insuline et de glucagon furent également mesurés avant et après la suralimentation. Les concentrations à jeun furent toutes augmentées par le traitement expérimental. La réponse du glucose, de l'insuline et du glucagon fut aussi étudié à la suite d'une prise orale de 75 g de glucose, puis lors de la consommation d'un repas de 1,000 kcal dont la composition était de 15 % protéines, 35 % lipides et 50 % hydrates de carbone. Nous n'avons observé aucun changement dans la réponse du glucose lors des deux tests effectués avant et après les 100 jours de suralimentation. Toutefois, la réponse de l'insuline fut augmentée lors de l'exposition au glucose oral (3 heures) et celles du glucagon et de l'insuline furent prononcées lors des 4 heures qui suivirent la consommation du repas (10).

Les valeurs à jeun d'insuline et de glucagon n'étaient pas associées aux gains en poids et en masse grasse causés par la suralimentation. Le glucagon à jeun présentait toutefois des relations significatives avec plusieurs indicateurs de changement dans la topographie du tissu adipeux, particulièrement avec le gain en graisse viscérale, estimée par tomographie axiale, même lorsque ce gain était ajusté statistiquement pour les changements intervenus dans la masse grasse ($r=0,42$ et $r=0,41$, $p < 0,05$). Une comparaison des 6 sujets qui gagnèrent le plus et des 6 qui gagnèrent le moins de masse grasse viscérale indique que ces deux groupes étaient différents en termes du niveau plasmatique de glucagon à jeun. Dans ce cas, ceux qui gagnèrent le moins avaient des niveaux plus bas de glucagon (10).

Il est également intéressant de noter que nous avons enregistré une ressemblance intrapaire significative pour les changements causés par la suralimentation dans les niveaux de base de l'insuline ($p < 0,01$) et du glucagon ($p < 0,05$). Ces résultats supportent le concept de la présence de différences individuelles, explicables en partie par de la variation génétique, dans l'élévation de l'insulinémie et de la glucagonémie lors de l'exposition à une suralimentation chronique prolongée.

Quelques autres observations

Des prélèvements de tissu adipeux furent effectués dans la région abdominale avant et après les 100 jours de suralimentation (11). La taille moyenne des adipocytes a augmenté avec le traitement passant de 0,20 +- 0,10 à 0,42 +- 0,16 ug de lipides par cellules ($p < 0,001$). Toutefois, nous n'avons observé aucun changement dans l'activité lipolytique de cellules isolées à la collagénase autant à l'état basal que sous stimulation à l'adrénaline ou à l'isoprotérénol. Mais il y avait des ressemblances intrapaires dans les variations de la lipolyse basale et stimulée à l'épinéphrine observées au cours de la suralimentation. Cette ressemblance était caractérisée par des coefficients intraclasses calculés avec les changements qui atteignaient au moins 0,6 (avec des rapports $F \geq 4,0$) ($p \leq 0,05$).

Des études non publiées que nous avons menées sur la variation de séquence pour plusieurs gènes candidats révèlent que des polymorphismes de fragments de restriction pour le gène de la lipoprotéine lipase présentent des relations plutôt nettes avec la réponse de l'activité de cette enzyme mesurée dans le tissu adipeux et avec le gain de poids, particulièrement le gain de masse grasse. L'association la plus intéressante semble être avec un polymorphisme du gène en 3' généré par l'endonucléase Bam HI.

Enfin, des observations que nous avons pu faire 4 mois et 5 ans après la fin du protocole expérimental de suralimentation indiquent que la masse corporelle, la composition du poids, les valeurs basales de glucose et d'insuline, et le profil des lipides et des lipoprotéines étaient revenus au niveau des valeurs des jeunes adultes de ces âges et dans le voisinage des valeurs mesurées avant la suralimentation.

Conclusion

Les études que nous avons menées avec des jumeaux identiques sur la réponse de la masse corporelle, de la composition du poids et des composantes de la dépense énergétique, lors de la suralimentation chronique, suggèrent fortement que tous les génotypes ne sont pas égaux dans la résistance à l'accumulation de poids. Les gènes d'une personne sont donc importants dans la sensibilité de celle-ci à la suralimentation et par conséquent dans la détermination du risque de devenir obèse. Nous concluons de ces recherches qu'il y a des personnes plus vulnérables que d'autres face à la suralimentation prolongée en raison de causes génétiques dont la nature exacte reste à identifier. Une telle vulnérabilité pourrait dépendre en partie de la propension à stocker l'énergie sous forme de graisse et peu sous forme de masse maigre.

Bibliographie

- 1 - SIMS EAH, GOLDMAN RF, GLUCK CM, HORTON ES, KELLEHER PC, ROWE DW. Experimental obesity in man. Trans Assoc Am Physicians 1968 ; 81 : 153-69.
- 2 - BOUCHARD C, TREMBLAY A, DESPRES JP, NADEAU A, LUPIEN PJ, THERIAULT G, DUSSAULT J, MOORJANI S, PINAULT S, FOURNIER G. The response to long-term overfeeding in identical twins. N Engl J Med 1990 ; 322 : 1477-82.
- 3 - BOUCHARD C, TREMBLAY A, DESPRES JP, THERIAULT G, DUSSAULT J, NADEAU A. Correlates of the fat mass to fat free mass ratio gain in response to overfeeding. FASEB J 5, abstract 1968, 1991.
- 4 - TREMBLAY A. DESPRES JP, THERIAULT F, FOURNIER G, BOUCHARD C.

- Overfeeding and energy expenditure in humans. Am J Clin Nutr 1992 ; 56 : 857-62.
- 5 - DERIAZ O, TREMBLAY A, BOUCHARD C. Non linear weight gain with long term overfeeding in man. Obes Res 1993 ; 1 : 179-85.
- 6 - DERIAZ O, FOURNIER G, TREMBLAY A, DESPRES JP, BOUCHARD C. Lean-body-mass composition and resting energy expenditure before and after long-term overfeeding. Am J Clin Nutr 1992 ; 56 : 840-7.
- 7 - BOUCHARD C. Génétique et obésité chez l'homme. Diab & Métab 1988 ; 14 : 407-13.
- 8 - POEHLMAN ET, TREMBLAY A, DESPRES JP, FONTAINE E, PERUSSE L, THERIAULT G, BOUCHARD C. Genotype-controlled changes in body composition and fat morphology following overfeeding in twins. Am J Clin Nutr 1986 ; 43 : 723-31.
- 9 POEHLMAN ET, TREMBLAY A, FONTAINE E, DESPRES JP, NADEAU A, DUSSAULT J, BOUCHARD C. Genotype dependency of the thermic effect of a meal and associated hormonal changes following short-term overfeeding. Metabolism 1986 ; 35 : 30-6.
- 10 - OPPERT JM, NADEAU A, TREMBLAY A, DESPRES JP, THERIAULT G, DERIAZ O, BOUCHARD C. Plasma glucose, insulin and glucagon, before and after long-term overfeeding in identical twins. Soumis pour publication.
- 11 - MAURIEGE P, DESPRES JP, MARCOTTE M, TREMBLAY A, NADEAU A, MOORJANI S, LUPIEN PJ, DUSSAULT J, FOURNIER G, THERIAULT G, BOUCHARD C. Adipose tissue lipolysis after long-term overfeeding in identical twins. Int J Obes 1992 ; 16 : 219-25.