



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2010

FACULTE DE PHARMACIE

**L'obésité : découvertes récentes relatives
aux mécanismes moléculaires à l'origine de
nouvelles stratégies thérapeutiques**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 2 juillet 2010

Pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Dimitri TCHERIATCHOUKINE**
né le 02 mars 1981 à Saint-Denis (974)

Membres du Jury

Président : Mme Francine PAULUS, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de l'Université de Nancy 1

Directeur de thèse : Mme LEININGER-MULLER, Professeur, Faculté de Pharmacie de l'Université de Nancy 1

Juges : Mme Christine PERDICAKIS, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de l'Université de Nancy 1 et M. Christian COTTEL, Docteur en Pharmacie

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2009-2010

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Mobilité ERASMUS et Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine : Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie : Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement : Jean-Michel SIMON
Pharmaceutique Hospitalier

DOYEN HONORAIRE

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

| | |
|-------------------------------------|--|
| Gilles AULAGNER | Pharmacie clinique |
| Alain BAGREL | Biochimie |
| Jean-Claude BLOCK | Santé publique |
| Christine CAPDEVILLE-ATKINSON | Pharmacologie cardiovasculaire |
| Chantal FINANCE | Virologie, Immunologie |
| Pascale FRIANT-MICHEL | Mathématiques, Physique, Audioprothèse |
| Christophe GANTZER | Microbiologie environnementale |
| Max HENRY | Botanique, Mycologie |
| Jean-Yves JOUZEAU | Bioanalyse du médicament |
| Pierre LABRUDE | Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile |
| Isabelle LARTAUD | Pharmacologie cardiovasculaire |
| Dominique LAURAIN-MATTAR | Pharmacognosie |
| Brigitte LEININGER-MULLER | Biochimie |
| Pierre LEROY | Chimie physique générale |
| Philippe MAINCENT | Pharmacie galénique |
| Alain MARSURA | Chimie thérapeutique |
| Patrick MENU | Physiologie |
| Jean-Louis MERLIN | Biologie cellulaire oncologique |
| Jean-Bernard REGNOUF de VAINS | Chimie thérapeutique |
| Bertrand RIHN | Biochimie, Biologie moléculaire |
| Jean-Michel SIMON | Economie de la santé, législation pharmaceutique |

MAITRES DE CONFÉRENCES

| | |
|--------------------------|--|
| Sandrine BANAS | Parasitologie |
| Mariette BEAUD | Biologie cellulaire |
| Emmanuelle BENOIT | Communication et santé |
| Isabelle BERTRAND | Microbiologie environnementale |
| Michel BOISBRUN | Chimie thérapeutique |
| François BONNEAUX | Chimie thérapeutique |
| Ariane BOUDIER | Chimie Physique |
| Cédric BOURA | Physiologie |
| Jean-Claude CHEVIN | Chimie générale et minérale |
| Igor CLAROT | Chimie analytique |
| Joël COULON | Biochimie |
| Sébastien DADE | Bio-informatique |
| Dominique DECOLIN | Chimie analytique |
| Béatrice DEMORE | Pharmacie clinique |
| Joël DUCOURNEAU | Biophysique, audioprothèse, acoustique |
| Florence DUMARCAY | Chimie thérapeutique |
| François DUPUIS | Pharmacologie |
| Raphaël DUVAL | Microbiologie clinique |
| Béatrice FAIVRE | Hématologie - Génie Biologique |

| | |
|-------------------------------|---|
| Adel FAIZ..... | Biophysique-acoustique |
| Luc FERRARI | Toxicologie |
| Stéphane GIBAUD | Pharmacie clinique |
| Thierry HUMBERT | Chimie organique |
| Frédéric JORAND | Santé et environnement |
| Olivier JOUBERT | Toxicologie, sécurité sanitaire |
| Francine KEDZIEREWICZ | Pharmacie galénique |
| Alexandrine LAMBERT | Informatique, Biostatistiques |
| Faten MERHI-SOUSSI..... | Hématologie biologique |
| Christophe MERLIN | Microbiologie environnementale et moléculaire |
| Blandine MOREAU | Pharmacognosie |
| Maxime MOURER | Pharmacochimie supramoléculaire |
| Francine PAULUS | Informatique |
| Christine PERDIAKIS | Chimie organique |
| Caroline PERRIN-SARRADO | Pharmacologie |
| Virginie PICHON | Biophysique |
| Anne SAPIN..... | Pharmacie galénique |
| Marie-Paule SAUDER | Mycologie, Botanique |
| Nathalie THILLY | Santé publique |
| Gabriel TROCKLE | Pharmacologie |
| Marie-Noëlle VAULTIER | Biodiversité végétale et fongique |
| Mohamed ZAIYOU | Biochimie et Biologie moléculaire |
| Colette ZINUTTI | Pharmacie galénique |

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER

Sémiologie

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD

Anglais

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET.....

Directeur

Remerciements

Je tiens à remercier ma directrice de thèse, le Professeur Leininger-Muller, pour m'avoir initié au travail de recherche, pour son soutien tout au long de mon travail, pour ses conseils utiles, les orientations données et ses nombreuses relectures.

Je remercie également Madame le Doyen pour avoir eu la gentillesse d'accepter de diriger mon Jury de thèse.

Merci à Madame Perdicakis pour son soutien depuis la première année et pour ses relectures attentives et constructives de ma thèse.

Enfin, je remercie Monsieur Cotel d'avoir su me montrer les différentes facettes du métier de Pharmacien d'officine, de m'avoir formé et de m'avoir fait confiance.

Sommaire

| | |
|--|---------------|
| INTRODUCTION..... | - 10 - |
| 1. OBESITE ET ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES..... | - 12 - |
| 1.1. DEFINITION DE L'OBESITE | - 12 - |
| 1.1.1. IMC | - 12 - |
| 1.1.2. Limites de l'IMC | - 12 - |
| 1.2. L'OBESITE EN CHIFFRES..... | - 13 - |
| 1.2.1. L'obésité en France | - 13 - |
| 1.2.2. L'obésité dans le monde | - 14 - |
| 1.3. LE SYNDROME METABOLIQUE..... | - 15 - |
| 1.3.1. Définition..... | - 16 - |
| 1.3.2. Prévalence..... | - 17 - |
| 2. CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES..... | - 18 - |
| 2.1. RISQUES CARDIO-VASCULAIRES | - 18 - |
| 2.2. LES DIABETES | - 19 - |
| 2.3. LES TROUBLES RESPIRATOIRES | - 20 - |
| 2.3.1. L'asthme | - 20 - |
| 2.3.2. Le syndrome obésité-hypoventilation | - 20 - |
| 2.3.3. Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil..... | - 21 - |
| 2.4. OBESITE ET CANCER | - 22 - |
| 2.4.1. Les mécanismes | - 22 - |
| 2.4.2. Les cancers..... | - 24 - |
| 2.4.3. La prévention | - 25 - |
| 3. GENETIQUE ET MECANISMES MOLECULAIRES RECEMMENT DECRITS | - 26 - |
| 3.1. LA GENETIQUE EN CAUSE..... | - 26 - |
| 3.1.1. La génétique de l'obésité humaine | - 26 - |
| 3.1.2. Les gènes de l'absorption intestinale des lipides | - 29 - |
| 3.2. MECANISMES MOLECULAIRES..... | - 31 - |
| 3.2.1. Circuit de la satiété et cibles thérapeutiques..... | - 31 - |
| 3.2.2. L'indice glycémique | - 33 - |
| 3.2.3. Mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans le métabolisme glycémique | - 34 - |
| 3.3. STRESS ET OBESITE | - 35 - |
| 3.3.1. Stress et prise alimentaire | - 35 - |
| 3.3.2. Stress et axe hypothalamohypophysosurrénalien..... | - 36 - |
| 3.3.3. Rôle du système nerveux sympathique | - 36 - |
| 4. STRATEGIES THERAPEUTIQUES ACTUELLES ET A VENIR..... | - 38 - |
| 4.1. TRAITEMENTS ACTUELS | - 38 - |
| 4.1.1. Chirurgie de l'obésité..... | - 38 - |
| 4.1.2. Inhibition des lipases gastro-intestinales | - 42 - |
| 4.1.3. Inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline..... | - 45 - |
| 4.1.4. Antagonisme sélectif des récepteurs cannabinoïdes de type 1 | - 50 - |
| 4.2. LES NOUVELLES STRATEGIES THERAPEUTIQUES | - 54 - |
| 4.2.1. Action sur les hormones du comportement alimentaire | - 55 - |
| 4.2.2. Potentiel thérapeutique des antioxydants..... | - 57 - |
| 4.2.3. Le tissu adipeux..... | - 58 - |
| 4.2.4. Effets secondaires amaigrissants | - 59 - |
| 4.2.5. Apport de la génétique | - 60 - |
| 4.2.6. Le métabolisme glucidique..... | - 62 - |
| 4.2.7. Le microbiote | - 62 - |
| 4.2.8. Rôle du système nerveux central | - 65 - |

| | | |
|-----------|--|---------------|
| 4.3. | PREVENTION | - 65 - |
| 4.3.1. | <i>Les acides gras polyinsaturés essentiels</i> | - 65 - |
| 4.3.2. | <i>Cinq fruits et légumes par jour</i> | - 66 - |
| 4.3.3. | <i>Les principaux types de régimes</i> | - 66 - |
| 4.3.4. | <i>L'activité physique</i> | - 68 - |
| 5. | QUEL ROLE POUR LE PHARMACIEN D'OFFICINE ?..... | - 69 - |
| 5.1. | PRISE EN CHARGE DU PATIENT | - 69 - |
| 5.2. | LE PHARMACIEN GARANT DE LA SANTE PUBLIQUE..... | - 69 - |
| 5.3. | RENOUVELLEMENT DES CONNAISSANCES ET TRANSMISSION DU SAVOIR | - 70 - |
| | CONCLUSION..... | - 72 - |
| | RÉFÉRENCES..... | - 73 - |
| | RESUME : | - 77 - |

Introduction

Selon l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), les cancers et pathologies cardiovasculaires, deux des principales complications de l'obésité, sont les premières causes de mortalité en France. Elles représentent respectivement 30% et 29% des décès chaque année, soit plus de la moitié de l'ensemble des décès.

L'obésité, définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle pouvant nuire à la santé, est en constante augmentation dans le monde. Elle apparaît chez des sujets de plus en plus jeunes et frappe surtout les populations défavorisées. De plus, selon le document du Programme National Nutrition Santé 2006-2010 (PNNS 2), les pathologies associées au surpoids coûtent 5 milliards d'euros par an à l'Assurance Maladie.

L'obésité a aujourd'hui atteint le stade de pandémie. Pour faire face à ce fléau qui porte atteinte à la santé publique d'une partie grandissante de la population, les différents acteurs du système de santé se mobilisent. Ainsi, les efforts récents de la communauté scientifique ont permis de mieux appréhender l'obésité dans son ensemble : ses origines multiples, ses mécanismes complexes, ses différentes complications et ses traitements potentiels. Parmi les récentes découvertes figure l'identification de nouvelles molécules impliquées dans le cycle de la satiété. Ceci s'inscrit dans un cadre plus large d'études susceptibles d'ouvrir la voie à de prochaines innovations tant sur le plan préventif que curatif.

Suite à ces récentes découvertes, une nouvelle approche thérapeutique de l'obésité, qui mettrait davantage l'accent sur l'aspect moléculaire, semble envisageable et mérite d'être étudiée plus en détails. Afin de mieux comprendre les opportunités et défis créés par les traitements à venir, il apparaît nécessaire de mieux cerner la situation actuelle de l'obésité, ses aspects épidémiologiques et ses différentes complications. Par ailleurs, l'étude des facteurs de risques de l'obésité permettra de mieux cibler les stratégies thérapeutiques et de mieux comprendre le potentiel médical que représentent ces découvertes.

Ce travail a pour principal objectif d'établir une mise à jour des mécanismes cellulaires et moléculaires liés à la prise alimentaire et à l'obésité, en tenant compte des données récentes trouvées dans la littérature. Il présente également une synthèse des traitements actuellement disponibles ainsi que des stratégies thérapeutiques à l'étude. Enfin, il rappelle le rôle joué par le pharmacien à l'officine dans la prévention et le suivi des traitements de l'obésité.

1. Obésité et aspects épidémiologiques

1.1. Définition de l'obésité

Selon l'OMS, l'obésité est définie comme un « excès de masse grasse qui entraîne des conséquences néfastes pour la santé ». Plusieurs méthodes ont été proposées pour évaluer un excès de poids ou une obésité. La méthode la plus fiable et la plus utilisée est la mesure de l'IMC (Indice de Masse Corporelle).

1.1.1. IMC

L'IMC, que l'on nomme aussi BMI (*Body Mass Index*), est le rapport du poids en kilogrammes sur la taille en mètres au carré : $IMC = \text{kg/m}^2$. Les valeurs obtenues ont permis à l'IOTF (*International Obesity Task Force*) d'établir une classification des différents types d'obésité. Les seuils sont identiques pour les deux sexes.

| | |
|----------------------|-----------------------|
| $IMC < 18,5$ | maigreur |
| $18,5 \leq IMC < 25$ | poids normal |
| $25 \leq IMC < 30$ | surpoids |
| $30 \leq IMC < 35$ | obésité I (modérée) |
| $35 \leq IMC < 40$ | obésité II (sévère) |
| $IMC \geq 40$ | obésité III (morbide) |

1.1.2. Limites de l'IMC

Pour le calcul de l'IMC chez les enfants, il faut tenir compte des variations physiologiques de la masse grasse au cours de la croissance. Il existe ainsi dans le carnet de santé des courbes d'IMC en fonction de l'âge et du sexe.

Pour les adultes, il faut aussi savoir pondérer la classification des différents types d'obésité par l'IMC en prenant en compte d'autres paramètres tels que la composition corporelle, la répartition du tissu adipeux ou encore l'ancienneté de l'obésité. Par ailleurs, pour un même IMC, les sportifs de haut niveau ont une masse musculaire plus importante et moins de graisse que la majorité des sujets.

1.2. L'obésité en chiffres

Aujourd'hui, le nombre de personnes présentant un excès pondéral a dépassé celui des personnes souffrant de malnutrition. Ainsi selon l'OMS, au niveau mondial, un milliard d'habitants sont victimes d'une surcharge pondérale tandis que huit cent millions de personnes ne mangent pas à leur faim. Ainsi, comme le disait Coluche : « Je voudrais rassurer les peuples qui meurent de faim dans le monde : ici, on mange pour vous ».

1.2.1. L'obésité en France

Depuis 1997, l'Institut Roche, en partenariat avec la TNS Healthcare SOFRES, réalise une enquête triennale baptisée ObEpi (Obésité Epidémiologie) sur la fréquence du surpoids et de l'obésité dans un échantillon représentatif de la population française adulte. On remarque qu'en 12 ans, le poids moyen des Français a augmenté de 3,1 kg (72 kg en 2009) et que l'IMC a augmenté de 1 kg/m² (25,3 kg/m² en 2009).

On note également une augmentation franche du surpoids chez les jeunes adultes et la série d'enquêtes ObEpi révèle que l'obésité en France survient de plus en plus tôt. La prévalence de l'obésité augmente dans toutes les catégories socioprofessionnelles et dans toutes les agglomérations. Aujourd'hui, 31,9% des Français sont en surpoids et 14,5% sont obèses. Cette augmentation est régulière avec un taux de 0,5% par an. La figure 1 montre l'évolution en France du surpoids et de l'obésité par rapport à un IMC normal, entre 1997 et 2009. L'obésité est en forte augmentation (de 8,2% en 1997 à 13,4% en 2009). Dans le même temps, la prévalence du poids normal est passée de 57,5% à 50% [1].

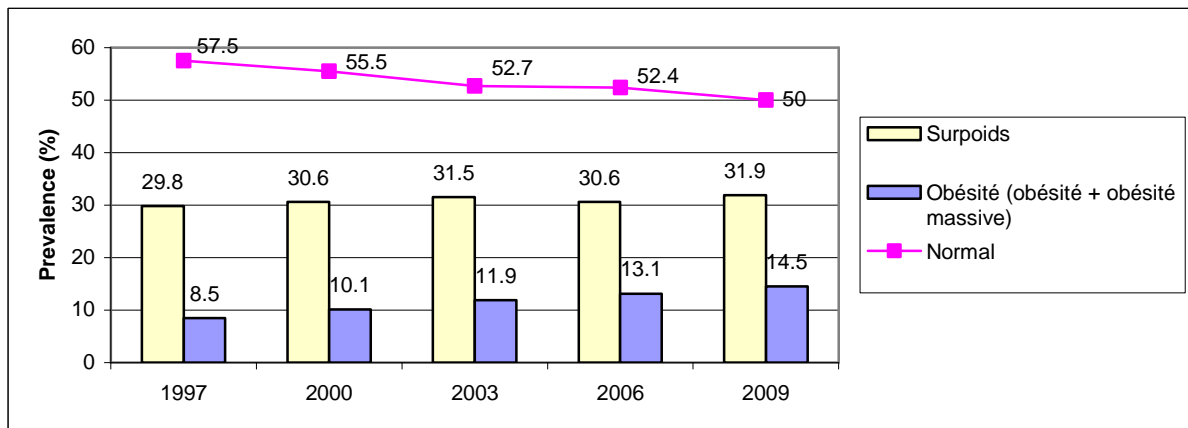


Figure 1 : Prévalence du surpoids et de l'obésité en France (enquêtes ObEpi 1997 à 2009)

Source : adapté de l'Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. ObEpi Roche 2009.

1.2.2. L'obésité dans le monde

L'obésité est aujourd'hui considérée comme une véritable épidémie ; elle est devenue la première pandémie non infectieuse de l'histoire. D'ici 2015, l'OMS prévoit que 2,3 milliards d'adultes présenteront un surpoids et plus de 700 millions seront obèses.

Autrefois considérés comme des problèmes propres aux pays à revenus élevés, le surpoids et l'obésité augmentent de façon spectaculaire dans les pays à faible et moyen revenus, surtout en milieu urbain. L'OMS place actuellement la prévention et la prise en charge de l'obésité comme une priorité dans le domaine de la pathologie nutritionnelle.

Le tableau I rapporte la prévalence de l'obésité chez les femmes et hommes adultes ainsi que chez les enfants de moins de cinq ans en Europe en Amérique du Nord et au Japon, les pays développés étant les plus touchés par cette épidémie.

| Pays | Prévalence de l'obésité chez les femmes adultes (âge >=15) | Année | Prévalence de l'obésité chez les hommes adultes (âge >=15) | Année | Enfants de moins de cinq ans en surpoids (%) | Année |
|--------------------|--|-------|--|-------|--|-------|
| Etats-Unis | 33.2 | 2004 | 31.1 | 2004 | 7 | 2002 |
| Mexique | 28.1 | 2000 | 18.6 | 2000 | 7.6 | 2006 |
| Bosnie-Herzégovine | 25.2 | 2002 | 16.5 | 2002 | 25.6 | 2006 |
| Royaume Uni | 23 | 2002 | 22.3 | 2002 | | |
| Croatie | 22.7 | 2003 | 21.6 | 2003 | | |

| Pays | Prévalence de l'obésité chez les femmes adultes (âge >=15) | Année | Prévalence de l'obésité chez les hommes adultes (âge >=15) | Année | Enfants de moins de cinq ans en surpoids (%) | Année |
|------------------------|--|-------|--|-------|--|-------|
| Turquie | 22.7 | 2004 | | | 9.1 | 2004 |
| Malte | 21.3 | 2002 | 25 | 2002 | | |
| Pologne | 19.9 | 2001 | 15.7 | 2001 | | |
| Lettonie | 19.5 | 2004 | 11.9 | 2004 | | |
| Lituanie | 19.2 | 2006 | 20.6 | 2006 | | |
| Grèce | 18.2 | 2003 | 26 | 2003 | | |
| Hongrie | 18.2 | 2004 | 17.1 | 2004 | | |
| République de Moldavie | 18.2 | 2005 | | | 9.1 | 2005 |
| République Tchèque | 16.3 | 2002 | 13.7 | 2002 | 4.4 | 2002 |
| Arménie | 15.5 | 2005 | | | 11.7 | 2005 |
| Slovaquie | 15 | 2002 | 13.5 | 2002 | | |
| Estonie | 14.9 | 2004 | 13.7 | 2004 | | |
| Canada | 13.9 | 2003 | 15.9 | 2003 | | |
| Slovénie | 13.8 | 2001 | 16.5 | 2001 | | |
| Finlande | 13.5 | 2005 | 14.9 | 2005 | | |
| Espagne | 13.5 | 2003 | 13 | 2003 | | |
| Belgique | 13.4 | 2004 | 11.9 | 2004 | | |
| Allemagne | 12.3 | 2003 | 13.6 | 2003 | | |
| Islande | 12.3 | 2002 | 12.4 | 2002 | | |
| Irlande | 12 | 2002 | 14 | 2002 | | |
| Chypre | 11.8 | 2003 | 12.9 | 2003 | | |
| Ukraine | 11.3 | 2002 | | | 26.5 | 2000 |
| Roumanie | 9.5 | 2000 | 7.7 | 2000 | 8.3 | 2002 |
| Suède | 9.5 | 2003 | 10.4 | 2003 | | |
| Danemark | 9.1 | 2000 | 9.8 | 2000 | | |
| Italie | 8.9 | 2004 | 7.4 | 2004 | | |
| Suisse | 7.5 | 2002 | 7.9 | 2002 | | |
| Ouzbékistan | 7.1 | 2002 | 5.4 | 2002 | 12.8 | 2006 |
| Norvège | 5.9 | 2002 | 6.4 | 2002 | | |
| Japon | 3.3 | 2001 | 2.9 | 2001 | | |

Tableau I : Prévalence de l'obésité chez les adultes et les enfants de moins de cinq ans (dernière année disponible)

Source : Système d'Information Statistique de l'OMS (WHOSIS) <http://apps.who.int/whosis/data/Search.jsp>

Note : Les données concernant la France ne sont pas disponibles dans cette base de données.

1.3. Le syndrome métabolique

La multiplication des cas d'obésité dans le monde a amené la communauté scientifique à développer un nouveau concept – le syndrome métabolique (SM) – qui permet d'appréhender l'obésité à travers un cadre d'analyse plus large. *Reaven* (1988) a été le premier à décrire le SM [2].

1.3.1. Définition

Le SM est une entité regroupant chez un même individu plusieurs anomalies métaboliques. Il se caractérise notamment par un accroissement notable du risque cardio-vasculaire et du risque d'apparition d'un diabète de type 2. Plusieurs définitions ont été proposées ; les deux les plus usitées sont celles dites ATP III (*Adult Treatment Panel III*) proposée en 2001 par le NCEP (*National Cholesterol Education Program*) et celle de l'IDF (*International Diabetes Federation*) proposée en 2005.

La définition ATP III associe au moins trois critères parmi :

- **Obésité centrale (viscérale) :** tour de taille > 102 cm chez les hommes ou > 88 cm chez les femmes ;
- **Hypertriglycémie :** triglycérides $\geq 1,7$ mmol/l (1,5 g/l) ;
- **HDL cholestérol bas :** < 1,03 mmol/l (0,4 g/l) chez les hommes ou < 1,29 mmol/l (0,5 g/l) chez les femmes ;
- **Elévation de la pression artérielle :** pression artérielle $\geq 135/85$ mmHg ou traitement de cette élévation ;
- **Glycémie à jeun :** $\geq 6,1$ mmol/l (1,1 g/l).

La définition IDF associe une obésité ventrale ≥ 94 cm chez les hommes ou ≥ 80 cm chez les femmes à au moins deux critères parmi :

- **Hypertriglycémie :** triglycérides $\geq 1,7$ mmol/l (1,5 g/l) ou traitement spécifique de cette anomalie ;
- **HDL cholestérol bas :** < 1,03 mmol/l (0,4 g/l) chez les hommes ou < 1,29 mmol/l (0,5 g/l) chez les femmes ou traitement spécifique de cette anomalie ;
- **Elévation de la pression artérielle :** pression artérielle $\geq 135/85$ mmHg ou traitement de cette élévation ;
- **Glycémie à jeun :** $\geq 5,6$ mmol/l (1,0 g/l) ou DT2 connu.

1.3.2. Prévalence

La multiplicité des définitions du SM proposées rend l'estimation de sa prévalence difficile à déterminer. On estime cependant aujourd'hui aux Etats-Unis que le nombre de cas s'élève à 39% chez les hommes et 40% chez les femmes. Ces chiffres peuvent varier selon la définition choisie, la culture ou l'âge, mais il y a un consensus pour reconnaître que ce syndrome est globalement de plus en plus fréquent, y compris dans les pays en développement.

Les facteurs à l'origine du SM sont multiples et pour la plupart interdépendants : le stress psychologique, la suralimentation, l'obésité viscérale et l'insulino-résistance. Les efforts de prévention se tournent vers deux priorités : une alimentation saine et une activité physique régulière.

2. Conséquences physiopathologiques

2.1. Risques cardio-vasculaires

L'obésité est reconnue comme responsable d'une augmentation du risque vasculaire et d'une surmortalité par accident cardio-vasculaire. Les complications cardio-vasculaires constituent la principale cause de mortalité chez les sujets obèses ; ce risque de complications est particulièrement accru en cas de répartition androïde (abdominale) des graisses.

L'obésité abdominale est une des principales sources de menaces pour la santé [3]. Les principales conséquences de l'obésité abdominale sont le risque coronaire et le risque d'AVC (Accident Vasculaire Cérébral). Les patients présentant une obésité abdominale sont habituellement à haut risque cardio-vasculaire et doivent se soumettre à un contrôle rigoureux de la glycémie, du LDL-cholestérol et de la pression artérielle [4]. Un IMC ≥ 30 par rapport à un IMC < 25 multiplie par 2 le risque d'être victime d'un AVC, multiplie par 1,95 le risque d'être victime d'un Infarctus du Myocarde (IM) et multiplie par 2,25 le risque d'accident hémorragique. Par ailleurs, chaque unité d'IMC supplémentaire s'accompagne d'une augmentation de 6% du risque d'AVC toutes origines confondues.

De même, il existe un lien de proportionnalité direct entre la surcharge pondérale et l'hypertension. Cette corrélation trouve son explication dans deux mécanismes distincts. Une surcharge pondérale augmente le nombre d'adipocytes et amplifie leurs sécrétions. En outre, les cellules graisseuses synthétisent des facteurs de libération des minéralocorticoïdes. Une augmentation de la synthèse des minéralocorticoïdes provoque une hyperstimulation de la glande surrénale qui libère alors une plus grande quantité d'aldostérone. Cet hyperaldostéronisme constitue une cause importante d'hypertension.

En parallèle, un sujet obèse présente souvent une hypersécrétion d'insuline. Ceci peut être la conséquence d'une hyperglycémie et/ou d'une insulino-résistance. Cette hyperinsulinémie est responsable de nombreuses modifications dans l'organisme :

- L'insuline favorise la résorption de l'eau et du sel par le rein. Ceci a pour conséquence d'augmenter la volémie et donc la pression artérielle ;

- Une augmentation de l'insuline entraîne une hyperadrénalinémie secondaire qui va provoquer une augmentation du débit cardiaque ;
- L'insuline provoque un épaissement des vaisseaux. Cela accroît leur rigidité et entraîne une augmentation de la pression artérielle.

2.2. Les diabètes

Actuellement dans les pays développés, la grande disponibilité des denrées alimentaires, la tendance à la sédentarité et l'allongement de la durée de vie s'accompagnent du développement de pathologies chroniques devenues des problèmes de santé publique ; c'est par exemple le cas du diabète. Le diabète se définit comme un état d'hyperglycémie plus ou moins important consécutif à un défaut de sécrétion d'insuline et/ou à une résistance tissulaire à l'insuline. Est considéré comme diabétique tout sujet ayant une glycémie $\geq 1,26$ g/l (7 mmol/l).

On distingue plusieurs types de diabètes : le diabète de type I, le diabète de type II, le diabète insipide et le diabète gestationnel. Le diabète de type II (DTII) est le plus fréquemment rencontré. Il est également appelé diabète gras ou diabète âgé. Plus de 75% des patients atteints de ce type de diabète dans les pays occidentaux sont obèses. Le DTII est la cause d'une résistance à l'insuline, son installation est lente et insidieuse. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'apparition d'une résistance à l'insuline. Le premier en cause est un défaut d'efficacité de l'insuline lié au surpoids.

La toxicité cellulaire du glucose est responsable de nombreuses complications : atteinte oculaire, atteinte rénale, atteinte cardiaque. Du fait des complications du diabète, l'obésité est la première cause de cécité avant 65 ans en France. Jusqu'à ces dernières années, le DTII survenait essentiellement après 50 ans. A cause de l'augmentation de la prévalence de l'obésité, on voit aujourd'hui apparaître des cas de DTII entre 20 et 40 ans.

Les facteurs diététiques et l'activité physique jouent un rôle primordial dans l'apparition d'un DTII. Ainsi, la prévention de la surcharge graisseuse représente la mesure hygiéno-diététique

la plus efficace dans la prévention de ce type de diabète. On dénombre aujourd'hui 3 millions de DTII en France, soit deux fois plus qu'il y a 15 ans.

2.3. Les troubles respiratoires

2.3.1. *L'asthme*

On constate aujourd'hui une augmentation parallèle des prévalences de l'obésité et de l'asthme. Les arguments épidémiologiques sont de plus en plus nombreux pour soutenir l'existence d'un fort lien entre asthme et obésité ; le surpoids et l'obésité sont par ailleurs liés à la sévérité de l'asthme et rendent plus difficile le contrôle des symptômes. Le risque d'asthme est ainsi augmenté de 50% chez les sujets obèses. Ce lien trouve son explication physiopathologique à travers différents mécanismes :

- Le tissu adipeux en excès possède une l'activité pro-inflammatoire ;
- Une surcharge en graisse favorise un état pro-allergique ;
- Une mauvaise répartition de la masse grasse engendre un problème de mécanique ventilatoire : respiration à bas volume, réduction de la compliance pulmonaire, augmentation de la réactivité bronchique, altération des rapports ventilation/perfusion, augmentation du coût en oxygène de la respiration [5].

2.3.2. *Le syndrome obésité-hypoventilation*

Le syndrome obésité-hypoventilation (SOH), anciennement appelé « syndrome de Pickwick », est défini comme la somme de trois symptômes : hypoventilation alvéolaire chronique ($\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$, $\text{PaCO}_2 \geq 45\text{mmHg}$) ; $\text{IMC} > 30$ et absence d'affection respiratoire associée susceptible d'expliquer les perturbations gazométriques.

Trois facteurs contribuent au développement d'un SOH :

- Les contraintes mécaniques : coût excessif du travail respiratoire + faiblesse des muscles respiratoires ;

- Le dysfonctionnement des centres respiratoires : hyposensibilité aux stimuli hypercapniques ;
- La répétition des apnées obstructives.

Le SOH concerne principalement les sujets de plus de 50 ans. Du fait de l'épidémie d'obésité, la prévalence du SOH a récemment nettement augmenté. Ce syndrome est souvent révélé par un épisode d'insuffisance respiratoire sévère [6].

2.3.3. *Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil*

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) correspond à des épisodes répétés de collapsus complets ou partiels du pharynx survenant au cours du sommeil. Un collapsus se produit en regard du voile du palais, créant alors une courte asphyxie. L'obésité, principalement de type androïde, aggrave les symptômes du SAOS : le poids de la masse abdominale s'exerce sur le diaphragme et le fait remonter dans le thorax. L'augmentation de la pression intra-thoracique répercutée par le diaphragme diminue alors la CRF (Capacité Résiduelle Fonctionnelle) et augmente le volume de fermeture, ce qui majore l'hypoxie.

Le SAOS est caractérisé par des :

- Signes cliniques diurnes : somnolence, fatigue permanente, trouble cognitifs (troubles de la mémoire, difficultés de concentration, déficit des capacités d'apprentissage), troubles de l'humeur, agressivité ;
- Signes cliniques nocturnes : ronflements, arrêts respiratoires, étouffement, sommeil agité, nycturie, troubles de l'érection ;
- Complications à long terme : risques d'hypersomnie (somnolence diurne excessive), risques cardio-vasculaires (HTA, insuffisance coronarienne, troubles du rythme), complications endocriniennes et métaboliques (polyurie, SM, troubles sexuels).

66% des patients victimes de SAOS présentent une obésité. Lorsque l'IMC augmente de 1 kg/m², le risque de SAOS est multiplié par 4.

2.4. Obésité et cancer

Aujourd'hui, 14% des cancers chez les hommes et 20% des cancers chez les femmes sont liés à un excès de poids. La comparaison entre l'incidence des cancers dans les différentes populations à l'échelle de la planète démontre le rôle joué par l'environnement dans la survenue de nombreux cancers. On note ainsi, même si cette constatation est partiellement biaisée par une durée de vie différente dans les pays considérés, que la fréquence des cancers est plus de dix fois supérieure dans les pays développés.

2.4.1. Les mécanismes

Malgré un lien de causalité direct entre l'obésité et le risque de développer certains types de cancer, les mécanismes physiopathologiques expliquant cette relation restent hypothétiques [7]. Actuellement, les données épidémiologiques et expérimentales chez l'animal permettent d'envisager différents modes d'actions.

Les hormones peptidiques

L'insuline pourrait favoriser le développement tumoral. On note ainsi une surexpression des récepteurs à l'insuline dans les cellules cancéreuses mammaires. De plus, le traitement des DTII par metformine (un insulinosensibilisateur) diminue de 30% l'incidence des cancers [8]. On remarque enfin que l'hyperinsulinisme lié à l'insulinorésistance de l'obésité conserve une activité biologique importante au niveau des récepteurs exprimés dans les cellules tumorales avec des effets métaboliques stimulant la croissance cellulaire et, à un moindre degré, des effets mitogènes [9].

Une surcharge graisseuse engendre des modifications dans le métabolisme des adipokines (cytokines sécrétées par les tissus adipeux) : augmentation de la leptine et diminution de l'adiponectine (hormone impliquée dans la régulation du métabolisme lipidique et glucidique). Une augmentation de la leptinémie pourrait être un facteur de risque de cancer, notamment par interaction avec la MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) et la PI3-K (*Phosphatidylinositol 3-Kinase*) [10]. De même, une diminution de l'adiponectinémie pourrait augmenter la probabilité de développer un cancer par diminution des propriétés

insulinosensibilisatrices, antiprolifératives et apoptotiques (destruction physiologique des cellules) de l'adiponectine.

Les hormones stéroïdiennes

Il existe une relation positive entre l'IMC et les taux d'œstrogène après la ménopause. L'augmentation de la concentration en œstrogène décrite dans l'obésité est liée à la conversion des androgènes ovariens et surrénaliens par les adipocytes. L'estradiolémie est encore majorée en raison d'une moindre synthèse hépatique de la SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*) dans l'obésité. Il en résulte une élévation de l'estradiolémie libre qui pourrait jouer un rôle pathogène dans le cancer du sein et de l'endomètre.

Les médiateurs de l'inflammation

L'obésité est associée à un état inflammatoire caractérisé par une augmentation des marqueurs de l'inflammation. Parmi ces marqueurs, le TNF (*Tumor Necrosis Factor*) produit par les adipocytes possède des propriétés carcinogènes. De même l'IL-6 (Interleukine-6) est élevée en cas d'obésité et agit en partie comme un agent antiapoptotique.

Les apports énergétiques

L'augmentation des apports énergétiques est un autre facteur de carcinogenèse par l'intermédiaire de la formation d'espèces réactives à l'oxygène capables d'activer la MAP-kinase qui, comme vu précédemment, présente des propriétés mitogènes. L'obésité majore non seulement le risque de certains types de cancers mais aussi les risques de récurrence. Les mécanismes sous-jacents font appel aux potentialités prolifératives et antiapoptotiques des facteurs de croissance hormonaux, des adipokines et des cytokines impliquées dans la promotion tumorale dont la concentration dépend du poids de la masse grasse.

La figure 2 ci-dessous représente de manière schématique l'influence de l'obésité sur la synthèse des facteurs de croissance, dont le dérèglement est à l'origine de nombreux cancers. On voit ainsi que chez les sujets obèses, l'augmentation des sécrétions du tissu adipeux en Acides Gras Libres (AGL), en TNF α , et en résistine ainsi que la diminution des sécrétions d'adiponectine conduisent au développement d'une résistance à l'insuline et, par mécanisme compensatoire, à une hyperinsulinémie chronique.

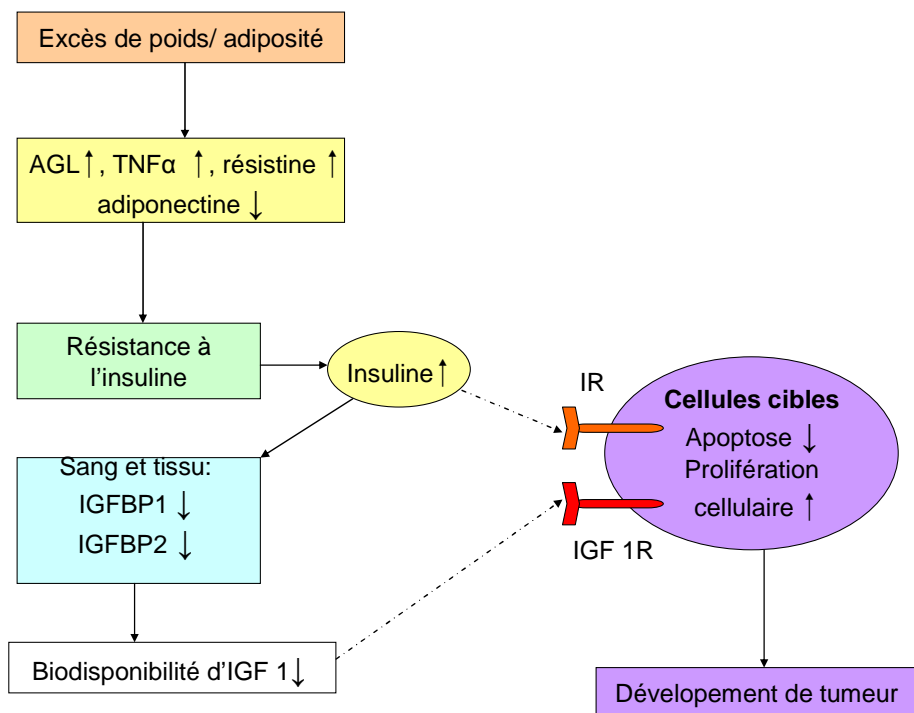


Figure 2 : influence de l'obésité sur la synthèse des facteurs de croissance

Source: adapté de Calle E, Kaaks R. « Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidences and proposed mechanisms ». *Nature Reviews Cancer* 4 (2004) 579-591.

Notes : AGL : Acide Gras Libre ; TNF α : facteur de nécrose tumorale alpha (*Tumor Necrosis Factor alpha*) ; IGFBP : *Insulin-like Growth Factor Binding Proteins* ; IR : récepteur de l'insuline (*Insulin Receptor*).

2.4.2. Les cancers

Il existe de nombreux types de cancers qui peuvent être plus ou moins favorisés par le surpoids [11]. Les principaux sont développés ci-dessous.

Le cancer du sein

L'existence d'une corrélation entre l'IMC et l'incidence du cancer du sein est bien établie chez les femmes ménopausées. Ainsi, le risque relatif de mortalité par cancer du sein augmente proportionnellement avec le degré d'excès pondéral, passant de 1 pour un IMC < 25 à 2,12 pour un IMC \geq 40. Chez les femmes européennes obèses, le cancer du sein est non seulement plus fréquent mais également plus grave avec davantage de métastases ganglionnaires et un pronostic vital plus sévère.

Le cancer du côlon

L'obésité viscérale associée à un hyperinsulinisme sont des facteurs de risque majeurs du cancer colorectal (CCR). Une réduction pondérale durable et la poursuite d'une activité physique régulière réduisent significativement l'incidence du CCR.

Le cancer de l'œsophage

Le risque relatif d'adénocarcinome œsophagien est de 16 chez les sujets ayant un IMC > 30 par rapport à ceux ayant un IMC < 22. Chez les sujets obèses ayant un reflux gastro-œsophagien, ce risque relatif s'élève à 184.

2.4.3. La prévention

Dans le cadre de la prévention, il convient avant tout de réduire l'obésité, notamment abdominale, afin de réduire la fréquence et la gravité des cancers. L'activité physique, qui est une composante modifiable du risque cardio-vasculaire et qui a un effet favorable sur la gestion du poids et de la masse grasse, constitue une approche thérapeutique importante. De même, la recherche d'un meilleur équilibre alimentaire est une étape essentielle dans ce processus préventif.

La meilleure résistance aux radiations et aux carcinogènes chimiques des animaux de faible poids par rapport aux animaux en surpoids illustre bien le fait qu'un faible apport calorique réduit le risque de cancer. On note de plus qu'une alimentation trop riche est susceptible d'entraîner une puberté précoce qui favorise le cancer du sein. Par ailleurs, les fibres contenues dans les fruits et les légumes jouent un rôle protecteur : elles augmentent le volume fécal et ralentissent le contact entre matières fécales et paroi colique.

Les complications cardio-vasculaires, diabétiques, respiratoires et cancérigènes de l'obésité développées ci-dessus représentent une véritable menace pour la santé publique et un coût pour la société. D'autres complications, telles que les atteintes ostéo-articulaires, les troubles digestifs, la dépression, les affections cutanées et les altérations de la fonction reproductrice sont également rencontrées. Une meilleure compréhension des facteurs de risque pourrait permettre de limiter les conséquences néfastes liées à ce phénomène.

3. Génétique et mécanismes moléculaires récemment décrits

3.1. La génétique en cause

La fréquence de l'obésité a brutalement augmenté au cours de ces 30 dernières années. Dans un premier temps, les biologistes ont considéré qu'il s'agissait d'un phénomène de causalité strictement environnementale. Leur argumentation se basait sur les Indiens Pima de l'Arizona (75% d'obèses) et du Mexique (0% d'obèses). Ces peuples partagent les mêmes gènes et ne diffèrent que par leur mode de vie : traditionnel au Mexique et caractérisé aux Etats-Unis par une alimentation riche et une activité physique réduite. Il apparaît cependant que nombre d'individus adeptes de *fast food* ne deviennent jamais obèses et qu'à régime identique seule une partie des sujets développe une obésité. Cette proportion diffère d'une population à l'autre. Les scientifiques, aidés par les avancées récentes en génomique et en biologie moléculaire, admettent alors que l'obésité pourrait avoir une base génétique.

L'homme a été chasseur-cueilleur pendant 190 000 ans dans un contexte environnemental de disette et d'activité physique ; des gènes appelés « gènes d'épargne » avaient alors un rôle positif à jouer dans la sélection naturelle. Ces gènes affectent le métabolisme des graisses en augmentant l'appétit ainsi que le stockage du sucre et des graisses.

3.1.1. La génétique de l'obésité humaine

3.1.1.1. Mutation de la leptine

La leptine est une hormone peptidique codée par le gène « *Ob* ». Sa sécrétion est déterminée l'importance de la masse adipeuse. Le rôle principal de la leptine intervient dans la régulation de la prise alimentaire et de la dépense énergétique (figure 3).

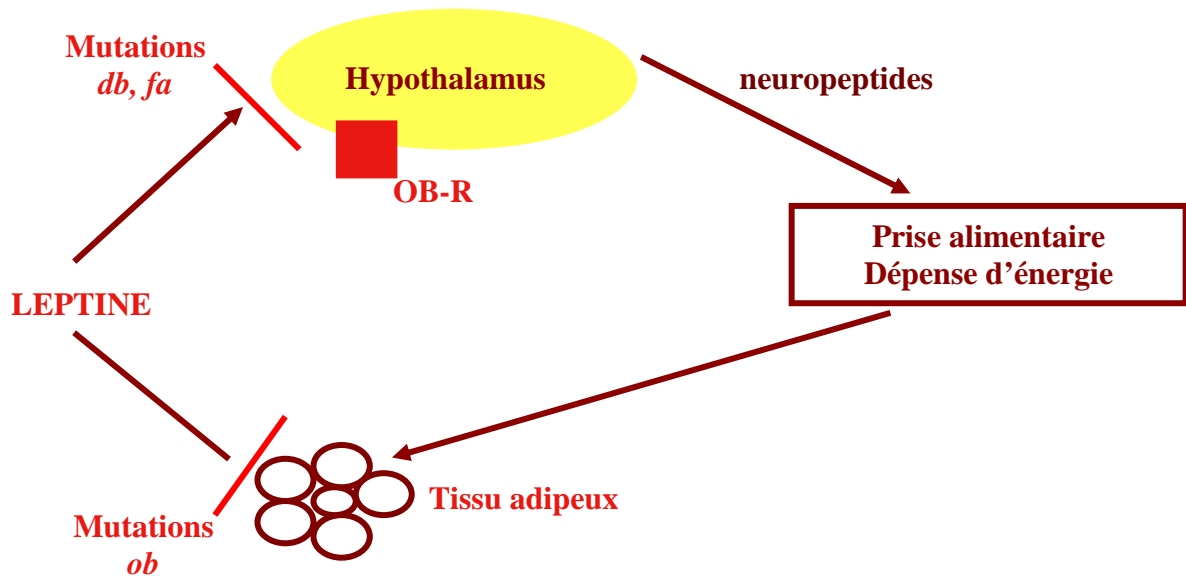


Figure 3 : Rôle de la leptine

Source : Delattre J, Durand G, Jardillier J.C. « Biochimie pathologique, aspects moléculaires et cellulaires ». Flammarion Médecine-Sciences, Paris, France (2003). *Chap. 12, pp. 133-159.*

La leptine agit au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus (décisionnel dans la prise alimentaire) grâce à deux mécanismes complémentaires :

- En stimulant le MC4-R (*Melanocortin 4 Receptor*), le récepteur de la POMC (Pro-opiomélanocortine). Cela conduit à une stimulation de la voie anorexigène ;
- En inhibant le NPY5-R (*Neuropeptide Y 5 Receptor*), le récepteur du NPY. Cela conduit à une inhibition de la voie orexigène.

Les mutations peuvent atteindre les gènes de la leptine, de son récepteur, de la POMC ou encore de la PC1 (Proconvertase 1), enzyme de clivage de la POMC. Ces modifications génétiques entraînent des situations d'obésité exceptionnelles à pénétrance complète et de transmission autosomique récessive.

3.1.1.2. Mutation du récepteur aux mélanocortines

Les mélanocortines sont sécrétées par l'hypothalamus sous l'effet de la leptine. Elles sont responsables de l'activation des récepteurs cérébraux MC4 qui jouent un rôle clef dans le maintien de l'homéostasie énergétique et qui sont associés à la suppression de la prise

alimentaire. Les mutations de MC4-R entraînent des obésités de gravité variable à pénétrance incomplète, d'expression variable et de transmission autosomique dominante. Le tableau II ci-dessous présente les formes monogéniques d'obésité.

| Gène | Cas | Transmission | Obésité | Phénotype associé |
|--------------------------------|------|--------------|--------------------------------------|---|
| Leptine | 5 | Récessive | sévère, premiers jours de vie | insuffisance gonadotrope |
| Récepteur leptine | 3 | Récessive | sévère, premiers jours de vie | insuffisance gonadotrope, thyrotrope, somatotrope |
| Proopiomélanocortine | 3 | Récessive | sévère, premiers mois de vie | insuffisance ACTH, cheveux roux |
| Proconvertase 1 | 1 | Récessive | Importante, premiers mois de vie | insuffisance gonadotrope et corticotrope, hyperproinsulinémie |
| Récepteur 4 aux mélanocortines | > 20 | Dominante | plutôt précoce, de sévérité variable | Non |

Tableau II : Formes monogéniques d'obésité chez l'Homme

Source : Formes monogéniques d'obésité : de la souris à l'Homme ». Annales d'endocrinologie 61 (2000) 39-49 [12]

3.1.1.3. Obésité multifactorielle

Les connaissances récemment acquises dans le domaine de la génétique de l'obésité reposent sur l'étude de polymorphismes génétiques de gènes candidats. Des banques d'ADN ont été constituées dans plusieurs pays. Grâce au développement technologique d'outils de criblage moléculaire¹ de plus en plus puissants, l'exploration du génome de familles présentant plusieurs cas d'obésité est possible. Cette stratégie, qui a permis de mettre en évidence plusieurs localisations chromosomiques liées à l'obésité, continue aujourd'hui de se développer. L'identification des gènes impliqués dans l'obésité ainsi que l'étude de leurs mutations aura pour but de confirmer leur rôle dans cette pathologie.

¹ Le criblage moléculaire permet de tester un grand nombre de molécules grâce à la reproduction d'un test biologique et à sa miniaturisation.

3.1.2. Les gènes de l'absorption intestinale des lipides

3.1.2.1. Les acides gras à longues chaînes

L'absorption intestinale des acides gras à longues chaînes (AGLC) se déroule en trois étapes : captage, trafic intracellulaire et contribution à la synthèse des lipoprotéines.

Captage entérocytaire

Les pompes à protons situées sous la membrane apicale des entérocytes génèrent un gradient de pH. Lorsque le pH au niveau de la bordure en brosse des entérocytes descend sous le pKa des AGLC, ceux-ci se protonnent afin de faciliter leur captage. Ce système de transport reste efficace dans les périodes de fortes charges lipidiques consécutives aux repas. Le captage des AGLC ne semble donc pas être une étape limitante dans l'absorption des lipides alimentaires. Cependant, en présence de faibles quantités d'AGLC, le captage devient saturable. Ceci suggère l'existence d'un transport facilité en parallèle de la simple diffusion.

On peut aujourd'hui différencier plusieurs LBP (*Lipid-Binding Proteins*) présentant une haute affinité pour les AGLC :

- La FABPpm (*Fatty Acid-Binding Protein plasma membrane*) : l'implication de cette LBP en tant que transporteur efficace d'AGLC au niveau intestinal est peu probable ;
- Le FAT (*Fatty Acid Transporter*) : on constate que l'expression de son gène est positivement corrélée à la teneur en lipides. Cette LBP participe aux mécanismes d'absorption des lipides alimentaires, mais n'est pas un transporteur membranaire efficace ;
- Le FATP4 (*Fatty Acid Transfer Protein 4*) : *in vitro*, la surexpression de cette protéine favorise le captage des AGLC alors que la réduction de son expression implique une diminution proportionnelle du captage des AGLC dans des entérocytes isolés.

Ces LBP ne sont donc pas en tant que tels des transporteurs d'AGLC efficaces au niveau de l'intestin grêle. En revanche, le FAT/CD36 et le FATP4 exercent un rôle permissif facilitant l'absorption des lipides alimentaires. Cet effet est indirect et dû au maintien d'un gradient de concentration favorable à une diffusion passive efficace.

Trafic intracellulaire

Après leur captage par les entérocytes, les AGLC sont pris en charge par deux types de protéines : la I-FABP (*Intestinal Fatty Acid-Binding Protein*) et la L-FABP (*Liver Fatty Acid-Binding Protein*). La surexpression de ces deux molécules s'accompagne d'une augmentation du captage des AGLC. Il apparaît cependant que ces deux protéines sont fonctionnellement redondantes, l'absence de l'une étant partiellement compensée par la présence de l'autre.

Synthèse et sécrétion des lipoprotéines

Il s'agit d'un phénomène complexe se décomposant en plusieurs étapes :

- La DGAT (Diacylglycérol-Acyltransférase) est une enzyme qui catalyse l'ultime étape de la synthèse des triglycérides (TG). Paradoxalement, l'inactivation du gène de la DGAT (*knock-out*) chez la souris n'affecte pas l'absorption des AGLC lorsqu'elle est soumise à un régime standard ;
- La MTP (*Microsomal triglyceride Transfer Protein*) est une enzyme permettant la pénétration des TG néosynthétisés dans le RE (Réticulum Endoplasmique). L'inactivation du gène de la MTP au niveau intestinal chez la souris entraîne une malabsorption sévère des lipides alimentaires. Le transfert microsomal des TG, sous contrôle de la MTP, est donc une étape limitante de l'absorption des AGLC ;
- L'apolipoprotéine B-48 est chargée de transporter les TG du RE vers l'appareil de Golgi où ceux-ci achèveront leur maturation. La protéine Sar-1b joue un rôle important dans cette étape puisque sa mutation (connue sous le nom de maladie d'Anderson) entraîne une rétention anormale des chylomicrons dans l'entérocyte. Le passage des TG du RE vers le Golgi est donc également une étape limitante de l'absorption intestinale des lipides.

L'absorption intestinale des AGLC est donc un mécanisme complexe faisant intervenir à la fois un captage entérocytaire non limitant, des redondances métaboliques multiples et un stockage ponctuel des TG sous la forme de vésicules d'attente. Les découvertes récentes des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués lors de l'absorption des AGLC contribuent activement à de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à limiter les complications physiopathologiques d'une alimentation trop riche et déséquilibrée.

3.2. Mécanismes moléculaires

3.2.1. Circuit de la satiété et cibles thérapeutiques

Au niveau du Système Nerveux Central (SNC) ce sont principalement les centres hypothalamiques qui sont impliqués dans la régulation de la prise alimentaire (Figure 4).

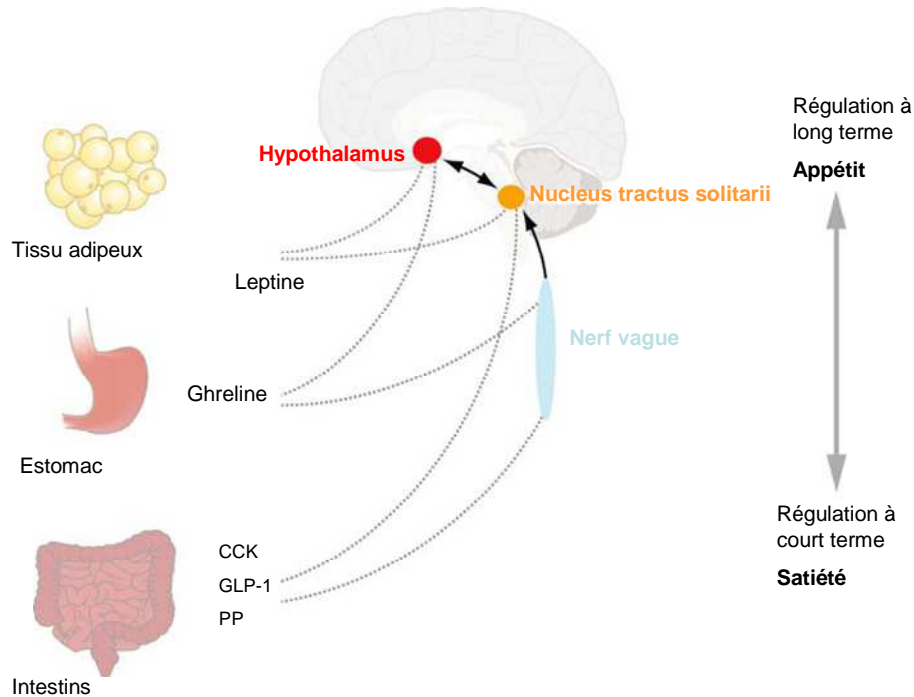


Figure 4 : Cibles centrales et médiateurs hypothalamiques

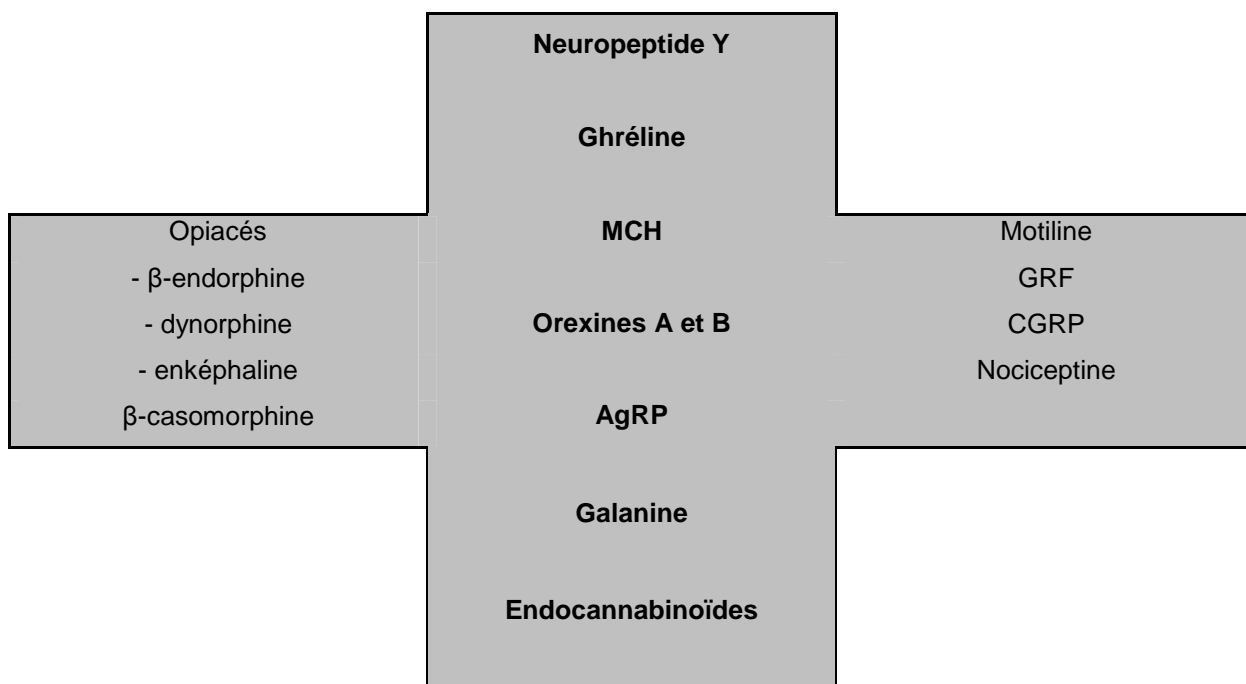
Source : adapté de Hofbauer KG, Nicholson J, Boss O. « The obesity epidemic : current and future pharmacological treatments ». *Annual review of pharmacology and toxicology* 47 (2007) 565-592.

Les hormones impliquées dans la régulation de l'appétit peuvent être sécrétées par le tissu adipeux, le tube digestif ou encore par les neurones (notamment hypothalamiques). Un grand nombre d'hormones, présentes dans la littérature scientifique suite à leur récente découverte, ne sont étudiées qu'à partir d'expérimentations animales ; leur extrapolation à l'homme doit rester prudente. Il apparaît ainsi plus clair de ne développer que les principales hormones du circuit de la satiété : le GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*), la ghreline, la cholécystokinine, la leptine et le NPY qui seront représentées sous la forme d'un tableau afin d'en rendre la lecture plus claire (Tableau III).

| Hormone | GLP-1 | ghréline | cholécystokinine | leptine | NPY |
|---------------------------|--|--|--|------------------------------------|---|
| Sécrétion | cellules intestinales endocrines L | +++ cellules P/D1 du fundus de l'estomac (+ quelques autres organes : intestins, pancréas, reins, hypothalamus et hypophyse) | cellules L localisées dans le duodenum et les premières anses jéjunales | adipocytes | fibres sympathiques du système nerveux central |
| Stimuli | prise alimentaire | jeûne | prise alimentaire | augmentation de la masse adipeuse | jeûne, glucocorticoïdes |
| Inhibition | dipeptidyl peptidase IV | prise alimentaire | carbachol | jeûne, exercice, ménopause | leptine et insuline |
| Mécanisme d'action | stimule la sécrétion d'insuline, réduit la sécrétion de glucagon, inhibe les sécrétions et la motilité gastrique | stimule la biosynthèse et la sécrétion du NPY et de l'AgRP (<i>Agouti-Related Protein</i>) au niveau de l'hypothalamus | action périphérique transmise par les afférences vagues jusqu'au cerveau | stimulation du système sympathique | effet hypothalamique + diminution de la thermogénèse des adipocytes |
| Effet | anorexigène | orexigène | anorexigène | anorexigène | orexigène |

Tableau III : principales hormones du circuit de la satiété

Dans un souci d'exhaustivité, il est préférable de nommer tous les peptides intervenant dans le comportement alimentaire car il est probable, dans les années à venir, que des études mettent en évidence leur importance. Le tableau IV suivant distingue les peptides simulateurs (représentés sous la forme d'un signe « + ») et inhibiteurs (représentés sous la forme d'un signe « - »).



| | | |
|----------------|--------------------------------|-----------------|
| TNF α | Leptine | CNTF |
| Bombesine | Corticolibérine (CRH) | BDNF |
| Urocortine | α-MSH | Amyline |
| Neurotensine | GLP 1 et 2 | Neuropeptide FF |
| Interleukines | Cholécystokinine | Neuromedine |
| Insuline (ICV) | CART | Somatostatine |
| TRH | Entérostatine | PACAP |
| GRP | Apolipoprotéine A-IV | Xénine |

Tableau IV : peptides stimulateurs (+) et inhibiteurs (-) de la prise de nourriture

Notes : **AgRP** : *agouti-related peptide* ; **CART** : *cocaine and amphetamine related peptide* ; **CNTF** : *ciliary neurotrophic factor* ; **BDNF** : *brain-derived neurotrophic factor* ; **GRF** : *growth hormone-releasing factor* ; **GRP** : *gastrin-releasing peptide* ; **CGRP** : *calcitonin gene-related peptide* ; **GLP** : *glucagon-like peptide* ; **MCH** : *melanin-concentrating hormone* ; **MSH** : *melanocyte-stimulating hormone* ; **PACAP** : *pituitary adenylate cyclase-activated peptide* ; **TNF** : *tumor necrosis factor* ; **TRH** : *thyrotropin-releasing hormone* ; **IV** : voie intraveineuse ; **ICV** : voie intracérébroventriculaire.

3.2.2. L'indice glycémique

Il s'agit d'un critère de classification des aliments sucrés en fonction de l'impact qu'ils auront sur la glycémie au cours des deux heures qui suivent leur ingestion. Cela permet de comparer

le pouvoir glycémiant de chaque aliment avec le glucose (auquel on attribue l'indice 100). Un IG (Indice Glycémique) inférieur à 55 correspond à ce que l'on appelait des sucres lents, alors qu'un IG supérieur à 70 correspond aux sucres rapides.

Plusieurs critères doivent toutefois être appréhendés lors de la détermination d'un indice glycémique. L'IG varie en fonction de l'état physique d'un aliment ; ainsi un IG sera moins important pour une pomme que pour un jus de pomme. Le mode de cuisson peut être à l'origine d'une variation d'IG, expliquant que les marathoniens, cherchant une alimentation à IG basse, préféreront leurs pâtes *al dente*. Le mode de consommation entraîne lui aussi des changements d'IG. Une boisson sucrée consommée en même temps que des légumes verts aura un impact glycémique moins important que bue en dehors des repas.

L'impact global de la prise alimentaire sur l'IG semble donc difficile à prédire. Intégrer un mélange approprié d'aliments à IG élevé et bas à une alimentation équilibrée apparaît comme la meilleure solution dans la prévention de l'obésité.

3.2.3. Mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans le métabolisme glycémique

La glycémie se situe chez l'homme entre 0,74 et 1,16 g/l. Une glycémie post-prandiale peut atteindre 1,4 g/l. Les principaux sites cellulaires de détection du glucose se situent dans le cerveau, dans les régions gastro-intestinales et dans la veine hépatoportale. La détection des variations glycémiques met en jeu trois acteurs : le transporteur de glucose Glut-2 (*Glucose transporter 2*), la glucokinase et le canal potassique ATP dépendant.

Glut-2 est un transporteur non saturable. Le glucose peut être transporté à l'intérieur de la cellule permettant, grâce au gradient de concentration, de refléter intracellulairement la concentration extracellulaire en glucose.

Dans la cellule, le glucose sera phosphorylé par la glucokinase. On peut observer l'expression de la glucokinase modifiée dans les régions hypothalamiques de rats ayant une altération dans la détection cérébrale de la glycémie.

Une fois phosphorylé, le glucose pourra être oxydé dans les mitochondries. L'ATP produit par cette réaction provoque la fermeture de la sous-unité centrale (Kir 6,2) des canaux potassiques. L'augmentation du potassium intracellulaire qui en résulte provoque une dépolarisation membranaire conduisant à l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. Le calcium entre alors dans la cellule et déclenche l'exocytose des vésicules d'insuline.

Les variations de la glycémie jouent un rôle déterminant pour l'activité du foie et des tissus adipeux qui régulent certaines voies métaboliques comme la glycolyse, la néoglucogenèse ou la lipolyse. Les centres nerveux hypothalamiques sont informés en retour, ce qui permet la mise en place de mécanismes compensateurs. Ainsi, en réponse à une élévation de la glycémie, le GLP-1 (*Glucagon Like Peptide-1*) est sécrété par les cellules intestinales dans la veine hépatoportale. Cette protéine agit d'une part au niveau du pancréas pour provoquer une sécrétion d'insuline et d'autre part au niveau cérébral afin de modifier le comportement alimentaire.

3.3. Stress et obésité

3.3.1. *Stress et prise alimentaire*

Afin d'expliquer les causes de leur obésité, certains patients évoquent souvent le stress. Chez les sujets obèses, la restriction alimentaire imposée devient alors elle-même source de stress et de troubles du comportement alimentaire secondaires. On peut facilement constater chez un même patient la coexistence de certaines périodes de stress ou de surmenage somatisées par une prise de poids avec certaines périodes de détente sans répercussions pondérales. La question qui se pose est alors de déterminer si l'obésité est consécutive au stress ou si le stress est à l'origine de phénomènes de compensation alimentaire à l'origine d'une prise de poids. *Lecerf et al.* (2006) remarquent par exemple chez le rat qu'en présence de nourriture lipidique ou glucidolipidique, un stress créé par le pincement de la queue induit une prise alimentaire, même chez l'animal rassasié [13].

3.3.2. *Stress et axe hypothalamohypophysosurrénalien*

Le stress conduit à une cascade de réactions chimiques aboutissant à la synthèse de glucocorticoïdes. Suite à un stress, l'hypothalamus reçoit à la fois des stimulations noradrénergiques et des stimulations du système limbique ; il synthétise en réponse le CRF (*Corticotropin Releasing Factor* ou corticolibérine). Ce dernier active l'adénohypophyse, qui synthétise à son tour l'ACTH (*Adrenocorticotropin Hormone* ou corticostimuline). Enfin, l'ACTH stimule la corticosurrénale, qui synthétise les glucocorticoïdes. La diminution de la prise alimentaire est souvent associée à une augmentation des métabolites urinaires du cortisol.

Les glucocorticoïdes ont de multiples actions liées à l'obésité : ils influencent la lipogenèse, la lipolyse, la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes et enfin, l'accumulation des glucocorticoïdes chez les sujets en surcharge pondérale entraîne une résistance à la leptine. Ces différents processus conduisent à une accumulation lipidique entretenant le cercle vicieux de l'obésité.

3.3.3. *Rôle du système nerveux sympathique*

Le métabolisme de base est le principal effecteur de la dépense énergétique. Le système nerveux sympathique stimule le métabolisme ; son tonus diminue avec l'âge et la sédentarité. Chez le sujet sain, une augmentation des apports énergétiques conduit à une augmentation de l'activité sympathique et donc à une augmentation des dépenses énergétiques. Chez le sujet obèse, l'activité du système nerveux sympathique est diminuée, ce qui réduit le métabolisme de base.

Paradoxalement, la stimulation chronique du système sympathique observée en cas de stress durable peut entraîner, via une désensibilisation, une diminution de la thermogénèse susceptible d'accroître la prise de poids. Un stress aigu pourra donc, à très faible échelle, provoquer une perte de poids alors qu'un stress chronique entraînera un gain de poids.

Cette partie vient de passer en revue les principaux facteurs de risques favorisant la prise de poids et la survenue d'une obésité. Lorsqu'un patient souffre d'obésité, différentes stratégies thérapeutiques peuvent être envisagées.

4. Stratégies thérapeutiques actuelles et à venir

4.1. Traitements actuels

4.1.1. Chirurgie de l'obésité

La branche de la chirurgie consacrée à la prévention et/ou au traitement de l'obésité est la chirurgie bariatrique. On peut classer les différents types d'interventions en fonction de leur mécanisme d'action.

4.1.1.1. Présentation

Les opérations restrictives

On peut diminuer la capacité à ingérer des aliments solides selon différentes techniques :

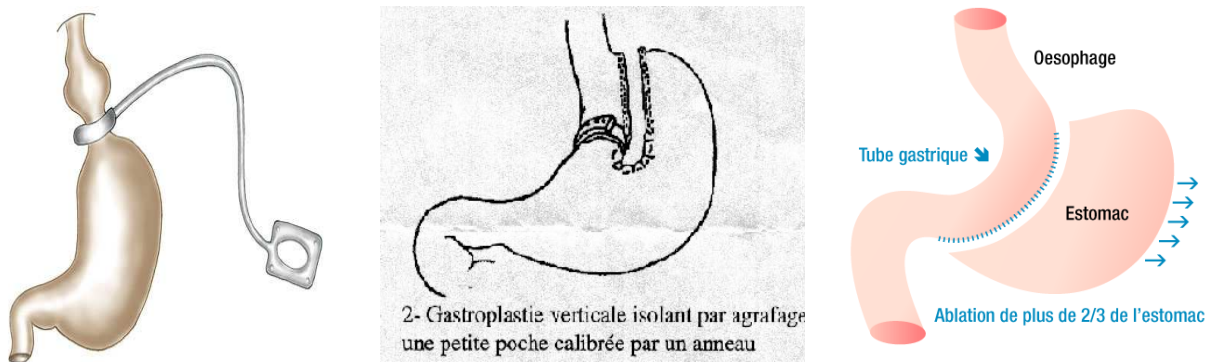


Figure 5 : trois techniques d'opération restrictive

Source : www.obesite-paris.com ; www.cliniquedupoids.be

Dans la figure 5, nous avons successivement :

- La gastroplastie par la pose d'un anneau gastrique. Celui peut-être modulable (temporaire) ou non modulable (définitif) ;
- La gastroscopie verticale calibrée. Une partie de l'estomac est agrafée et isolée irréversiblement ;
- La gastrectomie en gouttière. Elle consiste en l'ablation d'une partie de l'estomac.

Les opérations malabsorbives

Le deuxième mode d'intervention a pour but de diminuer l'absorption intestinale des graisses.

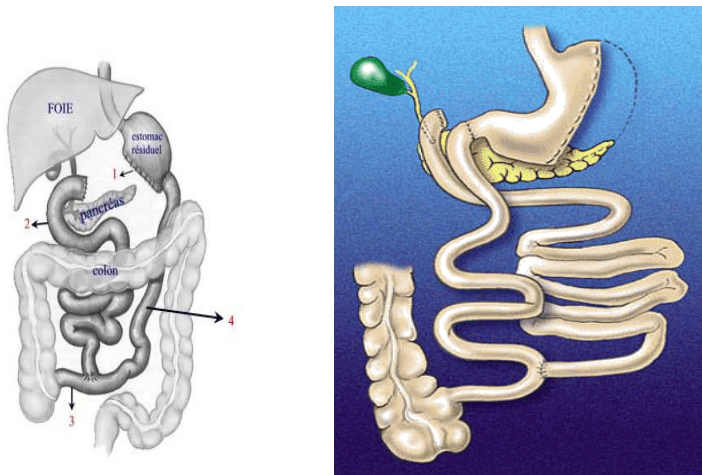


Figure 6 : deux techniques d'opération malabsorbive

Source : www.chirurgie-digestive.com ; www.chirurgia-aosta.org

Dans la figure 6, nous avons successivement :

- Le Scopinaro. Il s'agit d'un bypass (court circuit) bilio-pancréatique ;
- Le *duodenal switch*. Il s'agit d'une amélioration du Scopinaro, avec une conservation du pylore et d'une partie de l'estomac.

Les opérations mixtes

Les techniques mixtes interviennent à la fois sur la réduction gastrique et sur l'absorption intestinale des graisses.

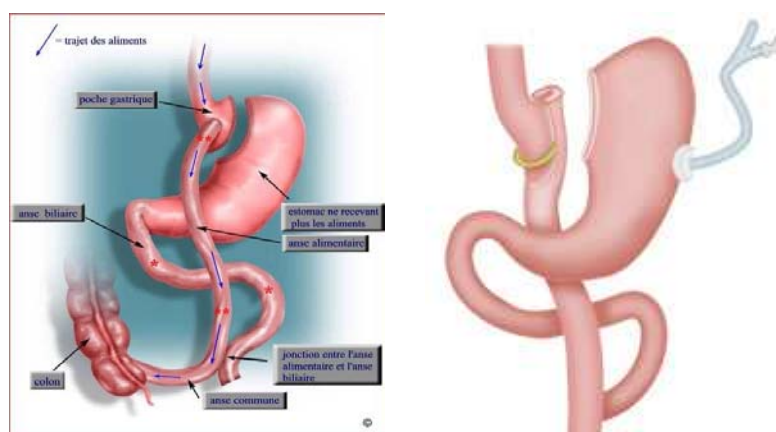


Figure 7 : deux techniques d'opération mixte

Source : www.chirurgie-digestive.com

Dans la figure 7, nous avons successivement :

- Le bypass gastrique. Il associe une restriction gastrique à une section jéjunale ;
- La technique de Fobi. Elle renforce le bypass gastrique par un anneau de striction et une sonde.

La stimulation électrique intra-gastrique

Le dispositif utilisé se compose d'une sonde de stimulation fixée dans la paroi gastrique et reliée à un boîtier de programmation électrique implantable en position sous-cutanée. Ce procédé n'est ni restrictif ni malabsorbant. Le stimulateur génère des pulsions électriques indolores à l'estomac qui entraînent une sensation rapide et durable de satiété.

Le mécanisme d'action exact de ce dispositif est encore inconnu. Nous ne savons pas à l'heure actuelle si la sensation de satiété obtenue par les pulsions électriques est due à une stimulation nerveuse sympathique, à une inhibition hormonale ou à une stimulation du muscle gastrique [14].

Dans le traitement de l'obésité morbide, l'implantation d'un stimulateur gastrique, ou IGS (*Implantable Gastric Stimulation*), est une opération chirurgicale moins complexe que les interventions pratiquées en chirurgie bariatrique. Toutefois, des études complémentaires doivent être réalisées afin de comprendre le mécanisme d'action et d'évaluer les bénéfices potentiels de cette thérapie.

4.1.1.2. Indications et contre-indications

A qui s'adresse le traitement chirurgical ?

- Il faut avoir entre 18 et 68 ans ;
- Un IMC de 35 kg/m² avec complications pouvant disparaître avec la perte de poids ou un IMC d'au moins 40 kg/m² sans complication ;
- Un surpoids persistant depuis au moins 5 ans ;
- Avoir tenté de perdre du poids, sans résultat durable, depuis au moins un an ;
- Ne souffrir d'aucune maladie potentiellement responsable du surpoids ;
- Être disposé à modifier radicalement ses habitudes alimentaires et son mode de vie ;
- Ne pas présenter de dépendance à l'alcool ou aux drogues.

Un bilan pré-opératoire est nécessaire et doit être effectué par une équipe multidisciplinaire comportant :

- Un chirurgien ;
- Un médecin nutritionniste ;
- Un psychiatre ;
- Une équipe d'anesthésistes réanimateurs ;
- Différents spécialistes si besoin, notamment un pneumologue.

4.1.1.3.Bénéfices et inconvénients

Les résultats sur la perte pondérale sont conséquents. En 12 à 18 mois, l'opération doit faire perdre entre 60 et 70% de l'excès de poids. Ainsi une patiente mesurant 1,60m et pesant 110 kg (excès de poids théorique de 55 kg) peut espérer perdre 36 kg un an après la chirurgie. On remarque également une amélioration de la qualité de vie des patients ainsi que de leur situation psychologique et sociale.

Il faut cependant être pleinement conscient des risques encourus lors d'une intervention de chirurgie bariatrique :

- Les risques immédiats n'ont rien de spécifiques, les principaux dangers sont des risques de phlébite, d'embolie pulmonaire, d'hémorragie interne, d'hématome, de perforation de l'estomac et d'abcès ;
- Les risques à moyen et long termes sont liés au matériel implanté. Les anneaux présentent un risque d'érosion et de glissement de l'estomac. Les agrafages présentent un risque de rupture. Quelle que soit le type d'intervention, l'amaigrissement obtenu n'est pas homogène et il peut être nécessaire d'avoir recours à la chirurgie esthétique.

4.1.2. Inhibition des lipases gastro-intestinales

4.1.2.1. Aspect moléculaire

Classification des lipases

Les lipases sont des estérases, enzymes catalysant les hydrolyses d'esters. Elles appartiennent à la classe des hydrolases qui catalysent des réactions d'hydrolyse d'esters, de liaisons peptidiques et de liaisons osidiques. Les lipases se trouvent principalement dans le suc pancréatique ; on en trouve également dans le suc gastrique, mais leur activité est moindre. Ces enzymes catalysent l'hydrolyse des fonctions esters des lipides. Elles sont spécialisées dans la transformation des triglycérides (composés de trois molécules d'acides gras reliés à une molécule de glycérol) en glycérol et en acides gras ; on parle de ciseaux moléculaires.

Digestion des lipides

La majeure partie de la digestion des graisses s'effectue dans l'intestin grêle. Les triglycérides alimentaires ne sont pas absorbables en tant que tels. La digestion des lipides requiert l'intervention des acides biliaires et de leurs sels pour émulsionner les gouttelettes de lipides qui seront ensuite hydrolysées principalement par le suc pancréatique et à moindre mesure par les lipases présentes dans le suc gastrique. On note également l'existence d'une lipase linguale, sécrétée par les glandes linguales et la parotide dont le rôle est principalement de digérer les graisses de lait chez le nouveau-né.

La sécrétion du suc pancréatique est déclenchée par le pancréas exocrine suite à l'arrivée du chyme alimentaire dans le duodénum. Cette sécrétion est régulée par un contrôle nerveux (le système nerveux parasymphatique) et un contrôle hormonal (sécrétine, cholécystokinine et gastrine).

Les acides gastriques sont amphipatiques, ils possèdent un pôle hydrophile et un pôle hydrophobe. Ils entourent la gouttelette de triglycérides afin de la rendre accessible à la lipase pancréatique. La protéine catalyse alors l'hydrolyse des triacylglycérols aux positions 1 et 3 pour donner respectivement des 1,2-diacylglycérols et des 2-acylglycérols, ainsi que des acides gras amphipatiques favorisant le processus d'émulsion lipidique. L'activité de la lipase

pancréatique augmente fortement en présence de calcium et de la colipase, un cofacteur d'origine pancréatique.

Le pancréas et l'estomac sont les seules sources de sécrétion des lipases. Cela implique, chez des personnes dont les canaux biliaires sont obstrués, l'élimination sous forme hydrolysée de la majorité des graisses alimentaires dans les fèces (stéatorrhée).

4.1.2.2. Premier médicament mis sur le marché pour le traitement de l'obésité : l'orlistat

Présentation de l'orlistat

L'orlistat est commercialisé depuis 1998 par le groupe pharmaceutique Roche sous le nom Xénical® à 120 mg/gel (liste 1-non remboursé) et depuis 2009 par le laboratoire GlaxoSmithKline sous le nom Alli® à 60 mg/gel (non soumis à prescription médicale). La prescription du Xénical® est limitée à 2 ans. Le traitement par Alli® ne doit pas excéder 6 mois.

L'orlistat est indiqué en association avec un régime hypocalorique et hypolipidique dans le traitement de l'obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), ou du surpoids ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) avec des facteurs de risque, mais uniquement si le régime seul a permis précédemment une perte de poids d'au moins 2,5 kg en 4 semaines consécutives.

L'orlistat est contre-indiqué en cas de diabète, syndrome de malabsorption chronique, cholestase, hypersensibilité connue au produit ou à l'un de ses excipients, grossesse, allaitement et enfants. Si un repas est sauté ou ne contient pas de graisse, la prise de l'orlistat doit être supprimée.

L'orlistat est un inhibiteur spécifique des lipases gastro-intestinales. C'est un dérivé hydrogéné et stabilisé de la lipstatine, bloqueur naturel des lipases. L'orlistat forme une liaison covalente avec le site sérine actif des lipases gastriques et pancréatiques. Cette liaison irréversible ralentit la catalyse de l'hydrolyse des triglycérides alimentaires. L'activité des lipases se trouve bloquée pour un temps supérieur au temps de transit physiologique des lipides dans la lumière intestinale.

L'activité de l'orlistat est périphérique. Elle se limite à la paroi gastro-intestinale. Sa résorption digestive très faible explique l'absence d'action de l'orlistat sur les lipases autres que pancréatiques et gastriques. L'excrétion de l'orlistat est fécale à 97%, dont 83% sous forme inchangée.

Selon le communiqué de presse de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) d'avril 2009, un an de traitement par orlistat ajoute, par rapport à un régime seul, une perte de poids de 3,2 kg en moyenne [15].

Inconvénients

Les principaux effets secondaires de l'orlistat sont des troubles digestifs. Leur intensité est proportionnelle à la quantité de graisse ingérée. On retrouve principalement des cas de stéatorrhée, d'incontinence fécale, de flatulences et de selles fréquentes ou urgentes. Les diarrhées dues à l'orlistat peuvent réduire la biodisponibilité et l'efficacité de certains médicaments à marge thérapeutique étroite tels que les contraceptifs oraux et les anticoagulants. En raison de sa capacité à bloquer l'absorption des graisses, l'orlistat a également la propriété d'inhiber l'absorption des vitamines liposolubles. De ce fait, un supplément vitaminique quotidien est recommandé lors d'un traitement par orlistat.

Une note du 24 août 2009 de la *Food and Drug Administration* (FDA), l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments, soulève la question de la toxicité hépatique de l'orlistat et demande aux personnes qui en prennent de consulter un médecin en cas de fatigue, d'anorexie ou de signes d'ictère [16].

4.1.3. Inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

4.1.3.1. Aspect moléculaire

Métabolisme de la sérotonine

La figure 8 résume le métabolisme de la sérotonine. Le cycle de la sérotonine se déroule principalement au niveau de la fente synaptique.

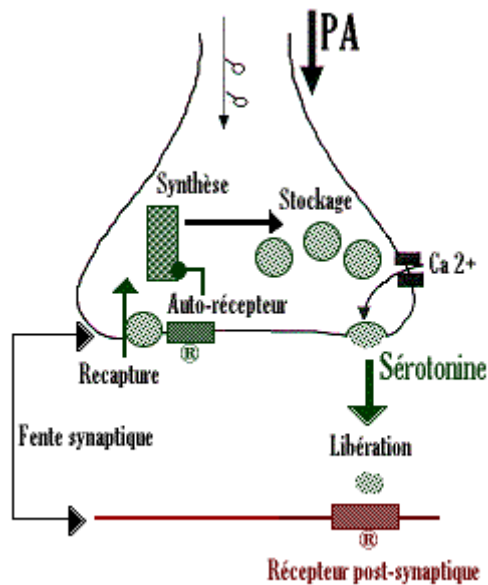


Figure 8 : métabolisme de la sérotonine

Source : www.pharmacorama.com

Anabolisme

La sérotonine, également appelée 5-hydroxytryptamine (5-HT), est une molécule synthétisée à partir du tryptophane, un acide aminé essentiel (qui ne peut être synthétisé par l'organisme et doit par conséquent être fourni par l'alimentation). Cette synthèse se déroule en deux étapes :

- Le tryptophane est hydroxylé par la tryptophane hydroxylase (TP-OH) en 5-hydroxytryptophane (5-HTP). Cette réaction nécessite la présence d'oxygène et du coenzyme tétrahydrobioptérine (H₄BPt). L'activité de la TP-OH peut être inhibée irréversiblement par la parachlorophénylalanine (PCPA). La tryptophane hydroxylase n'est pas freinée par les produits de la réaction (5-HT et 5-HTP). Les concentrations en sérotonine sont proportionnelles aux quantités de tryptophane dans l'organisme ;

- Le tryptophane utilise les mêmes transporteurs que d'autres acides aminés afin de franchir la barrière hémato-encéphalique. Cette première réaction est donc l'étape limitante de la synthèse de la sérotonine ; la compétition de l'ensemble de ces acides aminés pour ces transporteurs constitue le principal mécanisme de régulation de cette synthèse.

Une diète riche en tryptophane et pauvre en autres acides aminés produira une élévation significative de la concentration en sérotonine. Le 5-HTP est ensuite décarboxylé par la 5-HTP décarboxylase en 5-hydroxytryptamine (5-HT), c'est-à-dire en sérotonine. La pyridoxamine (vitamine B6) est le cofacteur des carboxylases.

Catabolisme

La sérotonine présente dans la fente synaptique est recaptée puis dégradée en 5-hydroxy-indol-acétaldéhyde (figure 9). Cette dégradation est une désamination oxydative de la chaîne aminée latérale ; elle est catalysée par la monoamine oxydase (MAO) mitochondriale. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) diminuent la dégradation de la sérotonine ; ils constituent une classe d'antidépresseurs.

Le 5-hydroxy-indol-acétaldéhyde est ensuite oxydé par une aldéhyde déshydrogénase en acide 5-hydroxy-indol-acétique (5-HIA). Ce métabolite de la sérotonine se retrouve dans le liquide cérébro-spinal (LCS, anciennement appelé liquide céphalo-rachidien) et dans les urines et est utilisé en clinique comme index de l'activité des neurones sérotoninergiques.

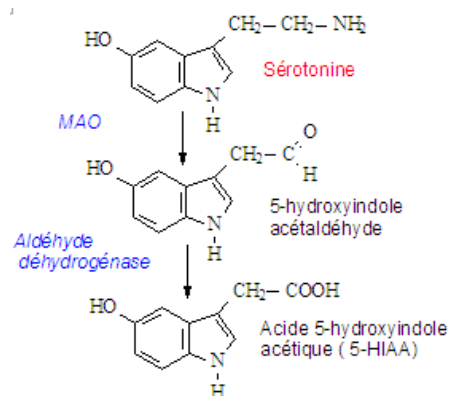


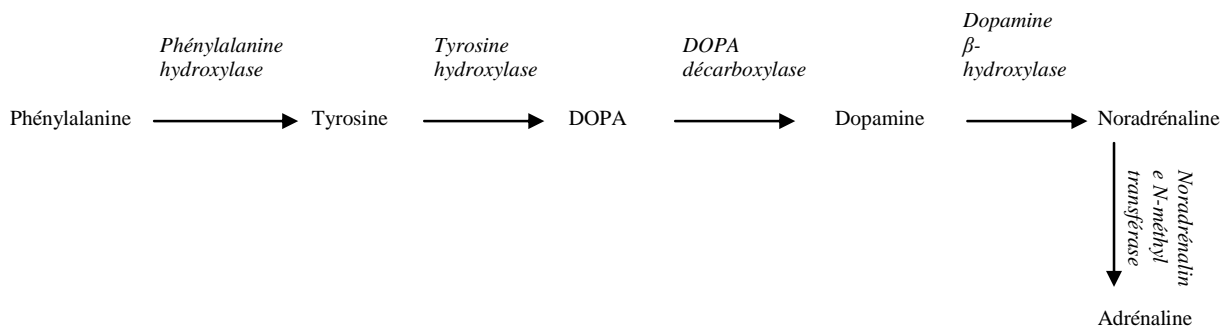
Figure 9 : catabolisme de la sérotonine

Source : www.pharmacorama.com

Métabolisme des catécholamines

Les catécholamines sont des amines qui dérivent de la tyrosine et qui présentent un noyau orthodiphénol, ou catéchol, c'est-à-dire comportant un noyau aromatique, deux fonctions phénol et une chaîne latérale. Cette étude se concentrera sur les catécholamines susceptibles d'intervenir dans les prochains traitements anti-obésité.

Anabolisme



La phénylalanine est un acide aminé essentiel. La phénylalanine hydroxylase catalyse son hydroxylation en tyrosine. Cette réaction nécessite la présence d'O₂, de Fe²⁺ et d'un coenzyme donneur d'hydrogène, la tétrahydrobioptérine (H₄BPt).

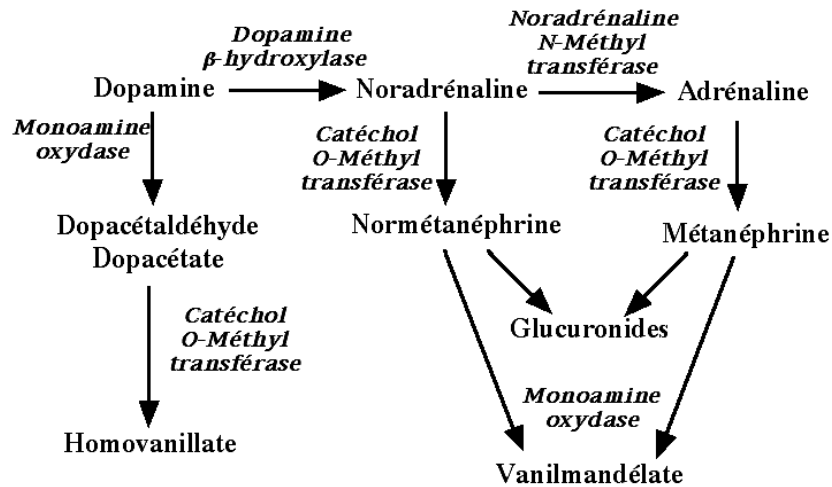
Le cycle aromatique de la tyrosine est ensuite oxydé par la tyrosine hydroxylase afin d'obtenir la 3,4-dihydroxy-L-phénylalanine (L-DOPA). Cette réaction irréversible nécessite également la présence d'O₂, de Fe²⁺ et de la H₄BPt comme coenzyme donneur d'hydrogène.

La DOPA décarboxylase convertit la L-DOPA en dopamine (également appelée épinéphrine). Comme pour la 5-HTP décarboxylase présentée plus haut, le cofacteur de la DOPA décarboxylase est la vitamine B6.

La dopamine β-hydroxylase catalyse l'oxydation de la dopamine en noradrénaline (également appelée norépinéphrine). Cette réaction nécessite la présence d'O₂, de Cu²⁺ et d'acide ascorbique (vitamine C) comme coenzyme donneur d'hydrogène.

L'adrénaline est obtenue par méthylation de la noradrénaline (nor- = privé de méthyle). Cette réaction est catalysée par la noradrénaline N-méthyl transférase et son coenzyme la S- adénosyl-méthionine (S-Ado-Met).

Catabolisme



Source : www.pharmacorama.com

La dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline sont inactivées par deux enzymes : la MAO et la catéchol-O-méthyl transférase. La MAO existe sous deux formes. La forme digestive (MAO-A) catalyse l'oxydation des amines alimentaires (contenues dans le fromage par exemple). La forme cérébrale (MAO-B) catalyse l'oxydation des amines physiologiques de notre métabolisme. Les produits issus de la dégradation de ces catécholamines seront éliminés dans les urines.

L'inhibition de la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine fait perdre du poids par deux mécanismes complémentaires : l'augmentation du seuil de la satiété et l'augmentation de la thermogénèse.

4.1.3.2. Deuxième médicament mis sur le marché pour le traitement de l'obésité : la sibutramine

Présentation de la sibutramine

La sibutramine est commercialisée en France depuis 2001 par l'entreprise pharmaceutique américaine Abbott Laboratories sous le nom Sibutral® à deux dosages, 10 mg/gel et 15 mg/gel (liste 1-non remboursé- médicament à prescription restreinte). La prescription initiale annuelle de Sibutral® est réservée aux endocrinologues, aux cardiologues et aux spécialistes en médecine interne ; le renouvellement peut être effectué par tout médecin. Un traitement par sibutramine doit toujours être associé à des mesures diététiques. La dose initiale ne sera

augmentée si besoin après un mois que chez les patients ayant perdu au moins 2 kg, le traitement étant poursuivi pendant un an au maximum (mais après arrêt du traitement en cas de perte de poids < 5% après trois mois).

La sibutramine est indiquée dans le traitement de l'obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), et du surpoids ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$) associé à d'autres facteurs de risques tels que diabète de type 2 ou dyslipidémies.

Les contre-indications de la sibutramine sont nombreuses. On note principalement l'hypertension artérielle (HTA), des antécédents d'atteintes cardio-vasculaires, des antécédents de troubles du comportement alimentaire, des troubles psychiatriques ainsi qu'une insuffisance hépatique ou rénale.

On note également de nombreuses précautions d'emploi parmi lesquelles une surveillance accrue et régulière de la TA et de la fréquence cardiaque (FC) ainsi qu'une recherche de l'apparition de signes d'HTA pulmonaire (HTAP). La sibutramine est contre-indiquée en association avec les IMAO et les sympathomimétiques.

La sibutramine est un psychotrope structurellement proche des amphétamines, mais ayant un mode d'action différent. La sibutramine agit au niveau du SNC essentiellement par inhibition de la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et à un moindre degré de la dopamine par ses métabolites, alors que les amphétamines stimulent la libération de ces neurotransmetteurs dans la fente synaptique. La sibutramine est métabolisée par le CYP 3A4 en dérivés actifs et inactifs éliminés dans les urines.

Selon le communiqué de presse de l'Afssaps d'avril 2009, un an de traitement par sibutramine ajoute, par rapport à un régime seul, une perte de poids de 4,5 kg en moyenne [17].

Inconvénients

Les effets secondaires de la sibutramine sont fréquents et dose-dépendants, ils surviennent généralement au début du traitement. On retrouve principalement des céphalées, sensations de bouche sèche, insomnies, vertiges et augmentations de la TA. En mars 2002, suite à la signalisation de sept cas d'effets indésirables graves dont deux décès en Italie survenus au cours de traitement par sibutramine, les autorités sanitaires italiennes ont décidé la suspension

de la commercialisation de la sibutramine. L'Afssaps a réagi dans un communiqué de presse en indiquant que le Sibutral® restait disponible en France mais en rappelant les précautions d'emploi et en précisant que sa position dépendrait des résultats d'une réévaluation européenne. L'EMA (*European Medicines Evaluation Agency*) conclut en juin 2002 à un rapport bénéfice/risque favorable et inchangé depuis la première évaluation [18].

4.1.4. Antagonisme sélectif des récepteurs cannabinoïdes de type 1

4.1.4.1. Aspect moléculaire

Les ligands

Les cannabinoïdes agissent sur l'organisme par l'intermédiaire de récepteurs cannabinoïdes endogènes spécifiques. Ces ligands et leurs récepteurs constituent le système endocannabinoïde. On distingue trois familles de ligands cannabinoïdes :

- Les ligands exogènes naturels sont produits par la plante *Cannabis Sativa*, ce sont des phytocannabinoïdes. On en dénombre une soixantaine, le plus connu étant le Δ^9 -trans-tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) ;
- On a identifié cinq ligands endogènes à l'heure actuelle : l'arachidonoyléthanolamide ou anandamide (AEA), le 2-arachidonoyl-glycérol (2-AG), le 2-arachidonoyl-glycérol éther (éther de noladine ou 2-AGE), la virodhamine et la N-arachidonoyl-dopamine (NADA). Ces endocannabinoïdes ont en commun un acide gras polyinsaturé (l'acide arachidonique) et un groupe polaire (éthanolamine ou glycérol) ;
- Les ligands synthétiques sont créés en laboratoires principalement afin d'étudier les relations structure-activité.

Les récepteurs

Les récepteurs cannabinoïdes appartiennent à la superfamille des RCPG (Récepteurs Couplés aux Protéines G). On distingue les récepteurs CB1 et CB2 et les « *non-CB1/CB2 receptors* » ou RCPG « orphelins » que l'on nomme GPR- *suivi d'un numéro*. Les récepteurs cannabinoïdes sont localisés au niveau des terminaisons présynaptiques. Les récepteurs CB2 prédominent dans les cellules du système immunitaire et jouent un rôle dans la modulation de la libération des cytokines.

Les récepteurs CB1 sont exprimés majoritairement dans le système nerveux central (principalement dans les ganglions de la base, le cervelet, l'hippocampe et le cortex) et dans le système nerveux périphérique. Le récepteur CB1 est un récepteur métabotrope : sa conformation change en réponse à l'action d'un ligand. La stimulation par les cannabinoïdes du récepteur CB1 entraîne un couplage aux protéines G de type Gi/Go (sensibles à la toxine de pertussis) qui peut enclencher plusieurs types de réponses intracellulaires.

Un agoniste cannabinoïde de CB1 peut entraîner une activation du système *mitogen-activated protein* (MAP)-kinase. Ce système a pour principal fonction la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire. L'activation du récepteur CB1 peut également inhiber l'adénylate cyclase, enzyme de synthèse de l'adénosine monophosphate cyclase (AMPC). Ceci provoque l'inhibition de la protéine kinase A (PKA) qui est alors incapable de phosphoryler les canaux potassiques et calciques. En conséquence, les premiers sont activés et hyperpolarisent la terminaison nerveuse, les seconds sont inhibés et empêchent l'entrée de calcium indispensable à la libération des neurotransmetteurs.

Les fonctions

Le rôle des différents récepteurs CB1 dépend de leur distribution dans l'organisme. Du fait de la multiplicité des récepteurs et de leurs implications dans les différents métabolismes, il apparaît pertinent de schématiser leurs localisations et leurs fonctions :

- Au niveau du noyau accumbens (*nucleus accumbens septi*), l'activation des CB1 provoque l'envie d'aliments savoureux (riches en glucides et en lipides). Dans l'hypothalamus, ces récepteurs activés déclenchent un effet orexigène ;
- Un agoniste des CB1 du tractus gastro-intestinal déclenche une inhibition du signal de satiété ;
- Au sein du tissu adipeux, l'activation des CB1 se traduit par une diminution de la concentration en adiponectine et une augmentation de la lipogenèse. Une activation chronique des CB1 du tissu adipeux favorise l'apparition d'une insulino-résistance. Les récepteurs cannabinoïdes de type 1 sont suractivés chez les patients obèses. Un cercle vicieux s'installe alors car l'excès de nourriture (et notamment de nourriture agréable) stimule le système endocannabinoïde.

L'inhibition des récepteurs CB1 du système nerveux central réduit la prise alimentaire, tandis qu'au niveau des adipocytes, cette inhibition augmente la concentration en adiponectine, ce qui augmente l'oxydation des acides gras libres, réduit leur concentration et entraîne une augmentation de la sensibilité à l'insuline. Il apparaît donc que l'inhibition des effets pharmacologiques des agonistes cannabinoïdes pourrait altérer la valeur du plaisir des aliments et réduire l'appétit.

4.1.4.2. Troisième médicament mis sur le marché pour le traitement de l'obésité : le rimonabant

Présentation du rimonabant

Le rimonabant a été commercialisé en France entre mars 2007 et octobre 2008 par le groupe pharmaceutique Sanofi-Aventis sous la marque Acomplia® (comprimés de 20 mg, liste 1-non remboursé).

Le rimonabant était indiqué en association avec un régime et une activité physique adaptés dans le traitement de l'obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou du surpoids ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$) avec facteurs de risques associés tels que diabète de type 2 et dyslipidémies. La fixation du rimonabant aux protéines plasmatiques est supérieure à 99,9%. Son métabolisme est principalement hépatique (97%). On note un passage transplacentaire et dans le lait maternel.

Le rimonabant est un antagoniste sélectif des récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1). Cette inhibition des récepteurs engendre deux mécanismes complémentaires :

- L'inhibition des CB1 est répercutée au niveau du SNC. Le système endocannabinoïde présent dans l'encéphale est impliqué dans le contrôle de la balance énergétique. Les récepteurs CB1 du cerveau sont indispensables pour induire la prise de nourriture ; ils sont impliqués dans la régulation de différents médiateurs orexigènes et anorexigènes. L'inhibition sélective des CB1 du SNC altère la valeur du plaisir des aliments et réduit l'appétit ;
- L'inhibition des CB1 est également répercutée au niveau périphérique. Le rimonabant agit sur les adipocytes et réduit la lipogenèse. Il accroît également l'expression de

l'acide ribonucléique messager (ARNm) de l'adiponectine dans le tissu adipeux. Cette augmentation de la concentration en adiponectine induit une augmentation de l'oxydation des acides gras libres, une réduction de la glycémie, une diminution de l'insulinémie et une augmentation de la sensibilité à l'insuline.

Le rimonabant agit donc à deux niveaux : au niveau central il diminue la prise alimentaire et au niveau périphérique il réduit la lipogenèse et stimule la synthèse d'adiponectine.

Selon le communiqué de presse de l'EMA de juin 2006, un an de traitement par rimonabant ajoutait, par rapport à un régime seul, une perte de poids de 3,9 kg en moyenne [19].

Inconvénients

Les effets secondaires du rimonabant les plus fréquemment rencontrés étaient des nausées, des infections des voies aériennes supérieures (VAS) et des troubles dépressifs.

Le 23 octobre 2008, l'EMA et l'Afssaps ont suspendu l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) du rimonabant en raison d'une balance bénéfice/risque jugée négative. Le même jour, le laboratoire Sanofi-Aventis a confirmé l'arrêt de la commercialisation d'Acomplia® dans des indications beaucoup plus ciblées [20-21].

La suspension de l'AMM repose sur les éléments suivants :

- Des données récentes montrant que, dans la vie quotidienne, les patients ont tendance à arrêter rapidement leur traitement, entre autres en raison de la survenue d'effets indésirables ;
- Des données récentes en provenance d'études en cours et de notifications depuis la commercialisation indiquant que les effets indésirables psychiatriques pourraient être plus fréquents que ce qui a été observé dans les études cliniques effectuées avant l'enregistrement ;
- L'impossibilité de prévoir quels patients ont un risque accru de développer des troubles psychiatriques.

Ces troubles psychiatriques pourraient s'expliquer par une atteinte du système dopaminergique. La dopamine est un neurotransmetteur impliqué dans le circuit de la récompense et de la motivation. La dopamine mésolimbique (située dans une partie de l'encéphale dévolue à l'affectivité) joue un rôle important dans les phénomènes d'attention et de filtration des stimuli. Le plaisir active les circuits dopaminergiques mésolimbiques présents notamment dans le noyau accumbens. La présence des récepteurs CB1 dans ces structures mésolimbiques suggère l'implication du système endocannabinoïdien dans le circuit de récompense et de motivation. L'inhibition spécifique des CB1 dans le noyau accumbens diminue la concentration de la dopamine mésolimbique. Cette diminution entraîne des défaillances au niveau du système de filtration des stimuli extérieurs. On observe alors une chute des capacités de traitement de l'information des patients. Ils se retrouvent ainsi noyés dans les informations qu'ils captent, ce qui entraîne une fragmentation de leurs pensées pouvant évoluer en troubles psychiatriques.

4.2. Les nouvelles stratégies thérapeutiques

En complément des traitements couramment utilisés aujourd'hui pour le traitement de l'obésité et qui ont été présentés ci-dessus, il est important d'explorer les différentes pistes ouvertes par la recherche. Aujourd'hui, la recherche pharmacologique sur l'obésité est à un tournant et de nombreux traitements sont à l'étude. C'est dans ce contexte qu'*Hofbauer et al.* (2007) décrivent le profil parfait du futur médicament anti-obésité [22].

Le traitement idéal réduira le poids par une perte spécifique de la masse adipeuse ; il n'entraînera pas de mécanisme de compensation de régulation du métabolisme pouvant diminuer son efficacité ; cette nouvelle thérapie sera compatible à la fois avec d'autres traitements de type antihypertenseur, un régime adapté ou la pratique d'un sport; ce médicament théorique ne présentera aucune toxicité sur le long terme et ne devra en particulier pas être susceptible d'aggraver les diverses complications entraînées par une obésité ; enfin, les propriétés pharmacocinétiques de ce nouveau traitement permettront une prise orale journalière.

Une analyse approfondie des traitements potentiels de l'obésité basée sur une recherche bibliographique des principaux articles de revues scientifiques récemment publiés révèle que

les orientations des stratégies thérapeutiques attendues sont très larges et suscitent souvent de multiples controverses. Il apparaît difficile de présenter une vision synthétique des options à venir. Toutefois, cette thèse a pour ambition de présenter une étude détaillée des nouveaux traitements en présentant leur mécanisme d'action et leur diversité.

Cette section abordera successivement les pistes suivantes : (i) recherche des interactions avec les principales hormones modulant le comportement alimentaire ; (ii) étude des antioxydants et de leur potentiel thérapeutique ; (iii) caractéristiques du tissu adipeux ; (iv) exploitation de molécules ayant démontré un effet secondaire amaigrissant ; (v) apport de la génétique ; (vi) approfondissement de l'analyse du métabolisme glucidique ; (vii) interactions avec la flore intestinale ; et (viii) rôle du SNC sur la satiété.

4.2.1. Action sur les hormones du comportement alimentaire

Le premier axe de recherche porte sur la possibilité d'interagir avec les principales hormones régulant le comportement alimentaire.

Ainsi, *Patterson et al.* (2009) ont étudié l'effet d'une augmentation du taux d'oxyntomoduline (OXM) [23]. L'OXM est une hormone gastro-intestinale anorexigène libérée physiologiquement après ingestion de nourriture. L'étude porte sur les effets d'une injection intracérébroventriculaire régulière d'OXM.

Il en ressort que l'OXM injectée 30 minutes avant chaque repas pendant 4 semaines occasionne une perte pondérale due à une diminution de l'appétit sans perte de plaisir à manger. La perte de poids observée s'explique par une diminution de la concentration périphérique en ghréline causée par l'OXM. L'étude des nombreux facteurs impliqués dans la modulation des peptides du circuit de la satiété pourrait permettre le développement de nouveaux types de molécules anorexigènes. **Le principal avantage d'un traitement anti-obésité à base d'oxyntomoduline résiderait notamment dans l'origine naturelle de cette hormone.**

L'obésité peut être la conséquence d'une résistance à la leptine. Le récepteur de la leptine est inhibé par la protéine Ob-RGRP. Cette protéine régule le transport intracellulaire du gène

codant le récepteur de la leptine (Ob-R). L'inhibition de l'expression de la protéine Ob-RGRP augmente de façon significative le nombre des récepteurs de la leptine présents à la surface cellulaire et ainsi la sensibilité de la cellule à cette hormone.

Les ARN interférents, dont la découverte a été couronnée par le Prix Nobel de Physiologie et Médecine 2006, sont des petits fragments d'acides nucléiques capables d'éteindre l'activité de gènes spécifiques. L'extinction de l'expression du gène codant pour la protéine Ob-RGRP par des ARN interférents permet d'inhiber la résistance progressive à la leptine qui s'installe chez les patients obèses. **L'inhibition de la protéine Ob-RGRP (par des ARN interférents ou bien par des antagonistes pharmacologiques) pourrait alors permettre de restaurer la sensibilité à la leptine des sujets obèses, et contribuer durablement à leur perte de poids.**

Il apparaît que de nombreux facteurs peuvent influencer les hormones régulant le comportement alimentaire. *Gangwisch* (2009) démontre l'influence du sommeil sur les hormones régulant le comportement alimentaire² [24]. Son étude établit un lien de proportionnalité inverse entre la durée du sommeil et la fréquence de dysfonctionnements métaboliques susceptibles de conduire à une obésité. Ainsi, les sujets dormant quatre heures ou moins par nuit ont 73% de chance de plus de développer une obésité que ceux qui dorment entre 7 et 9 heures. Il a effectivement été démontré chez les sujets privés de sommeil une diminution des taux de leptine et une augmentation des taux de ghréline. Ainsi, dormir trop peu conduit à une augmentation de l'appétit et à une plus grosse envie de consommer. **L'étude des effets orexigènes d'un manque de repos démontre qu'une amélioration de la qualité du sommeil pourrait servir de base dans la prévention et/ou les futurs traitements de l'obésité.**

Il est intéressant de noter que les industries pharmaceutiques ont déjà progressé dans la voie qui consiste à influencer le comportement alimentaire. Ainsi, le facteur neurotrophique ciliaire, ou *ciliary neurotrophic factor* (CNTF), qui est une cytokine neuropoïétique appartenant à la famille des interleukine-6 (IL-6), est actuellement étudié par la firme Regeneron Pharmaceuticals, Inc. pour ses capacités de stimulation des voies de transduction hypothalamiques. **Une version génétiquement modifiée de la protéine humaine CNTF (Axokine®) présente des propriétés proches de celles de la leptine mais aura l'avantage**

2 Etude basée sur les analyses de données provenant de la *National Health and Nutrition Examination Survey*

de pouvoir être prescrite dans le traitement de l'obésité en cas de résistance à la leptine.

Les études préliminaires sont encourageantes, même si le CNTF doit être administré par injection sous-cutanée.

4.2.2. Potentiel thérapeutique des antioxydants

L'accent est de plus en plus mis dans la littérature scientifique sur le lien entre l'obésité et les antioxydants. Ainsi en mai 2006, le congrès de la SFA (Société Française des Antioxydants) était consacré aux traitements de l'obésité. Il a été souligné que les antioxydants pourraient être une des cibles thérapeutiques dans le traitement de l'obésité et des complications associées.

On trouve ainsi des études analysant les propriétés antioxydantes de certaines plantes ou fruits comme le jus de bleuet nain biotransformé [25]. L'ajout de jus de bleuet biotransformé à l'eau des souris a entraîné une réduction de la quantité d'aliments ingérés et du poids corporel. La biotransformation du jus de bleuet a été réalisée avec une souche de bactéries isolée de la flore du bleuet nommée *Serratia vaccinii* qui accroît les propriétés antioxydantes du fruit. Le mécanisme d'action exact est encore inconnu, mais l'effet anorexigène du jus de bleuet semble s'expliquer par une augmentation des taux d'adiponectine. **L'identification des composés actifs du jus de bleuet biotransformé et l'étude de leurs mécanismes d'action pourraient déboucher sur la découverte de nouvelles molécules prometteuses dans la lutte contre l'obésité.**

De même, le resvératrol a récemment été étudié pour ses propriétés antioxydantes [26]. Il s'agit d'un polyphénol présent dans certaines plantes, les cacahuètes et la peau du raisin noir. On en trouve en grande quantité dans le vin rouge. Le resvératrol a pour particularité d'activer une protéine de la famille des sirtuines. Les sirtuines sont une famille de déacétylases ADN-dépendantes impliquées entre autres dans la modulation de l'activité transcriptionnelle. Elles ont en particulier été décrites comme médiateurs des effets d'une restriction calorique. L'activation d'une protéine de la famille des sirtuines appelée SIRT1 (*Silent Information Regulator Type 1*) est associée à une induction de l'expression de gènes impliqués dans la biogenèse et dans les fonctions mitochondriales. **Le resvératrol pourrait donc être employé**

en complément alimentaire comme un antioxydant dans le traitement de certains types d'obésité.

4.2.3. *Le tissu adipeux*

L'obésité trouve deux explications histologiques : l'augmentation de la masse adipeuse peut être due à une hypertrophie (augmentation de la taille des cellules) et/ou à une hyperplasie (augmentation du nombre de cellules) adipocytaire.

Jouant un rôle clef dans la survenue ou l'entretien de l'obésité, les spécificités du tissu adipeux doivent être appréhendées dans leur globalité afin de mieux cerner leurs implications dans les thérapies anti-obésité à venir.

Une altération du métabolisme lipidique constitue une des causes majeures dans le développement d'une obésité. Un manque ou un excès de certaines adipokines peut entraîner de sévères anomalies de l'anabolisme et/ou du catabolisme au sein du tissu adipeux. *Lago et al.* (2009) ont récemment établi une liste exhaustive des adipokines susceptibles de moduler le métabolisme des lipides [27].

Il apparaît ainsi que la leptine diminue la prise alimentaire et augmente la consommation d'énergie en agissant sur les cellules hypothalamiques afin d'induire à la fois une activation des facteurs anorexigènes et une inhibition des peptides orexigènes.

L'adiponectine agit sur deux types de récepteurs, ADIPOR1 (principalement présent au niveau des muscles squelettiques) ADIPOR2 (principalement présent au niveau hépatique), afin d'augmenter l'oxydation des acides gras et de diminuer la synthèse glucidique.

Les protéines ASP (*acylation-stimulating proteins*) jouent un rôle dans la sensibilité à l'insuline par augmentation du transport du glucose dans les adipocytes et dans l'inhibition de la lipolyse par diminution de la sensibilité aux lipases.

L'apeline augmente les dépenses énergétiques au niveau du tissu adipeux brun et facilite le transport des acides gras au sein des muscles squelettiques.

La vaspine, adipokine découverte en 2005, améliore la résistance à l'insuline et la tolérance aux hydrates de carbone.

La visfatine, adipokine également découverte en 2005, est sécrétée par la graisse viscérale et présente des propriétés insulino-mimétiques : elle abaisse la glycémie.

L'omentine est sécrétée par les cellules vasculaires du stroma et joue un rôle dans la différenciation entre le tissu adipeux viscéral et sous-cutané.

Enfin la chemerine, adipokine découverte en 2007, augmente la signalisation insulino-mimétique et potentialise la stimulation par l'insuline de la captation du glucose par les adipocytes.

De nombreuses études découlent de la découverte de la leptine et il apparaît que le rôle des adipokines ne se limite pas à la régulation de la dépense en énergie. La recherche peut désormais s'orienter vers la clarification de leurs implications dans les dysfonctionnements métaboliques ou encore vers l'interaction des adipokines entre elles.

Couture et al. (2007) identifient les DLK³ comme un régulateur majeur de l'adipogenèse [28]. L'étude se base sur les 3T3-L1 (*3-day Transfer, inoculum 3x10⁵ cells, Line 1*), un type de préadipocytes. Il a été observé qu'une augmentation de l'expression des DLK dans le tissu adipeux de souris induit une augmentation de la différenciation des 3T3-L1. De plus, une diminution de l'expression de ces kinases conduit à une diminution de l'accumulation des lipides dans les préadipocytes. Il ressort de cette étude que les DLK sont impliquées à la fois dans l'augmentation du nombre des adipocytes et dans l'augmentation du stockage des lipides dans le tissu adipeux. **L'analyse des nombreuses molécules impliquées dans la régulation du tissu adipeux en général et l'identification du mécanisme d'action des DLK en particulier permettront sans doute la mise en place de nouvelles approches spécifiques du traitement et/ou de la prévention de l'obésité.**

4.2.4. Effets secondaires amaigrissants

Un autre axe intéressant de la recherche biomédicale porte sur l'exploitation des effets secondaires de médicaments existants.

Ainsi, on a constaté que l'anorexie est un des effets indésirables fréquemment rencontrés lors de traitements par zonisamide (ZNS). Le ZNS appartient à la famille des antiépileptiques, cette molécule est commercialisée sous le nom Zonegran®. Le ZNS présente un profil

³ Les DLK (*Delta-Like Kinase*) appartiennent à la famille des MLK (*Mixed-Lineage Kinase*).

pharmacologique complexe, agissant entre autres sur les systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques. **La firme Orexigen Therapeutics Inc. étudie la possibilité d'utiliser le ZNS dans le traitement de certains types d'obésité.**

De même, on rencontre fréquemment l'anorexie comme effet indésirable dans l'utilisation du topiramate. Le topiramate appartient également à la famille des antiépileptiques, cette molécule est commercialisée sous le nom Epitamax®. Le topiramate agit comme un antagoniste de la transmission glutamatergique dans l'hypothalamus. **L'utilisation du topiramate est actuellement en cours d'expérimentation clinique dans le traitement des hyperphagies incontrôlées, ou BED (*Binge Eating Disorder*).**

4.2.5. Apport de la génétique

La revue de la littérature a également révélé un axe de recherche portant sur la détermination de la place de la génétique dans la survenue et/ou le traitement potentiel de l'obésité.

Dans ce sens, une avancée très récente a peut-être permis d'ouvrir un champ de recherche sur le rôle joué par la génétique dans l'obésité. En effet, *Meyre et al.* (2009) ont publié la première carte génétique de l'obésité sévère [29]. Il est ainsi possible d'explorer à grande échelle, via la technologie des puces à ADN, tous les gènes impliqués dans une prédisposition génétique de l'obésité.

Il en ressort que le gène *FTO* (*fat mass and obesity-associated*) joue un rôle majeur dans la susceptibilité à l'obésité commune et à la prise de poids ; ce gène agissant via un contrôle du comportement alimentaire. Des variations de l'ADN à proximité des gènes *MAF* (*Musculoaponeurotic Fibrosarcoma*) et *PTER* (*Phosphotriesterase-Related*), et directement dans la séquence codante du gène *NPCI* (*Niemann-Pick disease type C1*), modulent le risque d'obésité sévère et la prise de poids. Les souris privées de *NPCI* présentent, en plus de désordres neurologiques, une perte de poids et un manque d'appétit. L'obésité associée à la mutation du gène *NPCI* pourrait être induite par une hyperactivité de la protéine codée. Le gène *MAF* est impliqué dans la différenciation du tissu adipeux, dans la satiété et dans la sécrétion d'insuline. Le gène *PRL* (*Post-transcriptional Regulation of Prolactin*) code pour la prolactine (déclencheur de la lactation chez la femme) qui joue aussi un rôle dans le contrôle

de la prise alimentaire. **Ces résultats devraient permettre à plus long terme l'identification précoce des enfants les plus à risque de développer une obésité ainsi que la mise en place de stratégies médicales préventives et thérapeutiques personnalisées.**

Le récepteur mélanocortine-4 (MC4R) fait partie d'une voie de signalisation hypothalamique majeure régulant l'appétit et la dépense énergétique. L'inactivation du MC4R par mutation génétique induit une hyperphagie ainsi qu'une diminution de la dépense énergétique aboutissant à l'obésité. De même, l'induction d'anticorps dirigés contre le domaine N-terminal du MC4R induit chez le rat une obésité ainsi qu'une résistance à l'insuline. La présence d'auto-anticorps (autoAc) sériques dirigés contre le domaine N-terminal du MC4R a dernièrement été identifiée chez des sujets obèses ou en surpoids alors que ces autoAc sont absents dans le sérum chez les individus présentant un IMC normal. Il a de plus été démontré qu'une injection intracérébroventriculaire chez le rat de ces autoAC augmente la prise alimentaire [30].

Peter et al. (2010) se sont basés sur ces données afin de récemment synthétiser un anticorps monoclonal (1E8a) dirigé contre le domaine N-terminal du MC4R [31]. **Les recherches en cours sur l'anticorps 1E8a ouvrent un nouvel axe de recherche qui devrait permettre d'agir efficacement sur les variations pondérales.**

Le gène codant la stéroyl-CoA désaturase 1 (SCD1) contribue à ralentir la combustion des graisses et leur emmagasinage. *Hulver et al.* (2005) ont ainsi démontré que ce gène est surexprimé dans le muscle des sujets présentant une obésité [32]. L'expression de SCD1 peut ainsi être trois fois plus importante chez les personnes en surpoids par rapport au reste de la population. Une hyperactivité de SCD1 diminue l'oxydation des acides gras et augmente la synthèse des triacylglycérols, entraînant un cercle vicieux de l'obésité.

Il est cependant possible de changer la balance énergétique par l'exercice afin d'améliorer l'aptitude du muscle à brûler les graisses. **Cette découverte fournit également une cible potentielle pour de futures thérapies de lutte contre l'obésité.**

4.2.6. Le métabolisme glucidique

L'importance du métabolisme glucidique et de la sensibilité à l'insuline sont également mis en exergue afin d'identifier les protéines jouant un rôle dans le développement d'une résistance à l'insuline.

Les protéines G (*Guanine nucleotide binding protein*) sont ainsi nommées en raison de leur capacité à lier un nucléotide guanylique, le GDP (Guanosine Diphosphate) ou le GTP (Guanosine Triphosphate). Ces protéines G sont composées d'une sous-unité alpha (Alpha) qui fixe le GDP/GTP et détermine la spécificité de couplage du récepteur ainsi que la fonction et le nom de la protéine, et d'un complexe betagamma responsable de l'ancrage de la protéine à la membrane. Les protéines G possèdent une activité GTPase. Ces protéines sont activées par une phosphorylation du GDP en GTP et sont désactivées par une hydrolyse du GTP en GDP. Ce retour peut être accéléré par les protéines RGS (*Regulator of G protein Signaling*) qui augmentent la vitesse de la réaction d'hydrolyse du GTP. Les protéines RGS jouent un rôle important dans le contrôle de la sensibilité à l'insuline et du métabolisme glucidique. **L'identification de ces protéines RGS pourrait devenir une étape importante dans la découverte de nouveaux traitements de l'obésité liée à la résistance à l'insuline.**

4.2.7. Le microbiote

Les bactéries physiologiquement présentes dans le système digestif font l'objet d'un intérêt croissant pour leur potentiel thérapeutique dans le domaine de la lutte contre l'obésité.

L'intestin d'un adulte comporte des villosités et microvillosités représentant une superficie totale de 400 m². Cette surface abrite 10¹⁴ bactéries, soit un nombre de microorganismes 100 fois plus élevé que le nombre total de cellules qui constituent le corps humain. Ces bactéries constituent le microbiote intestinal, anciennement appelé microflore intestinale. Il s'agit d'un sujet de plus en plus abordé dans la recherche actuelle comme en témoigne le thème de la conférence « flore intestinale et santé : quels enjeux ? » organisée en 2007 par l'INRA (Institut National de Recherche Agronomique). Cette conférence a insisté sur **les récentes découvertes des fonctions du microbiote**, tant dans la digestion des fibres que dans la

conversion de nombreux autres constituants alimentaires, **permettant d'éclaircir son implication dans la prise de poids.**

Le microbiote intestinal contribue à l'absorption des lipides et des glucides provenant de l'alimentation et régule le stockage des graisses. L'énergie contenue dans les glucides non digestibles échappe à la digestion par les enzymes du tractus digestif supérieur, mais peut être rendue disponible pour l'hôte par l'intervention des bactéries intestinales, qui les fermentent en acides carboxyliques à chaînes courtes. Ces derniers peuvent être utilisés comme substrats lipogéniques et glucogéniques par le foie. **Ceci confère au microbiote intestinal un rôle de régulation de l'assimilation énergétique de certains nutriments alimentaires.**

Delzenne et al. (2009) ont observé une activité enzymatique digestive réduite chez des souris axéniques (exemptes de tous germes saprophytes ou pathogènes au niveau intestinal) [33]. Des rongeurs axéniques nécessitent 30% de calories supplémentaires pour maintenir leur masse corporelle par rapport à des animaux conventionnels. Les souris axéniques présentent un volume du tissu adipeux réduit par rapport aux souris conventionnelles. La colonisation de ces souris axéniques par un microbiote intestinal physiologique aboutit à une augmentation de 60% de la masse grasse et à l'émergence d'une insulino-résistance en deux semaines malgré une réduction de la prise alimentaire de 30%. Ce phénomène peut s'expliquer par deux mécanismes :

- D'une part, le microbiote intestinal augmente l'absorption de monosaccharides et induit une lipogénèse hépatique ;
- D'autre part, l'inoculation du microbiote intestinal inhibe sélectivement la protéine Fiaf (*Fasting-induced adipose factor*), elle-même inhibitrice de la lipoprotéine lipase. La présence du microbiote aboutit donc à une activité de la lipase plus élevée et ainsi à une augmentation du stockage des triglycérides dans les adipocytes.

Cela suggère que le microbiote intestinal peut influencer le métabolisme, voire le comportement alimentaire des individus.

Par ailleurs, il a été observé que le microbiote des souris obèses présente des modifications qualitatives par rapport à celui des autres souris. Trois types de bactéries caractérisent la flore : Les *Bacteroidetes*, *Firmicutes* et *Actinobacteria*. Le microbiote d'une souris obèse

présente une diminution de *Bacteroidetes* et une augmentation de *Firmicutes* corrélées à l'obésité. Il semblerait que ces variations évoluent de façon parallèle chez l'être humain. Certaines études effectuées sur des sujets volontaires mettent en évidence que le microbiote intestinal des sujets obèses est modifié de façon réversible avec la perte de poids.

La composition du microbiote peut également être modifiée par le comportement alimentaire. La tendance de consommation alimentaire actuelle met de plus en plus l'accent sur les probiotiques et les prébiotiques. Selon la définition de la *Food and Agriculture Organization* (FAO), l'organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, et de l'OMS, **les probiotiques** sont des « microorganismes vivants qui administrés en quantité adéquate confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte au-delà de l'effet nutritionnel premier ». Selon la définition de *Bengmark et al.* (2005), **les prébiotiques** sont des « ingrédients alimentaires non digestibles, qui ont un effet bénéfique sur leur hôte en stimulant la croissance et/ou l'activité d'une ou d'un nombre limité de bactéries résidant dans le côlon, améliorant ainsi la santé de leur hôte ».

Dans ce sens, *Cani et al.* (2008) ont étudié chez l'homme les effets de l'administration de prébiotiques [34]. Du Fructane (homopolymère de fructose reconnu actuellement comme étant un prébiotique) a ainsi été administré 2 x 8g par jour durant deux semaines. Il en ressort, en comparaison avec le groupe placebo, une diminution des sensations de faim et d'appétit, avec pour conséquence une réduction de l'apport énergétique.

Cependant, le terme « quantité adéquate » présent dans la définition des probiotiques suggère qu'une consommation excessive et chronique de ceux-ci, comme avec les bifidus présents dans les yaourts, peut être à l'origine d'une désorganisation de l'écosystème bactérien complexe de l'intestin en favorisant la surexpression d'un seul type de bactérie. Ainsi, dans le cadre d'une étude clinique menée par le centre médical universitaire d'Utrecht entre 2004 et 2007, des bactéries probiotiques ont été administrées à un groupe de patients volontaires. Parmi ces patients traités par probiotiques, vingt quatre sont décédés.

Plusieurs études expérimentales étayent le rôle du microbiote intestinal dans le contrôle du métabolisme énergétique et de l'obésité. Dès lors, des stratégies apparaissent afin de **moduler le microbiote**. Des progrès sont attendus, notamment grâce aux techniques récentes d'analyse

du microbiote intestinal, qui permettraient le **développement d'outils préventifs ou thérapeutiques dans la prise en charge de l'obésité.**

4.2.8. *Rôle du système nerveux central*

Enfin, le dernier axe de recherche identifié souligne l'importance du système nerveux dans la modulation du comportement alimentaire.

Sobocki et al. (2005), *Bugajski et al.* (2007) et *Ziomber et al.* (2009) ont successivement analysé les effets de l'excitation des fibres afférentes du nerf vague, ou nerf pneumogastrique, afin de mimer les différents signaux de la satiété [35-36-37]. Ces stimulations aboutissent à une diminution de l'apport alimentaire conduisant à une perte de poids. Le nerf vague innerve la totalité des viscères et est au centre de la relation bidirectionnelle entre le SNC et le tube digestif, ou *brain-gut axis*. **L'influence du SNC sur le comportement alimentaire et sa possible régulation par stimulation nerveuse apparaît également comme une des cibles potentielles dans la recherche de nouveaux traitements contre l'obésité.**

4.3. Prévention

Cette thèse porte sur les nouvelles stratégies thérapeutiques issues des découvertes récentes relatives aux mécanismes moléculaires. Ces stratégies thérapeutiques ont été présentées en détail dans la partie précédente. Il apparaît toutefois intéressant d'évoquer, en complément de ces mécanismes moléculaires souvent complexes, quelques règles hygiéno-diététiques simples permettant de prévenir une surcharge pondérale ou pouvant accompagner un patient dans ses efforts de lutte contre un excès pondéral.

4.3.1. *Les acides gras polyinsaturés essentiels*

Il existe deux familles d'acides gras polyinsaturés (AGPI) essentiels (non synthétisables par l'organisme et devant donc provenir de l'alimentation) : les oméga-3 et les oméga-6. Les AGPI en ω -3 et ω -6 exercent de multiples fonctions physiologiques au niveau de notre organisme comme constituants des membranes cellulaires, précurseurs de médiateurs

lipidiques et régulateurs du métabolisme lipidique. Un déséquilibre en AGPI essentiels dans l'alimentation s'est progressivement installé dans les pays développés au cours de ces dernières années, favorisant l'émergence de la pandémie d'obésité actuelle.

Le CERNA (Centre national d'Etudes et de Recommandations sur la Nutrition et l'Alimentation) est chargé d'établir un lien entre les connaissances scientifiques et leurs implications concrètes dans les différents domaines de la nutrition et de l'alimentation. Le CERNA et l'Afssa (Agence française de sécurité sanitaire des aliments) rédigent conjointement « Apports nutritionnels conseillés pour la population française ». La dernière édition recommande en outre un rapport ω -6/ ω -3 égal à 5 dans l'alimentation [38].

4.3.2. Cinq fruits et légumes par jour

Source principale d'antioxydants, les fruits et les légumes sont bons pour la santé car ils regorgent de nombreux micronutriments : vitamines, minéraux et oligo-éléments. Manger des fruits et des légumes est excellent pour la santé et permet, en plus, de prendre ses repas en couleurs. Les fibres contenues dans les fruits et les légumes jouent également un rôle important de régulation du transit intestinal.

Aujourd'hui, la consommation de fruits et de légumes apparaît comme globalement insuffisante en France, notamment chez les hommes et les enfants. Afin de combler ce déficit, le PNNS (Programme National Nutrition Santé) nous recommande de consommer cinq fruits et légumes par jour [39]. Il apparaît cependant important de définir à quoi correspondent ces cinq portions de fruits et légumes en terme de quantité, de choix et de variabilité.

4.3.3. Les principaux types de régimes

Quel que soit le type de stratégie thérapeutique choisi dans le traitement de l'obésité, il doit se faire conjointement à une modification du comportement alimentaire. Il existe une multitude de régimes différant par leur efficacité, leur prix ou leurs effets sur la santé. Parmi tous ces régimes existant, les deux qui prédominent sont :

Les régimes hypocaloriques

Ce type de régime a pour but de diminuer les apports énergétiques (notamment en rationnant l'ingestion des sucres et des graisses) afin d'obliger l'organisme à puiser dans ses réserves. La mise en place d'un régime hypocalorique doit se faire avec l'aide d'un professionnel de santé pour apprendre à respecter un bon équilibre alimentaire afin d'éviter les carences potentielles. Un régime hypocalorique type se limite à 1000 kcal/jour se répartissant en 65 g. de protéines, 30 g. de lipides et 110 g. de glucides. Même s'il permet de continuer à manger de tout, un régime hypocalorique se révèle assez contraignant car chaque aliment doit être pesé consciencieusement. Cependant, il permet l'acquisition des principes d'un bon équilibre alimentaire afin de limiter la reprise de poids sur le long terme.

Les régimes hyperprotéinés

Ce type de régime peut se faire en consommant des aliments naturellement riches en protéines (viandes, poissons et fromages blancs 0%) ou à l'aide de compléments alimentaires (poudres ou soupes hyperprotéinées). Il associe une fonte des graisses et une protection de la masse musculaire. Un régime hyperprotéiné s'adresse à des patients souhaitant perdre du poids rapidement ; son principal avantage est l'absence de restriction calorique.

Cependant, cette cure de protéine peut se révéler dangereuse sans un strict suivi médical. En effet, la diminution de la masse adipeuse peut entraîner des perturbations menstruelles ou des céphalées, et l'absence de diversification alimentaire doit être complétée en vitamines et en minéraux. Ce régime est absolument contre-indiqué en cas d'IMC < 30, de grossesse, d'IM ou d'AVC dans les six semaines précédentes, d'arythmie cardiaque maligne, d'angor instable ou encore d'insuffisance hépatique ou rénale.

L'absence de contrainte et la rapidité des résultats expliquent le succès actuel de ce régime qui doit toutefois se limiter au court terme : un hypermétabolisme protéique peut durablement affecter le cœur et les reins.

4.3.4. *L'activité physique*

Quelle que soit la stratégie thérapeutique adoptée, l'activité physique est toujours recommandée en complément d'un traitement anti-obésité. L'activité physique ne se résume pas qu'au sport, elle correspond à tous types de contraction musculaire entraînant une dépense énergétique supérieure à celle du repos. Quel que soit l'âge, une activité régulière présente plusieurs types de bénéfices :

- Protection de la santé : en plus de limiter la prise de poids, une activité physique régulière diminue les risques de développement de certains cancers, pathologies cardio-vasculaires, diabète de type 2, ostéoporose et hypercholestérolémie ;
- Amélioration de la condition physique : l'activité physique diminue la masse grasseuse tout en augmentant la masse musculaire ; elle permet également une amélioration de la souplesse, de l'équilibre et de la coordination, lutte contre le mal de dos et permet de rester physiquement plus autonome avec l'âge ;
- Devenir ou rester en forme : pratiquer régulièrement une activité physique favorise la résistance à la fatigue, améliore la qualité du sommeil, diminue l'anxiété et la dépression et améliore la qualité de vie.

Il est ainsi recommandé de pratiquer l'équivalent d'au moins trente minutes de marche par jour [40].

5. Quel rôle pour le pharmacien d'officine ?

5.1. Prise en charge du patient

Bien que l'essentiel de l'attention se porte sur la recherche et les politiques publiques, il est nécessaire de rappeler que chaque professionnel de santé a un rôle à jouer dans la prise en charge du patient. Ainsi, le pharmacien doit accompagner le patient dans son traitement, en se basant sur la connaissance particulière et privilégiée qu'il a su développer. Le pharmacien d'officine est le professionnel de santé le plus facilement accessible. Il peut contribuer à mieux cibler les stratégies thérapeutiques et à les adapter en fonction des demandes des patients, de leur historique et de leurs caractéristiques intrinsèques. Le pharmacien donne ainsi aux spécialités issues de la recherche pharmaceutique une valeur thérapeutique adaptée à chaque patient.

Par ailleurs, afin de ne pas confondre léger surpoids et obésité morbide ou image du corps altérée et obésité réelle, le pharmacien doit systématiquement calculer l'IMC du patient qui lui demande un traitement contre l'obésité. Enfin, après s'être assuré que le malade suit un traitement adapté à ses besoins, le pharmacien doit participer à l'éducation thérapeutique du patient⁴ : il doit établir un suivi sur le long terme en conseillant des règles hygiéno-diététiques et encourager les efforts effectués. Le pharmacien doit enfin respecter les limites de sa profession et savoir orienter le patient par exemple vers un diététicien ou un médecin.

5.2. Le pharmacien garant de la santé publique

De par sa profession, le pharmacien doit savoir se porter garant de la santé publique. Ce rôle est particulièrement important lorsqu'il s'agit de l'obésité et de ses multiples complications. La récente suspension d'AMM de l'Acomplia® ou du Sibutral® par l'Afssaps [41] rappelle

4 Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique se définit de la manière suivante : « Former le malade pour qu'il puisse acquérir un savoir-faire adéquat, afin d'arriver à un équilibre entre sa vie et le contrôle optimal de sa maladie. L'éducation thérapeutique est un processus continu qui fait partie intégrante des soins médicaux. L'enseignement du malade comprend la sensibilisation, l'information, l'apprentissage du traitement, le support psychosocial, tous liés à la maladie et au traitement : la formation du patient doit aussi permettre au malade et à sa famille de mieux collaborer avec les soignants »

qu'il est indispensable pour les pharmaciens d'officine, dans le cadre de la pharmacovigilance mise en place par l'Afssaps, de continuer à recueillir des données après la commercialisation des médicaments par la pharmacovigilance spontanée et les études « post-marketing ». Le pharmacien d'officine a donc un rôle essentiel à jouer auprès des centres de pharmacovigilance.

De plus, le pharmacien joue un rôle actif et déterminant dans le domaine de la prévention en relayant les grandes campagnes nationales de santé publique. Le pharmacien d'officine doit ainsi être capable d'initier des campagnes de prévention contre certaines conduites à risques. On trouve par exemple certains pharmaciens refusant la vente d'Alli® [42], ou d'autres encore mettant en place des projets de promotion de la santé [43].

Le pharmacien d'officine joue également un rôle de conseil non substituable par sa connaissance des médicaments. Si la campagne de publicité d'enseignes commerciales de grande distribution en faveur de la vente des médicaments non remboursés dans ses magasins parvenait à ses fins, il y aurait un danger évident à voir certains médicaments indiqués dans le traitement de l'obésité en vente libre dans les supermarchés.

5.3. Renouvellement des connaissances et transmission du savoir

Enfin, le pharmacien d'officine a le devoir de se tenir régulièrement informé des nouveautés, que ce soit des avancées techniques dans le domaine pharmaceutique ou des informations destinées à un plus large public.

Le pharmacien doit connaître les progrès récents réalisés dans le domaine médical afin de comprendre le mode d'action des molécules à venir. Ceci lui permettra entre autres d'expliquer au patient comment appréhender les différents effets indésirables d'un traitement.

Les informations grand public ne doivent pas non plus être négligées. Le pharmacien pourra ainsi alerter le patient sur les dangers liés à certains produits frontières⁵ présentés comme des

5 Produits non classés dans une catégorie juridique (médicament, produit cosmétique, complément alimentaire, dispositif médical) définie en raison de la confusion des critères concernant sa présentation et/ou sa fonction.

remèdes miracles mais qui échappent aux règles de sécurité et d'efficacité des médicaments. En effet, le marché du médicament sur Internet s'est fortement développé, conduisant à de nombreuses dérives comme l'offre de gélules contenant des œufs de *Taenia* ou de médicaments retirés du marché.

La lutte contre l'obésité requiert la mobilisation de l'ensemble des acteurs du système de santé et le pharmacien d'officine occupe une place essentielle afin d'offrir aux patients obèses une prise en charge thérapeutique globale.

Conclusion

L'obésité est un phénomène en constante augmentation tant en France qu'au niveau mondial. Les complications engendrées par ce nouveau fléau sont d'ordre multiple et représentent une charge de morbidité considérable.

Dans ce contexte, une meilleure compréhension des facteurs de risques favorisant le développement de l'obésité est nécessaire pour établir de façon plus efficace une stratégie adaptée. Le niveau actuel des connaissances et les découvertes récentes relatives aux mécanismes moléculaires permettent d'améliorer les stratégies thérapeutiques existantes et d'en définir de nouvelles. Cette thèse s'est attachée à présenter les principaux axes de recherche pouvant aboutir à de nouveaux traitements.

Dans la lutte contre l'obésité, le rôle du pharmacien d'officine se situe à un carrefour : il joue à la fois un rôle essentiel dans la prise en charge des patients et dans leur suivi thérapeutique ; il doit également se positionner en garant de la santé publique en relayant les efforts faits en matière de prévention pour agir à la source du problème. C'est par cette action combinée que les stratégies thérapeutiques mises en place se révéleront efficaces.

Cette thèse a permis d'exposer les découvertes récentes relatives aux mécanismes moléculaires à l'origine de nouvelles stratégies thérapeutiques. Bien qu'il semble peu probable que l'ensemble des axes de recherche identifiés aboutissent à la mise en place de nouveaux traitements, l'environnement de recherche actuel laisse présager de nombreuses perspectives qui permettront de faire évoluer l'état des connaissances sur l'obésité et, de ce fait, les stratégies thérapeutiques.

Références

1. INSERM/TNS HEALTHCARE (KANTARHEALTH)/ ROCHE. « Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité ». ObEpi Roche 2009.
2. Reaven GM. « Role of insulin resistance in human disease ». *diabetes* 37 (1988) 1595-1607.
3. Bruckert E. « L'obésité abdominale : une menace pour la santé ». *Annales d'endocrinologie Obésité et risque cardio-vasculaire* » 37 (2008) 1407-1414.
4. Kurth T, Gaziano M, Berger K, Kase C, Rexrode K, Cook N, Buring J, Manson J. « Body mass index and the risk of stroke in men ». *Archives of internal medicine* 162 (2002) 2557-2562.
5. Beuther D, Sutherland E. « Overweight, obesity, and incident asthma-A meta-analysis of prospective epidemiologic studies- ». *American journal of respiratory and critical care medicine* 175 (2007) 661-666.
6. Weitzenblum E, Kessler R, Canuet M, Chaouat A. « Syndrome obésité-hypoventilation ». *Revue des maladies respiratoires* 25 (2008) 391-403.
7. Schlienger J-L, Luca F, Vinzio S, Pradignac A. « Obésité et cancer ». *La revue de médecine interne* 30 (2009) 776-782.
8. Evans J, Donnelly L, Emslie-Smith A, Alessi D, Morris A. « Metformin and reduced risk cancer in diabetic patients ». *British medical journal* 330 (2005) 1304-1305.
9. Dossus I, Kaaks R. « Nutrition, metabolic factors and cancer risk ». *Best practice & research clinical endocrinology & metabolism* 22 (2008) 551-571.
10. Hoda M, Keely S, Bertelsen L, Junger W, Dharmasena D, Barrett K. « Leptin acts as a mitogenic and antiapoptotic factor for colonic cancer cells ». *British journal of surgery* 94 (2007) 346-354.
11. <http://www.arc-cancer.net>
12. Clement K. « Formes monogéniques d'obésité : de la souris à l'Homme ». *Annales d'endocrinologie* 61 (2000) 39-49.
13. Lecerf J-M. « Stress et obésité ». *Nutrition clinique et métabolique* 20 (2006) 99-107.
14. Shikora S, Bergenstal R, Bessler M, Brody F, Foster G, Frank A, Gold M, Klein S, Kushner R, Sarwer D. « Implantable gastric stimulation for the treatment of clinically severe obesity: results of the SHAPE trial. ». *Surgery for obesity and related diseases* 5 (2009) 31-37.

15. Afssaps. « Orlistat (Xenical 120 mg®, Alli 60 mg®) ». Données techniques publiées le 10 avril 2009.
16. Delancey S. « FDA issues early communication about ongoing safety review of weight loss drug orlistat ». *U.S. Food and Drug Administration* 24 août 2009.
17. Afssaps. « La sibutramine (Sibutral®) ». Données techniques publiées le 10 avril 2009.
18. Afssaps. 2002. « Sibutral® (Sibutramine). Suspension de l'autorisation de mise sur le marché en Italie ». Communiqué de presse du 12 mars 2002.
19. EMEA (European Medicines Agency). « Acomplia ». Rapport européen public d'évaluation (EPAR) de juin 2006.
20. Afssaps. « Rimonabant (Acomplia®) ». Données techniques publiées le 10 avril 2009.
21. Sanofi-aventis. « Sanofi-aventis annonce, conformément à la recommandation de l'Agence Européenne du Médicament, la suspension temporaire de l'autorisation de mise sur le marché d'Acomplia® chez les patients obèses ou en surpoids ». Communiqué de presse sanofi-aventis du 23 octobre 2008.
22. Hofbauer KG, Nicholson J, Boss O. « The obesity epidemic : current and future pharmacological treatments ». *Annual review of pharmacology and toxicology* 47 (2007) 565-592.
23. Patterson M, Murphy K, Patel S, Patel N, Greenwood H, Cooke J, Campbell D, Bewick G, Ghatei M, Bloom S. « Hypothalamic injection of oxyntomodulin suppresses circulating ghrelin-like immunoreactivity. ». *Endocrinology* 150 (2009) 3513-3520.
24. Gangwisch J. « Epidemiological evidence for the links between sleep, circadian rhythms and metabolism. ». *obesity reviews* 10 (2009) 37-45.
25. Rayalam S, Yang JY, Ambati S, Della-Fera MA, Baile CA. « Resveratrol induces apoptosis and inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes ». *Phytotherapy research* 22 (2008) 1367-1371.
26. Vuong T, Benhaddou-Andaloussi A, Brault A, Harbilas D, Martineau L, Vallerand D, Ramassamy C, Matar C, Haddad P. « Antiobesity and antidiabetic effects of biotransformed blueberry juice in KKA(y) mice. ». *International journal of obesity (London)* 33 (2009) 1166-1173.
27. Lago F, Gomez R, Gomez J, Dieguez C, Gualillo O. « Adipokines as novel modulators of lipid metabolism ». *Trends in biochemical sciences* 34 (2009) 500-510.
28. Couture J-P, Daviau A, Fradette J, Blouin R. « The Mixed-Lineage Kinase DLK is a key regulator of 3T3-L1 adipocyte differentiation ». *Biochemistry and cell biology* 85 (2007) 397-410.

29. Meyre D, Delplanque J, Chèvre J, Lecoœur C, Lobbens S, Gallina S, Durand E, Vatin V, Degraeve F, Proença C, Gaget S, Körner A, Kovacs P, Kiess W, Tichet J, Marre M, Hartikainen A, Horber F, Potoczna N, Hercberg S, Levy-Marchal C, Pattou F, Heude B, Tauber M, McCarthy M, Blakemore A, Montpetit A, Polychronakos C, Weill J, Coin L, Asher J, Elliott P, Järvelin M, Visvikis-Siest S, Balkau B, Sladek R, Balding D, Walley A, Dina C, Froguel P. « Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European Populations. ». *Nature genetics* 41 (2009) 157-159.
30. Peter JC, Bekel A, Lecourt AC, Zipfel G, Eftekhari P, Nesslinger M, Breidert M, Muller S, Kessler L, Hofbauer KG. « Anti-melanocortin-4 receptor autoantibodies in obesity ». *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 94 (2009) 793-800.
31. Peter JC, Lecourt AC, Weckering M, Zipfel G, Niehoff ML, Banks WA, Hofbauer KG. « A pharmacologically active monoclonal antibody against the human melanocortin-4 receptor: Effectiveness after peripheral and central administration ». *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* (2010).
32. Hulver M, Berggren J, Carper M, Miyazaki M, Ntambi J, Hoffman E, Thyfault J, Stevens R, Dohm G, Houmard J, Muoio D. « Elevated stearoyl-CoA desaturase-1 expression in skeletal muscle contributes to abnormal fatty acid partitioning in obese humans. ». *Cell metabolism* 2 (2005) 251-261.
33. Delzenne N, Cani P. « Modulation nutritionnelle de la flore intestinale : une nouvelle approche diététique dans la prise en charge de l'obésité ? ». *Cahiers de nutrition et de diététique* 44 (2009) 42-46.
34. Cani P, Delzenne N, Amar J, Burcelin R. « Rôle de la flore intestinale dans le développement de l'obésité et de l'insulinorésistance lors d'une alimentation hyperlipidique ». *Pathologie biologie* 56 (2008) 305-309.
35. Sobocki J, Krolczyk G, Herman R, Matyja A, Thor P. « Influence of vagal nerve stimulation on food intake and body weight-results of experimental studies ». *Journal of physiology and pharmacology* 56 (2005) 27-33.
36. Bugajski A, Gil K, Ziomber A, Zurowski D, Zaraska W, Thor P. « Effect of long-term vagal stimulation on food intake and body weight during diet induced obesity in rats ». *Journal of physiology and pharmacology* 58 (2007) 5-12.
37. Ziomber A, Juszczak K, Kaszuba-Zwoinska J, Machowska A, Zaraska K, Gil K, Thor P. « Magnetically induced vagus nerve stimulation and feeding behavior in rats ». *Journal of physiology and pharmacology* 60 (2009) 71-77.
38. Martin A. « Apports nutritionnels conseillés pour la population française ». 3ème édition *Lavoisier Tec et Doc* (2000).
39. Ministère de la santé et des solidarités. « Deuxième Programme national nutrition santé – 2006-2010 – ».

40. <http://www.mangerbouger.fr/>

41. Afssaps. « Communiqué de presse : suspension de l'AMM de SIBUTRAL ». Communiqué du 21 janvier 2010.

42. http://www.lepost.fr/article/2009/05/11/1530455_vous-ne-trouverez-pas-la-pilule-anti-obesite-chez-ce-pharmacien.html

43. <http://www.prevention.ch/tg060508.pdf>

N° d'identification :

TITRE

L'obésité : découvertes récentes relatives aux mécanismes moléculaires à l'origine de nouvelles stratégies thérapeutiques

Thèse soutenue le 2 juillet 2010

Par Dimitri TCHERIATCHOUKINE

RESUME :

Cette thèse porte sur les découvertes récentes relatives aux mécanismes moléculaires à l'origine de nouvelles stratégies thérapeutiques pour le traitement de l'obésité. Dans un premier temps, elle évoque l'obésité dans sa dimension épidémiologique. Elle énumère les conséquences physiopathologiques liées à l'obésité et dresse un état des lieux sur la génétique et les mécanismes moléculaires récemment décrits. Cette thèse s'attarde également sur la description des stratégies thérapeutiques actuelles comme la chirurgie ou les médicaments actuellement sur le marché. Elle présente également les stratégies à venir qui sont dérivées d'une revue de la littérature sur les découvertes récentes relatives aux mécanismes moléculaires pour le traitement de l'obésité. Cette thèse montre les options qui pourraient être développées à l'avenir afin de mettre en place de nouveaux traitements. Pour conclure, elle rappelle les principales actions préventives puis souligne le rôle joué par le pharmacien dans le suivi thérapeutique des patients obèses.

MOTS CLES :

Obésité, mécanismes moléculaires, nouvelles cibles thérapeutiques, physiopathologie.

| Directeur de thèse | Intitulé du laboratoire | Nature |
|--------------------------------------|-------------------------|---|
| Professeur Brigitte Leininger-Muller | | Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique X Thème 5 |




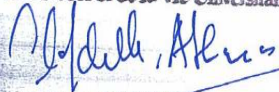
Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 2 juillet 2010

| | |
|--|---|
| <p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par Dimitri TCHERIATCHOUKINE</p> <p align="center"><u>Sujet</u> : L'OBESITE : DECOUVERTES RECENTES RELATIVES AUX MECANISMES MOLICULAIRES A L'ORIGINE DE NOUVELLES STRATEGIES THERAPEUTIQUES</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme Francine PAULUS, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de l'Université de Nancy 1</p> <p>Directeur : Mme Brigitte LEININGER-MULLER, Professeur, Faculté de Pharmacie de l'Université de Nancy 1</p> <p>Juges : Mme Christine PERDIAKIS, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy 1 M. Christian COTTEL, Docteur en Pharmacie</p> | <p align="right">Vu, Nancy, le 10 JUIN 2010</p> <p>Le Président du Jury Le Directeur de Thèse</p> <p align="center"></p> <p>Mme PAULUS Mme LEININGER-MULLER</p> <p align="center"></p> |
| <p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 10 JUIN 2010</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,</p> <p align="center"> Francine PAULUS</p> | <p align="right">Vu, Nancy, le 17.06.2010</p> <p align="center">Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,</p> <p align="center">Pour le Président et par Délégation, La Vice-Présidente du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire,</p> <p align="center"> Jean-Pierre ELIEN</p> <p align="right">N° d'enregistrement : 3341 -</p> |