

## Les perspectives offertes par les recherches sur la prévention et le traitement de l'obésité

Audition publique du 4 mars 2009 organisée par M. Jean-Claude Etienne, sénateur de la Marne, et Mme Brigitte Bout, sénateur du Pas-de-Calais

### Principales conclusions

#### I – Vers une compréhension toujours plus approfondie de l'obésité

##### A) L'obésité se prépare dès l'enfance

Le nombre d'enfants obèses en France a été multiplié par quatre entre 1960 et 2000. Or, la croissance pondérale avant l'âge de cinq ans apparaît associée aux risques ultérieurs de surpoids.

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

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

\* Définition internationale (Cole et al BMJ 2000)

Ainsi, une étude britannique a montré que 91 % de l'excès de poids à l'âge de neuf ans est acquis avant l'âge de cinq ans pour les filles (70 % pour les garçons). Néanmoins, dans la petite enfance, il existe des périodes de susceptibilité différentes pour le risque ultérieur d'obésité. La relation entre la vitesse de croissance pondérale et le risque de surpoids à l'adolescence est forte à trois mois, diminue pour devenir non significative

entre six mois et un an, augmente de nouveau à deux ans pour être nette à l'âge de trois ans. Se pose désormais la question de savoir si ce constat exprime une prédisposition génétique ou une exposition environnementale précoce.

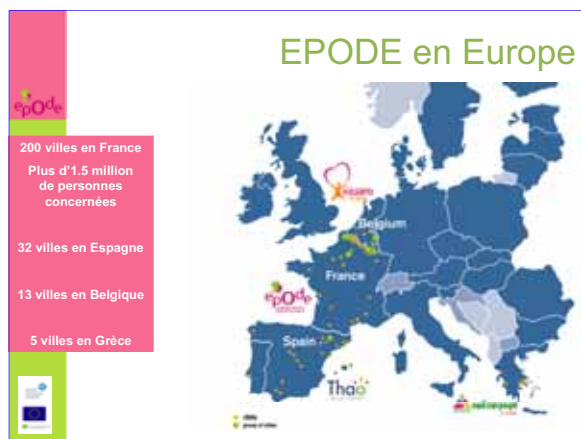
##### B) L'influence de l'environnement sur l'expression des gènes

Il n'y a pas de séparation entre l'inné et l'acquis. En réalité, tout est contenu dans les gènes, qu'ils nous aient été transmis par nos parents ou qu'ils aient été affectés par des modifications épigénétiques impulsées par l'environnement. Celles-ci peuvent avoir deux origines. D'une part, elles peuvent être liées à des **substances chimiques**. Des études ont ainsi montré l'effet d'une affection maternelle (obésité, diabète, cholestérol) sur le développement du fœtus. Les perturbateurs endocriniens tels que le tabac, l'alcool, les polluants vont également avoir un effet sur le développement fœtal. D'autre part, elles peuvent être provoquées par des effets non chimiques, appelés les « **nourritures affectives** », qui peuvent programmer le bébé *in utero* ou après la naissance et contribuer à son comportement à l'âge adulte. Le stress, la maltraitance ou encore la dépression sont autant de nourritures affectives capables de modifier l'expression des gènes.

### C) L'obésité, un phénomène multifactoriel

L'obésité est un phénomène complexe lié non seulement au comportement individuel, mais également à l'environnement, au mode de vie, aux infrastructures, etc. La prévention de l'obésité s'inscrit donc dans une problématique de santé globale liée au mode de vie. Elle exige la mise en place d'une stratégie multifactorielle, à la fois comportementale, environnementale, sociale, économique, législative, médicale. Pour être efficace, elle doit impliquer à la fois les personnes obèses, leur famille et leur communauté. L'importance de la démarche communautaire est à la base du projet EPODE (« Ensemble, prévenons l'obésité des enfants ») qui cherche, à travers la coordination de tous les acteurs locaux et de leurs actions, à modifier les normes sociales afin de changer les comportements.

Aujourd'hui, 200 villes sont concernées en France et en Europe.



### D) L'activité physique et l'obésité

Le rôle de l'activité physique dans la perte de poids est relativement modeste, mais il devient majeur pour éviter d'en reprendre même si le niveau requis est alors assez élevé. Ainsi, la recommandation s'appuyant sur 30 minutes d'activité modérée par jour est considérée comme insuffisante. L'acti-

tivité physique a également une influence décisive sur la prévention du diabète de type 2. Enfin, des études montrent une corrélation positive entre un niveau d'activité physique propice pour la santé et des habitudes alimentaires saines.

## II – Les différents axes de recherche pour lutter contre l'obésité et ses complications

### A) Les recherches sur le tissu adipeux

Le tissu adipeux est indispensable à l'organisme dans la mesure où il permet de stocker l'énergie et de la libérer à la demande grâce à ses cellules graisseuses (les adipocytes).

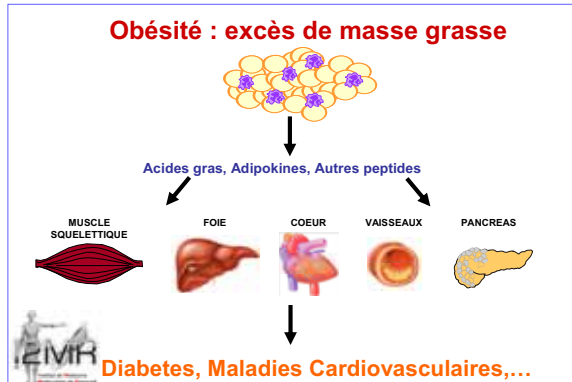
En cas de balance énergétique dérégulée avec plus d'apports que de dépenses, l'adipocyte est capable de grossir en stockant les triglycérides. Si la balance énergétique continue à être dérégulée, de nouveaux adipocytes issus de cellules progénitrices vont venir dans le tissu adipeux. Tant que la masse grasse peut se développer, elle constitue une sorte de protection contre les pathologies liées à l'obésité. Au-delà, il existe un déficit de capacité de stockage du surplus énergétique et du diabète apparaît.

Il semblerait que, non seulement au niveau du tissu adipeux, mais également en fonction de la localisation du tissu adipeux, il y ait des capacités de prolifération et de différenciation de cellules progénitrices différentes selon les individus. Lorsque ces capacités sont élevées, dans le cadre d'une balance énergétique dérégulée, le tissu adipeux pourra maintenir sa capacité de stockage. Dans le cas contraire les acides gras qui ne peuvent plus aller dans le tissu adipeux vont aller s'infiltrer dans le muscle, le foie, le pancréas, dans les vaisseaux sanguins, ce qui provoquera des pathologies métaboliques et cardiovasculaires.

Le maintien de la plasticité adipocytaire est donc nécessaire pour limiter l'apparition des pathologies associées à l'obésité. Néanmoins, d'autres types de cellules sont présen-

tes dans le tissu adipeux dont il faut tenir compte, telles que les cellules endothéliales, les cellules progénitrices et les cellules du système immunitaire.

L'étude de la plasticité du tissu adipeux passe donc par une meilleure compréhension des communications entre ces différents types de cellules.



D'autres recherches s'intéressent plus particulièrement aux cellules normalement impliquées dans les phénomènes inflammatoires et présentes dans le tissu adipeux (les macrophages).

En effet, lors du développement d'un excès de masse grasse, le tissu adipeux devient inflammatoire et produit à la fois des facteurs métaboliques (les acides gras) et des facteurs inflammatoires, les adipokines et autres peptides, qui vont agir sur les muscles, le foie, le cœur, le pancréas, les vaisseaux sanguins, perturber le fonctionnement de ces organes et conduire au développement de différentes formes de diabète et de maladies cardio-vasculaires. Les scientifiques essaient donc de moduler le métabolisme des acides gras pour augmenter leur utilisation à l'intérieur de l'adipocyte humain et brûler les graisses à l'intérieur de l'adipocyte, ce qui empêche leur relargage et les effets néfastes qui y sont associés.

Un autre axe de recherche porte sur les effets des sécrétions adipocytaires. Certains sont négatifs puisqu'il a été démontré que plusieurs types de cancer (tels que le cancer

colorectal et le cancer de l'endomètre) augmentaient avec l'obésité car les sécrétions adipocytaires stimulaient la prolifération de la tumeur. Néanmoins, les sécrétions adipocytaires peuvent avoir des effets bénéfiques. Ainsi, elles transforment certains stéroïdes en stéroïdes sexuels comme l'oestradiol, protégeant la femme ménopausée en surcharge pondérale de complications cardiovasculaires et de l'ostéoporose.

Par ailleurs, des recherches en laboratoire ont montré que la production par l'adipocyte de l'apeline permet de diminuer la glycémie, ce qui pourrait avoir un intérêt thérapeutique si ces résultats étaient confirmés sur l'homme.

### B) Les recherches sur le tube digestif

Une voie de recherche privilégiée pour traiter l'obésité consiste à accélérer la sensation de satiété. Jusqu'à présent, les médicaments existants avaient des actions au niveau du système nerveux central, ce qui les rendait peu maîtrisables et entraînait des effets secondaires non négligeables, comme la dépression.

Or, le tube digestif joue un rôle fondamental dans la régulation de la satiété. D'une part, le noyau tractus solitaire et le noyau arqué sont en communication avec les centres régulateurs hypothalamiques. D'autre part, certaines hormones sont sécrétées par le tube digestif en réponse à l'arrivée de nutriments et s'accumulent pendant la période postprandiale pour donner un message de satiété.

L'une des voies de recherche consiste donc à utiliser des analogues des hormones digestives pour renforcer la satiété. La plus connue, le GLP1, est déjà utilisée pour le traitement du diabète car elle stimule la sécrétion d'insuline. Certaines expérimentations visent désormais à vérifier l'efficacité des hormones à long terme afin d'aider les patients obèses à maigrir.

Le traitement de l'obésité passe également par la chirurgie à travers la pose d'un anneau (qui réduit la poche de l'estomac) ou le bypass gastrique (qui outre l'effet mécanique, met hors circuit le duodénum). Selon certains praticiens, il semblerait que cette dernière solution soit plus efficace dans la mesure où les patients maigrissent plus vite et ressentent une plus grande satiété. En effet, le fait d'exclure le duodénum augmente le nombre des hormones provoquant la satiété. Une étude sur des rats a montré que l'effet anorexiant du bypass gastrique était lié à l'augmentation de la production intestinale de glucose qui, par le biais de récepteurs, envoie au cerveau des messages de satiété. Ce résultat constitue une piste de réflexion sur de nouveaux récepteurs moins risqués pour le système nerveux central que les analogues d'hormones utilisés jusqu'à présent. Par ailleurs, les espèces bactériennes dans le tube intestinal jouent un rôle symbiotique important pour nombre de nos fonctions régulatrices. Certains chercheurs s'intéressent donc aux interrelations entre les modifications de la flore intestinale symbiotique, l'obésité et éventuellement la satiété. Enfin, la relation entre les prébiotiques et l'obésité mérite d'être exploitée dans la mesure où certains prébiotiques augmenteraient la sécrétion d'hormones provoquant la satiété.

### III – La recherche française en matière d'obésité : quel bilan?

#### A) 13 millions d'euros consacrés par l'ANR

Depuis la création de l'ANR en 2005, 13 millions d'euros ont été consacrés à 33 projets sur l'obésité, répartis en trois grandes catégories : les projets de physiologie (10 projets pour un montant de 3,5 millions d'euros), les projets portant sur la nutrition et l'alimentation (13 projets pour un montant de 6,8 millions d'euros) et les autres qui ont été sélectionnés soit dans les

programmes blancs, soit parmi les programmes « Santé-Environnement, Santé-Travail », soit dans les programmes qui instaurent un partenariat entre des équipes de recherche et des entreprises de biotechnologie.

#### B) Un besoin criant de coordination

Néanmoins, la recherche française dans le domaine des sciences de la vie gagnerait en efficacité si elle était mieux coordonnée. Telle avait été la principale conclusion de la commission d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur lorsqu'elle avait évalué l'INSERM et, à travers cet institut, la recherche dans le domaine des sciences de la vie. Elle s'était alors prononcée pour la création d'un institut unique alors que huit coexistent actuellement au sein de l'INSERM. De même, la dispersion des chercheurs entre plusieurs organismes (INSERM, INRA, CNRS) rend la coordination des thèmes de recherche et des publications indispensable.

#### C) Le traitement pharmacologique, un besoin médical non satisfait ?

Le rimobant a été découvert en 1994. Il permet une perte de poids plus importante et évite d'en reprendre. Il a également des effets métaboliques puisque sous rimobant, le HDL cholestérol (dit « bon cholestérol ») augmente et les triglycérides diminuent. Il a enfin une action efficace contre le diabète. En revanche, il provoque des troubles de l'humeur et des symptômes dépressifs. Après avoir été approuvé en juin 2006, ce médicament a été interdit en octobre 2008, parce que le rapport bénéfice/risque n'a pas été jugé concluant. Depuis, il existe uniquement deux molécules pour traiter l'obésité, contre des dizaines pour traiter les conséquences de l'obésité (hypertension, diabète, etc.). Le traitement pharmacologique de l'obésité apparaît donc aujourd'hui comme un besoin médical non satisfait.

Mai 2009