

Éditorial

A-t-on espoir de voir changer la prise en charge pharmaceutique de l'obésité ?

Karine Clément

➤ Depuis plus de 20 ans (rapport de l'organisation mondiale de la santé (OMS) de 1997), l'alerte mondiale a été donnée sur la progression épidémiologique de l'obésité et sur la nécessité d'étudier la complexité clinique et physiopathologique de cette maladie intimement liée à nos changements sociétaux. L'obésité ne se résume pas au « manger trop » et/ou « au bouger moins », même si les changements des modes de vie sont importants. Elle ne se résume pas non plus à une élévation de l'index de masse corporelle (IMC), même si l'utiliser est bien commode en pratique clinique. Sous l'IMC se cachent des maladies bien différentes marquées par des susceptibilités génétiques variées, des phénotypes complexes, des trajectoires cliniques diverses (obésités précoces ou non, très sévères ou non, rares/génétiques ou plus communes, à répartition de la masse grasse androïde ou gynoïde¹, associées au développement de comorbidités multiples ou non...), autant de situations dont l'origine et la physiopathologie sont probablement différentes.

Le surpoids et l'obésité sont reconnus comme la cinquième cause de mortalité par l'OMS (2,8 millions de personnes par an). On attribue au surpoids et à l'obésité 44 % du fardeau du diabète, 23 % de celui des maladies cardiaques et entre 7 % et 41 % de cas de cancers, sans compter le nombre considérable de pathologies y compris neurodégénératives associées. Ainsi, la nécessité d'une meilleure caractérisation phénotypique des obésités est reconnue, même si la traduction de cette complexité vers une approche thérapeutique adaptée à chacun est bien lente.

Ce qui a marqué fortement l'histoire des obésités est l'échec répété des traitements visant essentiellement à contrôler l'augmentation de la prise alimentaire, d'ailleurs illustrée le mois dernier par le démarrage très médiatisé du procès du Médiator®. Le seul médicament autorisé en France est l'orlistat (Xenical® ou Alli®), qui vise à limiter l'absorption intestinale des lipides. Les autres médicaments ayant une action principalement sur le contrôle de la prise alimentaire ont été retirés du marché, en grande partie du fait d'effets secondaires cardiovasculaires et psychiatriques graves. Autant d'histoires tristes et parfois dramatiques pour les patients, leurs familles et leurs médecins, qui ont eu des répercussions sur la recherche de solutions thérapeutiques

¹ Masse grasse androïde : l'obésité est définie par une augmentation de la masse grasse (totale) ayant des conséquences pour la santé, mais la répartition de cette masse grasse est importante ; la graisse androïde se réfère à une distribution de la masse grasse dans le tronc et surtout autour des viscères, et est associée à un risque élevé de complications. La graisse gynoïde se réfère au tissu graisseux localisé au niveau des hanches et des cuisses. Elle est moins délétère en termes de risque métabolique.

et pour lesquels le désengagement de nombres d'industries pharmaceutiques s'est fait cruellement ressentir. Une situation qui, probablement, explique également la frilosité des agences réglementaires à autoriser en France la mise sur le marché de nouveaux médicaments avec différents modes d'action. Cela est pourtant souhaitable, car nous sommes confrontés à une pathologie chronique et également complexe, pour laquelle une prise en charge raisonnée et plus précise s'avère plus que nécessaire.

Le surpoids et l'obésité sont classiquement le résultat du déséquilibre entre l'apport énergétique et la dépense énergétique, l'apport énergétique dépassant la dépense énergétique sur une longue période. En conséquence, les stratégies classiques visant à la perte de poids consistent le plus souvent à adopter des habitudes de vie visant à réduire l'apport énergétique (les calories consommées) et/ou à augmenter la dépense énergétique (activité physique), sans oublier si nécessaire de prendre en compte les dimensions psychologiques, de stress ou de qualité de sommeil. Une fois cela énoncé et mis en pratique, un très grand nombre d'études montre que ces interventions comportementales peuvent entraîner au mieux une perte de poids corporel de 5 à 8 % en moyenne au cours des six premiers mois de prise en charge. Même ces interventions sont bénéfiques, car associées à une réduction des risques métaboliques, le plus souvent entre un tiers et deux tiers du poids perdu sont repris au cours de l'année suivant la fin du programme clinique et presque tout le poids est retrouvé dans les 5 ans. Un point critique est cependant la variation interindividuelle considérable observée dans les réponses pondérales, y compris lorsque le suivi des apports alimentaires est très contrôlé dans le cadre de la recherche. Cette variabilité dans les réponses interindividuelles est d'ailleurs aussi observée dans le cadre de la chirurgie de l'obésité réservée aux formes sévères de l'obésité avec complications. Il est donc indispensable de progresser dans la compréhension des variations observées dans les trajectoires individuelles, ainsi que dans l'identification des paramètres prédictifs, afin de proposer des solutions de prise en charge nutritionnelle plus précises. Le constat est le même pour les solutions pharmacologiques qui devront viser non seulement la perte de poids mais aussi à tenter de limiter la reprise et agir sur la réduction des risques métaboliques.



Peut-on alors espérer des progrès dans ce domaine ? Il y a matière à un certain optimisme et peut-être un renouveau - tant attendu ! - dans l'approche pharmacologique des obésités. Cela au moins grâce aux progrès scientifiques considérables qui ont été faits dans la compréhension de la régulation du bilan d'énergie et singulièrement de la prise alimentaire, en particulier, mais pas exclusivement, grâce aux approches génétiques des années 2000. Un des succès de ces approches a été de repérer des formes génétiques d'obésités très sévères marquées par un début précoce et une impulsivité alimentaire ravageuse dus à des mutations dans les gènes de la voie leptine/mélanocortines. Ces formes d'obésité sont certes rares et caricaturales, mais des essais thérapeutiques utilisant le setmélanoïd, un agoniste du récepteur de type 4 des mélanocortines, apparaissent prometteurs pour la réduction de l'impulsivité alimentaire et la perte de poids, sans entraîner d'effets cardiovasculaires préoccupants [1, 2].

Aussi, ces progrès dans notre compréhension des obésités ont montré l'implication non seulement de systèmes centraux neuronaux extrêmement complexes et redondants mais aussi du tractus digestif. Les travaux dans le domaine ont d'une part fait émerger une série de molécules prometteuses et, d'autre part, mis en exergue l'importance des combinaisons pharmacologiques. Ainsi, on peut citer bien sûr les agonistes du récepteur du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), comme le liraglutide (Victoza®) et le sémaglutide. Si ces agonistes du récepteur du GLP-1 font partie depuis quelques années de la pharmacopée du diabète, ils n'ont pas reçu l'autorisation d'utilisation pour le traitement de l'obésité seule en France, en dépit de résultats plutôt convaincants et de leur utilisation dans d'autres pays européens. Le salut viendra peut-être des combinaisons de molécules fabriquées dans le tractus digestif autour de la physiologie des incrétones² (GLP1, glucagon, GIP sous des formes de co- ou triagonistes), dont les résultats semblent prometteurs en ce qui concerne l'importance de la perte de poids. Comment réagiront nos instances de régulation françaises est une question critique et non résolue pour le moment. D'autres combinaisons pharmacologiques (phentermine/topiramate

[Qsymia®], naltrexone/bupropion [Mysimba® ou Contrave® hors Europe]) utilisées aux États-Unis n'ont pas non plus obtenu d'autorisations en France. Soulignons que les obésités sont des maladies de systèmes et que leur complexité s'étend aux perturbations tissulaires avec des altérations métaboliques et immuno-inflammatoires des tissus comme les tissus adipeux, le foie, les muscles, le cerveau ainsi que l'intestin. Au sein de ce dernier, le microbiote intestinal a émergé ces dernières années comme étant un nouvel et important acteur, une sorte d'intégrateur sensible à nos changements environnementaux, dont le fonctionnement fournit des molécules (métabolites et hormones) interagissant manifestement avec notre santé métabolique, mais dont le rôle dans l'homéostasie énergétique reste à approfondir chez l'homme. Si ces organes, y compris le microbiote, sont altérés au cours de la chronicisation des obésités, leurs dialogues hormonaux le sont tout autant. La compréhension de ces composantes et de leurs interactions est essentielle pour disséquer les différentes formes d'obésité et trouver de nouvelles pistes impliquant les organes périphériques et le cerveau. ♦

Is there any hope that the pharmaceutical management of obesity will change?

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Clément K, Biebermann H, Farooqi IS, et al. MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. *Nat Med* 2018 ; 24 : 551-5.
2. Kühnen P, Clément K, Wiegand S, et al. Proopiomelanocortin deficiency treated with a melanocortin-4 receptor agonist. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 240-6.

² GLP-1 pour le *glucagon-like peptide-1* et GIP pour le peptide insulinoïdote sont des incrétones, c'est-à-dire des hormones gastro-intestinales qui sont produites en réponse au glucose. Elles ont aussi un impact sur le système nerveux central en termes de régulation du bilan d'énergie.

K. Clément
Inserm/Sorbonne Université
Unité Nutrition et Obésités ; approches systémiques
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Service de Nutrition, Paris, France
karine.clement@inserm.fr

TIRÉS À PART

K. Clément



Tarifs d'abonnement m/s - 2019

Abonnez-vous

à *médecine/sciences*

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 910 dans ce numéro de m/s

