

Obésité : Actualités de la recherche, 5^{ème} édition

6 Mars 2023- Mairie de Lyon 6^{ème}

Dans le sillage de la journée mondiale de l'obésité du 4 mars, la 5^{ème} édition de la rencontre grand public « Obésité, actualités de la recherche » a réuni une centaine de personnes à la mairie du 6^{ème} arrondissement de Lyon. Organisée par la délégation Inserm Auvergne-Rhône-Alpes, ce rendez annuel Chercheurs-Associations-Grand public a été chaleureusement accueilli dans la salle du conseil de la mairie, en présence de Mme Blanc, conseillère municipale et adjointe à la santé à la mairie du 6^{ème}. Claudie Lemercier, chercheuse Inserm et chargée de mission auprès des associations, a brièvement présenté l'Inserm et les actions menées à la délégation Inserm AuRA en direction des associations de patients et du grand public. Parmi la centaine de participants, neuf associations de patients étaient présentes, de même que des professionnels de santé dans le domaine la nutrition, du soin et de la recherche (diététicien.nes, psychologues, professionnels de la restauration, étudiant.e.s, thérapeutes et chercheurs).



Deux présentations ont mis en avant les recherches menées sur la maladie du foie gras, aussi appelé maladie du soda d'une part (Pr Caussy), et d'autre part sur les liens entre le manque de sommeil et l'obésité (Dr Spiegel).

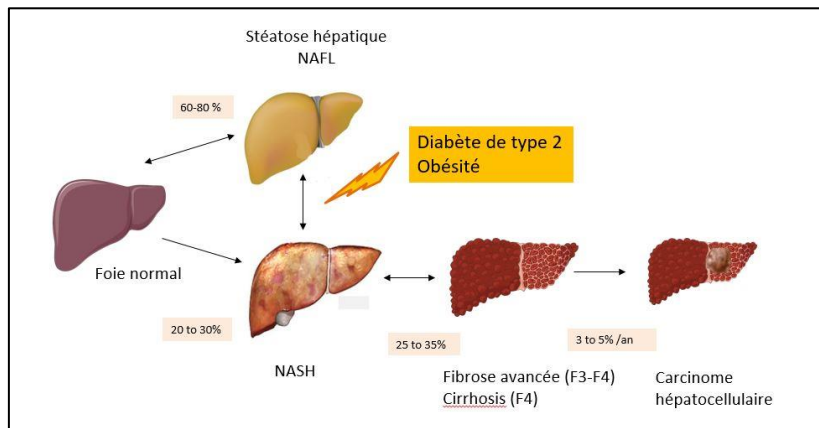
Obésité et stéatopathie.

Pr Cyrielle Caussy, Professeur des Universités -Praticien Hospitalier, *Endocrinologie, Diabète et Nutrition HCL-Lyon sud, laboratoire CarMeN « Cardiovasculaire Métabolisme Diabétologie et Nutrition »*, Inserm U1060 – Université Lyon 1 – INRAé - CRNH Rhône-Alpes

La stéatose hépatique non-alcoolique (NAFLD pour non-alcoholic fatty liver disease en anglais) ou encore hépatopathie dysmétabolique désigne une condition dans laquelle le foie montre une accumulation de graisse supérieure à 5 %. Avant de parler de NAFLD, il faut exclure des causes secondaires éventuelles telles qu'une consommation d'alcool excessive (plus de 20 à 30 gr par jour), une maladie infectieuse comme l'hépatite virale, la consommation de certains médicaments (Amiodarone, Méthotrexate, Tamoxifène, corticoïdes) ou encore une cause génétique.

Selon le degré d'atteinte du foie, on parle de **NAFL** (non alcoholic fatty liver) avec 5% de triglycérides (graisse) hépatique et qui est une forme bénigne sans gros risque de progression ou de complications ultérieures ou de **NASH** (nonalcoholic steatohepatitis) qui, en plus des graisses hépatiques, est associée à une inflammation et à une ballonnisation des hépatocytes ou cellules du foie. La NASH est une forme plus évoluée, progressive et plus agressive de la maladie, avec ou sans fibrose du foie.

L'évolution naturelle de la maladie fait passer le foie normal à une NAFL (accumulation de graisse), puis à une stéatose hépatique (NASH) avec inflammation. L'obésité et le diabète de type 2 sont des facteurs favorisant le passage vers la NASH, qui peut elle-même évoluer en cirrhose du foie, avec une fibrose avancée. Dans un petit nombre de cas, la cirrhose peut évoluer au stade ultime de carcinome hépatocellulaire ou cancer du foie.



Un problème de santé publique

Aujourd'hui, environ **20% de la population générale est touchée par la NAFLD**. Les études montrent que la prévalence la plus forte de la NAFLD dans le monde coïncident avec les pays consommant le plus de calories journalières (Amérique du Nord, Europe). Parmi la population touchée, il convient de repérer les populations les plus à risque afin de les traiter avant une évolution défavorable. Statistiquement le nombre de personnes atteintes de NAFLD est phénoménal, avec une estimation à 1 milliard d'individus. Parmi ces derniers, environ 25% développeront une NASH (graisse + inflammation + ballonnement des hépatocytes), soit 250 millions de personnes. 9% des personnes avec NASH développeront une **fibrose hépatique avancée** (cirrhose), soit **22 millions de personnes** sur le milliard de départ.

Identifier les populations à risque de stéatose hépatique (NASH)

Les comorbidités associées à la NASH sont multiples : Obésité, diabète de type 2, hypertension, maladies cardio-vasculaires ou encore troubles du métabolisme des lipides (dyslipidémies). La NASH étant une maladie progressive, silencieuse, comment identifier les personnes à risque pour un dépistage ?

Les études ont montré que 55 % des patients avec un diabète de type 2 avaient une NASH ou une fibrose hépatique avancée. Ces patients sont donc une population à risque, la NASH évoluant vers la fibrose avancée ou le cancer du foie. Plusieurs études montrent que la présence de fibrose est associée à des complications à long terme, avec un risque de mortalité d'autant plus élevé que le niveau de fibrose est important. Des travaux ont montré que, sans examen spécifique prescrit, les diabétologues sous-estimaient le niveau de fibrose chez leurs patients.

Comment diagnostiquer la NASH ?

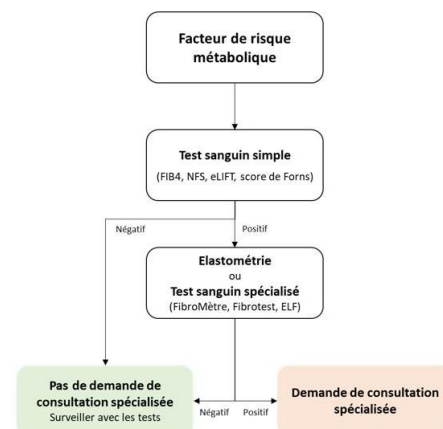
La biopsie hépatique est l'examen de référence car il permet d'évaluer le stade de fibrose. Il s'agit cependant d'un examen invasif, avec un risque de manquer la NASH dû à la petite taille de l'échantillon prélevé.

D'autres méthodes, non-invasives, mesurant l'élasticité du foie (par exemple par Fibroscan ou par élastographie par résonance magnétique ...), combinées à des analyses sanguines permettant d'analyser la biochimie du foie ont donc été développées. Par exemple, le test FIB-4 (fibrosis 4 score), gratuit, permet de déterminer si les patients ont une fibrose avancée ou bien une absence de fibrose. En revanche, ce test manque de précision dans les stades intermédiaires.

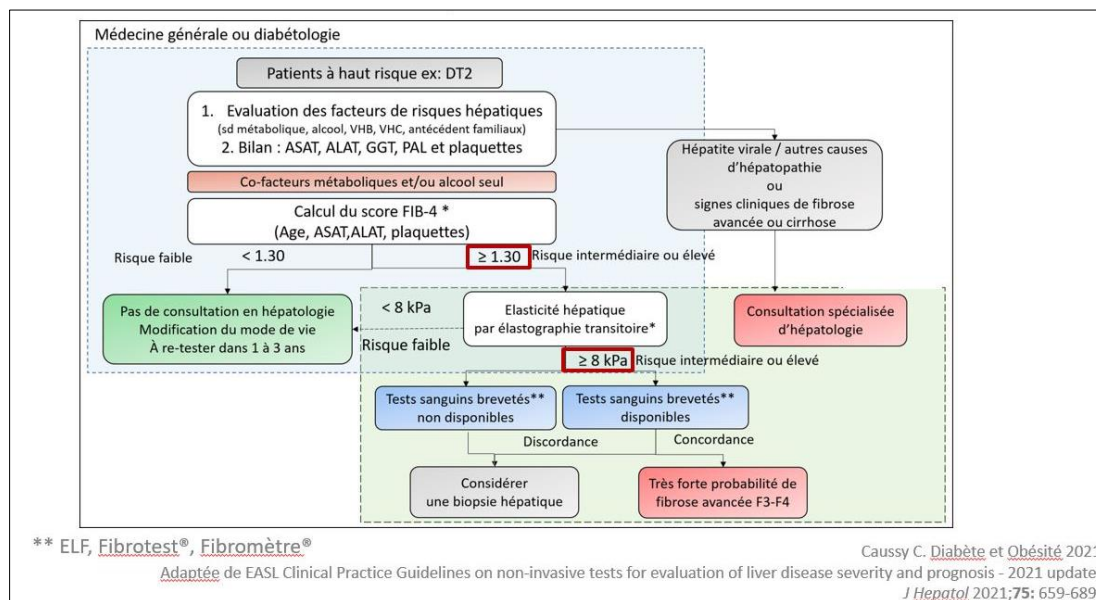
La formation de fibrose étant liée à la présence de certaines protéines et composants de la matrice extracellulaire, une mesure de ces paramètres pourrait mieux refléter le degré de fibrose. Ces tests plus précis tels que FibroMètre, Fibrotest ou ELF sont alors utilisés, l'inconvénient étant leur coût et le non-remboursement.

Les recommandations en pratique clinique pour diagnostiquer la NASH

Au niveau mondial, les sociétés savantes recommandent le dépistage de la NASH chez les personnes souffrant de diabète de type 2 ou atteintes d'obésité. L'AFEF (Association Française pour l'Etude du Foie) recommande le parcours de dépistage du schéma ci-contre. (voir texte ici <https://bit.ly/40bSULE>).



Au niveau européen, l'EASL (European Association for the Study of the Liver) a également émis des recommandations afin de déterminer si les patients devaient prendre RDV pour une consultation spécialisée en hépatologie. Le schéma traduit ci-dessous résume le parcours du patient en fonction du résultat des différents tests réalisés.



Prise en charge thérapeutique de la NASH ?

Il n'existe pas de traitement spécifique de la NASH avec une autorisation de mise sur le marché (AMM). Les stratégies possibles consistent à

- Cibler l'obésité : diététique, perte de poids, activité physique, changement du mode de vie, chirurgie bariatrique.

- Cibler le syndrome métabolique (insulino-résistance et diabète de type 2, hypertension artérielle et dyslipidémie) pour réduire le risque cardio-vasculaire, en utilisant des molécules ayant un effet bénéfique sur le foie.
- Prévenir l'évolution de la NASH vers la fibrose ou la cirrhose. Une transplantation hépatique peut être nécessaire au stade avancé.
- Minimiser les complications comme le cancer du foie.
- Chez les populations à haut risque de fibrose avancée, une supplémentation en vitamine E, un traitement avec l'anti-diabétique pioglitazone ou analogue de GLP-1 pour les patients diabétiques de type 2 ou la participation à un essai clinique peut être proposé.

En ce qui concerne l'obésité, des études ont montré qu'une perte de poids, même de l'ordre de 10%, permettait de grandement améliorer les paramètres de la NASH et de la stéatose, voire de la résoudre, et même de diminuer significativement la fibrose hépatique. Les résultats après chirurgie bariatrique vont dans le même sens, soulignant encore une fois la réversibilité des symptômes de la NASH après une perte de poids.

Enfin un grand nombre de molécules, futurs médicaments potentiels, sont à l'étude aujourd'hui, certains en phase 3 (dernière phase de validation) dans les essais cliniques, ce qui laisse suggérer une arrivée prochaine sur le marché d'un traitement médicamenteux pour la NASH. Ces médicaments auraient un effet anti-stéatose, anti-inflammatoire et anti-fibrose.

Coordonner les recherches sur l'obésité, un problème majeur de santé publique

Entre les deux intervenants, le Dr Gilles Mithieux, directeur du laboratoire Inserm/Univ Lyon 1 « Nutrition Diabète Cerveau » a pris la parole pour inciter le public, les associations et les malades concernés par les problèmes d'obésité à faire front commun afin d'influencer les politiques de santé publique sur l'obésité. En effet, [une étude de l'Inserm publiée en février 2023 et financée par la Ligue Contre l'Obésité](#) indique que plus de 47% de la population française est en situation d'obésité et de surpoids. Les travaux publiés par l'Organisation Mondiale de la Santé vont dans ce sens. Compte tenu des pathologies associées à l'obésité, il devient urgent de prendre des mesures pour freiner cette épidémie qui touche fortement les enfants et de faire remonter cette problématique de santé publique aux politiques élus. Gilles Mithieux a fait le parallèle avec les associations de malades concernées par le Sida dans les années 1980-2000. Grâce à leur dynamisme, leurs actions pour sensibiliser la société, leur volonté de faire bouger les choses et avec leur expertise de terrain sur la maladie, les associations concernées par le Sida se sont imposées. L'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS) a été créée. Idéalement, une Agence Nationale de Recherche sur l'Obésité, coordonnant et finançant les travaux sur l'obésité, pourrait voir le jour sous l'impulsion commune des associations de malades concernées par l'Obésité.

Les effets du manque de sommeil sur les risques d'obésité et de diabète.

Dr Karine Spiegel, chercheuse Inserm, *Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Inserm U1028, CNRS UMR 5292, Université Lyon 1, Université Jean Monnet St-Etienne*

On constate une épidémie galopante de maladies métaboliques telles que l'obésité et le diabète, avec en France 47% de personnes en surpoids ou souffrant d'obésité. Les comportements impliqués dans ces deux maladies sont, au moins à l'origine, une prise alimentaire non-adaptée à

la dépense énergétique liée entre autres à l'activité physique. Depuis une vingtaine d'années, les chercheurs s'intéressent au rôle que pourrait avoir le sommeil sur ces deux maladies.

Un sommeil en quantité et qualité suffisante, c'est quoi ?

Tous les animaux dorment. Le sommeil est nécessaire au maintien des fonctions. C'est ainsi que la privation de sommeil a des répercussions délétères sur la vigilance, les performances cognitives, la mémoire mais aussi sur la santé métabolique, sur la qualité des défenses immunitaires, sur la régénération tissulaire et sur la capacité de notre cerveau à éliminer les déchets et donc à prévenir les risques de maladie d'Alzheimer ou encore sur notre humeur, le stress ou la dépression.

Le sommeil doit être suffisant en quantité (nombre d'heure minimal variant en fonction de l'âge) et en qualité (sommeil profond, réparateur, sans réveil fréquent). Il doit aussi être régulier et intervenir à des horaires appropriés (problème des travailleurs de nuit entre autres). Paradoxalement, notre sommeil est peu valorisé dans notre société moderne et il existe une véritable épidémie de manque de sommeil. Certaines pathologies nuisent aux effets bénéfiques du sommeil, citons les apnées du sommeil qui sont très fréquentes chez les personnes en situation d'obésité et dont la sévérité augmente avec l'indice de masse corporelle (IMC).

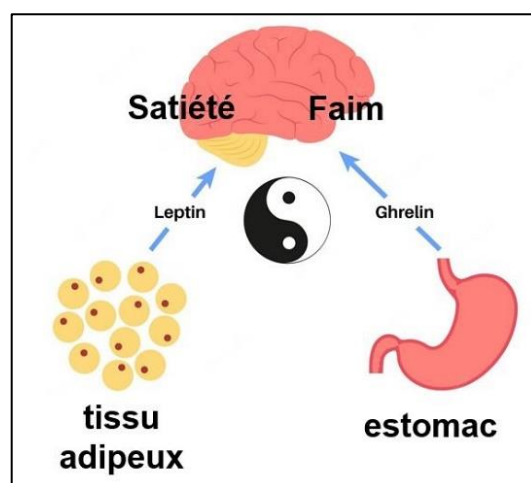
La durée quotidienne de sommeil des adultes américains a diminué de 1h30 sur les cinquante dernières années, les jeunes Européens quant à eux auraient perdu presque 2h de sommeil en 100 ans. La durée recommandée de sommeil varie de 7 à 9h pour les adultes de 18 à 64 ans, 7 à 8h pour les plus de 65 ans. Ces durées de sommeil recommandées sont bien supérieures chez les nouveau-nés (14 à 17h), les jeunes enfants de moins d'un an (12 à 15h), pour arriver à 9-11h chez les enfants de 6-13 ans et à 8-10 h pour la catégorie 14-17ans. Dans la réalité, un déficit en sommeil est observé chez une grande partie de la population, dans toutes les catégories d'âge.

Quelles sont les conséquences du manque de sommeil sur le métabolisme ? Deux grosses études (on parle de méta-analyse) en 2014 et 2015 compilant les données de la littérature scientifiques ont indiqué qu'un sommeil court augmentait les risques de développer une obésité : ce risque serait plus important de près de 50% chez les adultes et il serait plus que doublé chez l'enfant et l'adolescent. Quels sont les mécanismes qui lient le sommeil à l'obésité ?

Sommeil et hormones régulant l'appétit

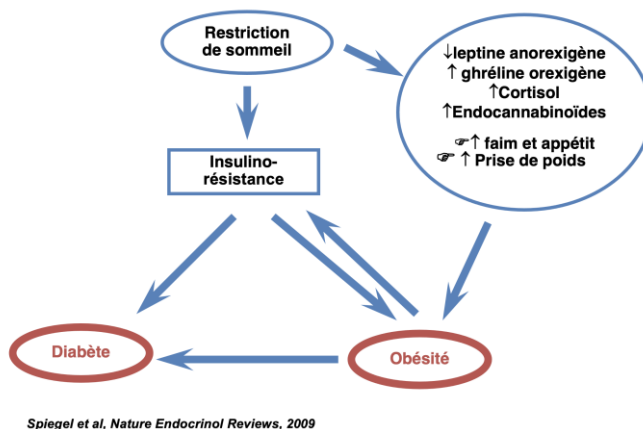
Schématiquement, l'estomac sécrète de la ghréline pour signaler la faim au cerveau tandis que le tissu adipeux produit de la leptine indiquant la satiété. Le manque de sommeil induit une augmentation des taux de ghréline, l'hormone de la faim, tout en diminuant les taux de leptine, l'hormone de la satiété. Il en résulte une sensation de faim plus élevée après une privation de sommeil, en particulier pour les aliments gras, sucrés, salés habituellement qualifiés de malbouffes.

Une méta-analyse de 2017 a estimé le surplus de calories consommées après une restriction de sommeil à 385 kcalories /jour sans noter de dépense énergétique supplémentaire, ce qui se traduit par un excédent au niveau de balance énergétique. En 2013, une autre étude sur plus de 200 volontaires avait déjà mis en évidence une prise de poids d'environ 1 kg après 5 nuits avec seulement 4 h de sommeil. Toutes ces études vont dans le même sens et indiquent que le manque de sommeil aggrave le risque de développer une obésité. Qu'en est-il du diabète ?



Sommeil et Diabète

La première étude ayant rapporté les effets néfastes d'un manque de sommeil sur le risque de diabète a été menée par le Dr Spiegel et ses collègues à l'Université de Chicago en 1999. Depuis, une compilation de différentes études épidémiologiques sur le sommeil et le diabète a indiqué que le manque de sommeil aggravait le risque de développer un diabète de type 2, le diabète induit par une diminution de sensibilité à l'insuline, l'hormone qui maintient la glycémie à 1g /litre. Un faisceau d'études expérimentales a montré que le manque de sommeil entraînait une diminution de la sensibilité à l'insuline, ce qui provoque des effets métaboliques majeurs. Le manque de sommeil augmente également les taux de cortisol (hormone du stress) et d'endocannabinoïdes (molécules sécrétées par le cerveau), ces deux types de composés augmentent la sensation de faim et jouent un rôle dans le métabolisme énergétique. L'insulino-résistance induite par le manque de sommeil agit directement sur le diabète mais également au niveau de l'obésité, alimentant un cercle vicieux dans lequel s'invite également l'inflammation dans le tissu adipeux.



Des études sont actuellement en cours à Lyon pour étudier cette hypothèse. Le Dr Spiegel et ses collègues étudient si une extension de la durée de sommeil chez les « petits dormeurs » présentant une obésité peut avoir des effets bénéfiques sur le métabolisme et la prise alimentaire. Les résultats préliminaires sont prometteurs.

Restaurer un meilleur sommeil pour traiter l'obésité et le diabète ?

Des études sont actuellement en cours à Lyon pour étudier cette hypothèse. Le Dr Spiegel et ses collègues étudient si une extension de la durée de sommeil chez les « petits dormeurs » présentant une obésité peut avoir des effets bénéfiques sur le métabolisme et la prise alimentaire. Les résultats préliminaires sont prometteurs.

Dormir pour restaurer un système immunitaire performant ?

Y-a-t-il un lien entre le manque de sommeil et les performances du système immunitaire ? Une étude de 2002 du Dr Spiegel et de ses collègues, sur un petit nombre de personnes, a montré que les taux d'anticorps étaient plus élevés après une vaccination contre la grippe chez des personnes dormant suffisamment en comparaison à des personnes en déficit de sommeil. La protection conférée par le vaccin était donc moins importante chez les sujets avec un sommeil réduit. Ces résultats viennent d'être confirmés en 2023 par une méta-analyse (plus grande échelle) par le Dr Spiegel et ses collègues : Dormir moins de 6h par nuit diminue fortement la réponse anticorps induite par une vaccination anti-virale (Hépatite, grippe). Le manque de sommeil influence donc le système immunitaire, notamment au niveau de la production des anticorps.

RESUME : La production des hormones qui régulent l'appétit, la sensation de faim, la satiété ou le stress est affectée par la privation de sommeil. L'insulino-résistance induite par le déficit de sommeil favorise l'obésité et le diabète de type 2. Un manque de sommeil (en qualité et /ou en quantité) constitue donc un facteur de risque d'obésité et de diabète de type 2. Améliorer son sommeil est bénéfique pour la santé à de multiples niveaux, que ce soit pour améliorer les fonctions cognitives, le métabolisme énergétique ou encore le système immunitaire. Pour atteindre cet objectif, les préconisations conseillent notamment de passer suffisamment de temps au lit, de diminuer l'intensité lumineuse au moins 1h avant l'heure du coucher, en évitant les écrans et leurs lumières bleues, d'éviter l'activité physique intense dans la soirée, de bouger et s'exposer

à la lumière le matin, de maintenir un rythme régulier des heures de coucher et de lever et de dormir dans une chambre tempérée (+/- 18°C), insonorisée et dans le noir (ou utiliser des bouchons d'oreilles et des masques de sommeil).

Pour trouver des informations sérieuses sur le sommeil :

<https://institut-sommeil-vigilance.org/>
<https://reseau-morphee.fr/>

Dossier Inserm sur le sommeil

<https://www.inserm.fr/dossier/sommeil/>
<https://www.inserm.fr/dossier/insomnie/>
<https://www.inserm.fr/dossier/apnee-sommeil/>

Un grand merci à nos intervenants pour leurs présentations et leurs explications très didactiques. Les questions ont été nombreuses permettant de prolonger les discussions. Merci aux associations de patients qui suivent fidèlement cette rencontre et à la Mairie du 6^{ème} à Lyon pour son accueil amical. Nous vous donnons RDV pour la 6^{ème} édition de cette rencontre « Obésité, actualités de la recherche » en 2024.

Claudie Lemerrier

Chargée de Mission auprès des associations

Chercheur Inserm

Délégation régionale Inserm AuRA, Claudie.lemerrier@inserm.fr

Relecture : Cyrielle Caussy, Karine Spiegel