

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE ABOUBAKR BELKAID, TLEMCEN
Faculté de médecine
Département de pharmacie

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Présentée par

BEDDOU Meryem
GUELLILI Meriem
MEZRAI Amina

En vue d'obtenir le diplôme de

DOCTEUR EN PHARMACIE

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'OBESITE

Dr BENALLAL Bouchra

Promoteur

Université Aboubakr Belkaid-Tlemcen

Remerciement

En préambule à ce travail nous tenons à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux pour tous les bienfaits, la force et le courage qu'il nous a accordé durant notre formation ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

A notre encadreur,

Madame Dr BENALLAL

Vous nous avez fait l'honneur de diriger notre travail et vous nous avez permis, grâce à vos compétences, de le mener à terme.

En souvenir d'une agréable collaboration, veuillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude et de nos sincères remerciements et reconnaissance

Nous espérons vous satisfaire

Dédicaces

A mon cher mari,

Je prie sans cesse Dieu de te protéger car j'ai tant besoin de toi à mes côtés et qu'il m'accorde la grâce de te montrer combien je t'aime. Trouve dans cette oeuvre le témoignage de ma profonde reconnaissance et toute mon affection.

A mes chers parents,

Qui nous ont toujours apporté le meilleur

Vous avez su nous guider et nous conseiller tout au long de notre parcours

Vous avez soutenu chacun de nos choix

Que ce travail soit le témoin de votre réussite

A mes soeurs romaïssa, Naouel et Chaimaa :

Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

A Bedou meriem et Mezrai amina :

Sérieuses et dynamiques, j'étais heureuse de travailler avec vous. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite... Bonne continuation.

Meriem

A mon adorable maman et mon cher papa,

A mon mari Djamel Eddine

A mes frères, et mes sœurs,

A ma famille,

A mes amis,

A toutes les mains qui m'ont été tendus ;

Amina

A ma maman et mon cher papa,

A mon mari

A mes frères, et mes sœurs,

A ma famille,

A mes amis,

A toutes les mains qui m'ont été tendus ;

Meryem

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
I. Le surpoids et l'obésité:	2
1. Définition et indicateurs	3
a). Définition de l'obésité	3
b). L'indice de masse corporelle	4
c).Le tour de taille	6
ii. Epidémiologie :	6
1. Prévalence de l'obésité dans le monde	6
2. Prévalence de l'obésité en Algérie	7
III. Physiologie	7
IV. Physiopathologie	10
1. Les causes de l'obésité	13
a) Intrinsèques	13
b) Processus obésogènes	14
2. Les complications de l'obésité	15
a) Psychologie	15
b) Société.....	15
c) Stigmatisation et discriminations	16
V. Prise en charge de l'obésité :	17
1. Prévention.....	17
2. le traitement de 1ère intention : Les règles hygiéno-diététiques :	18
a). L'alimentation	19
b).L'activité physique	23
3. Phytothérapie	24
4. Prise en charge thérapeutique	36

a). Deux grandes cibles thérapeutiques pour lutter contre le surpoids et l'obésité : la régulation de l'appétit et la digestion des lipides.	36
➤ L'hypothalamus, siège de la régulation de l'appétit	36
➤ Physiologie de la digestion des lipides	39
b). Les traitements soumis à prescription médicale	40
➤ Action centrale.....	40
➤ Action périphérique : l'orlistat 120mg (XENICAL®)	43
5. La chirurgie bariatrique	49
a). Les techniques restrictives	49
b). Les techniques restrictives et « malabsorptives ».....	50
CONCLUSION	52
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	54

INTRODUCTION

L'obésité est une affection dont la fréquence s'accroît dans tous les pays. Ce problème de santé publique, connu depuis longtemps des Américains, s'est transformé en une véritable épidémie. Il est devenu un enjeu de santé pour toutes les sociétés, qu'elles soient riches ou pauvres.

L'obésité est une maladie aux causes multiples qui nécessite donc que les Réponses apportées soient pluridisciplinaires : physiologiques, chirurgicales, éducatives, psychologiques et sociales.

Il faut lutter contre les conséquences néfastes de cet excès de poids non seulement sur la santé (maladies cardiovasculaires, diabète, affections articulaires ...) mais aussi sur la vie quotidienne des personnes qui en souffrent. En effet dans une société qui voue un véritable culte à la minceur, les personnes obèses sont perçues comme des « monstres dévorants » sans limites et sans volonté.

Culpabilisées, marginalisées elles sont souvent victimes d'une véritable discrimination fermant les portes de l'emploi ou menaçant l'équilibre d'un couple. Ces psychologues familiales qui renforcent à leur tour leur maladie et perturbent leur équilibre, les personnes obèses se trouvent ainsi vouées à l'échec et à l'exclusion sociale. Des solutions existent mais il est difficile de les mettre en œuvre dans une société tournée vers l'image et le plaisir. En effet la perte de poids est l'obsession du siècle surtout pour la population féminine mais il faudrait presque que cela ne demande aucun effort. La société poursuit donc une éternelle quête d'un produit « miracle ».

Des multitudes de régimes font la une des magazines mais peuvent être dangereux pour la santé s'ils sont trop stricts. Ils sont testés par la population mais rarement poursuivis car trop contraignants. Les compléments alimentaires pour perdre du poids sont également très nombreux mais sont-ils vraiment efficaces et sans danger ?

En parallèle, les médicaments soumis à prescription médicale qui ont été utilisés dans cette indication se sont révélés efficaces mais pas dénués d'effets indésirables ce qui les a fait retirer du marché les uns après les autres assortis de quelques affaires et/ou scandales. L'orlistat est actuellement la seule molécule sur le marché avec une dose qui n'est délivrée que sur ordonnance, le XENICAL®, et une forme demi-dosée, en vente libre, ALLI®.

ALLI® est un médicament en vente libre, qui ne peut cependant pas être utilisé sans discernement. Un risque de mésusage serait par exemple de vouloir l'utiliser pour perdre quelques kilos avant l'été. Dans ce contexte le pharmacien dispensateur se voit attribuer un rôle privilégié.

La première partie de ce document portera sur la définition du surpoids et de l'obésité, leurs causes et leurs conséquences. Sera fait également un point sur la prévalence sans cesse croissante de ce problème de santé publique ainsi que sur l'engagement de l'Etat dans la lutte contre ce phénomène.

La deuxième partie détaillera l'arsenal thérapeutique au service d'une perte de poids avec comme étape incontournable les règles hygiéno-diététiques. Seront aussi exposés les différents médicaments commercialisés puis retirés pour cause d'effets latéraux sauf l'orlistat qui sera de ce fait davantage développé. Les méthodes chirurgicales seront également abordées.

Enfin nous nous intéresserons au profil de sécurité d'emploi d'ALLI®, aux différents dispositifs mis en place pour lutter contre son mésusage. Le rôle du pharmacien d'officine avec ses nouvelles missions d'éducation thérapeutique sera évoqué, ainsi qu'une analyse de l'efficacité et de l'innocuité des autres produits qu'il peut conseiller dans cette indication : les compléments alimentaires.

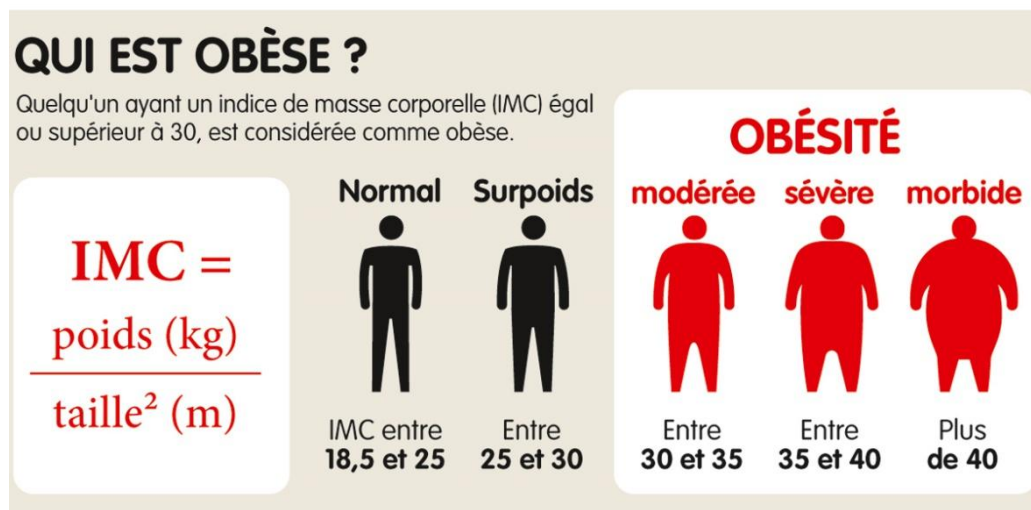
1. Le surpoids et l'obésité, des problèmes de santé

Publique majeurs à l'évolution préoccupante

1. Définition et indicateurs

a. Définition de l'obésité

L'obésité se définit selon l'OMS comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé¹. Cette organisation l'a reconnue comme une maladie en 1997.



On distingue deux grands types d'obésité :

- L'obésité androïde où la distribution des graisses est principalement abdominale c'est-à-dire que l'on a une importante accumulation de graisses péri-viscérales sous la paroi musculaire abdominale. Elle est plutôt rencontrée chez l'homme, c'est ce qu'on appelle une morphologie en forme de « pomme ».

- L'obésité gynoïde où l'excès de graisse se situe principalement au niveau des cuisses. Elle est plutôt rencontrée chez la femme, c'est ce qu'on appelle une morphologie en forme de « poire ».

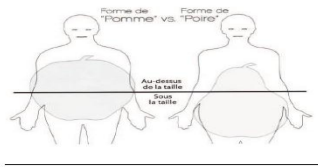


Schéma représentant les deux types d'obésité²

b. L'indice de masse corporelle

Une mesure simple pour définir l'obésité est l'Indice de masse corporelle(IMC). Sa formule est la suivante :

$$\frac{\text{Masse en kg}}{(\text{Taille en m})^2}$$

Le résultat obtenu est en kg/m² mais la plupart du temps on ne mentionne pas l'unité de l'IMC.

Il présente l'avantage d'être bien corrélé au risque de mortalité et morbidité et d'être représentatif de la masse grasse totale du corps.

Outre son utilisation facile (une toise et une balance sont suffisantes), l'IMC est la mesure la plus pertinente du surpoids et de l'obésité au niveau de la population car elle s'applique aux deux sexes et à toutes les tranches d'âge adulte.

$$IMC = \frac{\text{poids}}{(\text{taille en m})^2}$$

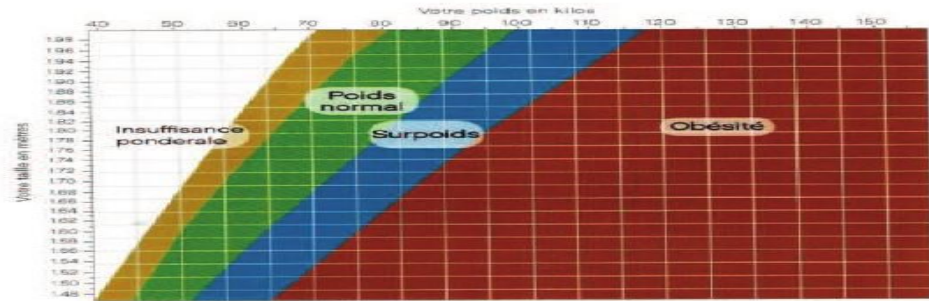


Table utilisée pour une détermination rapide de l'IMC [3]

Voici comment on classe les individus en fonction de leur IMC :

Maigreur	< 18,5
Normal	18,5 - 24,9
Surpoids	25,0 - 29,9
Obésité modérée	30,0 - 34,9
Obésité sévère	35,0 - 39,9
Obésité massive	≥ 40,0

Cependant cette mesure comporte quelques limites. En effet, pour un même IMC, la composition corporelle peut être très différente d'un individu à l'autre en fonction, en particulier, de la musculature et du sexe. Il n'est pas applicable, par exemple, aux femmes enceintes et allaitantes, aux athlètes et aux personnes très musclées. Par ailleurs, au cours du vieillissement, le ratio masse grasse sur masse maigre augmente, même si l'IMC se maintient. L'IMC ne tient pas compte non plus des caractéristiques ethniques

C. LE TOUR DE TAILLE

On sait que c'est l'obésité androïde qui est préférentiellement responsable de la prédisposition des sujets aux maladies cardiovasculaires par rapport à l'obésité gynoïde. Cependant cette donnée relative à la localisation de la masse grasse ne peut être obtenue avec l'IMC c'est pourquoi on utilise souvent en complément de l'IMC la mesure du tour de taille qui évalue la quantité de graisse abdominale et le risque de développer d'autres pathologies qui lui est corrélé. Il correspond au plus petit périmètre abdominal entre les dernières côtes et l'ombilic.

	Tour de taille hommes	Tour de taille femmes
Risque faible	< 94 cm	< 80 cm
Risque élevé	94-102 cm	80-88 cm
Risque très élevé	> 102 cm	> 88 cm

ii. Epidémiologie :

À l'échelle mondiale, le nombre de cas d'obésité a doublé depuis 1980.

En 2014, plus de 1,9 milliard d'adultes – personnes de 18 ans et plus – étaient en surpoids. Sur ce total, plus de 600 millions étaient obèses.

39% des adultes âgés de 20 ans et plus étaient en surpoids et 13% étaient obèses.

Une grande partie de la population mondiale vit dans des pays où le surpoids et l'obésité tuent plus de gens que l'insuffisance pondérale.

Le surpoids et l'obésité concernent près de 42 millions d'enfants de moins de 5 ans en 2013.

L'obésité est évitable.

1. Prévalence de l'obésité dans le monde

Réalisé en poolant les données de plusieurs larges programmes de surveillance et autres bases de données épidémiologiques à travers le monde, ce travail avait pour objectif d'évaluer

l'évolution des prévalences de la surcharge pondérale (IMC>25 kg/m²) et de l'obésité (IMC>30 kg/m²) dans le monde, au sein des pays développés ou en développement, et par pays.

De 1980 à 2013, la prévalence de la surcharge pondérale et de l'obésité a globalement augmenté, cela concernait les pays développés et les pays en développement, avec un taux d'obèses plus important chez les hommes dans les pays développés et chez les femmes dans les pays en développement.

La prévalence de la surcharge pondérale dans le monde est actuellement de 37% et 38% chez les hommes et les femmes, respectivement. Dans les pays développés, plus de 50% des hommes et plus de 40% des femmes ont un IMC>25, et près de 20% sont obèses.

2. Prévalence de l'obésité en Algérie

En Algérie, l'ampleur du problème en matière d'obésité n'est pas encore bien connue; cependant un certain nombre d'éléments laissent penser que la situation n'est guère différente de celle qui prévaut dans les pays de même niveau de développement. Le premier élément est constitué par l'enquête nationale santé réalisée en 1990 qui a révélé une modification du profil de morbidité en faveur des maladies non transmissibles, d'ailleurs confirmée par l'enquête nationale santé de 2005, ceci dans un contexte de profondes mutations socio économiques, culturelles et comportementales. Le profil de mortalité a également subi des modifications, les principales causes de décès étant constituées par les maladies chroniques⁴.

En outre, les habitudes alimentaires observées étaient marquées par une consommation élevée de produits gras et sucrés et faible en fruits et légumes associée à une activité physique de faible intensité.

«L'obésité en Algérie est un véritable fléau et sa fréquence ne fait qu'augmenter actuellement, notamment chez les enfants, dont 1 sur 6 en souffrirait», a précisé Dr Bouchrit. Elle a affirmé, dans ce sens, que le constat de l'obésité dans les écoles algériennes «est plus qu'alarmant et nécessite l'intervention des pouvoirs publics». «Cela se concrétiserait à travers le lancement d'une étude nationale et d'un programme de prévention, afin de mieux cerner les facteurs favorisant la progression de l'obésité», a-t-elle proposé. L'obésité peut engendrer des maladies non transmissibles, comme le diabète, l'hypertension, le rhumatisme et même certains cancers, a-t-elle indiqué. La rencontre scientifique organisée par la Fédération algérienne des consommateurs (FAC), sous le thème «Consommation- obésité, entre réalité et maladie» a été

l'occasion pour des pédiatres, des nutritionnistes et des représentants du mouvement associatif de discuter autour de la réalité de la consommation alimentaire en Algérie et de la prévalence de l'obésité et du surpoids en milieu scolaire. Le rôle des parents, qualifié de «déterminant» dans la prévention du surpoids, a été mis en exergue par les participants, d'où la nécessité de changer les habitudes alimentaires de notre société encline à la sédentarité et à une consommation abusive de produits fast-food. «L'obésité est un problème de santé publique, elle peut avoir des répercussions importantes sur la santé de l'individu», ont affirmé les spécialistes qui ont appelé les autorités concernées à faire admettre l'obésité comme une réalité en Algérie, au même titre que la malnutrition chez l'enfant. L'obésité est définie comme une accumulation anormale ou excessive de graisses corporelles qui peut nuire à la santé de l'individu. Selon l'OMS, environ 53% des femmes et 36% des hommes en Algérie souffrent de surpoids ou sont obèses, le phénomène n'épargne guère les enfants⁵.

III. Physiologie

Un individu souffrant d'obésité court plusieurs risques. La mortalité s'accroît dès que l'indice de masse corporelle dépasse $25 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ et l'espérance de vie diminue d'autant plus que cet indice est haut⁶ ; cette réduction est évaluée à 8 ans chez les grands obèses⁷. Le niveau optimal serait un indice compris entre $22,5$ et $25 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$. En dessous de ce seuil, la mortalité augmenterait également sensiblement⁸.

- diabète : alors que le diabète sucré (diabète de type 2) apparaît normalement à partir de 40 ans, on voit apparaître du diabète sucré dès l'adolescence chez les obèses ;
- hypertension, accident vasculaire cérébral et accident cardiovasculaire ; il est à noter qu'aucun lien n'a été établi entre le risque d'arrêt cardiaque et l'obésité, qu'elle soit générale ou abdominale⁹ ;
- Chez la femme enceinte obèse, la grossesse et les accouchements sont plus à risques (hta gravidiques, accidents thrombo-emboliques, césariennes), et la morbi-mortalité périnatale est augmentée ; on note par ailleurs une augmentation significative de CIV de fentes labiales et d'anomalies oculaires chez les enfants nés de mères obèses (alors que surpoids n'est pas associé à ces *sur-risques*)¹⁰. Le fait d'être obèse augmente les risques de fausses couches et aussi diminue les chances de succès d'une fécondation in vitro dû à des dérèglements hormonaux¹¹;
- stéatose hépatique¹² ;
- Apnée du sommeil ;

- problèmes articulaires divers : arthrose, tassements vertébraux...
- dépendance psychologique à la nourriture : sensation de dépression, de malaise, de déprime et de « vide » entre les repas qui s'en va lorsque l'on mange.
- Risque accru de démence sénile ou de perte d'acuité cognitive. Plusieurs indices suggéraient un lien entre obésité et démence sénile chez les obèses à un âge avancé. Les CNRS et l'INSERM¹³ ont en 2006 confirmé une relation linéaire reliant l'excès de poids et certaines capacités cognitives¹⁴, à un stade plus précoce, chez l'adulte d'âge moyen en bonne santé. Le suivi sur 5 ans (1996 - 2001) d'une population (2 223 hommes et femmes de 32 à 62 ans) a montré une dégradation des résultats aux tests cognitifs standards chez les personnes d'indice de masse corporelle (IMC) élevé. L'étude a éliminé certains biais potentiels (niveau d'éducation, diabète, pression sanguine), mais on ne sait pas encore si ces performances sont affectées par l'obésité elle-même ou par le mode de vie ou certains aliments plus souvent consommés par ceux qui sont victime de l'obésité, ou pour des causes génétiques qui seraient des facteurs favorisant de l'obésité ou pour d'autres raisons mal comprises. Des substances stockées et/ou émises par les cellules adipeuses pourraient inhiber le fonctionnement du cerveau, comme d'ailleurs les impacts vasculaires de l'obésité, qu'on suspecte d'être responsables de certaines démences. Chez ces personnes, le vieillissement cognitif semble donc pouvoir être amélioré en traitant précocement les facteurs de dérèglement du comportement alimentaire et du métabolisme. La mémoire est notamment affectée ; à partir de 20 kg/m² d'IMC, 9 mots sur 16 sont mémorisés contre 7 pour ceux dont l'IMC dépasse 30 kg/m², et la mémoire a légèrement baissé en 5 ans pour les IMC élevés dans le cadre de l'étude. Une autre étude indique que l'âge des personnes obèses aurait un effet sur l'augmentation de la démence sénile¹⁵, les personnes devenant obèses plus jeunes courant plus de risque de contracter la maladie d'Alzheimer que celles devenant obèses plus âgées.
- cancers : la survenue de certains cancers est corrélée avec l'indice de masse corporelle^{16,17}. Il s'agit en particulier des cancers de la vessie, ceux du pancréas, de l'estomac¹⁸. Chez la femme, un poids élevé augmente le risque de survenue de cancers du sein, de l'endomètre, du rein, de l'œsophage ainsi que celui de certaines leucémies. L'obésité serait responsable de près de 5 % des cancers de la femme ménopausée¹⁹ et pourrait être responsable de près de 70 000 cancers annuels en Europe²⁰.

En 1992, l'obésité a été la cause estimée de 55 000 décès en France, essentiellement par maladies cardio-vasculaires et diabète²¹. Par ailleurs, du fait des complications du diabète, l'obésité est la première cause de cécité avant 65 ans en France, et la première cause d'amputation. Cette sur-mortalité se retrouve chez tous les âges, ethnies ou sexes²².

L'index de masse corporelle chez l'enfant serait directement corrélé avec le risque de développer une maladie cardio-vasculaire, une fois adulte²³, mais il semble que si on parvient à normaliser le poids chez l'enfant, on atténue voire on élimine le sur-risque cardiovasculaire lié à l'obésité infantile²⁴.

L'homme le plus lourd du monde à ce jour, l'américain Robert Earl Hughes, est mort en 1958 à 32 ans d'un arrêt cardiaque lors d'une crise d'urémie²⁵.

IV. Physiopathologie

L'obésité est associée à une inflammation systémique chronique subaigüe : il a en effet été constaté que dans l'organisme des personnes obèses circulent continuellement des médiateurs de l'inflammation tels que le TNF-alpha et l'interleukine-6 et que leurs concentrations se normalisent avec la perte de poids. Il est reconnu que les tissus adipeux hypertrophiés sont une source de ces médiateurs et que ceux-ci, en retour, entravent la lipolyse et la perte de poids²⁶.

Une autre source récemment mise en évidence est l'intestin grêle, qui entre dans un état inflammatoire lorsqu'il est exposé à une alimentation à haute teneur en gras ; cette transformation pourrait précéder l'apparition de l'obésité, selon de récents résultats²⁷. Il y a un excès de bactéries du phylum des Bacteroidetes et trop peu du phylum des Firmicutes dans le colon des personnes obèses²⁸. La consommation de fortes doses de lipides cause, au moins chez les animaux, une diminution marquée de plusieurs familles de bactéries du côlon, dont les Bactéroïdes et les bifidobactéries. La baisse de bifidobactéries est, à son tour, corrélée avec l'inflammation et l'endotoxémie²⁹.

L'inflammation systémique contribuerait en grande partie à expliquer l'association entre l'obésité et le diabète³⁰, l'asthme³¹, le cancer³² et la dépression³³, entre autres comorbidités.

L'intestin, chez la personne obèse, n'est pas seulement dans un état d'inflammation mais est aussi une source de calories plus importante que chez la personne ayant un poids normal. La flore intestinale obésogène est apte à extraire plus d'énergie de l'alimentation que la flore

normale. Il s'y produit également plus de fermentation. Si cette flore intestinale est transplantée à un hôte sain, la colonisation provoquera un gain de masse adipeuse³⁰.

Les cellules adipeuses sécrètent également des médiateurs appelés adipokines qui régulent la masse corporelle : plus les cellules adipeuses sont nombreuses, plus abondants seront ces adipokines et, notamment, la leptine (du grec *leptos*, mince), qui signaleront au système nerveux la possibilité de dépenser l'énergie emmagasinée et de ne pas en consommer plus. Or, les humains et les animaux obèses souffrent d'une résistance à la leptine. Le noyau arqué, situé dans la région médiobasale de l'hypothalamus, ne répond pas aux fortes concentrations de leptine circulant dans l'organisme de la personne obèse, si bien que celui-ci se comporte comme s'il n'y avait pas de surplus calorique. Limiter à la normale la consommation de lipides atténuerait ce phénomène³⁴. Cependant, en raison de son état de résistance à la leptine, la dépense et la consommation énergétiques d'une personne obèse tendent à demeurer dans un équilibre caractéristique d'une personne mince. De plus, l'exposition continue à de fortes concentrations de leptine est en soi une cause d'obésité, puisque les récepteurs hypothalamiques de ce médiateur tendent à diminuer en réactivité à la leptine, comme cela se produit dans le syndrome de résistance à l'insuline. Enfin, la barrière hémato-encéphalique tend alors à être moins perméable à cet adipokine.

Contrairement à l'opinion répandue que la leptine est essentiellement un stimulateur de la satiété et de la dépense énergétique agissant sur l'hypothalamus, il est récemment devenu clair que d'autres parties du cerveau régissant le plaisir de manger à jeun étaient inhibées par la leptine. Ce mécanisme, tout comme celui qui préside au maintien du surpoids, serait un trait conservé pour ses avantages pendant l'évolution : la leptine ferait maigrir en situation d'excès de lipides (modéré) mais ferait outre-manger en situation de disette³⁵.

Les prébiotiques, une classe de fibres alimentaires nécessaires au métabolisme du microbiote humain, sont doublement impliqués dans la régulation du poids : d'une part, ils augmentent la sensation de satiété, modulant les concentrations de médiateurs dérivés de l'intestin comme le peptide YY, la ghréline et le glucagon-like peptide-1 (GLP-1)³⁶ ; d'autre part, des prébiotiques comme l'inuline et des oligosaccharides analogues ont une action anti-inflammatoire et régulatrice de la flore intestinale²⁹.

Comme d'autres pathologies caractérisées par une inflammation chronique, l'obésité est associée à une altération de la composition de la membrane cellulaire. Les concentrations

d'acides gras polyinsaturés oméga-3 et oméga-6, précurseurs de deux familles de messagers paracrines/autocrines impliqués dans l'inflammation (voir prostaglandines), traduisent un déclin particulièrement marqué des concentrations et du métabolisme, globalement anti-inflammatoire, des oméga-3 (tandis que les oméga-6, précurseurs de la prostaglandine E2, notamment, sont inchangés par rapport aux sujets sains)³⁷. C'est l'équilibre entre les deux classes de lipides qui détermine la tendance de la cellule à générer et entretenir l'inflammation. Les acides gras polyinsaturés sont qualifiés de pléiotropes parce qu'ils agissent sur une grande variété de mécanismes physiologiques. Outre leur rôle structurel et protecteur, comme constituants de la membrane, et leur fonction dans la réponse immunitaire, ils interviennent aux niveaux de l'expression génique et de la transduction des signaux. Ainsi les oméga-6 stimuleraient, et les oméga-3 inhiberaient, la formation de tissus adipeux pendant la période périnatale³⁸. En seulement quatre générations, toutes choses étant égales par ailleurs, un ratio oméga-3/oméga-6 diminué augmente l'expression de gènes des tissus adipeux impliqués dans le surplus de poids³⁹.

Les effets d'un manque d'oméga-3 s'étendent également à la neurophysiologie de l'obésité. À la suite de la découverte de l'importance de la transmission endocannabinoïde (ce qui a mené à la mise sur le marché du Rimonabant, qui a ensuite été retiré en raison de ses effets psychiatriques indésirables), des chercheurs ont voulu savoir si les oméga-3, dont l'importance en neurologie est indéniable mais mal comprise au niveau synaptique, pourraient être impliqués dans ce système. Il fut démontré que les oméga-3 étaient essentiels à l'action des endocannabinoïdes : en état de carence, les animaux ne pouvaient atteindre l'état de dépression (dans certaines régions) normalement causé par les endocannabinoïdes et les altérations du comportement qui en découlaient étaient analogues à celles causées par un régime Occidental typique, c'est-à-dire causant un déficit en oméga-3⁴⁰.

Pour être en mesure de brûler les calories en trop, la personne souffrant d'un excès de poids doit non seulement augmenter sa dépense énergétique mais également disposer de muscles capables de répondre adéquatement à l'effort. Des biopsies musculaires ont montré que, dans l'obésité, ce n'est pas le nombre de mitochondries — les centrales énergétiques de la cellule — qui est insuffisant mais leur rendement. L'exercice et la restriction calorique permettent, comme chez la personne saine, d'augmenter le nombre de mitochondries, Cependant, la respiration cellulaire demeure entravée, si bien que les enzymes de la pyruvate déshydrogénase et du cycle de Krebs, en amont, génèrent un excès de métabolites, et leur traitement est d'autant plus inadéquat qu'il

dépend d'une conversion de la NADH en NAD⁺, opération assurée par la mitochondrie⁴¹. La respiration cellulaire est également entravée dans la graisse viscérale, chez les obèses, ce qui donne lieu à l'obésité abdominale⁴². Selon des études sur des animaux, de tels dérangements mitochondriaux, au niveau hépatique, précéderaient la stéatose hépatique et l'insulinorésistance observées chez les personnes obèses — et le gain de poids⁴³.

1. Les causes de l'obésité

De manière schématisée, l'obésité provient d'un déséquilibre énergétique dans lequel les entrées énergétiques sont supérieures aux sorties, conduisant ainsi à une accumulation de graisses dans l'organisme. Ce n'est cependant pas, aussi simple car l'obésité se révèle en fait multifactorielle et tous les mécanismes ne sont pas encore bien élucidés. Il n'est pas dans l'objectif de cette thèse de détailler les causes de l'obésité mais voici un aperçu du type de facteurs mis en cause.

a) Intrinsèques

Déterminants génétiques

Certaines mutations de gènes peuvent conduire à une hyperphagie sévère et une déficience de perception de la sensation de satiété.

Déterminants biologiques

L'homéostasie énergétique est réalisée par des systèmes de régulation très fins de la prise alimentaire qui permettent un équilibre entre apports énergétiques, dépenses et maintien du poids corporel autour d'une constante. La dérégulation d'un des composants de ce système peut entraîner une hyperphagie ou un déficit métabolique. Les dépenses énergétiques comprennent le métabolisme de base et l'activité physique qui représente la variable modulable.

Déterminants précoces

Un retard de croissance intra-utérin ainsi qu'une croissance staturo-pondérale rapide pendant les premiers mois de la vie pourraient être des facteurs de risque de développement ultérieur d'une obésité.

Facteurs psychologiques

Ils modifient notre façon de manger. En effet la nourriture est bien connue comme exerçant un

effet de type antidépresseur.

Comportements individuels

Parmi les comportements prédisposant à l'obésité citons : la sédentarité, le temps passé devant un écran, la consommation de boissons sucrées, le grignotage, les troubles du comportement alimentaire, la réduction du temps de sommeil ... Ils sont le résultat : de contraintes temporelles ou financières ; de notre éducation ; de notre culture. Ils sont influencés par des facteurs psychoaffectifs, l'entourage et la société dans laquelle nous vivons.

Le stress

Une sécrétion chroniquement augmentée de cortisol favoriserait l'accumulation de graisse au niveau viscéral.

b) Processus obésogènes

Les deux grands facteurs – « the Big Two »⁴⁴ – traditionnellement impliqués dans le développement de l'obésité sont la consommation et la dépense énergétiques. Dans ce cadre d'analyse, le maintien d'un poids-santé est une stricte question de comptabilité énergétique.

L'apport énergétique quotidien (ou AET : Apport Énergétique Total, somme des calories⁴⁵) apportées par l'alimentation incluant les glucides (sucres lents ou rapides, à index glycémique plus ou moins élevé) : amidon, saccharose, glucose, fructose, etc.), les lipides (acides gras) trouvés dans les huiles végétales et graisses animales notamment et les protéines, végétales (algues, lentilles par exemple) ou animales (viande, poisson).

Ainsi que la somme des dépenses énergétiques : échange de chaleur avec l'environnement (thermorégulation), d'autant plus important que la température extérieure est faible ; énergie nécessaire au fonctionnement de l'organisme (digestion p. ex.). Le cerveau à lui seul consomme environ 20 % de l'énergie totale et efforts physiques (marche, sport, activités physiques notables). Il faut noter que le niveau individuel estimé de ces besoins⁴⁶ est bien inférieur aux valeurs des Apports Nutritionnels Conseillés, tandis que la notion d'Apports journaliers recommandés est la plus connue du grand public.

Lorsque l'organisme reçoit plus qu'il ne dépense, il stocke une partie de l'apport, sous forme de graisses dans le tissu adipeux. Cependant le métabolisme, très différent selon les individus, joue un rôle important, et certaines personnes vont donc plus facilement devenir obèses que d'autres.

La prise en compte des deux grands facteurs n'explique pas l'explosion de l'obésité contemporaine. Il y a eu bien d'autres périodes d'abondance alimentaire dans l'histoire qui n'ont pas été accompagnées d'obésité. Il faut donc prendre en compte des dérèglements de la régulation, dérèglements qui peuvent être de différentes origines : psychologiques (boulimie par exemple), métaboliques (perturbateurs endocriniens), alimentaires (aliments nouveaux à l'échelle historique, comme le sucre, les sodas, les jus de fruits, le chocolat, les crèmes glacées), déstructuration des repas, grignotage, environnementales (sédentarité, chauffage, automobile, marketing, télévision, publicité, stress, manque de sommeil, phénomènes inhérents à la vie moderne).

Par ailleurs, certains chercheurs considèrent que l'obésité n'est qu'une manifestation visible du syndrome métabolique⁴⁷, maladie de la régulation métabolique concernant essentiellement le foie et le pancréas mais ayant un impact sur tout le corps.

2. Les complications de l'obésité

a) Psychologie

L'obésité peut entraîner dépression, mal-être, complexes, inhibition, rejet de son corps et de sa propre personnalité. L'individu obèse risque de souffrir de discrimination et de mise à l'écart. Celui-ci pâtit de sa condition dans sa vie amoureuse. Selon une étude présentée à la Conférence internationale sur l'obésité d'Amsterdam en 2009, « les hommes obèses à 18 ans ont quasiment 50 % de chances en moins d'être mariés à l'âge de 30 ou 40 ans »⁴⁸.

b) Société

L'obésité a un coût économique, provenant notamment de l'accroissement des dépenses médicales induites et d'une plus faible productivité au travail. Selon un rapport de l'Organisation internationale du travail (OIT) :

« Les études ont montré que le risque d'absentéisme est deux fois plus élevé chez les travailleurs obèses que chez les travailleurs sains. L'obésité représente 2 à 7 pour cent des dépenses totales de santé dans les pays industrialisés. Aux États-Unis, le coût occasionné par l'obésité est estimé à 99,2 milliards de dollars⁴⁹. »

Aux États-Unis, les dépenses médicales d'une personne obèse en 2008 sont supérieures de 36 % à celle des personnes ayant un poids normal⁵⁰. Dans ce même pays en 2005, près de 16 % du budget de la santé serait consacré aux maladies en rapport avec l'obésité⁵¹.

c) Stigmatisation et discriminations

Les personnes obèses sont victimes de moqueries, de harcèlement et de mises à l'écart en raison de leur apparence physique (à l'école, au travail, pour accéder à une boîte de nuit, pour réserver une place dans un avion, etc.)⁵².

Les femmes à forte corpulence sont particulièrement victimes de ces comportements et de discriminations à l'embauche. Les tests par envoi de CV de l'observatoire des discriminations ont montré ce phénomène, qui est confirmé par les sondages disponibles de la Sofres, en particulier. Selon l'universitaire Jean-François Amadiou⁵³, cette stigmatisation des personnes obèses ou en surpoids s'apparente à une tyrannie de la minceur.

La discrimination dans les transports est très répandue avec, par exemple, l'obligation faite aux personnes obèses de payer deux sièges sur beaucoup de compagnies aériennes.

Le développement de l'obésité constitue, aux yeux de certains spécialistes, l'un des signes de décadence d'une société. Ce thème est notamment développé par l'historien britannique Niall Ferguson⁵⁴ qui se réfère aux conclusions classiques de l'historien britannique Edward Gibbon sur la décadence physique des citoyens à la fin de l'Empire romain.

La question de l'obésité comme signe de déclin des États-Unis est également mise en avant par des géopolitologues, tel le Français Dominique Moïsi, qui cite en 2008 l'obésité parmi les signes de recul des États-Unis :

« L'évolution de leur corps, avec le nombre toujours plus grand d'obèses, l'approfondissement de leur endettement, le manque d'appétence des soldats américains pour des aventures extérieures sont autant de symboles de ce qui pourrait s'apparenter à un déclin⁵⁵. »

Les autorités américaines commencent à prendre conscience des implications stratégiques du problème. Ainsi, le 1^{er} mars 2006, lors d'une conférence à l'université de Caroline du Sud, le *surgeon general* (responsable fédéral en matière de santé) des États-Unis, Richard Carmona, a comparé l'obésité avec un « terrorisme de l'intérieur », s'interrogeant notamment, concernant l'avenir des Américains :

« D'où viendront nos soldats, nos marins, nos aviateurs ? D'où viendront nos policiers, nos pompiers [...] ⁵⁶? ».

V. Prise en charge de l'obésité

1. Prévention

L'obésité est un problème qui se traite sur le moyen et le long terme, avec un suivi médical voire psychologique. Le suivi médical et psychologique ont pour but de surveiller à ce que l'obésité et ses complications ne s'aggravent pas. L'obésité peut être en grande partie évitée en équilibrant son apport énergétique pour conserver un poids normal. À titre préventif, une alimentation régulière, basée sur le respect des heures des repas, permet de mieux contrôler ce qui peut être consommé. Le Programme national nutrition santé a été créé en France pour lutter contre ce fléau. Il propose des repères nutritionnels sur son site internet ⁵⁷.

L'industrie agroalimentaire a tendance à mettre des matières premières bon marché dans les plats préparés afin de réduire le coût de fabrication, et notamment du sel, des sucres et des graisses produites à partir d'huiles hydrogénées contenant des acides gras insaturés *trans*, augmentant fortement les risques cardio-vasculaires. Il est aussi vivement recommandé d'avoir une activité physique minimale. À défaut de pratiquer un sport, faire au moins une demi-heure de marche à pied par jour ⁵⁷.

Enfin les facteurs psychologiques (plaisir de manger) et sociaux (manger ensemble, au cours d'un bon repas) jouent très favorablement ⁵⁸. En effet, l'acte alimentaire ne devrait pas être uniquement un acte médical mais également une source de plaisir. La culpabilité peut être un facteur aggravant de l'obésité.

Il a fallu attendre les années 2000 pour voir apparaître une définition internationale de l'obésité de l'enfant ⁵⁹.

La prévention auprès des enfants est importante. Ils sont les plus sensibles aux sollicitations publicitaires pour les aliments, ils sont naturellement attirés par les goûts sucrés, et une bonne partie des enfants a été habituée très tôt à un déséquilibre de l'alimentation, y compris dans le ventre de leur mère, si elle avait une alimentation déséquilibrée. C'est d'autant plus difficile de contrarier ces mauvaises habitudes qu'elles sont plus anciennes, cela demande plus de temps et de patience, pour eux et pour leur entourage.

En raison du mode de vie moderne, il devient difficile pour les parents de contribuer à une bonne nutrition de leurs enfants :

- horaires de travail des parents faisant qu'ils sont souvent moins disponibles ;
- éloignement des grands-parents pour des raisons professionnelles, ceux-ci ne peuvent pas garder les enfants au retour de l'école et leur transmettre de « culture culinaire »
- perte des repères nutritionnels traditionnels qui faisaient la force de certaines régions ou pays (notamment en France dans le Sud Ouest, ou dans les pays méditerranéens).

L'Association santé environnement France (ASEF) et ses médecins ont mené une enquête révélant que les enfants avaient de mauvaises habitudes alimentaires et des connaissances culinaires limitées^{60,61}. Selon cette enquête, à table près d'un enfant sur quatre boit du sirop, du jus de fruit ou du soda et 10 % rajoutent des sauces systématiquement (mayonnaise ou ketchup). Quatre-vingt-sept pour cent (87 %) des enfants ne savent pas ce qu'est une betterave et un écolier sur trois ne reconnaît pas un poireau, une courgette, une figue ou un artichaut. Un quart des enfants ne savent pas que les frites sont des pommes de terre et 40 % ne connaissent pas la composition des chips, du jambon ou des nuggets⁶⁰.

C'est pourquoi l'éducation à la nutrition est très importante, à l'école. Les expériences menées dans plusieurs villes françaises (programme E.P.O.D.E. : « Ensemble, prévenons l'obésité des enfants »⁶²) montrent l'utilité et l'efficacité de cette éducation, à la fois pour les enfants et pour leurs parents : ce sont les enfants qui se font les ambassadeurs d'une alimentation équilibrée auprès de leurs parents. Pour les enfants obèses, une prise en charge familiale, psychologique et médicale est primordiale.

Dans plusieurs pays du monde (Allemagne, Angleterre, Autriche, Australie, Danemark, Écosse, États-Unis, Japon, Luxembourg⁶³, Norvège, Royaume-Uni, République tchèque, Suède et Suisse) existent des « crèches en forêt ». Les enfants y passent leur temps en plein air (dans une forêt) – ils y ont assez d'espace pour bouger, courir et s'amuser. Leur motricité, système immunitaire et le niveau de la santé sont beaucoup plus élevés que dans les crèches ou garderies traditionnelles

2. Les règles hygiéno-diététiques : le traitement de 1ère intention

a. L'alimentation :

L'obésité se définissant simplement comme un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques, la première mesure à mettre en œuvre pour le réduire sera de limiter les apports trop importants, surtout ceux provenant des aliments gras et sucrés, et d'augmenter les dépenses.

Ces mesures diététiques constituent le traitement **de première intention** du surpoids ; elles devront nécessairement accompagner les traitements médicamenteux puisque sans changement des habitudes alimentaires et du niveau d'activité physique la perte de poids ne peut pas être durable. En effet il n'existe pas de traitement miracle où il suffirait d'avaler quelques gélules pour perdre du poids et surtout ne pas en reprendre à l'arrêt ...

Le principe est d'instaurer au long cours une alimentation réduite en calories afin que l'organisme soit amené à puiser dans ses réserves pour ses dépenses énergétiques, un régime pauvre en graisses saturées et insaturées. Il faut cependant faire attention à ne pas tomber dans une situation extrême puisque le nombre de calories par jour ne doit pas descendre en dessous de 1200 kcal et les lipides ne doivent pas être complètement supprimés car ils sont nécessaires à l'organisme pour assurer la résorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K).

Le nombre de calories ingérées par jour est déterminé en fonction du sexe du poids et du niveau d'activité physique. L'objectif concernant la quantité de lipides par repas et par collation est corrélé au nombre de calories par jour préalablement déterminé.

Objectif du nombre de calories par jour pour les femmes en fonction de leur activité physique :

Activité de faible intensité	< 68,1 kg	1200 kcal
	De 68,1 kg à 74,7 kg	1400 kcal
	De 74,8 kg à 83,9 kg	1600 kcal
	≥ 84 kg	1800 kcal
Activité à intensité modérée	< 61,2 kg	1400 kcal
	De 61,3 kg à 65,7 kg	1600 kcal
	≥ 65,8 kg	1800 kcal
Activité de faible intensité	< 65,7 kg	1400 kcal
	De 65,8 kg à 70,2 kg	1600 kcal
	≥ 70,3 kg	1800 kcal
	≥ 59 kg	1800 kcal

Activité à intensité modérée		
------------------------------	--	--

Tableau représentant l'objectif de calories par jour pour les hommes en fonction de leur activité physique

Activité de faible intensité : le patient pratique peu voire aucune des activités suivantes de façon quotidienne : marche, montée d'escaliers, jardinage ou autre activité physique

Activité à intensité modérée : le patient pratique une activité physique quotidienne telle qu'une marche de 3km, 30 à 45 minutes de jardinage ou un jogging de 2 kilomètres pendant 15 minutes. Dans ce cas il brûle environ 150 calories par jour en pratiquant une activité physique.

Objectif de lipides

Objectif de calories par Jour	Objectif de lipides maximal par repas	Objectif de lipides maximal par collation (une par jour)
1200 kcal	12g	3g
1400 kcal	15g	3g
1600 kcal	17g	3g
1800 kcal	19g	3g

Pour arriver à respecter son objectif de calories par jour le patient va devoir comptabiliser les calories contenues dans tout ce qu'il mange et pour cela apprendre à décrypter les étiquettes des produits alimentaires. Il existe deux grands types d'étiquettes :

Les étiquettes simplifiées

Sur ces étiquettes les informations relatives à la composition nutritionnelle sont données pour un poids donné c'est-à-dire par exemple pour 100g. La difficulté vient du fait qu'il faut arriver à estimer la masse en grammes de la portion qu'on va manger pour pouvoir comptabiliser ses calories à l'aide d'une règle de proportionnalité. Voici un exemple pour une barre de céréales aux abricots et aux Raisins

Informations nutritionnelles	Pour 100g
Valeur énergétique (kcal/kJ)	375 kcal / 1584 kJ
Protéines (g)	4,7g
Glucides (g)	71,1g

Lipides (g)	8g

Les étiquettes détaillées

Celles-ci font état, en plus des données pour 100g par exemple, des mêmes informations concernant une portion moyenne ce qui simplifie la tâche du patient. En effet il n'a plus besoin d'estimer le poids de sa portion et de recalculer ses calories elles peuvent directement être lues sur l'étiquette. Reprenons la même barre de céréales avec une étiquette détaillée.

Informations nutritionnelles	Pour 100g	Pour 1 portion (1 barre)
Valeur énergétique (kcal)	375 kcal	131 kcal
Valeur énergétique (kJ)	1584 kJ	554 kJ
Protéines (g)	4,7g	1,7g
Glucides (g)	71,1g	24,9g
Dont sucres (g)	40g	14g
Lipides (g)	8g	2,8g
Dont acide gras saturés (g)	5,5g	1,9g
Fibres alimentaires	3,3g	1,2g
Sodium (g)	0,07g	0,02g

Pour aider le patient, il existe également des tableaux indiquant pour les denrées les plus courantes le nombre de calories pour 100g et par portion

La valeur énergétique d'un aliment est la quantité d'énergie pouvant en être retirée via la digestion. Elle s'exprime traditionnellement en kilocalories ou en kilojoules. Il faut cependant faire attention avec le terme de kilocalories qui parfois est remplacé par « calories » par abus de langage alors qu'on a normalement la relation suivante : 1 kcal = 1000 calories = 1 Cal (« Grande calorie »)

Ce qu'il faut éviter ... :

De façon générale il convient d'éviter les produits riches en graisses ou en sucre tels que Fromages à pâte dure (comté, parmesan ...) ou crémeux Saucisses, salami et autres viandes industrielles, aliments frits (poissons panés, cordons bleus, nuggets, beignets, frites)

Huile, beurre, crème, mayonnaise, sauces pour salades, sauces à base de crème Chocolat, gâteaux, pâtisseries Biscuits salés, noisettes, Plats préparés salés (sauf si allégés en matière grasse; Sodas), jus de fruits avec sures ajoutés.

En-cas, plats à emporter (teneur invérifiable)

Quelques astuces de cuisine

Préférer la cuisson au four ou au grill plutôt que la friture

Cuire les légumes à l'eau ou à la vapeur

Enlever le gras de la viande et la peau des volailles avant cuisson

Cuisiner avec moins de matières grasses et préférer les huiles végétales (tournesol, olive) au beurre et à la margarine

Utiliser des herbes fraîches ou séchées pour relever les plats plutôt que du sel, et du jus de citron pour les poissons et volailles.

Les féculents (pain, pommes de terre, céréales, légumes secs ...)

Ils doivent être la source de calories la plus importante c'est pourquoi il en faut intégrer les pommes de terre qui sont des féculents. Ils contiennent des fibres, des vitamines et des minéraux ; ils ont l'avantage sous un grand volume d'apporter peu de calories, ce qui diminue la sensation de faim et de restriction due au régime.

Les produits laitiers

Il est conseillé d'en consommer trois par jour, en privilégiant ceux qui sont allégés en matière grasses (lait demi-écrémé, yaourts et fromages allégés ...). La consommation de produits dépourvus de matière grasse n'est cependant pas recommandée puisque dans la matière grasse des produits laitiers il y a des lipides qui entrent dans la composition des membranes cellulaires et d'autres qui interviennent dans de nombreux processus physiologiques

Les protéines (viande, poissons, œufs

Ils sont à consommer une à deux fois par jour tout en sachant qu'une portion correspond à 2 œufs ou 100g de viande ou 150g de poisson. L'apport ne doit pas être totalement supprimé car il faut préserver les muscles. On se doit de consommer du poisson au moins 2 fois par semaine, avec un poisson gras au moins une fois sur deux, riche en vitamine D et en oméga 3.

Les matières grasses ajoutées

Les graisses végétales (huile d'olive, de colza) sont à privilégier par rapport aux graisses animales (beurre, crème ...)

Le sel

Il faut en limiter la consommation en évitant de resaler les plats, en réduisant la quantité de sel dans l'eau de cuisson et en limitant les produits très salés charcuterie, biscuits apéritifs ...)

La boisson

L'eau se consomme à volonté, avec un minimum d'un verre à chaque repas, un entre les repas et un au coucher. Entrent en ligne de compte les thés, infusions, cafés. Il faut penser à intégrer dans ses objectifs quotidiens l'éventuel ajout de sucre ou de lait dans ces boissons et faire attention au nombre de calories qu'elles peuvent contenir. Pour les boissons alcoolisées il convient de ne pas dépasser deux verres de vin par jour pour les femmes et trois pour les hommes.

b. L'activité physique :

Il est conseillé de faire trente minutes d'activité modérée par jour comme par exemple de la marche rapide pour que l'organisme puisse brûler ses réserves de graisse. Par exemple, un adulte de 60kg pratiquant une activité physique régulière d'intensité modérée dépense environ 100 calories supplémentaires par jour. Voici quelques exemples du nombre de calories brûlées par un individu de 69kg pratiquant différentes activités :

155 calories pour 30 minutes de marche

230 calories pour 30 minutes de natation

355 calories pour 60 minutes de jardinage

480 calories pour 30 minutes de jogging

La pratique d'une activité physique a non seulement un effet bénéfique sur la perte de poids mais aussi sur le bien être psychologique et émotionnel de la personne. De plus, elle apporte un

effet bénéfique sur la santé, diminuant le risque de développer certaines pathologies. Toutes ces raisons en font un élément incontournable dans le traitement du surpoids et de l'obésité.

Le problème est que dans l'esprit de la majorité de la population faire du sport coûte cher (salles de sport) et prend trop de temps. Il y a pourtant beaucoup de petites astuces pour « bouger plus » gratuitement et sans y consacrer tout son temps libre comme par exemple :

- Prendre les escaliers au lieu de l'ascenseur
- Marcher dans les escalators
- Se garer loin des magasins
- Descendre du bus un ou deux arrêts plus tôt et finir à pied
- Promener son chien en marchant d'un bon pas Jardiner

Il est cependant bénéfique de pratiquer au moins une activité sportive par semaine, en veillant à en choisir une qui procure du plaisir sinon elle risque d'être vite abandonnée. Il faut de même essayer de varier les activités.

3. La phytothérapie :

Plusieurs substances, le plus souvent d'origine naturelle, sont présentées par les laboratoires qui les utilisent dans leurs formules comme une aide à la perte de poids chez les personnes en surpoids ou obèses. Cependant leur efficacité a-t-elle été prouvée ? En effet, dans le domaine de la perte de poids où la compliance aux traitements quels qu'ils soient est très faible on attend du produit utilisé qu'il soit efficace et qu'il bénéficie d'une sécurité d'emploi. Voici les principales substances employées regroupées par mécanisme d'action après un bref rappel de la législation concernant ces produits.

Législation

Les compléments alimentaires commercialisés en France obéissent à une directive européenne établie le 10 juin 2002 (directive 2002/46) transposée en droit français par un décret du 25 mars 2006. Elle définit les compléments alimentaires comme « des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments, ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique,

seuls ou combinés et commercialisés sous forme de doses ».

Cette directive donne aussi un cadre à l'étiquetage et à la publicité puisque on ne peut attribuer à ces produits « des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine », ni même évoquer « ces propriétés ». Il ne s'agit en aucun cas de médicaments.

Pour les vitamines et les sels minéraux qui les composent, la législation européenne dresse une liste limitée de ceux qui sont autorisés, avec pour chacun les apports journaliers recommandés. Un arrêté interministériel fixera désormais les vitamines et minéraux qui y sont autorisés, selon quels critères et leurs dosages maximaux, voire minimaux.

En revanche, pour les autres composants (acides aminés, acides gras essentiels, fibres, plantes et extraits végétaux, produits d'origine animale...), l'Europe tarde à statuer. Pour l'instant, chaque Etat est donc libre de décider du bien-fondé de tel ou tel constituant. D'où un risque évident de dérive. En France, seules sont autorisées les substances qui le sont également en alimentation humaine pour leur effet nutritionnel ou physiologique.

Les « coupe-faim » pour diminuer l'appétit :

Ephédrine :

C'est une substance extraite d'un arbuste (**Ephedra sinica** - ma-huang) utilisée en médecine traditionnelle chinoise. Elle a été très peu étudiée seule mais semble être plus efficace que le placebo. C'est un alcaloïde de structure proche de l'amphétamine, qui a comme cette dernière une action sympathomimétique. Son effet adjuvant dans la perte de poids est dû à ses effets thermogéniques c'est-à-dire à sa capacité d'augmenter l'activité métabolique et donc de brûler plus de calories.

Les effets secondaires rencontrés avec cette substance sont d'ordre cardiovasculaires, psychiatriques, gastro-intestinaux ... Suite à beaucoup d'accidents, notamment lors de son association avec la caféine, l'importation, la prescription et la commercialisation de produits contenant de l'ephedra est interdite en France depuis 2003.

Synéphrine :

C'est une substance contenue dans le zeste d'orange amère, fruit du bigaradier. Elle a des effets proches de ceux de l'éphédrine et de la caféine. Elle a été développée après l'interdiction de l'éphédrine, pour la remplacer dans ses associations avec la caféine. On lui attribuait, au même titre que l'éphédrine, des propriétés thermogéniques. Le zeste d'orange amère n'a cependant pas fait l'objet de beaucoup d'études et dans la plupart d'entre elles, il était associé à d'autres substances. De ce fait son efficacité comme adjuvant à la perte de poids est incertaine..

De plus, cette substance partage aussi les effets adrénérgiques rencontrés avec l'éphédrine et peut être responsable d'effets indésirables cardiovasculaires, à type d'évanouissement, de tachycardie, de fibrillation cardiaque, de collapsus transitoire, d'arrêt cardiaque. Elle est contre-indiquée chez les personnes souffrant de troubles cardiovasculaires, d'hypertension artérielle, de glaucome à angle fermé, de diabète d'adénome prostatique ...

Il faut également faire preuve de prudence en ce qui concerne les interactions médicamenteuses puisqu'au même titre que le jus de pamplemousse, la synéphrine est inhibitrice du cytochrome P450 3A4. La synéphrine avait été développée afin d'apporter une spécificité contrairement à l'éphédrine, et de ne pas stimuler les récepteurs adrénérgiques cardiaques mais ceci n'a jamais été vraiment démontré.

Une association dans une même spécialité avec la caféine est fortement contre indiquée puisque les effets néfastes se trouvent ainsi potentialisés.

Exemple de produit à base de synéphrine commercialisé en pharmacie :



Citrus aurantium ARKOGELULES (laboratoires Arkopharma)

Les « brûle-graisses » pour augmenter les dépenses caloriques au repos :

Cafeine :

C'est un alcaloïde qu'on retrouve dans le café, le thé, le guarana, le maté, la noix de kola, le thé vert ... Elle allonge le temps de vidange gastrique, augmente le métabolisme de base et active la lipolyse. Son action passe par le blocage des récepteurs A1 et A2a de l'adénosine ce qui génère une libération de noradrénaline permettant une libération du contenu adipocytaire.

Si elle est consommée en excès on voit se développer des effets tels que nervosité, agitation, anxiété, insomnie, irritation de l'estomac ... Elle est donc déconseillée chez les personnes souffrant de maladies cardiaques, d'anxiété d'ulcère gastrique ou d'hypertension artérielle. Ses effets sont limités dans le temps et disparaissent chez ceux qui en consomment régulièrement.

Ce sont donc ses effets psychostimulants qui prédominent et son utilisation en tant que coupe-faim résulte essentiellement de son emploi en association avec l'éphédrine. Ce type d'association n'est cependant pas recommandé puisque l'éphédrine a des effets stimulants potentiellement dangereux qui se trouvent exacerbés en présence de caféine.

En mai 2006, Santé Canada a émis une mise en garde contre la consommation de produits

amaigrissants contenant de la caféine et de l'éphédrine. À noter que la vente de produits contenant à la fois un stimulant comme de la caféine (guarana, thé vert, yerba maté, noix de kola) et de l'éphédra ou de l'éphédrine est interdite au Canada.

Il faut savoir que des produits associant la caféine à des extraits d'orange amère (la plante qui a remplacé l'éphédra dans les cocktails amaigrissants) sont maintenant commercialisés, mais peuvent avoir les mêmes effets indésirables.

Exemple de produit à base de caféine commercialisé en pharmacie :



Maté ARKOGELULES (laboratoires Arkopharma)

Les substances de lest qui provoquent une sensation de satiété

Elles sont utilisées chez les personnes qui ont du mal à résister à la prise compulsive de nourriture entre les repas, que ce soit pour lutter contre le stress oublier la fatigue, par gourmandise ; ainsi que pour les gros appétits. Ils ne sont cependant pas faits pour sauter un repas.

Glucomananne

C'est un polysaccharide de glucose et de mannose, extrait de la racine de konjac dont la structure est proche du galactomananne de la gomme guar. Il peut absorber 100 fois son volume en eau et forme ainsi dans l'estomac un gel non assimilable qui induit une satiété de façon mécanique. Il a de plus un faible indice calorique et glycémique. Sa viscosité permet aussi de diminuer la résorption des glucides et des lipides au niveau intestinal car les enzymes digestives voient leur capacité à transformer les aliments en nutriments diminuée. On lui prête les propriétés suivantes :

- ✓ Diminution de la glycémie (une surveillance régulière de la glycémie sera de mise chez le diabétique)
- ✓ Lutte contre la constipation, par augmentation du volume du bol alimentaire et de sa

teneur en eau

- ✓ Effet modeste sur la perte de poids qui pourrait procéder d'une diminution du taux de ghréline (une hormone ayant un rôle dans la régulation de l'appétit)

Il ne faut pas oublier de dire à un patient prenant du glucomannane de boire beaucoup pour éviter une obstruction intestinale. La résorption d'autres médicaments pris de façon concomitante peut se trouver ralentie mais la quantité totale résorbée ne s'en trouve pas modifiée.

Exemples de produits à base de glucomannanes commercialisés en pharmacie :



Konjac ARKOGELULES (laboratoire Arkopharma)



XLS MEDICAL Réducteur d'appétit (laboratoire Omega Pharma) dont l'actif est le Redusure obtenu à base de konjac.

Gomme guar

Elle se compose de galactomannane qui est un polysaccharide de galactose et de mannose. Ses effets sont strictement identiques à ceux du glucomannane.

Cependant au vu des études effectuées on ne peut pas conclure de son efficacité sur la perte de poids.

Les effets indésirables rencontrés sont de type gastro-intestinaux. De plus, on suspecte des interactions médicamenteuses telles qu'une augmentation des effets de l'insuline et une baisse de la résorption des contraceptifs oraux.

Exemple de produit à base de gomme guar commercialisé en pharmacie :



Milical modérateur d'appétit (laboratoire Milical) à base de gomme guar et de vitamines

Plantago psyllium C'est une fibre hydrosoluble au même titre que le konjac et la gomme guar qui partage donc les mêmes propriétés. Elle présente une excellente tolérance mais son efficacité n'a pas été démontrée.

Caroubier : Il exerce son action grâce à des polysaccharides du manose

Citron et pomme : Grâce à leurs pectines qui ont un pouvoir gélifiant et absorbant

Fucus : On ingère des thalles déshydratés qui dans l'estomac gonflent. Il se compose également de fibres naturelles ayant une action bénéfique sur le transit et d'iode qui stimule la

thyroïde pour obtenir un meilleur métabolisme des graisses. On ne peut l'utiliser en cas d'allergie à l'iode ou de problèmes thyroïdiens.

Exemple de produit à base de fucus commercialisé en pharmacie :

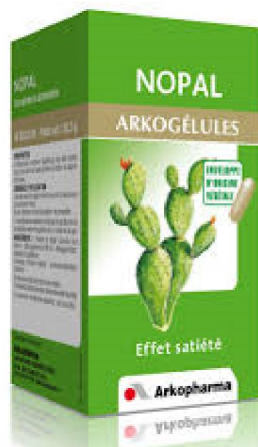


Fucus ARKOGELULES (laboratoires Arkopharma)

Nopal :

Son mécanisme d'action s'explique par sa composition qui combine pectines, mucilages, et gommes.

Exemple de produit à base de nopal commercialisé en pharmacie



Nopal ARKOGELULES (laboratoires Arkopharma)

❖ **Les substances bloquant la résorption des graisses ingérées**

-Chitosan

C'est un polysaccharide cationique dérivé de la chitine qui est un constituant de l'exosquelette des crustacés. Il a la capacité d'interagir avec les graisses du système digestif et donc limiter leur absorption. Le chitosan peut ainsi "fixer" environ 15 fois son propre poids de lipides. Cette liaison ne pouvant être métabolisée, les graisses ne seraient donc pas résorbées par l'organisme et se retrouveraient éliminées dans les selles. Sous une forme thérapeutique, le chitosan devrait, pour ces raisons, être pris avant les repas. On a donc une action qui se situe au même niveau que l'orlistat. Des effets adverses peuvent survenir tels qu'une constipation (c'est pourquoi il est souvent associé avec des fibres dans les spécialités) ou des flatulences ... Cette molécule doit être évitée en cas d'allergie aux fruits de mer.

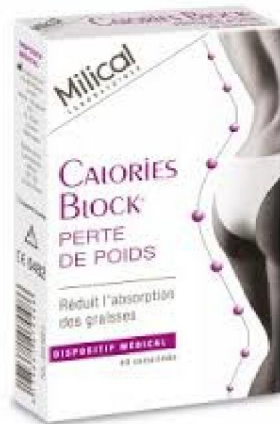
Lors d'une utilisation quotidienne à long terme on peut également voir apparaître une carence en vitamines liposolubles (A,D,E,K). Les études faites sur cette substance montrent à priori une efficacité versus placebo mais elles sont pour la plupart de faible qualité méthodologique. De plus elle apparaît plus efficace si elle s'accompagne d'une modification du mode de vie (alimentation, exercice physique)

La balance bénéfique/risque est donc pour l'instant en défaveur de l'utilisation de cette molécule dans un but de perte de poids.

Exemples de produits à base de chitosan commercialisés en pharmacie :



Chitosan Complex 1000 des laboratoires Oligocaps qui associe du chitosan et des fructooligosaccharides qui sont des fibres favorisant le transit



Milical Calories Block des laboratoires Milical seulement à base de chitosan et considéré comme un dispositif médical

-Les fèves de cacao

Fruits du cacaoyer, elles contiennent notamment des polyphénols qui diminuent l'action des enzymes digestives bloquant ainsi l'assimilation des lipides par l'intestin.

Ils augmentent également la thermogénèse et donc la combustion des graisses.

Exemple de produit à base de fèves de cacao commercialisé en pharmacie :



Fèves de cacao ARKOGELULES (laboratoires Arkopharma)

Les substances empêchant de stocker les graisses

Acide hydroxycitrique

C'est un acide de fruit extrait d'un arbuste asiatique *Garcinia cambogia* qui agit en inhibant les enzymes de clivage des citrates (citrate lyase ATP) qui sont essentielles à la synthèse des acides gras à partir des sucres de l'alimentation. Il en résulte une diminution de la prise de poids surtout

quand on suit un régime riche en glucides.

Les effets secondaires rencontrés sont des maux de tête, des troubles digestifs ... Son efficacité reste controversée à l'heure actuelle. Il convient d'être prudent en cas de traitement concomitant par des statines à cause d'un risque potentiel de rhabdomyolyse observé avec le garcinia, mais en association avec la caféine.

Les substances entraînant une lipolyse

Yohimbine :

C'est un antagoniste des récepteurs α_2 extrait du Yohimbe qui faciliterait la destruction des graisses en augmentant l'afflux sanguin vers le tissu adipeux. Il persiste un doute sur son efficacité pour la perte de poids. Les effets indésirables rencontrés sont une nervosité, des maux de tête, des arthralgies ...

L'ananas

La tige d'ananas contient de la bromélaïne qui est une enzyme protéolytique. Le fractionnement des protéines entraîne la désinfiltration, la mobilisation et l'élimination des amas graisseux. Elle bloque aussi la montée d'insuline dans le sang lors de l'absorption de sucres rapides et évite leur stockage sous forme de graisses.

Exemple de produit à base d'ananas commercialisé en pharmacie :



Ananas ARKOGELULES (laboratoires Arkopharma)

Les baies d'aubépine

Elles intensifient la lipolyse entraînant une réduction de la taille des molécules de graisses stockées pour une meilleure élimination de celles-ci.

Les plantes drainantes

Elles sont utilisées pour des tendances à la rétention d'eau (jambes gonflées) et pour désinfiltrer les tissus (cellulite et capitons). Il est important de les associer à une bonne hydratation c'est pourquoi les produits se présentent souvent sous forme liquide à diluer dans une bouteille d'eau et à boire dans la journée. On retrouve, utilisées dans cette indication, les plantes suivantes : thé vert, queue de cerise, bouleau, frêne, marc de raisin, ortosiphon, piloselle, reine des prés ...

Attention cependant aux diurétiques utilisés hors AMM pour cette indication car les patients s'exposent à un risque d'hypovolémie par déshydratation et à une hypokaliémie générant des troubles cardiaques ou une hyperkaliémie provoquant une insuffisance rénale, selon le type de diurétique. Ces plantes sont déconseillées en cas d'hypertension artérielle ou d'insuffisance cardiaque en raison de la fuite de minéraux qui accompagne celle de l'eau.

Exemple de produit à base de plantes drainantes commercialisé en pharmacie :



Mincigrap ARKOGELULES à base de marc de raisin (laboratoires Arkopharma)



Orthosiphon ARKOGELULES (laboratoires Arkopharma)

4. Prise en charge thérapeutique

a) Deux grandes cibles thérapeutiques pour lutter contre le surpoids et l'obésité : la régulation de l'appétit et la digestion des lipides

✓ **L'hypothalamus, siège de la régulation de l'appétit**

Signalons dans un premier temps que l'hypothalamus ne se trouve pas totalement protégé par

la barrière hémato-encéphalique et qu'ainsi certaines régions sont accessibles à certaines hormones.

L'hypothalamus se compose de différentes parties :

Le noyau arqué où on trouve des neurones sensibles au neuropeptide Y et à l'AGRP (Agouti related protein) impliqués dans les voies orexigènes ainsi que d'autres sensibles au POMC (Pro-opiomélanocortine) et au CART (Cocaine and amphetamine related peptides) impliqués dans les voies anorexigènes. Il possède également des structures capables d'intégrer des messages hormonaux véhiculés par la leptine, la ghréline et l'insuline ainsi qu'une sensibilité à des métabolites intermédiaires des acides-gras.

L'hypothalamus latéral encore appelé « centre de la faim » comporte notamment des récepteurs du neuropeptide Y et des neurones sensibles aux variations de la glycémie.

Le noyau ventro-médian encore appelé « centre de la satiété » comporte des récepteurs de la leptine.

Le noyau dorso-médian avec ses récepteurs pour deux hormones : la leptine et l'insuline.

Le noyau paraventriculaire qui joue le rôle d'un intégrateur des données provenant des neurones sensibles au NPY, à l'AGRP et au POMC.

Régulation à court terme

Les facteurs qui font naître la sensation de faim sont, entre autres, une glycémie trop basse et une sécrétion de ghréline en relation avec la distension gastrique. Ensuite l'impression de satiété se manifeste grâce à la combinaison de plusieurs types de signaux :

-Signaux sensoriels tels l'aspect du repas, sa saveur, son odeur, sa texture ...

- Signaux digestifs : la distension gastrique suscite un signal véhiculé par le nerf vague ; à noter la sécrétion d'hormones et de peptides entériques (insuline, cholécystokinine, amyline, entérostatine, glucagon like peptide 1 ou GLP1) et la présence de certains nutriments dans l'intestin grêle, via la mise en jeu de chémorécepteurs.

- Signaux métaboliques : production d'ATP par oxydation des substrats au niveau hépatique et cérébral.

Régulation à long terme

Elle est indispensable pour garder un poids stable malgré de fortes variations

de prise alimentaire. Elle s'opère en fonction des stocks lipidiques via la leptine, la ghréline et l'insuline.

La leptine est synthétisée par les adipocytes donc son taux circulant augmente quand les réserves adipeuses augmentent. Elle stimule la voie anorexigène de la POMC qui est transformée, au sein du noyau arqué, en MSH (Alpha Melanocyte Stimulating Hormone) se fixant aux récepteurs MC4R de l'aire hypothalamique latérale. De plus, elle inhibe les voies orexigènes du neuropeptide Y et de l'AGRP. La leptine possède par ailleurs une action sur le noyau paraventriculaire dont la résultante est une stimulation de la sécrétion de TSH dans l'antéhypophyse, d'ACTH, et de l'intensification du métabolisme cellulaire.

la prise alimentaire en activant la voie du neuropeptide Y et en diminuant l'action anorexigène de la leptine (par inhibition de la voie impliquant l'D MSH). Sa sécrétion diminue en cas d'obésité.

L'insuline est un signal promouvant la diminution de la prise alimentaire à long terme car ses taux circulants sont proportionnels à la masse de tissu graisseux. Elle est sécrétée en réponse à une hyperglycémie, par la vue ou la saveur sucrée des aliments et agit au niveau des noyaux arqué et ventro-médian.

Action des monoamines endogènes

La noradrénaline stimule l'appétit par stimulation de récepteurs au niveau du noyau paraventriculaire, selon un mécanisme impliquant probablement le neuropeptide Y. Cependant elle inhibe également la prise alimentaire par stimulation de récepteurs β . La conjonction de ces deux effets contradictoires a pour résultante un effet anorexigène.

La dopamine agit au niveau de l'hypothalamus médian en stimulant majoritairement des récepteurs de type D1 ainsi que des récepteurs D2 pour stimuler la voie du CART dans le noyau arqué. Il en résulte donc une action anorexigène. Cependant, cette monoamine a aussi pour effet de stimuler l'appétit par une action, non pas au niveau de l'hypothalamus, mais plutôt au niveau du noyau accumbens ; mettant en jeu le sentiment de plaisir que procure la prise alimentaire.

La sérotonine agit par le biais de récepteurs 5HT1 et 5HT2. La stimulation des récepteurs 5HT2C a pour résultante une diminution de la prise alimentaire. A l'inverse, les agonistes des autorécepteurs 5HT1A, diminuant la libération de sérotonine, ont une action orexigène.

Les autres facteurs modulant l'appétit

- Existence d'un rapport avec le régime de la maman pendant la grossesse
- L'âge : plus il est avancé plus on observe une perte d'appétit liée à une baisse
- des signaux orexigènes
- Certaines maladies par la libération de cytokines agissant sur le Système

Nerveux Central

- Les goûts qui comportent des éléments innés pour les uns et acquis pour les autres
- L'humeur
- Les conditions socio-culturelles et familiales
- Le fait que la prise alimentaire est un comportement volontaire sur lequel
- l'individu peut exercer un contrôle cognitif (ex : restriction pour perte de poids)
- Le contenu alimentaire : plus la taille des portions n'augmente plus la prise
- alimentaire et l'apport énergétique augmentent ; densité énergétique et pouvoir satiétogènes des aliments variables (ex : fibres et protéines sont fortement satiétogènes)
- La façon de manger : manger lentement favorise satiété car il faut au moins 20 minutes après le début du repas pour que les signaux de la satiété commencent à être intégrés par l'hypothalamus.

➤ **Physiologie de la digestion des lipides**

L'alimentation usuelle apporte en moyenne 80g de lipides par jour (sous forme d'huile, de beurre, de margarine ou de graisse animale). Ces lipides sont constitués à 95% de triglycérides avec des acides gras de plus de 12 carbones et à 5% de lipides divers (phospholipides, cholestérol estérifié, triglycérides et acides gras de moins de 12 carbones). L'organisme peut synthétiser des lipides mais certains, qui sont dits « essentiels », doivent être apportés par l'alimentation.

Acide linoléique : acide gras oméga 6 insaturé utile au développement du cerveau

Acide linoléique : acide gras oméga 3 bénéfique pour le système cardiovasculaire

Les triglycérides à chaîne courte (inférieure à 12 carbones) sont hydrophiles et donc directement

résorbable

Par contre ceux à longue chaîne sont hydrophobes ; ils ne sont donc pas directement résorbables par l'intestin.

3. Les traitements soumis à prescription médicale

a. Action centrale

En général ces traitements sont destinés aux personnes obèses ou en surpoids avec des facteurs de risque mais ils ne dispensent bien évidemment pas ni des mesures diététiques ni de l'activité physique.

. Les anorexigènes amphétaminiques

Principe actif	Produit	Date AMM	Indications initiales	Retrait
Fenfluramine	PONDERAL 20 mg, comprimé ® PONDERAL LONGUE ACTION 60 mg, gélule ®	1977 1976	Adjuvant des régimes restrictifs au cours des traitements des surcharges pondérales	Suspension en 1997 et abrogation des AMM en 2004.
Dexfenfluramine	ISOMERIDE 15 mg, gélule®	1985	En association avec le régime, traitement de l'obésité simple, de l'obésité compliquée de l'adulte, de l'obésité réfractaire et de l'obésité avec trouble du comportement alimentaire (compulsion pour les hydrates de carbone)	

Tableau sur les anorexigènes amphétaminiques

Par leur analogie structurale avec l'amphétamine ils ont pour propriété d'augmenter les quantités intra-synaptiques de dopamine et de noradrénaline. Ils possèdent de plus des effets complexes sur les métabolismes glucidique et lipidique. Leur effet anorexique résulte de leur effet central sur la libération de dopamine alors que leur effet sur la noradrénaline est responsable d'effets sympathomimétiques indirects périphériques et donc générateur d'effets indésirables.

Le rapport bénéfice/risques a finalement été considéré comme défavorable en raison d'un bénéfice thérapeutique insuffisant dans le traitement de l'obésité et d'un ensemble de risques importants tels qu'une hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAPP), des effets secondaires cardiovasculaires graves et un risque de dépendance. Ce risque de dépendance vient du fait que l'amphétamine, par son mode d'action, est un stimulant central qui peut donc être

détourné à des fins de toxicomanie. On observe de plus une tolérance c'est-à-dire une diminution de l'effet pharmacologique en cas d'administrations répétées ce qui peut conduire notamment à un usage abusif. C'est pour toutes ces raisons que ces dérivés ont vu leur AMM suspendue en 1997 puis abrogée le 3 février 2006.

Les anorexigènes sérotoninergiques

Principe actif	Produit	Date AMM	Indications initiales	Retrait
Fenfluramine	PONDERAL 20 mg, comprimé * PONDERAL LONGUE ACTION 60 mg, gélule *	1977 1976	Adjuvant des régimes restrictifs au cours des traitements des surcharges pondérales	
Dexfenfluramine	ISOMERIDE 15 mg, gélule*	1985	En association avec le régime, traitement de l'obésité simple, de l'obésité compliquée de l'adulte, de l'obésité réfractaire et de l'obésité avec trouble du comportement alimentaire (compulsion pour les hydrates de carbone)	Suspension en 1997 et abrogation des AMM en 2004

Tableau sur les anorexigènes sérotoninergiques

Ils ont été développés dans le but d'avoir une meilleure sélectivité sur l'effet anorexigène par rapport aux amphétaminiques c'est-à-dire de le dissocier des effets stimulants du système nerveux central.

Ils exercent un effet central de réduction de l'appétit qui passe par une augmentation des quantités intra-synaptiques de sérotonine et des effets périphériques comme une augmentation de la captation du glucose par le muscle strié en présence d'insuline, ce qui favorise l'utilisation des substrats énergétiques.

L'effet anorexigène obtenu est cependant trois à cinq fois moins important que celui résultant de la prise de dérivés amphétaminiques.

Le rapport bénéfice/risques a finalement été considéré comme défavorable en raison d'un risque d'HTAPP dont les premiers symptômes peuvent encore survenir plus de 5 ans après la dernière prise, et d'un risque d'atteinte des valves cardiaques.

Ces deux effets adverses principaux résultent respectivement d'une stimulation des récepteurs à la sérotonine 5HT1B et 5HT2B. C'est pourquoi ces deux molécules ont vu leur AMM suspendue en 1997 et abrogée le 4 juin 2004. Cependant elles ne présentaient pas le risque de dépendance des anorexigènes amphétaminiques puisqu'elles n'avaient aucune action

sur la dopamine ni sur la noradrénaline.

Le benfluorex (MEDIATOR®)

Il appartient à cette même famille des dérivés sérotoninergiques par sa parenté structurale et du fait qu'il partage le même métabolite actif que les fenfluraminiques à savoir la nor fenfluramine. Le benfluorex n'a cependant pas été présenté comme un anorexigène puisque sa classe ATC le plaçait dans les « autres médicaments du diabète » contrairement à l'ISOMERIDE® et au PONDERAL® classés comme « anorexigènes ».

En effet de par son AMM il était présenté comme un adjuvant au traitement des hypertriglycémies et un adjuvant au régime chez le sujet diabétique en surcharge pondérale. Ses indications découlent de ses effets périphériques sur le métabolisme lipidique et glucidique à savoir une diminution de la production hépatique de glucose et une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Cependant il partage aussi l'action centrale anorexigène de type sérotoninergique des fenfluraminiques. Cette molécule a obtenu l'AMM en France en 1974 et y a été commercialisée de 1976 à 2009.

Le rimonabant (ACOMPLIA®)

Cette molécule bloque les récepteurs aux cannabinoïdes CB1 au niveau du cerveau, du foie et du tissu adipeux ce qui engendre une régulation de la prise alimentaire et du stockage des graisses. Elle s'est vue attribuer une AMM en juin 2006 qui fut suspendue un peu plus de 2 ans plus tard, à savoir le 24 octobre 2008 puis abrogée en janvier 2009 à cause d'un rapport bénéfice/risque jugé défavorable. En effet l'efficacité observée se révélait être inférieure à celle attendue au niveau de la perte de poids et de l'amélioration des paramètres glucidiques et lipidiques. De plus on note un risque avéré de troubles dépressifs (dépressions parfois sévères, tentatives de suicide, décès par suicide) sous rimonabant ainsi que de l'anxiété et de l'agressivité.

La sibutramine (SIBUTRAL®)

Elle est inhibitrice de la recapture de noradrénaline, de sérotonine et de dopamine. C'est donc par un effet central qu'elle favorise la sensation de satiété et diminue ainsi la prise alimentaire. Elle a été mise sur le marché en juin 2001 pour voir son AMM suspendue le 21 janvier 2010 à cause d'un rapport bénéfice/risque jugé défavorable. En effet on note une augmentation du risque de complications cardiovasculaires (Accident Vasculaire Cérébral, crise cardiaque ...)

surtout chez les patients présentant des facteurs de risque traités depuis au moins 5 ans par ce médicament. De plus son efficacité comme médicament de l'obésité est jugée modeste.

b. Action périphérique : l'orlistat 120mg (XENICAL®)

Cette molécule limite la résorption des graisses alimentaires par l'intestin. Les graisses sont donc ainsi éliminées dans les selles. Elle est commercialisée depuis

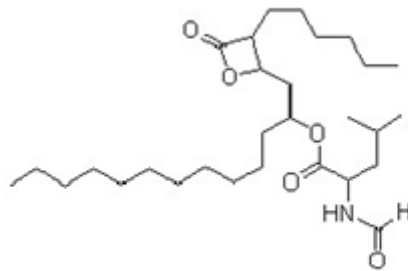
septembre 1998, sur prescription médicale, pour le traitement de l'obésité et du surpoids avec facteur de risque de l'adulte. Cette molécule sera développée à travers la spécialité ALLI présentée dans le paragraphe suivant.

L'orlistat 60mg (ALLI®) est commercialisé depuis mai 2009 pour le traitement du surpoids de l'adulte.

L'orlistat sous ces deux noms de spécialité est la seule molécule de l'arsenal thérapeutique contre l'obésité qui soit encore commercialisée.

a. Structure chimique

Cette molécule a pour formule chimique $C_{29}H_{53}NO_5$ et sa structure chimique est la suivante:



On peut également la trouver sous la dénomination de tétrahydropolipstatine. C'est un dérivé hydrogéné plus stable de la lipstatine qui est une substance naturelle produite par *Streptomyces toxytricini*.

b. Mécanisme d'action

L'orlistat est un inhibiteur puissant, réversible, spécifique et d'action prolongée des lipases gastro-intestinales. Il exerce son activité thérapeutique dans la lumière de l'estomac et de l'intestin grêle en formant une liaison covalente de type ester avec le site sérine actif des lipases gastriques et pancréatiques. L'enzyme inactivée ne peut donc plus hydrolyser les triglycérides d'origine alimentaire en acides gras libres et monoglycérides absorbables. Les triglycérides, ne pouvant donc pas être résorbés, sont excrétés dans les feces.

c. Indication, posologie et mode d'administration

Alli est indiqué en association à un régime modérément hypocalorique et pauvre en graisses, dans le traitement du surpoids (Indice de Masse Corporelle [IMC] ≥ 28 kg/m²) chez l'adulte.

La posologie recommandée pour Alli est de 1 gélule à 60 mg à prendre 3 fois par jour. La gélule doit être prise avec de l'eau immédiatement avant, pendant ou jusqu'à une heure après chacun des principaux repas. Si un repas est sauté ou ne contient pas de graisses, la prise d'orlistat est inutile. Ne pas prendre plus de 3 gélules à 60 mg par 24 heures. Le traitement ne doit pas dépasser 6 mois.

Les patients n'ayant pas perdu de poids au bout de 12 semaines d'un traitement par Alli doivent consulter leur médecin ou leur pharmacien qui pourra juger de l'arrêt du traitement.

Le régime alimentaire et l'exercice physique sont des parties importantes d'un programme de perte de poids. Il est recommandé d'instaurer un régime alimentaire et un programme d'exercices physiques avant le début du traitement par Alli et de les poursuivre après l'arrêt.

Dans le cas exceptionnel d'un repas trop riche en graisses, la prise d'Alli est déconseillée compte tenu du risque accru d'effet indésirable.

Alli ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant son efficacité et sa tolérance. Les données sur l'utilisation de l'orlistat chez des personnes âgées sont limitées. L'effet de l'orlistat n'a pas été étudié chez des insuffisants hépatiques et/ou rénaux. Toutefois, comme l'absorption de l'orlistat est minime, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé ou chez l'insuffisant hépatique et/ou rénal.

d. Effets indésirables

Les effets indésirables de l'orlistat sont essentiellement d'ordre gastro-intestinal et liés à l'effet pharmacologique du médicament, qui s'oppose à la résorption des graisses ingérées.

Les événements indésirables sont classés ci-dessous par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante :

Très fréquent : fréquence $\geq 1/10$

Fréquent : $1/100 \leq$ fréquence $< 1/10$

Peu fréquent : $1/1000 \leq$ fréquence $< 1/100$

Rare : $1/10\ 000 \leq$ fréquence $< 1/1000$

Très rare : fréquence $< 1/10\ 000$

Fréquence inconnue : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Les fréquences des effets indésirables enregistrés après commercialisation de l'orlistat sont inconnues, car ces effets ont été rapportés de manière spontanée sans connaissance de la taille de la population traitée. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence inconnue :

Diminution du taux de prothrombine TP et augmentation de l'INR

Affections du système immunitaire

Fréquence inconnue :

Réactions d'hypersensibilité, y compris réaction anaphylactique, bronchospasme, angio-œdème, prurit, rash, urticaire

Affections psychiatriques

Fréquent :

Anxiété (par anticipation des réactions indésirables digestives ou à la suite de celles-ci)

Affections gastro-intestinales

Très fréquent :

Taches huileuses (vêtements), flatulences avec suintement, selles impérieuses, selles grasses et huileuses, émission huileuse, flatulences, selles molles La possibilité de voir apparaître des

troubles gastro-intestinaux peut augmenter si l'orlistat est pris avec un repas riche en graisses ou si le régime alimentaire du patient est hyperlipidique.

Fréquent :

Douleurs abdominales, incontinence fécale, selles liquides, selles fréquentes

Fréquence inconnue :

Diverticulite, hémorragie rectale modérée (consulter un médecin dans ce cas) Les effets indésirables gastro-intestinaux identifiés lors d'essais cliniques d'une durée de 18 mois à 2 ans avec l'orlistat 60 mg ont été généralement modérés et transitoires. Ils sont généralement survenus au début du traitement (au cours des trois premiers mois) et la majorité des patients n'en a présenté qu'un seul épisode. Le suivi d'un régime alimentaire pauvre en graisses diminue la probabilité de survenue des effets indésirables gastro-intestinaux

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence inconnue :

Néphropathie à l'oxalate, hyperoxalurie.

En cas de maladie rénale, le patient doit consulter son médecin avant de débiter un traitement par Alli.

Affections hépatobiliaires

Fréquence inconnue :

Hépatite, cholélithiase, augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines

Affections de la peau et du tissu sous cutané

Fréquence inconnue :

Éruption bulleuse

e. Interactions

Avec la ciclosporine

Une diminution des taux plasmatiques de ciclosporine a été observée dans une étude d'interaction médicamenteuse et également rapportée dans plusieurs cas lorsque l'orlistat est

administré en association à la ciclosporine. Cela pourrait conduire à une diminution de l'efficacité immunosuppressive.

Avec les anticoagulants oraux

Lorsque la warfarine ou d'autres anticoagulants oraux sont associés à l'orlistat, la valeur de l'INR (international normalised ratio) pourrait être affectée. En effet la vitamine K est liposoluble donc sa résorption se trouve diminuée en cas de prise concomitante d'orlistat et l'INR d'un patient sous anticoagulant oral s'en trouve augmenté.

Avec les contraceptifs oraux

Une étude spécifique d'interaction médicamenteuse a démontré l'absence d'interaction entre les contraceptifs oraux et l'orlistat. L'orlistat peut toutefois réduire indirectement la biodisponibilité d'un contraceptif oral, ce qui pourrait aboutir à des grossesses non désirées dans certains cas. Une méthode de contraception complémentaire est recommandée en cas de diarrhée sévère.

Avec la levothyroxine

Des hypothyroïdies et/ou de mauvais contrôles d'une hypothyroïdie peuvent survenir en cas de co-administration de l'orlistat et de la levothyroxine. Ceci pourrait être lié à une diminution de la résorption des sels iodés et/ou de la levothyroxine. Les patients prenant de la levothyroxine doivent consulter leur médecin avant le début du traitement par Alli. Il pourrait être nécessaire de prendre l'orlistat et la levothyroxine à des moments différents de la journée et, si nécessaire, d'adapter la dose de levothyroxine.

Avec les médicaments anti-épileptiques

Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités à la fois par l'orlistat et des médicaments antiépileptiques (ex : valproate, lamotrigine), pour lesquelles un lien de causalité avec une possible interaction médicamenteuse ne peut être exclu. L'orlistat peut diminuer la résorption des médicaments antiépileptiques, entraînant la survenue de convulsions.

Les patients prenant un médicament antiépileptique doivent consulter leur médecin avant le début du traitement par alli, car ils doivent être surveillés quant à une possible modification de la fréquence et de la sévérité des convulsions. Si de telles modifications sont observées, l'administration de l'orlistat et des médicaments antiépileptiques à des moments différents de la journée pourra être envisagée.

Avec les vitamines liposolubles

Le traitement par l'orlistat peut potentiellement diminuer la résorption des vitamines liposolubles (A, D, E et K). Au cours des essais cliniques, chez la plupart des sujets traités par l'orlistat pendant une durée allant jusqu'à 4 ans, les concentrations plasmatiques des vitamines A, D, E et K et du bêta-carotène sont restées dans les limites de la normale. Il faut toutefois conseiller aux patients de prendre un supplément multivitaminique au coucher afin d'assurer des apports vitaminiques adéquats.

Avec l'acarbose

En l'absence d'études d'interactions pharmacocinétiques, l'administration simultanée d'Alli et d'acarbose n'est pas recommandée.

Avec l'amiodarone

Une diminution de la concentration plasmatique d'amiodarone a été observée chez un nombre limité de volontaires sains après l'administration d'une dose unique d'amiodarone en association avec l'orlistat. La conséquence clinique de cet effet n'est pas connue chez les patients traités par l'amiodarone. Les patients traités par l'amiodarone doivent consulter un médecin ou un pharmacien avant de débuter un traitement par Alli. Il pourrait être nécessaire d'adapter la dose d'amiodarone pendant le traitement avec Alli.

Mises en garde liées à l'amélioration de certains paramètres biologiques avec Alli

Une perte de poids peut s'accompagner d'une amélioration du contrôle métabolique chez les diabétiques, de la tension artérielle et de la cholestérolémie.

Les patients sous traitement antidiabétique, anti-hypertenseur ou hypocholestérolémiant doivent donc consulter un médecin avant de débuter un traitement par Alli, car il pourrait être nécessaire d'adapter, à la baisse, la dose de leur traitement.

f. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Traitement concomitant par la ciclosporine
- Traitement concomitant par la warfarine ou un autre anticoagulant oral
- Syndrome de malabsorption chronique et cholestase

-Dans ces deux pathologies on observe déjà une malabsorption des lipides qui se traduit par une stéatorrhée et une carence en vitamines liposolubles. Les patients ont d'ailleurs plutôt une tendance à l'amaigrissement qu'à l'obésité.

-Grossesse, allaitement

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'orlistat chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou foetal, la mise

bas ou le développement post-natal. Le passage dans le lait maternel n'est pas connu. C'est donc par mesure de précaution que l'on contre-indique Alli chez la femme enceinte et allaitante.

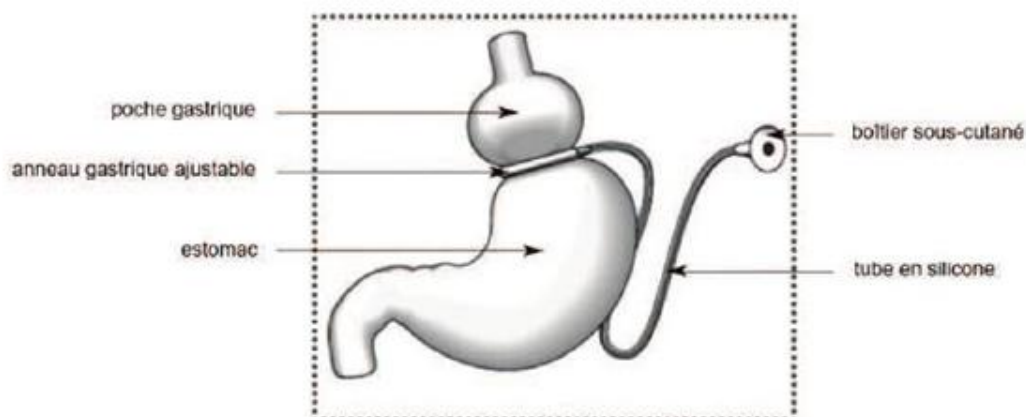
4. La chirurgie bariatrique

Ce type de traitement est réservé aux patients présentant une obésité massive ($IMC \geq 40$) ou sévère ($IMC \geq 35$) avec des complications. Ce traitement ne dispense bien évidemment pas les patients des mesures de changement des habitudes alimentaires et d'augmentation de l'activité sportive.

Il existe de façon générale deux types de techniques.

a. Les techniques restrictives

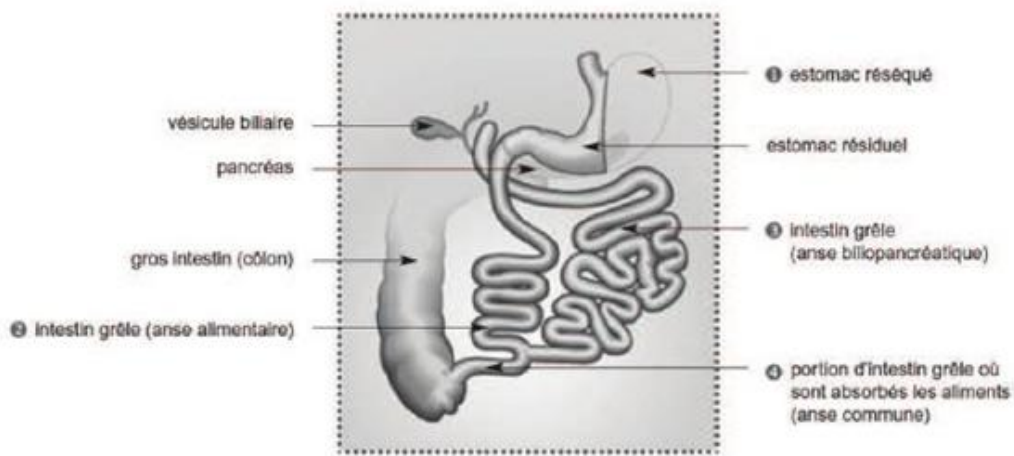
Elles aboutissent à une réduction de la taille de l'estomac ce qui entraîne une sensation de satiété plus précoce. Elles ne perturbent pas la digestion des aliments. L'anneau gastrique ajustable



Schématisme de l'anneau gastrique ajustable

Un anneau de diamètre modulable va venir enserrer la partie haute de l'estomac, délimitant une petite cavité. La satiété est un phénomène qui se déclenche quand l'estomac est plein c'est donc plus rapidement qu'elle apparaîtra suite à cette intervention puisque peu d'aliments sont nécessaires pour remplir la poche gastrique. Les aliments vont ensuite s'écouler très lentement selon le principe du sablier. L'anneau est relié par un tube en silicone à un boîtier de contrôle placé sous la peau. Cet anneau peut être serré ou desserré en injectant un liquide dans le boîtier, à travers la peau.

La gastrectomie longitudinale.



Schématisme de la gastrectomie longitudinale

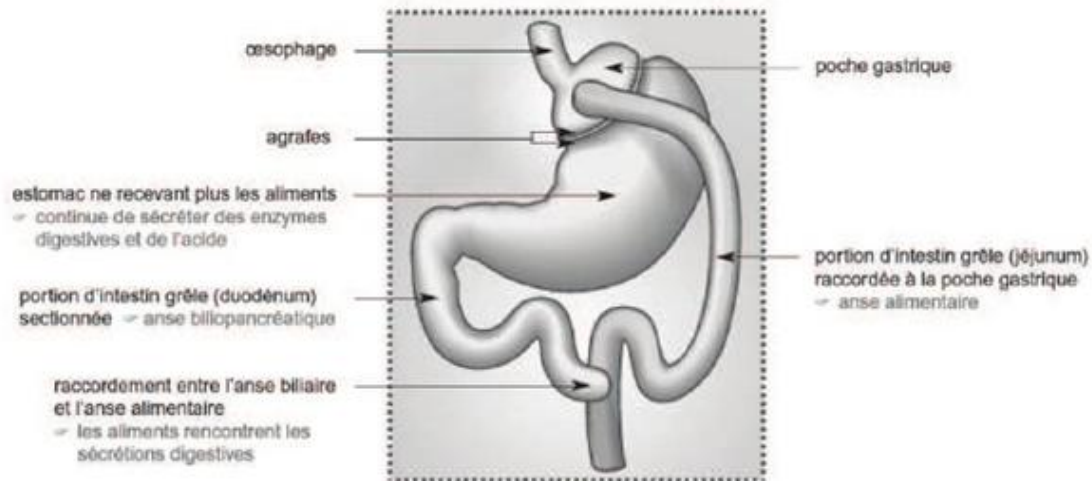
Cette technique consiste à retirer environ les 2/3 de l'estomac et, notamment le fundus contenant les cellules qui sécrètent l'hormone stimulant l'appétit (ghréline).

L'estomac est réduit à un tube vertical et les aliments passent rapidement dans l'intestin. L'appétit est également diminué.

b. Les techniques restrictives et « malabsorptives »

Elles réduisent la taille de l'estomac et diminuent l'assimilation des aliments par l'organisme.

Le bypass gastrique



Schématisme du bypass gastrique

C'est un court-circuit d'une partie de l'estomac et de l'intestin grêle (aucun organe n'est enlevé). L'estomac est réduit pour obtenir une poche gastrique que l'on raccorde directement au jéjunum. La portion d'estomac suivie du duodénum est raccordée à la fin du jéjunum pour déverser les sécrétions digestives produites. Les aliments n'étant assimilables qu'après transformation par les différentes enzymes de ces sécrétions, leur assimilation s'en trouve réduite puisque le contact est tardif.

La dérivation bilio-pancréatique

La taille de l'estomac est réduite par la technique de gastrectomie déjà évoquée et l'intestin grêle est divisé en deux parties : l'anse alimentaire et l'anse biliopancréatique. L'estomac est raccordé à l'anse alimentaire qui correspond à l'iléon. Les aliments sont donc ainsi amenés directement au colon. L'anse biliopancréatique qui se compose du duodénum, relié aux voies biliaires et pancréatiques, et du jéjunum est raccordé à la fin de l'iléon juste avant qu'il ne débouche dans le colon. Les sécrétions digestives sont ainsi déversées et les aliments peuvent être digérés en vue d'être absorbés. Comme il ne reste qu'une faible portion de l'iléon disponible pour leur absorption, l'essentiel des aliments passent dans le colon sans être absorbés.

Cette technique est réservée aux patients avec un IMC supérieur ou égal à 50 et/ou après échec d'une autre technique.

Conclusion :

La prévalence du surpoids et de l'obésité prend une ampleur qui devient alarmante. En effet, cette épidémie a de multiples conséquences néfastes sur la santé, et son poids financier est considérable. La difficulté de sa prise en charge réside principalement dans le fait qu'elle a de multiples origines.

L'arsenal thérapeutique pour la prise en charge de ce problème de santé publique est à l'heure actuelle très limité. En effet, il ne subsiste que l'orlistat sous ses deux dosages, XENICAL et ALLI, ainsi que la chirurgie bariatrique limitée à la prise en charge d'une obésité sévère ou massive.

Dans tous les cas, des règles hygiéno-diététiques se doivent d'être mises en œuvre. De la personne ne présentant pas de réel surpoids, mais voulant perdre quelques kilos, à celle présentant une obésité massive ; elles s'adressent à tout le monde et font partie du secret d'une perte de poids durable à condition qu'elles soient poursuivies.

Cette incitation à adopter une hygiène de vie plus saine s'inscrit dans une démarche d'éducation thérapeutique. C'est une pratique qui tend à se développer, surtout depuis la parution de la loi Hôpital Patient Santé Territoire en juillet 2009. Le pharmacien, comme tout professionnel de santé, est donc incité à y participer. Dans le domaine de la perte de poids, le pharmacien peut conseiller soit ALLI, qui a le statut de médicament en vente libre, soit un complément alimentaire. Le risque de mésusage, soit par des patients ne respectant pas les critères de l'indication soit en présence de contre-indication médicamenteuse, est très important ; le pharmacien doit y porter une attention particulière lors de la vente.

L'orlistat est actuellement soumis à une réévaluation de sa balance bénéfice/risque par l'EMA (Agence Européenne du Médicament) à cause d'un risque de toxicité hépatique. Celle-ci pourra conduire à un retrait, à une suspension, ou encore à une modification de l'AMM des médicaments contenant de l'orlistat.

La prescription d'orlistat, seul médicament utilisé dans le traitement du surpoids et de l'obésité, n'est cependant plus recommandé par la HAS (Haute Autorité de Santé) depuis octobre 2011, au regard de son efficacité modeste, des effets indésirables, notamment digestifs, et des interactions médicamenteuses (entre autre avec les anticoagulants et les contraceptifs oraux).

Il faut donc trouver de nouvelles cibles thérapeutiques pour développer de nouveaux médicaments et tenter de freiner cette épidémie mondiale. Plusieurs hypothèses sont à l'étude

faisant intervenir par exemple l'OB-RGRP, un régulateur négatif du récepteur de la leptine chez la souris [1], ou encore des antagonistes du récepteur R1 à la MCH (Melanin-Concentrating Hormone) [2] etc ...

Références bibliographiques

1. www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/fr/index.html, page consultée le 25/01/2011
2. Formation force de vente alli® phase 2 par GSK Santé Grand Public
3. Obésité, Bilan et évaluation des programmes de prévention et de prise en charge,
4. Analyse des causes de décès – Année 2002 – Projet Tahina. INSP Alger
5. <http://www.echoalgerie.com/article.php?id=2176#sthash.sOqAVHfq.dpuf>
6. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR *et al.* *Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults*, N Engl J Med, 2010;363:2211-2219
7. Steven A. Grover, Mohammed Kadouache, Philip Rempel, Lawrence Joseph, Martin Dawes, David C. W. Lau et Ilka Lowensteyn, *Years of life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight and obese people: a modelling study* et recension sur le site de l'université McGill
8. Prospective Studies Collaboration, *Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies* Lancet, 2009;373:1083-1096
9. Effet protecteur de l'activité physique sur le risque d'arrêt cardiaque, quel que soit le poids de l'individu Abstract
10. (en) J. Rankin, PW. Tennant, KJ. Stothard, M. Bythell, CD. Summerbell et R. Bell, *Maternal body mass index and congenital anomaly risk : a cohort study*
11. Nescientist, (2833) 8 October 2011, p. 17
12. Hépatobase: Foie et Obésité
13. Étude VISAT (Vieillesse, santé, travail), conduite par l'Unité INSERM 558 de la Faculté de médecine de Toulouse, et le Laboratoire Travail et Cognition (CNRS, Université Toulouse 2, publiée le 9 octobre 2006 dans la revue Neurology.)
14. épreuves de mémoire, d'attention, et de vitesse de traitement des informations
15. L'obésité à la trentaine triplerait le risque de démence en fin de vie
16. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M, *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*, Lancet, 2008;371:569-578
17. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H *et al.* *Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults*, Lancet, 2014;384:755–765
18. Calle EE, Kaaks R, *Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms*, Nat Rev Cancer, 2004;4:579-91
19. Reeves GK, Pirie K, Beral V, *et Als for the Million Women Study Collaborators*, *Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the million women study: cohort study*, BMJ, 2007;335:1134
20. Renehan AG, Soerjomataram I, Tyson M *et Als.* *Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 european countries*, Int J Cancer, 2009, DOI: 10.1002/ijc.24803
21. Mortalité, mortalité prématurée, mortalité évitable. Quelques chiffres et ordres de grandeur
22. (en) *Overweight, Obesity, and Mortality in a Large Prospective Cohort of Persons 50 to 71 Years Old*, K Adams, A Schatzkin, T Harris, V Kipnis, T Mouw, R Ballard-Barbash, A Hollenbeck, M Leitzmann, New England Journal of medicine, 2006;355:763-778
23. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TIA, *Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood*, New Eng J Med, 2007;357:2329-2337
24. (en) Juonala M *et coll.*: Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. New Engl J Med., 2011 ; 365 : 1876-85.

25. « Robert Earl Hughes, 483 kilos, meurt, faute de pouvoir pénétrer dans l'hôpital ».
26. (en) Stienstra R, Duval C, Müller M, Kersten S, « PPARs, Obesity, and Inflammation », *PPAR Res*, vol. 2007, 2007, p. 95974 (PMID [17389767](#), PMCID [PMC1783744](#), DOI [10.1155/2007/95974](#))
27. État des connaissances sur la relation entre l'obésité et l'inflammation : (en) Ding S, Chi MM, Scull BP, Rigby R, Schwerbrock NM, Magness S *et al.*, « High-fat diet: bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. », *PLoS One*, vol. 5, n° 8, 2010, e12191 (PMID [20808947](#), PMCID [PMC2922379](#), DOI [10.1371/journal.pone.0012191](#),
28. ^{a et b} (en) Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI, « An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. », *Nature*, vol. 444, n° 7122, 2006, p. 1027-31 (PMID [17183312](#), DOI [10.1038/nature05414](#),
29. ^{a et b} (en) Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM *et al.*, « Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. », *Diabetologia*, vol. 50, n° 11, 2007, p. 2374-83 (PMID [17823788](#), DOI [10.1007/s00125-007-0791-0](#))
30. (en) Wellen KE, Hotamisligil GS, « Inflammation, stress, and diabetes. », *J Clin Invest*, vol. 115, n° 5, 2005, p. 1111-9 (PMID [15864338](#), PMCID [PMC1087185](#), DOI [10.1172/JCI25102](#),)
31. (en) Mannino DM, Mott J, Ferdinands JM, Camargo CA, Friedman M, Greves HM *et al.*, « Boys with high body masses have an increased risk of developing asthma: findings from the National Longitudinal Survey of Youth (NLSY). », *Int J Obes (Lond)*, vol. 30, n° 1, 2006, p. 6-13 (PMID [16344843](#), DOI [10.1038/sj.ijo.0803145](#),)
32. « Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. » (Archive • Wikivix • Archive.is • Google • Que faire ?), consulté le 2013-03-26
33. (en) Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS, « Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. », *J Clin Psychiatry*, vol. 70, n° 8, 2009, p. 1078-90 (PMID [19497250](#), DOI [10.4088/JCP.08r04505](#))
34. (en) Enriori PJ, Evans AE, Sinnayah P, Jobst EE, Tonelli-Lemos L, Billes SK *et al.*, « Diet-induced obesity causes severe but reversible leptin resistance in arcuate melanocortin neurons. », *Cell Metab*, vol. 5, n° 3, 2007, p. 181-94 (PMID [17339026](#), DOI [10.1016/j.cmet.2007.02.004](#), lire en ligne [archive])
35. (en) Oswal A, Yeo G, « Leptin and the control of body weight: a review of its diverse central targets, signaling mechanisms, and role in the pathogenesis of obesity. », *Obesity (Silver Spring)*, vol. 18, n° 2, 2010, p. 221-9 (PMID [19644451](#), DOI [10.1038/oby.2009.228](#), lire en ligne [archive])
36. (en) Delzenne NM, Cani PD, Neyrinck AM, « Modulation of glucagon-like peptide 1 and energy metabolism by inulin and oligofructose: experimental data. », *J Nutr*, vol. 137, n° 11 Suppl, 2007, p. 2547S-2551S (PMID [17951500](#),
37. (en) Elizondo A, Araya J, Rodrigo R, Poniachik J, Csendes A, Maluenda F *et al.*, « Polyunsaturated fatty acid pattern in liver and erythrocyte phospholipids from obese patients. », *Obesity (Silver Spring)*, vol. 15, n° 1, 2007, p. 24-31 (PMID [17228028](#), DOI [10.1038/oby.2007.518](#),)
38. Philippe GUESNET, Jean-Marc ALESSANDRI, Pierre ASTORG, Fabien PIFFERI, Monique LAVIALLE. Les rôles physiologiques majeurs exercés par les acides gras polyinsaturés (AGPI) [archive] OCL VOL. 12 n° 5-6 SEPTEMBRE-DECEMBRE 2005
39. (en) Massiera F, Barbry P, Guesnet P, Joly A, Luquet S, Moreilhon-Brest C *et al.*, « A Western-like fat diet is sufficient to induce a gradual enhancement in fat mass over generations », *J Lipid Res*, vol. 51, n° 8, 2010, p. 2352-61 (PMID [20410018](#), PMCID [PMC2903802](#), DOI [10.1194/jlr.M006866](#), lire en ligne [archive])
40. (en) Lafourcade M, Larrieu T, Mato S, Duffaud A, Sepers M, Matias I *et al.*, « Nutritional omega-3 deficiency abolishes endocannabinoid-mediated neuronal functions », *Nat Neurosci*, vol. 14, n° 3, 2011, p. 345-50 (PMID [21278728](#), DOI [10.1038/nn.2736](#))

41. (en) Ritov VB, Menshikova EV, Azuma K, Wood R, Toledo FG, Goodpaster BH *et al.*, « Deficiency of electron transport chain in human skeletal muscle mitochondria in type 2 diabetes mellitus and obesity », *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 298, n° 1, 2010, E49-58 (PMID 19887598, PMCID PMC2806111, DOI 10.1152/ajpendo.00317.2009.)
42. (en) Kraunsøe R, Boushel R, Hansen CN, Schjerling P, Qvortrup K, Støckel M *et al.*, « Mitochondrial respiration in subcutaneous and visceral adipose tissue from patients with morbid obesity », *J Physiol*, vol. 588, n° Pt 12, 2010, p. 2023-32 (PMID 20421291, PMCID PMC2911209, DOI 10.1113/jphysiol.2009.184754.)
43. (en) Rector RS, Thyfault JP, Uptergrove GM, Morris EM, Naples SP, Borengasser SJ *et al.*, « Mitochondrial dysfunction precedes insulin resistance and hepatic steatosis and contributes to the natural history of non-alcoholic fatty liver disease in an obese rodent model. », *J Hepatol*, vol. 52, n° 5, 2010, p. 727-36 (PMID 20347174, PMCID PMC3070177, DOI 10.1016/j.jhep.2009.11.030.)
44. ^{a, b et c} (en) Tremblay A, Chaput JP, « About unsuspected potential determinants of obesity », *Appl Physiol Nutr Metab*, vol. 33, n° 4, août 2008, p. 791-6 (PMID 18641724, DOI 10.1139/h08-038)
45. L'apport énergétique est encore souvent exprimé en calories, à tort puisque l'unité internationale en matière d'énergie est le joule ; 1 calorie = 4,18 joules. En nutrition (et en chimie) il est le plus souvent question de Calorie, avec un C majuscule, pour désigner 1 kcal (1 kilocalorie), soit 1 000 calories et 4 180 joules
46. Estimation des besoins (TDEE) disponibles sur le site <http://thefastdiet.co.uk/how-many-calories-on-a-non-fast-day/>
47. Présentation du syndrome métabolique par l'INSERM
48. Étude menée auprès de plus de 500 000 Suédois né entre 1951 et 1961, citée par *Le Monde*, 14 mai 2009, page 2.
49. « Alimentation décente au travail : gains de productivité et amélioration du bien-être des travailleurs », rapport de l'OIT, 28 juillet 2005.
50. *La Tribune*, 17 septembre 2008, p. 31.
51. wley J, Meyerhoefer C, *The Medical care costs of obesity: An instrumental variables approach*, NBER Working Paper No. 16467, October 2010.
52. « Obésité, stigmatisation et discrimination », dans *Traité de médecine et chirurgie de l'obésité*, sous la direction d'Arnaud Basdevant, Médecine Sciences Publications, Lavoisier, 2011.
53. Jean-François Amadieu, *Le Poids des apparences*, Éditions Odile Jacob, 2002.
54. Lire notamment « Niall Ferguson, « *Empire Falls* », in *Vanityfair*, October 2006. » ,
55. Dominique Moïsi (Ifri) in *La Tribune*, 27/08/2008.
56. Richard Carmona, cité sur CBS News, 1^{er} mars 2006 .
57. ^{a et b} <http://www.mangerbouger.fr/>
58. Dimensions sociales de l'obésité, Résumé de l'Expertise Collective INSERM
59. Marie-Françoise Rolland-Cachera, *Définitions actuelles de l'obésité de l'enfant*.
60. ^{a et b} « Manger mieux ; Nos enfants ne savent pas ce qu'ils mangent », sur alimentation.gouv.fr, 23 mai 2013 (consulté le 27 août 2013)
61. (rédaction) avec l'AFP, « L'inculture alimentaire des enfants révélée dans une enquête », *Libération*, 23 mai 2013 .
62. Programme Epoque
63. « Le succès des crèches en forêt », *Le Quotidien*, Luxembourg, 25 août 2011.

RESUME :

Le surpoids et l'obésité sont des problèmes de santé publique, connus depuis longtemps des Américains, qui se sont, depuis peu, transformés en véritable épidémie mondiale. Les causes invoquées sont le plus souvent multiples, ce qui rend difficile la prise en charge ; mais celle-ci reste indispensable pour faire face aux conséquences néfastes sur la santé et la vie quotidienne des patients.

La perte de poids peut être considérée comme l'une des « obsessions du siècle ». La population poursuit une éternelle quête du produit « miracle ». L'enjeu majeur est donc de réussir à faire évoluer les modes de vie pour adopter une alimentation plus saine et une activité physique suffisante ; garants d'une perte de poids durable.

Une prévalence qui ne cesse d'augmenter, une demande croissante de la part des patients et paradoxalement l'arsenal thérapeutique se trouve aujourd'hui restreint à l'orlistat et à la chirurgie.

En mai 2009, l'orlistat dosé à 60mg devient accessible en vente libre dans les officines françaises. Faut-il y voir un atout pour le conseil du pharmacien d'officine ?

Ne risque-t-on pas de voir ainsi augmenter le taux de mésusage de cette molécule ?

Il y a donc un rôle particulier à jouer pour le pharmacien dispensateur qui vient s'inscrire dans ses nouvelles missions d'éducation thérapeutique.

MOTS CLES : ALLI – orlistat – surpoids – obésité – règles hygiéno-diététiques – éducation thérapeutique – compléments alimentaires.