

I L'obésité :

1) Définition :

Au cours de ces dernières décennies, l'augmentation importante de la prévalence de l'obésité à travers le monde a fait d'elle un véritable problème de santé publique planétaire, conduisant l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à définir l'obésité et le surpoids comme « une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle pouvant nuire à la santé ». S'il existe de nombreuses méthodes pour estimer le degré d'obésité d'un individu adulte, le plus répandu aujourd'hui passe par le calcul de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) correspondant au ratio du poids (en kilogramme, kg) par la taille élevée au carré (en mètre carré, m²). À partir de ce calcul a été établie par l'OMS une classification de la masse corporelle en fonction de l'IMC (Tableau 1) : un individu est considéré en surpoids pour un IMC compris entre 25 et 29,9. Il est considéré obèse pour un IMC supérieur ou égal à 30. Au-delà d'un indice supérieur ou égal à 35 est diagnostiqué comme étant un cas d'obésité sévère ou morbide.

Diagnostic	IMC (kg.m ²)
Maigreur	≤ 18.5
Normal	Entre 18.5 et 24.9
Surpoids	Entre 25 et 29.9
Obésité modérée	Entre 30 et 34.9
Obésité sévère	Entre 35 et 39.9
Obésité morbide	≥ 40

Tableau 1: Classification internationale de l'Indice de la masse corporelle chez l'adulte (OMS)

L'évaluation de l'IMC est préconisée au niveau international par l'OMS afin de pouvoir rapidement estimer la corpulence d'un individu adulte. Mais si l'obésité, qu'elle soit modérée ou morbide, ne constitue pas en soi une maladie, de nombreuses pathologies y sont en revanche associées. Et c'est pour cela que cette classification de l'IMC est également reliée à des seuils déterminant les risques de développer ces maladies dites associées à l'obésité. Néanmoins, l'interprétation de ces seuils de diagnostics de l'IMC reste assez générale et varie suivant le type de population concernée. De même, les seuils définis ne sont pas des paliers réels et une

augmentation, même très réduite, de l'IMC peut avoir des répercussions sur la santé. Ainsi, le risque de contracter certaines pathologies augmente dès un IMC de 22-24, ce qui correspond pourtant encore à un diagnostic dit « normal » selon cette classification. Pour les populations d'enfants et d'adolescents, l'évaluation de l'obésité et sa définition sont plus délicates, principalement à cause des variations importantes de la masse corporelle au cours de la croissance. L'OMS utilise chez les individus de 0 à 18 ans des normes de croissance pour dépister la survenue de surpoids et de l'obésité, ces normes évoluant en fonction du sexe et de l'âge.

2) Prévalence et estimation :

2.1) Prévalence à l'échelle mondiale :

Depuis le début des années 2000, l'obésité est qualifiée de véritable pandémie mondiale : L'OMS estimait en 2008 que 1,5 milliard d'individus adultes (de plus de 20 ans) étaient en situation de surpoids, parmi lesquels près de 500 millions d'hommes et de femmes étaient obèses. En 2014, soit en seulement 6 ans, le nombre de personnes touché par l'obésité est passé à 650 millions d'adultes. Ce chiffre représente 13% de la population mondiale adulte.

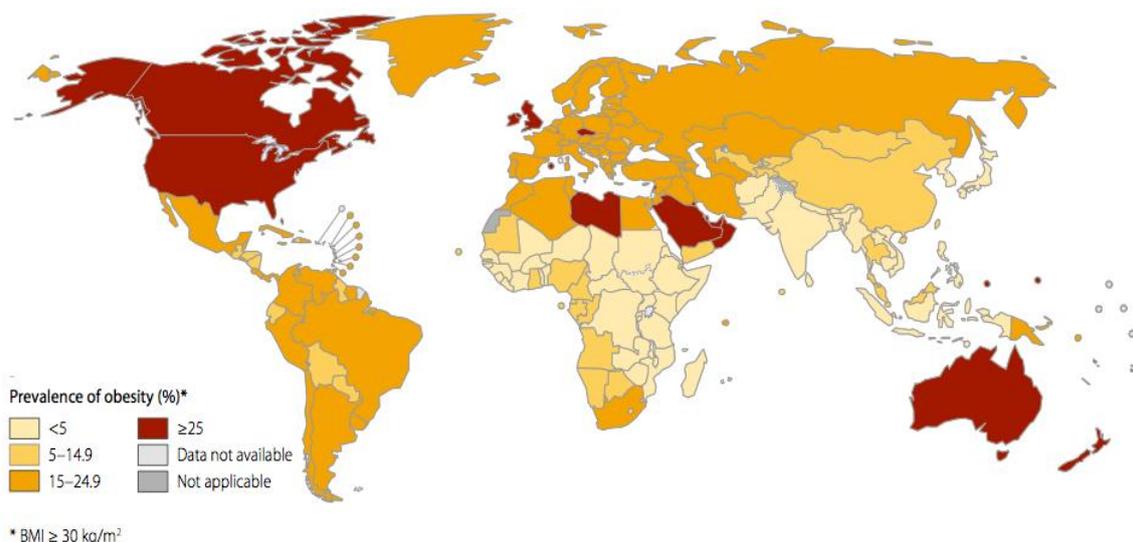


Figure 1: Prévalence de l'obésité dans le monde en 2014. Estimation de l'OMS, par pays, du pourcentage de la population nationale possédant une IMC supérieure à 30 kg.m².

Dans les pays les plus touchés par ce phénomène comme la Grande-Bretagne, le Canada ou encore l'Australie, la prévalence de l'obésité est même supérieure à 25% de leur population respective (**Figure 1**). Encore plus alarmant, aux États-Unis, des données publiées en 2008 par l'Institut National de la Santé et de la Nutrition (*National Health and Nutrition Examination Survey*) attestent que 68% de la population adulte (entre 20-74 ans) était en situation de surpoids-obésité. Toujours selon l'OMS, d'ici 2030, le nombre de personnes en surpoids devrait atteindre 3,3 milliards d'individus, tandis que le pourcentage de la population mondiale touchée par l'obésité devrait avoisiner les 20%.

2.2) Prévalence en France :

L'augmentation de la prévalence de l'obésité retrouvée à travers le monde est aussi valable en France. Cette observation est mise en évidence par une étude, toujours en cours, réalisée par l'INSERM en collaboration avec les laboratoires Roche. Baptisé ObEpi, cette étude a permis d'observer une augmentation progressive de la prévalence de l'obésité en France de 1997 à 2009 (**Figure 2**). Cette augmentation de l'obésité est estimée à 5,9% par an de 1997 à 2009. Selon cette même étude, le pourcentage de la population adulte française de 2009 considérée en surpoids était de 31,9%, soit environ 14 millions de personnes, contre 29,8% en 1997. Le pourcentage de personnes en situation d'obésité dans cette même population était de 8,5% en 1997 contre 14,5% en 2009, soit plus de 6,5 millions d'individus adultes.

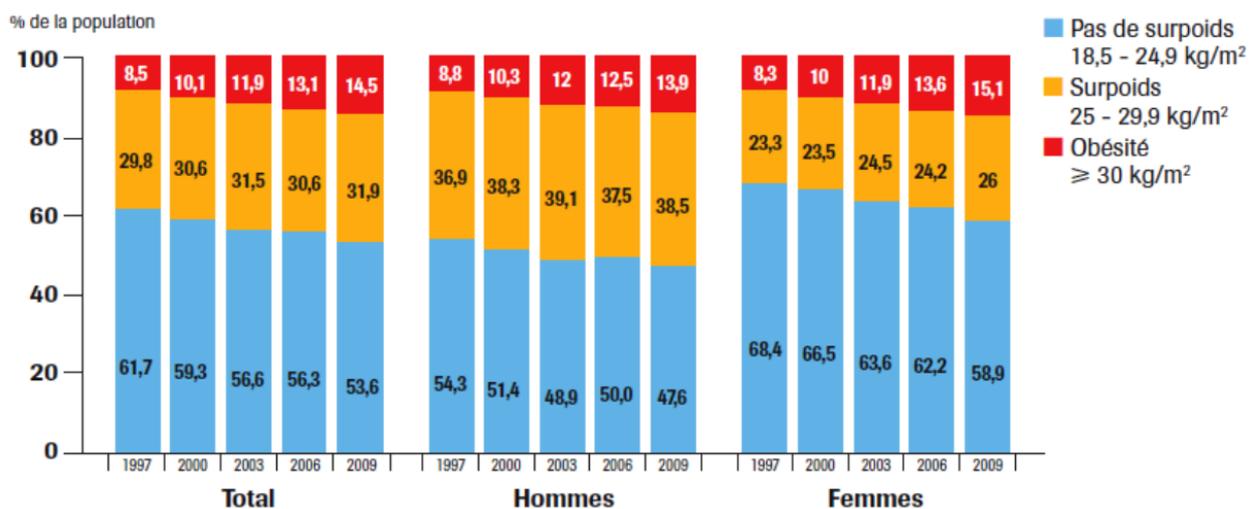


Figure 2: Prévalence de l'obésité en France de 1997 à 2009. Données issues du rapport ObEpi de 2009 mettant en évidence la répartition de la population totale, d'hommes et de femmes par niveau d'IMC entre 1997 et 2009.

2.3) Estimation de l'obésité :

Même s'il reste un moyen intéressant pour avoir une estimation rapide de l'obésité d'un individu, le calcul de l'IMC est tout de fois limitant car il ne permet pas de faire la distinction entre la masse grasse et maigre d'une personne, ni même de savoir comment cette masse maigre se répartie chez celle-ci. En effet, cette répartition de masse adipeuse joue de façon majeure sur les facteurs de risques associés à l'obésité. Anatomiquement on distingue deux formes principales d'obésité : l'obésité dite « gynoïde » dans laquelle la masse de tissus gras est répartie de façon relativement uniforme et l'obésité « androïde » où la graisse est localisée principalement au niveau abdominal. Cette dernière représente la forme d'obésité majoritairement associée à l'apparition de risques cardiovasculaires.

Pour cette raison, d'autres mesures anthropométriques sont apparues pour venir affiner les estimations établies par le calcul de l'IMC. L'élaboration du rapport de tour de taille sur le tour de hanche permet notamment de mieux apprécier l'obésité centrale d'un individu. Tout comme l'IMC, des seuils spécifiques ont été instaurés, et il est maintenant établi qu'un rapport tour de taille sur hanche supérieur à 0,90 chez l'Homme, et à 0,85 chez la femme, est un bon indice pour le diagnostic d'une obésité abdominale. La mesure des plis cutanés grâce à une pince à pli réalisée au niveau de certains repères anatomiques du bras, de la hanche, du dos et de la jambe permet une estimation bien plus précise de la masse grasse. Plus récemment sont apparus de nouveaux appareils qui aident à dépister l'apparition de l'obésité, comme le scanner, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou encore la balance à impédancemétrie. Cette dernière permet d'estimer le pourcentage de masse grasse d'une personne.

3) Causes et dérégulation de la balance énergétique :

L'accumulation excessive de masse grasse retrouvée chez l'obèse résulte d'une dérégulation sur le long terme de la balance énergétique en faveur de l'apport énergétique et en défaveur de la dépense énergétique. L'apport énergétique dépend de la quantité de nourriture consommée mais également de la composition en éléments de cette dernière. Alors que la valeur énergétique des protéines et des glucides avoisinent les 4 kilocalories par gramme, celle des lipides est proche de 9 kilocalories par gramme. La dépense énergétique correspond à la somme des dépenses énergétiques dues au métabolisme de repos, à la thermogénèse (principalement postprandiale) et à l'activité physique. Si les dépenses énergétiques liées au métabolisme de

repos et la thermogénèse postprandiale sont relativement constante, la dépense liée à l'activité physique représente la part la plus variable de cette équation, celle-ci pouvant considérablement varié d'un individu sédentaire à actif. Sa part est estimée entre 20 à 30% de la dépense énergétique totale chez un individu « normal » alors qu'elle peut atteindre 60% chez des sujets sportifs (Rising *et al.* 1994).

Dans les années 1990, suite à la découverte du gène de la leptine, un engouement très important sur d'éventuelles origines génétiques de l'obésité est apparu. S'il a été démontré très clairement chez la souris que de nombreuses mutations sur le gène de la leptine ou de son récepteur provoquait une obésité constitutive (Ioffe *et al.* 1998), il n'a été observé chez l'Homme que 3 formes de mutations très rares de ces gènes, associées une prise de poids excessive (Mazen *et al.* 2009). Depuis, d'autres gènes impliqués dans des formes monogéniques d'obésité ont été découverts. Ces gènes sont impliqués dans le métabolisme énergétique, le développement du tissu adipeux ou encore le contrôle de la prise alimentaire comme les gènes codant les récepteurs à la mélanocortine 4 (Bell *et al.* 2005) et à la cholécystokinine (Panchal & Brown 2011). Mais des mutations sur ces différents gènes ne concernent que très peu d'individus obèses et ne peuvent en aucun cas expliquer à elles seules la progression endémique de l'obésité à travers le monde. Les facteurs génétiques conduisant à l'obésité ne restent néanmoins pas totalement anecdotiques comme l'ont montré certaines études sur des lignées d'animaux prédisposés à l'obésité et leurs réponses à un régime hypercalorique (Levin 2010). D'autres facteurs peuvent intervenir dans la prise de poids excessive comme la prise de médicaments (contraceptifs, corticoïdes, antidépresseurs...), certaines pathologies endocriniennes, l'arrêt du tabac, le stress et les changements sociaux et environnementaux.

Pour expliquer l'épidémie d'obésité qui sévit dans les pays industrialisés, l'évolution des modes de vie semble être la cause première de ce phénomène, même si l'évaluation de ce paramètre reste scientifiquement complexe. L'évolution des modes de vie concerne principalement l'alimentation et l'exercice physique, deux éléments clés dans la régulation de la balance énergétique. Les pays confrontés à l'obésité ont vu apparaître depuis quelques décennies est apparu le problème de la suralimentation. Cela se traduit par une plus grande abondance des aliments, une augmentation de la taille des portions alimentaires, une plus grande consommation de boissons sucrées ainsi qu'une augmentation du nombre de repas consommés en dehors du foyer, notamment dans les « Fast-Food » (Stein & Colditz 2004). Des études ont également montré des changements dans la composition des aliments ingérés, avec par exemple une consommation de fructose par personne au quotidien, augmenté de 16% entre

1986 et 2007 en Amérique du Nord (Tappy *et al.* 2010). À cela s'ajoute le problème de la sédentarisation des individus. L'arrivée massive de nouvelles avancées technologiques dans les transports mais également dans les moyens de communication sont en grande partie responsables de la réduction de l'activité physique quotidienne des individus. En moyenne, un individu dépensait 2,8 fois plus d'énergie quotidiennement il y a 150 ans. Une différence qui correspond à 16 kilomètres de marche par jour (Egger *et al.* 2001). Autre fait important, le temps moyen passé devant la télévision par un américain entre 1950 et 2000 doublé, passant à 8h par jour en moyenne (Brownson *et al.* 2005). Ces nouveaux modes de vie dans les pays occidentaux semblent impacter de façon importante sur l'apparition de l'obésité.

4) Pathologies associées à l'obésité :

L'obésité, et plus particulièrement l'obésité abdominale est un élément clé du syndrome métabolique et est associée à de nombreuses comorbidités telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, l'hypertension, l'athérosclérose, la dyslipidémie ou encore certains cancers.

4.1) Diabète de type 2 :

Il est clairement établi l'existence d'une relation entre l'obésité intra-abdominale, l'intolérance au glucose et la résistance à l'insuline (Després 1993; Kissebah & Krakower 1994). La masse grasse viscérale mesurée par tomographie axiale a pu être corrélée aux niveaux de glucose et de triglycérides circulants à jeun et aux variations de la glycémie suite à un test oral de tolérance au glucose (Fujioka *et al.* 1987). L'accumulation de graisses au niveau de la cavité abdominale est associée à une intolérance au glucose et une hyperinsulinémie et ce, quelle que soit la composition corporelle (Pouliot *et al.* 1992; Lemieux & Després 1994). Des individus possédant une forte obésité viscérale présentaient également un taux d'utilisation plus faible du glucose au cours d'un clamp euglycémique-hyperinsulinémique comparativement aux sujets sains, avec peu de gras viscéral (Fujioka *et al.* 1987; Després 1993; Kissebah & Krakower 1994; Lemieux & Després 1994; Ross *et al.* 2002a, b; Després & Lemieux 2006). Des études prospectives menées chez l'Homme, essayant de s'affranchir des autres facteurs de risques potentiels, ont montré très nettement que l'accumulation excessive de tissu adipeux viscéral est un bon prédicteur de l'apparition de diabète de type 2 (Boyko *et al.* 2000; Hayashi *et al.* 2003). La diminution de sensibilité à l'insuline observée en présence d'obésité viscérale se traduit par

un défaut de captation de glucose par les tissus insulino-dépendants (comme le muscle et le tissu adipeux) et une augmentation importante de la production de glucose par le foie. Cela provoque une augmentation du niveau de glucose circulant que les cellules bêta pancréatiques tentent de compenser en sécrétant plus d'insuline. L'état d'hyperinsulinémique compensatoire permet pendant une certaine période le maintien d'une glycémie à une valeur normale (Bergman 2013). Mais une résistance à l'insuline installée favorisera par la suite le développement du diabète de type 2. À ce moment-là, les cellules pancréatiques seront dans l'incapacité de sécréter une quantité suffisante d'insuline permettant le maintien d'une glycémie dans des valeurs physiologiques (Chiasson & Rabasa-Lhoret 2004; Festa *et al.* 2008). L'excès d'acides gras libres dans la circulation (Boden & Shulman 2002) ainsi que les facteurs inflammatoires sécrétés par le tissu adipeux viscéral (Makki *et al.* 2013) seraient impliqués dans l'altération des voies de signalisation de l'insuline et le transport du glucose. Néanmoins la chronologie des événements subvenant dans le tissu adipeux viscéral, et conduisant au développement du diabète de type 2, reste encore partiellement compris.

4.2) Dyslipidémie athérogène :

On retrouve également associé à l'obésité intra-abdominale, une altération importante de l'homéostasie lipidique et une concentration anormalement élevée des lipides dans le sang (Mingrone *et al.* 2012; Hwang *et al.* 2016). Cette altération se définit par une réduction des taux plasmatiques de cholestérol-HDL, une augmentation des cholestérol-LDL, des lipoprotéines VLDL riches en triglycérides ainsi que de l'Apo-B (Musunuru 2010). Les lipoprotéines HDL forment un complexe avec le cholestérol déposé sur les parois des artères pour transporter celui-ci vers le foie où il pourra être éliminé. Ce cholestérol associé aux HDL est qualifié de « bon cholestérol ». Chez l'obèse, ces HDL ne se chargent plus préférentiellement avec du cholestérol mais avec des triglycérides, favorisant ainsi leur catabolisme (Kontush & Chapman 2006). En plus d'être en concentration réduite, les particules de HDL sont également de plus petites tailles (Pascot *et al.* 2001). À l'inverse les lipoprotéines LDL sont à l'origine, sur les parois des artères, d'un dépôt de cholestérol qui aboutit à la formation de la plaque d'athérome pouvant obstruer ces dernières, d'où son surnom de « mauvais cholestérol ». Chez l'obèse, les LDL vont se charger préférentiellement avec le cholestérol plutôt que les triglycérides. Cette interaction a pour conséquence de réduire l'élimination des LDL au profit de leur oxydation (Lamarche *et al.* 1999; Després & Lemieux 2006). L'oxydation des cholestérol-LDL favorisera leur pénétration dans l'espace sous-

endothélial des vaisseaux sanguins et ainsi la formation de la plaque d'athérome (Libby *et al.* 2011). La diminution du cholestérol-HDL couplée à l'augmentation des LDL cause l'augmentation du ratio cholestérol sur cholestérol-HDL, un très bon marqueur de prédiction des risques d'athérosclérose et des maladies cardiovasculaire (Valensi *et al.* 2016).

4.3) *Maladies cardiovasculaires :*

De nombreuses études ont établi un lien entre l'obésité viscérale et le tour de taille abdominal avec l'hypertension artérielle (Poirier *et al.* 2005; Tchernof & Després 2013), des dysfonctions endothéliales majeures (Couillard *et al.* 2005; Romero-Corral *et al.* 2010; Virdis *et al.* 2013), un stress inflammatoire de faible intensité mais chronique (Cooke *et al.* 2016), ainsi qu'avec une susceptibilité accrue à la thrombose (Romualdi *et al.* 2007; Rattazzi *et al.* 2015). L'ensemble de ces facteurs contribue de façon importante à la survenue de maladies cardiovasculaires. Des études prospectives ont d'ailleurs clairement démontré chez les hommes et les femmes le lien entre la graisse intra-abdominale et le risque de développement de maladies cardiovasculaires, indépendamment d'autres facteurs de risque traditionnels (Fujimoto *et al.* 1999; Nicklas *et al.* 2004, 2006).

4.4) *Syndrome métabolique :*

Le terme « syndrome métabolique » est apparu récemment pour définir un ensemble de facteurs de risques cardiométaboliques sans mécanisme physiopathologique encore clairement identifié mais conduisant à la survenue accrue de diabète de type 2 et d'évènements cardiovasculaires. Néanmoins il est établi que ces anomalies métaboliques sont toutes associées à l'obésité abdominale (Alberti *et al.* 2006). Afin de faciliter son diagnostic et d'identifier des individus à haut risque, différents groupes de travail ont proposé une définition du syndrome métabolique. Ce regroupement de facteurs de risques inclut généralement une obésité abdominale, une dyslipidémie athérogène, une hypertension artérielle, une résistance à l'insuline et/ou une intolérance au glucose et un état inflammatoire. Pour le *National Cholesterol Education Program (NCEP- Adult Treatment Panel III)* en 2001, un individu est diagnostiqué syndrome métabolique quand 3 des 5 critères suivants sont réunis :

- 1) Un tour de taille supérieur à 102cm chez l'Homme et 88cm chez la femme.
- 2) Un taux de triglycérides sanguin élevé supérieur à 1,7 mmol.L⁻¹.

- 3) Un taux de HDL-cholestérol sanguin inférieur à 1,0 chez l'Homme et 1,3 mmol.L⁻¹ chez la femme.
- 4) Une tension artérielle systolique ou diastolique supérieure à 130/85 mmHg.
- 5) Une glycémie à jeun élevée supérieure à 6,1 mmol.L⁻¹.

Un consensus plus récent réalisé en 2006 par la Fédération Internationale du Diabète (*International Diabetes Federation*) propose en substance une définition similaire, en incluant des valeurs seuils pour le tour de taille différentes pour chaque origine ethnique.

Si la corrélation entre le dépôt de graisse intra-abdominale et les altérations cardiométaboliques précédemment citées a été nettement établie, les causes biologiques pouvant expliquer la pathogénicité de l'obésité viscérale restent partiellement connues. Depuis quelques décennies, différentes théories tentent de faire la lumière sur ce phénomène. La théorie dite « de la veine porte » suggère que la localisation anatomique de tissu gras viscéral serait, du moins partiellement, à l'origine des complications métaboliques associées à l'obésité abdominale (Björntorp 1990; Bergman *et al.* 2001). Chez l'Homme, les dépôts adipeux omental et mésentérique, constituant le tissu gras viscéral, sont drainés par la veine porte hépatique. La lipolyse accrue et l'hypertrophie des adipocytes dans ces dépôts adipeux provoquent des libérations importantes d'acides gras non-estérifiés (AGNE) et de cytokines dans la circulation. Le foie en aval serait exposé à cette augmentation des AGNE qui favoriserait la production hépatique de glucose via le processus de néoglucogenèse et l'augmentation des triglycérides sanguins (Kruszynska *et al.* 1997; Després & Lemieux 2006; Item & Konrad 2012). Le rôle éventuel d'une lipolyse excessive et d'une libération accrue de AGNE en réponse à l'excès de lipides alimentaires dans le développement des complications métaboliques, et notamment celle de la résistance à l'insuline, a été démontré (Jensen *et al.* 2003; Després & Lemieux 2006; Kim *et al.* 2007a; McQuaid *et al.* 2011). La théorie de la veine porte reste néanmoins controversée dans la mesure où d'autres études ont mis en évidence la part mineure que représenteraient les AGNE d'origine viscérale au niveau de la veine porte. En effet, seulement 5 à 10% des AGNE présents dans la circulation de la veine porte hépatique sembleraient provenir de la lipolyse des adipocytes originaires du tissu adipeux viscéral (Nielsen *et al.* 2004). Cependant ce pourcentage semble augmenter proportionnellement selon le volume du dépôt de gras viscéral.

Une seconde théorie met en avant un autre mécanisme pouvant expliquer le lien entre la masse de gras viscéral et les troubles métaboliques associés à l'obésité. Il se base sur les caractéristiques d'un autre type de tissu gras présent dans notre organisme, le tissu adipeux sous-cutané, et stipule qu'un manque ou une dysfonction du tissu gras sous-cutané pourrait

altérer ces capacités de capture et de stockage des triglycérides, aboutissant à l'accumulation de gras aux niveaux intra-abdominal et ectopique, ainsi qu'à une dysfonction métabolique sévère (Schaffer 2003). L'accumulation excessive de dépôt gras au niveau viscéral pourrait même être un indicateur d'une capacité limitée du tissu gras sous-cutané à stocker les lipides lors d'un bilan énergétique positif (Després & Lemieux 2006; Després *et al.* 2008; Tchernof & Després 2013). Les différentes fonctions biologiques et la capacité d'expansion de ces deux tissus adipeux seront discutées dans la deuxième partie de cette revue.

Une dernière théorie plus récente mais ayant pris une importance de première ordre au cours des dernières années pour expliquer l'augmentation des risques métaboliques associés à l'obésité abdominale se base justement sur les différences régionales importantes dans la fonction endocrine et le métabolisme des tissus adipeux (Wajchenberg 2000). Le tissu adipeux viscéral libère de nombreux facteurs, notamment les adipokines (leptine) et cytokines (IL-6 et TNF α) inflammatoires, pouvant être impliquées dans le développement de l'intolérance au glucose et à la résistance à l'insuline (Trayhurn & Wood 2005; Després & Lemieux 2006; Després *et al.* 2008). Quelques soient les théories, la dysfonction des tissus adipeux représente un facteur central dans le développement des anomalies métaboliques en relation avec l'obésité. Ces dysfonctions seront évoquées en détail dans la troisième partie de cette revue de littérature.

5) Prévention et thérapeutique :

5.1) Aspects diététiques :

Trois finalités définissent le comportement alimentaire: nutritionnelle, hédonique (le plaisir) et symbolique (culturel et relationnel) (Coffin & Basdevant 2011). L'évaluation du comportement alimentaire correspond à l'analyse de la phase pré-ingestive (choix et préparation des aliments), ingestive (début et fin de la prise alimentaire) et post-ingestive (bien-être, rassasiement...) et permet d'identifier d'éventuels troubles alimentaires. À l'obésité, les troubles les plus souvent retrouvés sont: l'hyperphagie prandiale, l'hypersensibilité aux stimuli alimentaires, le grignotage, les distorsions cognitives (image corporelle) et les excès compulsifs ou boulimiques. Cette évaluation a pour objectif d'établir une série de conseils nutritionnels personnalisés permettant : une adaptation des apports énergétiques, en réduisant la densité calorique de l'alimentation et de retrouver un rythme alimentaire tout en luttant contre les effets

délétères de la restriction cognitive liés au régime hypocalorique et la perte du plaisir de manger (Coffin & Basdevant 2011).

5.2) *Promotion de l'activité physique :*

Il existe différentes intensités d'activité physique. Ces intensités sont calculées en fonction de la dépense énergétique de repos d'un individu. Celle-ci est mesurable par calorimétrie indirecte où sont évaluées la consommation d'oxygène et la production de gaz carbonique chez un sujet assis, calme, éveillé et à neutralité thermique. Cette dépense, appelée MET (*Metabolic equivalent task*) est en moyenne de 1 kcal.kg⁻¹.h⁻¹. Une activité physique de faible intensité équivaut à une activité engendrant une dépense inférieure à 3 MET. L'activité modérée se situe entre 3 et 6 MET, alors que l'activité d'intensité élevée est supérieure à 6 MET. En pratique clinique, l'activité physique de faible intensité est la moins préconisée car elle correspond souvent à des occupations de type sédentaires (télévision, ordinateur...) alors que l'activité physique modérée est la plus recommandée car son exécution est la plus applicable au quotidien dans les domaines professionnels, domestiques, les trajets ou les loisirs. L'OMS a établi une liste de recommandations d'activité physique en fonction de l'âge. Elle préconise chez l'adulte de 18 à 64 ans, au moins 150 minutes par semaine d'activité physique d'endurance d'intensité modérée. Cependant, chez l'obèse cette fréquence d'exercice physique est insuffisante pour permettre une réelle perte de poids (Saris *et al.* 2003). Malgré cela, l'activité physique d'intensité modérée (55 min par jour, 5 jour par semaine), en association avec une réduction des apports énergétiques, a des effets démontrés sur la perte de poids initial (-10%), mais également sur le maintien du poids après amaigrissement (Jakicic *et al.* 2008). Bien évidemment, la pratique de ce type d'activité, tout comme les modifications des habitudes alimentaires, sont des changements de comportement importants dont le fonctionnement dépend pour une grande part de l'état de motivation du patient obèse et constitue la principale, et quasiment exclusive, limite de cette stratégie thérapeutique visant à prévenir ou traiter l'obésité.

5.3) *Traitements médicamenteux :*

Depuis une dizaine d'année, de nombreux médicaments anti-obésité ont été mis sur le marché puis retirés du fait d'effets secondaires indésirables majeurs (Médiator®, Isoméride®, Sibutral®, Acomplia®...) (Coffin & Basdevant 2011). Jusqu'à 2015, l'Orlistat, commercialisé sous le nom de Xenical® ou Alli® était la seule substance contre l'obésité disponible en France.

Il s'agit d'un inhibiteur des lipases gastriques et pancréatiques visant à induire une malabsorption des lipides et leur élimination dans les selles. En 2015, deux nouveaux médicaments sont apparus sur le marché européen. Le premier, le Saxenda®, a pour substance active le Liraglutide et est un analogue du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) ou un agoniste des récepteurs du GLP-1. Le second, le Mysimba®, est un coupe-faim composé de deux molécules : la Naltrexone, utilisée pour traiter la dépendance à l'alcool/ opiacés et le Bupropion prescrit pour arrêter de fumer. Il a été commercialisé l'année dernière, malgré un avis défavorable des autorités de santé françaises estimant le rapport bénéfice/risque insuffisant.

Les médicaments anti-obésité sont évalués selon plusieurs critères : une perte de poids d'au moins 5% après un an, des effets sur la masse grasse et les comorbidités comme la glycémie, la tension artérielle, le profil lipidique... De plus, leurs effets secondaires doivent être considérés comme supportables, transitoires et les complications graves rares à long terme. D'autres molécules sont en cours d'évaluation comme le Cetilistat (dérivé de l'Orlistat), la Lorcasérine (les agonistes des récepteurs de la sérotonine) et la Tésosofensine (inhibiteur de la recapture de la sérotonine). L'utilisation de ces médicaments contre l'obésité doit bien sûr être associée à une modification concomitante du mode de vie (comportement alimentaire et activité physique).

5.4) Traitements chirurgicaux :

En cas d'échec du traitement médical avec des mesures hygiéno-diététiques, un traitement chirurgical peut être envisagé. La pose d'un ballon intragastrique est un traitement mécanique qui consiste en la mise en place temporaire d'un ballon gonflé d'air ou d'eau dans l'estomac afin de stimuler la distension gastrique et les mécanorécepteurs de sa paroi, favorisant ainsi la satiété (Coffin & Basdevant 2011).

Pour les patients obèses avec une IMC très élevée (entre 35 et 40 kg/m²), des troubles pathologiques sévères associés et avec un traitement médical (+ mesures hygiéno-diététiques) qui ont échoué, la chirurgie bariatrique est alors préconisée (Coffin & Basdevant 2011). Quatre techniques de chirurgie bariatrique sont pratiquées :

- La gastroplastie par anneau gastrique ajustable, consiste en la pose d'un anneau, dont le diamètre est ajustable, dans la partie supérieure de l'estomac. Cette technique, réversible, permet de réduire le volume de l'estomac et donc la vitesse de

progression du bol alimentaire dans le tube digestif conduisant à une apparition précoce de la satiété.

- La gastrectomie longitudinale consiste en l'ablation des 2/3 de l'estomac, permettant une diminution de l'appétit et un passage rapide des aliments dans l'intestin.
- Le *bypass* gastrique consiste à court-circuiter le passage des aliments dans l'estomac. Pour ce faire, une portion de l'intestin grêle (jéjunum) est raccordée à une poche gastrique réalisée au sommet de l'estomac à proximité de l'œsophage. Il en résulte une forte diminution de l'appétit et une réduction de l'absorption des graisses et des sucres.
- Le *switch* duodénal est une chirurgie extrêmement restrictive, indiquée seulement pour les obésités très sévères (IMC supérieur à 50). Elle consiste en une gastrectomie longitudinale de taille variable et d'une anastomose entre l'estomac et la partie finale de l'intestin grêle (iléon). Il en résulte une perte d'appétit et une forte réduction de l'absorption des aliments avant un passage très raccourci dans l'intestin grêle.