

Traitement de l'obésité par de nouvelles thérapeutiques



Alison MIGNOT, année 2022

Dans le cadre de l'ETR102

Plan

Table des matières

1.	Introduction générale.....	3
2.	Les préventions primaires	4
2.1.	La nutrition	4
2.2.	L'activité physique adaptée	5
2.3.	La psychologie	6
3.	Préventions secondaires	7
3.1.	Traitements médicamenteux des comorbidités	7
3.2.	Chirurgie de l'obésité	8
4.	Nouvelles approches thérapeutiques et compréhension des métabolismes	10
4.1.	L'épigénétique et les fenêtres thérapeutiques.....	10
4.2.	Les techniques de l' « omique » dans l'analyse des blocages métaboliques	10
4.3.	Les voies régulatrices des métabolismes et leur intérêt dans l'obésité.....	11
5.	Dernières avancées thérapeutiques de l'obésité axe intestin-cerveau-tissu adipeux	12
5.1.	La microbiomique pour une lutte active contre l'obésité.....	12
5.2.	Les protéines, un nutriment pas comme les autres.....	14
5.2.1.	Les protéines recombinantes	14
5.2.2.	Les peptides chimiques.....	16
6.	Conclusion générale	17
7.	Références et bibliographies	18

1. Introduction générale

De nombreuses données confirment le caractère épidémique de l'obésité à travers le monde. L'organisation mondiale de la santé (OMS) en 2016 faisait état de 39 % d'adultes en excès de poids incluant 13 % d'obésité dans le monde [1]. Certains pays comme les Etats-Unis prévoient d'atteindre les 51 % de cas d'obésité parmi leur population d'ici 2030 [2]. Un véritable enjeu de santé publique est posé face au caractère héréditaire de cette pathologie qui avoisine les 90 % [3]. En France, le coût économique lié à l'obésité est de 3 % du produit intérieur brut (PIB) [4]. Pour lutter contre cette maladie chronique, les pouvoirs publics ont mis en place le Plan National de Nutrition Santé (PNNS). Malgré cela, dans un système de soin comme celui de la France où l'obésité est prise en charge de façon pluridisciplinaire, la régression de l'obésité n'est pas une mince affaire. Au fur et à mesure des découvertes scientifiques, l'obésité se révèle être une pathologie complexe et multifactorielle [5]. Depuis sa quantification apportée par Adolphe Quételet au milieu du 19^{ème} siècle avec l'indice de masse corporelle (IMC) jusqu'à la découverte d'une prédisposition génétique, l'obésité connaît une réalité bien plus large et complexe [6]. Le tissu adipeux excédentaire se trouve intriqué au centre de voies métaboliques faisant interagir le système hormonal, le système nerveux central (SNC), l'axe intestin-cerveau ainsi que de nombreux biomarqueurs [7]. De ce fait, l'obésité se caractérise davantage comme une pathologie chronique inflammatoire polygénique avec une hyperplasie et hypertrophie des cellules du tissu adipeux [8]. Comme dans toutes pathologies chroniques, des rechutes sont possibles et elles aggravent les phénomènes de reprise de poids [9]. Alors qu'elle est souvent associée à un déséquilibre alimentaire avec un manque d'activité physique, l'obésité n'est pas considérée comme une vraie pathologie chronique au même titre que l'hypertension [10]. Il n'est pas rare de voir sa prise en charge mal orientée par des demandes de pertes de poids à des stades où soit il est impossible pour les patients d'y accéder physiquement ou psychologiquement soit parce qu'elle est mal suivie et va dans ce cas majorer la cinétique pondérale [11]. En cela, les mesures diététiques restrictives sont, au même titre que les traitements des 70 dernières années, à remettre en question. D'une part, ces traitements offrent des pertes de poids qui ne s'inscrivent pas dans la durée ou sont peu significatives dans l'amélioration de l'état de santé. D'autre part, la qualité de vie qu'ils proposent aux patients est largement entachée par les contraintes et les effets indésirables nombreux [12]. Pour autant, ces supports thérapeutiques sont à initier en premières intentions face aux obésités sévères avec des comorbidités faute de dépistage plus personnalisé. A l'image des 5 à 10 % des obésités dites monogéniques pour lesquelles les méthodes classiques ne suffisent pas mais identifiables sur le plan génétique comme la cause du blocage métabolique [13]. Plus précisément, ce sont des mutations de gènes qui modifient le comportement alimentaire et la dépense énergétique de base de ces personnes. Le séquençage de l'Acide Désoxyribonucléique (ADN) a permis de révéler de nombreuses variations au niveau des récepteurs des mélanocytes du SNC. Des recherches se concentrent sur les variations des protéines réceptrices aux mélanocortines. Les modifications de structure ou la perte de ces récepteurs ont été identifiées dans l'obésité monogénique. Ne pouvant recevoir les signaux de remplissage des adipocytes par la voie des leptines, les individus portant ces mutations perdent les signaux censés être satiétogènes.

Dans un premier temps, il est intéressant de voir comment la prise en charge non médicamenteuse de l'obésité ces dernières décennies s'est coordonnée autour d'une pratique pluridisciplinaire de haute technicité [14]. Des recommandations de bonnes pratiques ont émergé en matière de nutrition, d'activité physique adaptés et de thérapies comportementales se réajustant à l'humain et garantissant le respect de la personne dans la limite de ses possibilités physiologiques, physiques et psychologiques [15]. Puis, nous verrons comment les traitements médicamenteux sont venus soutenir l'effort commun dans la lutte contre les comorbidités associées à l'obésité sans toutefois pouvoir eux aussi apporter une réponse curative. Pour aller plus loin, nous aborderons la place grandissante des chirurgies

bariatriques dans l'arsenal des traitements visant à la réduction pondérale. Aussi, nous soulignerons les contours qu'elles dessinent pour les patients en matières de bénéfices et de risques.

A mesure que de nouvelles méthodes de diagnostic se déploient, elles lèvent le voile sur les différents niveaux de blocage du métabolisme du tissu adipeux. Ainsi, nous comprenons pourquoi les méthodes classiques restent infructueuses voire aggravent les problèmes de poids. Le développement de thérapies plus ciblées suite à ces diagnostics seront la clef de voûte de la réponse à l'épidémie des obésités.

Pour ce faire, nous détaillerons comment les différentes découvertes scientifiques comme l'épigénétique nous ont ouvert la voie sur de nouvelles pistes thérapeutiques ou explications sur les blocages métaboliques. Puis en replaçant l'obésité dans un système de biologie intégrative cela nous offre la possibilité de dépistage plus adapté que ne l'est l'IMC actuel [16]. Enfin, l'altération des signaux à différents niveaux biologiques par rapport au modèle sain corrobore l'existence de plusieurs phénotypes d'obésité. Ce qui nous indique la nécessité de créer un panel thérapeutique ciblé [17].

Doit-on réfléchir cette épidémie comme une épidémie infectieuse et coordonner les efforts des pays au travers d'instances organisationnelles telle que l'OMS pour ne pas voir s'aggraver l'état de santé des populations dont les systèmes de soin sont défaillants ? L'épuisement des réserves alimentaires ne viendra-t-elle pas réguler naturellement notre espèce à un sous régime en surexprimant certaines voies métaboliques ou faudra-t-il être à l'origine de cette reprogrammation génétique ?

2. Les préventions primaires

Tout le monde a en tête qu'un mode de vie sain va de pair avec une alimentation saine. Qu'entendons-nous par « sain » dans une société pléthorique où rapidement, le terme diététique vient en opposition ? Cette référence à un mode de vie sain qui serait le garant d'une bonne santé, de performance et de réussite sociale, connaît souvent un raccourci vers la restriction et la discipline alimentaire [18].

2.1. La nutrition

Ainsi, la nutrition aurait tendance à être galvaudée pour le résultat que l'on attend d'elle, la minceur. Occultant son essence même qui le moyen de s'alimenter en réponse à ses propres besoins. Elle est servie comme une méthode pour maîtriser sa santé et ceux qui ne pourraient suivre ce modèle seraient tenus pour responsables des désagréments qu'ils développeraient. Trop souvent connotés d'une restriction et intégrés comme devant être une épreuve d'effort, les régimes dits diététiques sont devenus des modes dangereux. Sénèque rappelait à Lucilius dans son essai De la Providence : « Il sait qu'on vainc sans gloire quand on vainc sans péril » pour exprimer l'idée que pour obtenir un succès, il faut prendre des risques. Hors celui qui pense obtenir un effet égal sur sa santé, en calquant son alimentation sur celle d'un autre individu ayant perdu du poids, court-circuite ses propres ressources intérieures et met en péril sa santé. Les modes alimentaires créent des dictats qui annihilent les perceptions internes au profit du résultat, sans que le résultat lui-même soit pour autant celui escompté. De nombreux régimes ont vu le jour se prévalant tous d'une perte de poids quantitative et rapide. Tous partent du postulat qu'en réduisant tel ou tel nutriment, on obtient une réduction de l'IMC. Par exemple, les modes de jeûne long et tout autre régime hypoglycémique dit céto-gène avec moins de 150 g de glucides par jour, déclenchent la néoglucogénèse *de novo*. C'est la voie de biosynthèse de glucides de secours réalisée à partir de la fonte musculaire engagée dans la perte de poids afin de garantir un apport en sucre au cerveau [19]. On assiste alors à une réduction de l'IMC sans pouvoir objectiver la qualité de cette perte de poids. La libération de corps cétoniques, dans l'état de jeûne, tente de limiter la protéolyse mais elle accentue les sensations de faim par la sécrétion de neuropeptides orexigènes dès l'arrêt du jeûne [20]. De surcroît, un jeûne total sur 24 h provoque un état d'euphorie et un effet antalgique, ce qui donne une mauvaise information à la personne qui jeûne

sur son état de santé en dégradation. On se retrouve à expliquer que la perte de poids et ce semblant état de bien-être ne sont pas compatibles avec une perte de poids sur le long terme. L'arrêt de ce type de régime provoque un rebond de poids rapide et majoré avec pour le patient une sensation de faim plus importante et un effet de stockage lié à une insulino-résistance [21]. Le jeûne apprend à l'organisme à mieux résister au prochain jeûne, par la perte de la masse musculaire appelée également masse maigre. Également plébiscité pour leurs effets notables de perte de poids, les régimes hyperprotéinés seuls ou associés à d'autres régimes. Ils répondent aux jeûnes par l'effet anabolisant qu'ils induisent. En empêchant la perte de la masse maigre et en induisant une lipolyse de la masse adipeuse. Leurs effets provoquent une satiété plus rapide en lien avec une mastication plus poussée informant le SNC d'une prise alimentaire. De plus, les protéines étant de grosses particules, elle doivent être prédigérées avant d'entrée dans la lumière de la première partie intestinale. Elles ralentissent le bol alimentaire et l'arrivée du sucre brut dans le duodénum limitant ainsi un pic glycémique et donc une satiété mieux tenue dans le temps [22]. Elles augmentent le métabolisme de base par augmentation de la température corporelle lors de la digestion. Leurs intérêts s'arrêtent là où les troubles commencent car ces régimes sont toxiques pour les reins avec la surpression appelée pression oncotique qu'elles engendrent et sont carenciels pour l'organisme [23]. L'alchimiste Paracelse prévenait au 16^{ème} siècle : « c'est la dose qui fait le poison » et en cela nous rappelle le bénéfice de l'équilibre de tous les nutriments face aux risques d'un seul. En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande un rééquilibrage alimentaire plutôt qu'un régime amaigrissant. Le diététicien dont la profession est réglementée est le seul à pouvoir prescrire un traitement diététique personnalisé. Pour ce faire, il va calculer l'apport énergétique journalier, en fonction de plusieurs paramètres comme la Dépense Énergétique de Repos (DER) le Niveau d'Activité Physique (NAP) et les facteurs d'agressions ou de comorbidités. La DER se calcule avec une formule comme celle de Black *et al.* ou Harris et Bénédicte avec l'âge, la taille, le poids, le sexe. La DER sera multipliée par le NAP moyen des 24 h. Aussi, un ajout de dépense lié aux comorbidités peut être fait. Au total, la DER × NAP × Facteur d'agression donne l'apport énergétique totale (AET). Puis une enquête alimentaire pourra révéler les erreurs diététiques, l'excès calorique ou le déséquilibre au niveau des nutriments. Alors, 15 à 30 % de l'AET sera minoré en fonction des capacités du patients et réévalués en suivi [24]. Des conseils adaptés en matière de répartition journalière et de techniques culinaires seront délivrés aux patients.

Pour donner plus qu'un cadre alimentaire, le PNNS propose des bons repères de consommation mais donne également des repères d'activité physique pour lutter contre la sédentarité impliquée dans la balance énergétique.

2.2. L'activité physique adaptée

En France, le terrain de jeu de l'activité physique s'est élargi depuis le modèle militaire où elle était perçue comme une discipline jusqu'au modèle des années 60 où elle est devenue une voie d'accès aux loisirs, à l'insertion sociale et à la santé. L'accession à la pratique physique comme loisir et l'adhésion de plus en plus importante dans les clubs de sport ont mis en exergue d'autres problèmes de santé [25]. Bien souvent, l'individu présentant une obésité se trouve stigmatisé avec une étiquette de sédentaire. Alors que les recommandations générales sont de 30 min de marche active par jour, la personne avec un excès de poids doit quant à elle produire 3 fois plus d'effort pour obtenir un maintien de poids [26]. La réalité de sa dépense physique est en décalage par rapport à l'individu de poids normal avec le risque d'aggraver sa santé. Des recommandations d'activité physique adaptées en fonction des comorbidités de l'obésité sont étayés sur le plan pratique par de nombreuses études. Par exemple, la Broncho Pneumopathie Constrictive et Obstructive (BPCO) implique une hypoxie chronique avec une inflammation bronchique. Le poids surajoute une action obstructive au niveau pulmonaire d'où un essoufflement plus intense et le risque d'amplifier l'hypoxie. Les personnes atteintes de BPCO doivent pratiquer une activité physique 5 fois par semaine à raison de 20 à 45 min à 50 % de la réserve cardiaque [27]. Dans ce même contexte, les personnes obèses atteintes d'un diabète insulino-réquant ont des recommandations en lien avec leur taux de glycémie. Ils doivent s'assurer avant leur effort d'une glycémie supérieure à 1 g/L et consommer 15 à 30 g de glucides si ce

n'est pas le cas. Par ailleurs, la combinaison d'un effort d'endurance de 150 min par semaine de type marche avec un effort de contre résistance progressif avec charge répété 3 fois par semaine permettent d'augmenter la DER, d'améliorer l'insulinorésistance et obtenir une perte de poids [28]. A chaque comorbidité l'exercice doit être adaptée pour ne pas accentuer les troubles. Une évaluation globale appelée épreuve d'effort peut être réalisée par un service de cardiologie afin de connaître le seuil de dyspnée où le patient sera en aisance respiratoire, la puissance pour qu'elle soit moyenne et la fréquence cardiaque d'entraînement. Cette dernière correspond à la fréquence maximale déduite de la fréquence de repos. Or, beaucoup de patients en excès pondéral se trouvent déconditionnés et ne peuvent réaliser cet effort sans risque. On peut calculer par la formule d'Astrand, valeur théorique qui est $(220 - \text{l'âge de l'individu})$ à laquelle on retranche entre 60 et 80 % selon les problématiques. Un suivi de la fréquence cardiaque lors de l'entraînement peut donc être supervisé par un oxymètre afin de connaître la saturation en oxygène et la fréquence cardiaque pour un effort en toute sécurité. Par ailleurs, dans les services de réadaptation à l'effort physique, une évaluation peut être faite avec le test 6 min marche. Il renseigne sur la capacité du patient et peut objectiver sur les progrès physiques obtenus après un programme de réentraînement [29]. Encore, des intervalles d'activités physiques dans des zones aérobies ont montrés leurs effets bénéfiques sur le long terme. L'activité en zone de LIPOXmax est l'oxydation des graisses maximale à une fréquence cardiaque minimale avec épargne des autres nutriments. Cette zone d'activité est donc intéressante pour les personnes diabétiques en excès de poids afin de leur éviter des hypoglycémies réactionnelles [30]. D'autres méthodes d'entraînement comme le « Square-Wave Endurance Exercise » ou encore « HIIT » sont des entraînements qui alternent des phases de pic intense où les glucides sont consommés rapidement car dans une zone anaérobie mais avec des phases de récupération pour oxyder les lipides. Aussi, après une chirurgie bariatrique où le patient est en perte de poids, il est nécessaire de pratiquer une activité physique adaptée pour optimiser sa perte de poids [31]. Toutes ces recommandations nous montrent la dichotomie qui existe entre la volonté de vouloir perdre du poids et la réalité à l'obtenir et surtout à la maintenir dans le temps. Il ne suffit pas de placer une personne en excès de poids sur un vélo pour améliorer sa corpulence. La qualité de la prise en charge doit être globale et corrélée au phénotype de l'obésité.

Ce faisant, l'entretien de la volonté sur la durée doit être accompagnée sur le plan psychologique afin de dépister d'éventuels troubles alimentaires et d'évaluer le retentissement de la maladie sur le psyché du patient.

2.3. La psychologie

Le rôle de la psychologie dans l'obésité est double car elle peut être la cause comme dans les prédispositions génétiques avec un retard mental ou bien la conséquence comme dans les dépressions. Le décryptage du comportement alimentaire dans ce qui est du conditionnement, des représentations de la nourriture et à l'inverse de ce qui tient d'avantage de réactions face au stress et de l'émotionnel permet aux patients d'accéder à des informations jusqu'alors occultées. Que ce soit lors d'un entretien motivationnel individuel ou lors d'un groupe de parole avec d'autres patients atteints d'obésité, le psychologue permet d'analyser ses propres ressources et mettre en lumière des situations pièges qui par analogie amènent une réflexion sur sa propre situation. Parce qu'il existe plusieurs obésités, il existe plusieurs spécialités pour la prendre en charge. Le psychiatre prescrit des traitements dans le cadre des troubles alimentaires compulsifs tels que l'hyperphagie, la boulimie ou encore les parasomnies alimentaires. Le psychothérapeute propose des thérapies cognitivo-comportementale pour travailler sur les mécanismes de décision. L'alimentation en pleine conscience qui en est une, demande de repenser la façon que le patient a de s'alimenter [32]. Le conditionnement, la convivialité ou la norme familiale sabotent les perceptions internes. L'alimentation en pleine conscience propose de s'alimenter en fonction de ses besoins, de visualiser les quantités, de s'assurer de la palatabilité des aliments et d'avoir accès à des informations positives. Le rapport au corps pour un patient atteint d'obésité peut être conflictuel. Une dysmorphophobie, un déni des addictions

alimentaires ou encore un choc post-traumatique empêche l'accès à l'introspection [33]. Une autre thérapie brève est utilisée dans ces cas, le « eye movement desensitization and reprocessing » (EMDR) qui permet de mettre à distance le vécu traumatique des souvenirs et des émotions bloqués au niveau du système limbique vers le cortex préfrontal par l'activité du mouvement oculaire [34]. Le psychologue en plus de sa prise en charge cognitive propose de nouvelles techniques pour prendre en charge le stress [35]. La musicothérapie, le mélodrame ou encore la relaxation peuvent aider les patients à diminuer leur charge mentale et retrouver des informations positives envoyées par l'organisme. Par ailleurs, le psychologue joue un rôle prépondérant dans la prise en charge de l'obésité au sein des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) de la chirurgie bariatrique. Il évalue les troubles alimentaires des patients en demande d'opération et soulève les risques de « sweet disorder » ou « binge eating disorder » qui sont des frénésies alimentaires incontrôlables sur le sucre pour le premier sur tous les autres aliments pour le second dans des volumes que le tube digestif une fois sectionné ne pourrait tolérer.

Ces préventions primaires doivent jaloner le parcours du patient atteint d'obésité pavé d'écueils. Instillées de prime abord pour tous les stades d'obésités, elles doivent se repenser continuellement à mesure des découvertes neuroscientifiques et métaboliques.

3. Préventions secondaires

Les traitements pharmacologiques sont initiés en seconde intention lorsque les méthodes primaires ne suffisent plus à juguler le poids. L'inflammation impliquée dans l'obésité crée progressivement des détériorations cardiovasculaires chez certains sujets quand d'autres se retrouveront pénalisés sur le plan moteur par des rhumatismes et des usures précoces des articulations. Certaines comorbidités amènent à proposer des chirurgies bariatriques.

3.1. Traitements médicamenteux des comorbidités

Les effets recherchés des traitements médicamenteux sont l'augmentation de la dépense énergétique avec la diminution des sensations de faim et donc de la prise alimentaire. Les premiers traitements de l'obésité ciblaient une action sur le SNC en charge du système digestif et cardiorespiratoire. Les amines cérébrales comme les Amphétamines servaient de molécules psychostimulantes analogues à l'adrénaline. Elles empêchaient la recapture de la dopamine et de la noradrénaline qui entraînaient une stimulation constante. On avait alors une augmentation du rythme cardiaque, une pression artérielle plus élevée, une durée de sommeil raccourcie et un effet anorexigène [36]. A cause des effets de dépendances et des troubles cardiaques qu'ils généraient les amphétamines ont été supprimées comme médicament pour la perte de poids. Proche de cette catégorie chimique, le Benfluorex comme la fenfluramine libèrent la sérotonine. Leurs actions induisaient une lipogenèse des sucres et des acides gras palmitiques avec un effet anorexigène [37]. Puis, une corrélation trouvée entre perte de poids et hypothyroïdie substituée par des hormones thyroïdiennes a été envisagée pour l'excès pondéral dans l'obésité. La thyroïde est un organe qui gère une partie du métabolisme de base comme la thermorégulation ou la gestion des macronutriments d'où l'intérêt porté dans l'obésité. Les traitements aux hormones thyroïdiennes n'ont pu être utilisés qu'à dose faible avec peu d'effet. Les doses plus lourdes ont engendrés des pertes de poids plus conséquentes mais avec un appétit plus intense. De même, des traitements par extraits d'hormone hypophysaire, zone identifiée comme le centre nerveux de l'homéostasie de la prise alimentaire, ont pu être délivrés mais sans effets notoires [38]. Pareillement, dans les cas de lipœdème ou de lymphœdème, les diurétiques servent à évacuer l'excédent d'eau interstitiel bloquée par les adipocytes. Dans l'obésité commune l'effet attendu de perte de poids n'est qu'une perte mécanique d'eau qui revient après arrêt du traitement et donc n'a pas été retenu [39]. Par ailleurs, d'autres organes en lien avec l'alimentation ont été la cible de traitements pour réduire l'adiposité. Longtemps, l'intestin, organe majeur dans l'absorption des nutriments s'est vu accéléré par l'emploi de laxatifs [40]. Depuis, l'évaluation du risque de la purge en matière de carence nutritionnelle et de perte en électrolytes, d'autres stratégies ont été adoptées. Par

exemple, les co-agonistes d'incrétine, hormone sécrétée par l'intestin comme la Peptide analogue au glucagon (GLP-1), permettent de ralentir la vidange gastrique avec une satiété tenue plus longtemps [41]. Puis, des inhibiteurs de glucosidase au niveau de la muqueuse intestinale permettent une compétition réversible avec des sucres simples et limitent l'absorption des glucides [42]. En outre, des traitements par des inhibiteurs de la lipase pancréatique responsables dans la digestion des lipides alimentaires induisent une réduction de 30 % de l'absorption lipidique d'un repas (cf. figure 1 : liquide digestif jéjunal après absorption d'Orlistat) [43]. En France, ces traitements sont prescrits dans un cadre réglementé, seuls les personnes affectés par l'obésité avec un diabète de type 2 peuvent se les voir prescrire. Les traitements interviennent à un stade où les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent plus et où les maladies métaboliques saturant la physiologie normale.

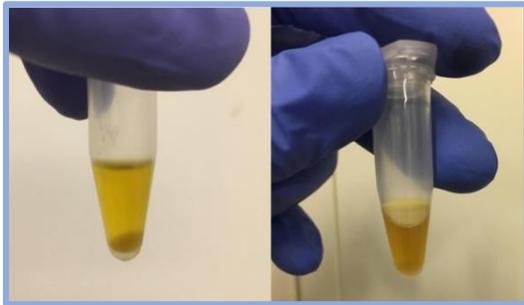


Figure 1 bol alimentaire prélevé au niveau de la dernière portion de l'intestin grêle, à gauche sans traitement, à droite après la prise de l'orlistat avec surnageant lipidique.

A leurs tours, les traitements finissent par manquer d'efficacité et les comorbidités gagnent sur la santé du patient. Au dernier stade d'obésité ou lorsque les comorbidités deviennent trop importantes, la chirurgie bariatrique peut être envisagée. Ces techniques chirurgicales nécessitent une l'ablation d'une partie intestinale en venant contraindre mécaniquement les prises alimentaires et modifier le profil des hormones et enzymes digestives.

3.2. Chirurgie de l'obésité

Aujourd'hui, grâce à des recueils de données sur 20 ans on sait que la chirurgie bariatrique obtient de meilleurs résultats en terme de perte de poids sur la durée, 18 % d'excès de poids en moins contre 1 % pour les traitements médicamenteux [44]. En France, des critères d'inclusion sont précisés par des bonnes recommandations données par la HAS [45]. Les critères sont un IMC > à 40 ou > à 35 avec une comorbidité pouvant être améliorée par la chirurgie. Il faut avoir tenté une première perte de poids par des méthodes classiques sur 6 à 12 mois et ne pas avoir obtenu une perte significative et maintenue. D'autre part, un parcours de soin pluridisciplinaire est indispensable pour informer les patients sur la chirurgie et les suites opératoires car les risques liés à l'opération peuvent occasionner d'autres problèmes de santé [46]. Des fistules, des occlusions et des hémorragies ont été décrites. De même que des maladies par carence nutritive ont refaits surface comme le béribéri ou encore encéphalopathie de Gayet-Wernicke lors d'absence de substitution en vitamine B1. Ce qui a été mis à jour par l'Inspection Général des Affaires Sociales (IGAS) en 2017, c'est le manque d'information aux patients en pré-opératoire et le manque de suivi en post-opératoire. Ainsi, pour limiter le risque d'événements graves, 33 recommandations ont été faites dans leur revue de cette même année (cf. figure 2 : rapport de l'IGAS sur les événements graves suite aux chirurgies bariatriques).

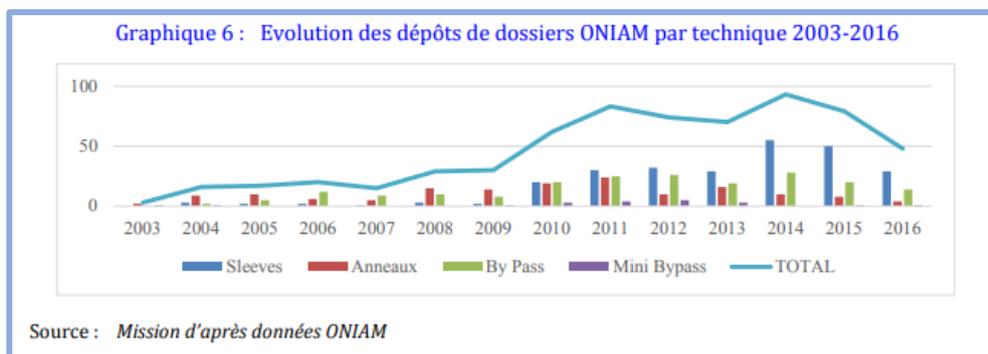


Figure 2 évolution des événements graves suite aux différentes chirurgies entre 2003 et 2016 suite à un rapport de l'IGAS

Les chirurgies bariatriques connaissent un essor à l'image de la pandémie de l'obésité. En France, on compte 60000 personnes opérées par an toutes techniques confondues. Les complications sont spécifiques à une technique en fonction de la partie du tube digestif réduite. Les progrès de la chirurgie bariatrique se sont modulées au décours des complications pour perfectionner les techniques opératoires et certaines ont été abandonnées au profit d'autres moins invasives. Tout d'abord, la pose d'anneau gastrique a été l'une des premières techniques utilisées dans les années 80 [47]. Une commande externe sous cutanée permettait de moduler la restriction alimentaire. Aux vues des taux d'échec à 50 % des anneaux gastriques, elles ont été substituées par d'autres techniques plus complexes. De surcroît, un risque de complication inhérent aux matériels utilisés et une augmentation du volume de l'œsophage font qu'aujourd'hui les anneaux sont de moins en moins posés. Pour ces raisons, l'ablation de l'estomac a été envisagé avec une dérivation du canal des acides biliaires. Les complications de ces gestes chirurgicaux sont nombreux au niveau physique et nutritionnel. Des suivis diététiques, psychologiques et endocrinologiques sont demandés pour lutter contre les carences vitaminiques et minérales et les souffrances dues à la restriction. Le fait de court-circuiter l'estomac a un impact important sur le confort du patient qui l'expose à des malaises post-prandiaux appelés « Dumping Syndrom ». Pareillement, des diarrhées ou des vomissements peuvent perturber le bilan électrolytique si la réalimentation est mal conduite. Une adaptation et une évolution dans le nombre de repas, la texture et l'acidité doivent être mises en place par un diététicien [48]. Néanmoins, la lourdeur du suivi fait que de nombreux patients stoppent leurs visites de contrôle. Alors, on note 15 % de reprise post-opératoire vers des techniques plus restrictives en matières d'absorption à l'image des anneaux ou de la sleeve vers un by-pass plus invasifs. On procède à un abouchement de la partie du pylore de l'estomac au niveau du jéjunum soit la dernière partie de l'intestin avec plus ou moins un manchon gastrique et une dérivation du canal biliopancréatique. Un consensus lors d'un colloque internationale en 2018 a permis de normaliser les pratiques pour évaluer le bénéfice proportionné au risque par la synthèse des morbidités post-opératoires [49]. Les chirurgies de l'obésité sont nombreuses et doivent être perfectionnées car le confort du patient en dépend est peut être lourdement impacté au quotidien. Les techniques opératoires deviennent de moins en moins invasives à l'image des essais cliniques faites sur Epitomee® ou Endobarrier® (cf. figure 3 : Dispositifs médicaux intradigestifs, réversibles). L'équipe d'Epitomee® a mis au point une membrane semi-perméable qui tapisse le système digestif pour limiter l'absorption et ainsi se substituer les by-pass. En outre, les ballons intragastriques biodégradables pour limiter le volume stomacal remplaceraient l'actuel anneau gastrique ou la sleeve gastrectomie. L'innocuité des produits n'est pas encore prouvée donc ces techniques restent à l'état d'essai clinique [50]. Ils apportent de nouvelles perspectives aux nombreux patients ne pouvant subir d'anesthésie générale ou supporter l'opération. Les capsules remplies d'un gel de polymères sont censées produire un effet de distension sur l'estomac et mimer la satiété. Les cellules de l'antré de l'estomac étant distendues, elles ne sécrètent plus de ghréline, hormone produisant une action au niveau des mélanocytes hypophysaire ayant pour effet d'augmenter l'appétit une fois l'estomac vide. Les pertes de poids sont de l'ordre de 5kg en 12 semaines tout en respectant les préférences et les rythmes alimentaires des patients. Il n'y a pas de risque de carences nutritionnelles dans la mesure où l'alimentation reste équilibrée et variée. Les effets indésirables sont faibles avec des céphalées, maux de tête et des nausées [51].



Figure 3 : cinétique d'action des dispositifs à base de polymère. Bulles de gauche à droite représentant l'absorption d'une capsule, déploiement de la capsule en triangle, interaction par arc réflexe entre l'estomac et le cerveau, délitement du produit par le pH gastrique et élimination naturelle.

Longtemps considérée comme un trouble du comportement alimentaire, l'obésité a connu des traitements allant du simple coup faim jusqu'à des molécules psychoactives dopantes. Actuellement, une prise en charge pluridisciplinaire, psychologique, physique et diététique hautement spécifique, semble d'avantage adaptée mais peu efficace sur le maintien du poids. Alors, allant d'échec en échec, l'obésité aboutit à une prise en charge médicalisée, d'abord par des traitements pour contenir les comorbidités. Puis lorsque les troubles sont trop importants, les chirurgies sont envisagées et de plus en plus. Or, elles semblent déjà dépassées par d'autres causes comme les facteurs génétiques, les perturbateurs endocriniens ainsi que les récepteurs hypophysaires responsables dans les décisions de prises ou non d'aliments.

4. Nouvelles approches thérapeutiques et compréhension des métabolismes

De nouvelles approches comme l'épigénétique ou des recherches sur l'axe intestin-cerveau sont explorées pour améliorer la prise en charge de l'obésité qui nous apparaît se complexifier au fur et à mesure que l'on dépiste des phénotypes différents. Les prochaines thérapies se voudront plus sûres, plus efficaces car personnalisées.

4.1. L'épigénétique et les fenêtres thérapeutiques

Une approche épigénétique montre que l'alimentation modifie le code des histones, protéines de structure qui modulent l'accès à l'ADN. La suralimentation et l'obésité maternelle impliquent une méthylation de l'ADN différente et produit des effets délétères sur le fœtus. L'intérêt d'une perte de poids pré conceptionnelle est recherchée car l'héritabilité de l'obésité pour la future progéniture est très haute. En revanche, une perte de poids néonatal peut modifier des gènes impliqués dans l'olfaction et abaisser le seuil de palatabilité des graisses [52]. De même, l'effet sur les voies de signalisation de l'homéostasie énergétique d'une suralimentation ou sous-alimentation néonatale peut provoquer chez l'individu au phénotype obèse, une plus grande proportion à prendre du poids [53][54]. Cela nous amène à prendre en compte les fenêtres métaboliques pour lesquelles une action anti-obésité peut être menée alors qu'en dehors, cela aurait pour effet d'accentuer les troubles. L'étage régulatrice en matières d'homéostasie énergétique est située dans l'hypothalamus. La suralimentation du jeune enfant implique un développement postnatal hypothalamique tronqué. La ghréline qui est l'hormone de la faim n'arrive pas à moduler son signal correctement au niveau de la zone de contrôle de la faim. Ce qui rend le signal de faim moins élevé avec en balance un signal de satiété moins fort. De même, l'environnement est également mis en cause dans la crise de l'obésité avec les perturbateurs endocriniens comme les phtalates, les parabènes et les bisphénols. Clairement identifiés comme ayant des effets obésogènes, ils font régulièrement l'objet d'interdiction pour les jeunes populations [55].

Les progrès scientifiques ont permis d'appréhender l'obésité sous d'autres facettes. Loin d'être un simple problème d'absorption calorique ou de dépenses énergétiques, on sait aujourd'hui que l'essentiel des mécanismes de prise de poids sont soumis à une régulation hormonale intrinsèque au tissu adipeux ainsi qu'à un rétrocontrôle extérieur au niveau hypophysaire.

4.2. Les techniques de l'« omique » dans l'analyse des blocages métaboliques

L'étude protéomique du tissu adipeux, grâce à l'immunohistochimie, met en évidence le côté sécrétoire du tissu adipeux via des vésicules extracellulaires. Ces vésicules sont des biomarqueurs diffusants un état inflammatoire à différents organes [56]. On les retrouve au niveau de biofluides tels que le sang, le lait, les urines et le sperme. Elles apparaissent comme une nouvelle piste de diagnostic. Ces vésicules dérivent de la membranes phospholipidiques des cellules d'où elles ont été expulsées et

peuvent être isolées grâce aux marquages immunologiques. Chaque cellule possède à sa surface des récepteurs spécifiques appelés antigènes. Il suffit de purifier l'échantillon dans une colonne contenant un anticorps dirigé contre un antigène pour la retenir afin de connaître le caractère inflammatoire pour établir un phénotype d'obésité et mettre en avant les organes potentiellement impactés. Cela permettrait de donner des thérapies ciblées et un message clair sur les risques. Notamment, avec l'interleukine 6 produite par les cellules immunitaires du tissu adipeux qui est une hormone protéique en lien avec un risque cardiovasculaire accru [57]. Par ailleurs, la leptine qui est une hormone polypeptidique du tissu adipeux découvert dans les années 90, nous a élargi les pistes de recherche sur l'impact de l'inflammation du tissu adipeux. Des recherches sont toujours en cours sur sa régulation. En effet, chez la personne en excès de poids, la saturation des récepteurs censés réguler à la baisse les prises alimentaires ne fonctionnent pas. L'expérience en parabiose de deux souris dont l'une portant le gène de l'obésité accolée à une autre souris témoin, apporte l'information que les signaux de la leptine sont circulants. Les signaux émis par le tissu adipeux de la souris en excès de poids envoient à celle qui n'a pas de problème de poids un message de satiété. Tandis que la première souris continue de s'alimenter, l'autre meurt d'anorexie (cf. figure 4 : Expérience en parabiose).

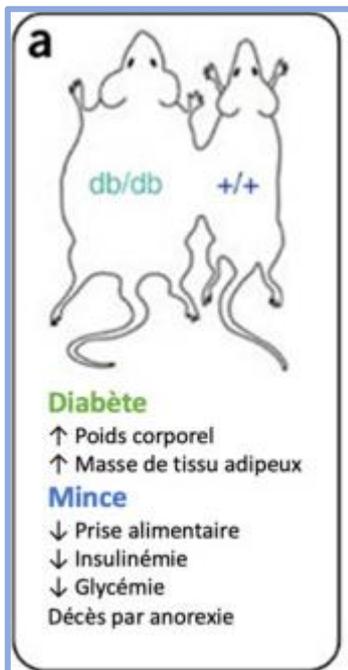


Figure 4 La souris db/db est en insulino-résistance et leptino-résistance, la souris +/+ reçoit les messagers circulants de la souris db/db est meurt après quelques jours par anorexie dû à la sécrétion de leptine permanente de la souris db/db

Le profil de Leptine circulante témoigne d'un excès de masse grasse. Son dosage permettrait de renseigner sur le développement du tissu adipeux. Cet indicateur de risque est plus intéressant que l'IMC qui ne critique pas les compartiments corporels et n'indique pas à quel type de risque est exposé le patient. Malheureusement, un traitement par injection de leptine n'est efficace seulement pour les personnes déficientes en leptine due à une mutation génétique. Elle ne peut pas être utilisée dans l'obésité commune car les injections n'ont pas d'effet car les individus se trouvent en leptino-résistance comme pour l'insuline [58].

4.3. Les voies régulatrices des métabolismes et leur intérêt dans l'obésité

Le système nerveux central est le site de la régulation de la faim et de la satiété. Des mécanismes bien distincts ont été mis en exergue comme pouvant être le lieu de la pathogénèse de l'obésité. Plusieurs cellules comme les tanocytes et les cellules réceptrices de mélanocortines sont étudiées pour leurs interactions avec le système neuroendocrinien et leurs implications dans la prise alimentaire. Tout d'abord, les tanocytes sont des cellules en jonction de barrière hématoencéphalique. Elles auraient un rôle dans le métabolisme énergétique. En fonction de l'état nutritionnelle, elles sont capables de sécréter un facteur de croissance de vaisseaux endothélial (VEGFA) capable de remanier les vaisseaux du noyau arqué de l'hypothalamus où siègent les régulations du métabolisme énergétique. On a mis en évidence le passage de la leptine par un système de transcytose au niveau des tanocytes. Le sujet obèse étant en leptino-résistance par saturation des récepteurs ne peut pas avoir un rétrocontrôle avec baisse de l'appétit par le SNC. Il a été démontré que c'est par la voie extracellulaire de phosphorylation de la kinase (ERK) que la leptine est transloquée du prolongement des tanocytes jusqu'au pôle apicale où elle est relarguée dans l'hypothalamus. Un traitement pharmacologique par

un facteur de croissance de l'épiderme (EGF) permettrait cette réactivation (cf. figure 5 : voie de transport de la Leptine au travers des tanocytes) [59]. De plus, d'un point de vue génomique, cette leptine peut ne pas délivrer son message jusqu'aux cellules du noyau arqué. De nombreuses mutations génétiques en amont de ces cellules ont été reliées à un déficit en récepteur de leptine. Également, deux gènes précurseurs de l'hormone stimulants les mélanocytes, la Pro opiomélanocortine et la Proconvertase 1 peuvent ne pas être efficaces causés par une mutation génétique. Cette voie anorexigène n'est donc plus ou pas existante selon le phénotype de la personne obèse en réponse à la circulation de la leptine [60]. Par ailleurs, des récepteurs cellulaires de type protéique transmembranaire sont également à l'origine d'un dysfonctionnement du mécanisme de satiété. Les récepteurs de type 4 à la mélanocortine ont été mis en évidence dans le contrôle du métabolisme énergétique. Leur malformation ou leur absence est corrélée à une mutation génétique (cf. figure 6 : schéma des voies de réception de l'hypothalamus des divers messagers énergétiques).

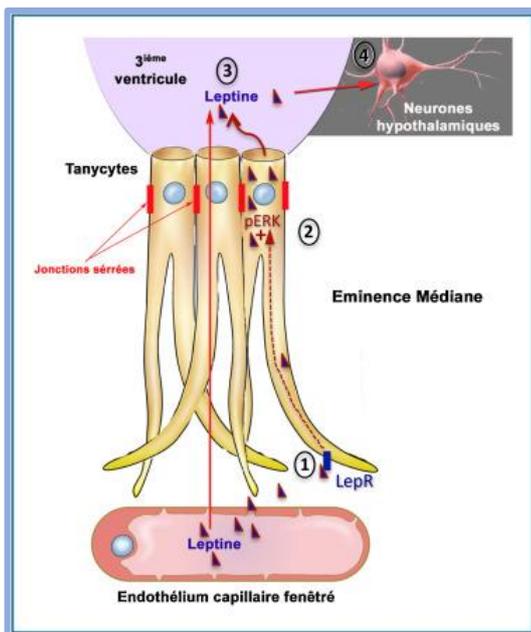


Figure 5 Cellules tanocytes captant la Leptine par les prolongements au pôle basale avec présence de récepteur de Leptine. Déplacements de l'hormone par transcytose. Arrivée de la Leptine jusqu'aux neurones hypothalamiques

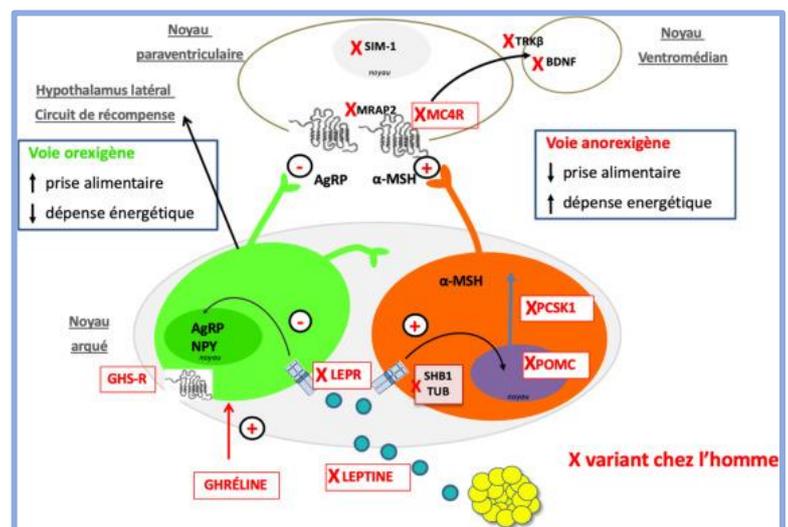


Figure 6 schéma des messages de faim en vert et de satiété en orange. La surconsommation néonatale amplifie la voie de la ghréline quand la leptino-résistance ou la perte de récepteur en amont des mélanocytes n'indiquent plus le remplissage des cellules adipeuses

5. Dernières avancées thérapeutiques de l'obésité axe intestin-cerveau-tissu adipeux

La nutriginétique est la prochaine thérapie personnalisée de l'obésité et de ses comorbidités. L'idée est de décrypter les différents niveaux de blocage métabolique et d'en contrecarrer les effets en appliquant une diététique anti-inflammatoire préservant le tube digestif

5.1. La microbiomique pour une lutte active contre l'obésité

La microbiomique est mise en avant pour soigner l'inflammation due à l'obésité. Plutôt que de sectionner ce tube digestif hyperfonctionnel, les prochaines thérapies moduleront les accès à certains nutriments en fortifiant certaines souches bactériennes. Des diagnostics précis seraient utilisés comme

les nouvelles générations de séquençage de gènes à haut débit [61]. Dans cette façon de s'alimenter, les probiotiques peuvent contribuer à réduire l'obésité [62]. Un dépistage, au niveau du microbiote pour révéler un décalage entre les individus avec et sans problème de poids, peut être intéressant. Il est admis que de nombreux facteurs environnementaux impactent la santé des populations. Des pratiques comme la naissance par césarienne, le remplacement de l'allaitement par des préparations pour nourrissons ou encore la prise de traitements comme les antibiotiques diminuent la densité du microbiote intestinale. En effet, aux vues des nombreuses césariennes réalisées tous les ans et de leurs constantes augmentation dans le monde, une obésité précoce a été admise en lien avec cette pratique de délivrance [63]. Un appauvrissement du microbiote des nouveau-nés a été soulevé, celui-ci étant plus proche du microbiote de la peau riche en Firmicutes que celui du vagin riche en Bifidobactéries. Longtemps après la naissance, ce rapport reste différent de celui des enfants nés par voie basse avec un manque de Bactéroidetes par rapport aux Firmicutes et qui se voit corrélé à l'obésité infantile [64]. C'est aussi en partie parce que les femmes ayant eu une césarienne sont moins nombreuses à allaiter que la restauration du microbiote intestinal ne se fait pas [65][66]. Des essais pilotes de transfère de microbiote de la mère à l'enfant par écouvillonnage des sécrétions vaginales sont en cours. Ces essais ne sont pas efficaces pour la restauration du microbiote. En revanche, les transplantations de microbiote fécale (TMF) dans un lait maternel sont plus probants. Les échantillons de selles d'enfants nés par césarienne qui ont reçu une TMF maternelle, ressemblent à ceux d'enfants nés par voies basses [67]. Actuellement, certaines bactéries comme Akkermansia muciniphila sont de bons candidats pour les prochaines thérapeutiques des troubles métaboliques comme l'obésité et le diabète de type 2. L'augmentation de colonies d'A. muciniphila lors de traitement sous biguanide, antihyperglycémiant ou lors de chirurgie bariatrique, a retenu l'attention de projet de recherche. Jusqu'alors difficile à cultiver car les bactéries commensales du tube digestif sont détruites en présence d'oxygène. De plus, les supports de pousse ont dû être adaptés pour favoriser leur croissance. On sait aujourd'hui que la protéine membranaire nommée Amuc_1100 de cette souche bactérienne fortifie le système immunitaire de l'hôte. Cette protéine se lie au niveau de la bordure en brosse de l'intestin où les entérocytes forment une barrière contre l'invasion de pathogènes. En se liant à un récepteur transmembranaire de l'immunité innée dit Toll, la bactérie signale à la cellule de resserrer ses jonctions avec les cellules voisines. Le résultat est une diminution de la captation des lipopolysaccharides, du cholestérol et des triglycérides du bol alimentaire. Cette diminution d'absorption diminue la masse grasse et donc l'inflammation du tissu adipeux. En diminuant, la masse grasse laisse d'avantage d'accès aux cellules musculaires à l'insuline, hormone du stockage. Une baisse de l'insulino-résistance se crée et une diminution de l'appétit s'en suit [68]. La fabrication de traitements à base de bactérie est difficile car doit être pasteurisée. Un groupe de chercheur a mis au point une protéine de synthèse analogue à celle créée par la souche A. muciniphila et donne les mêmes effets (cf. figure 7 : schéma synthétisant le mode d'action de la protéine Amuc_1100) [69].

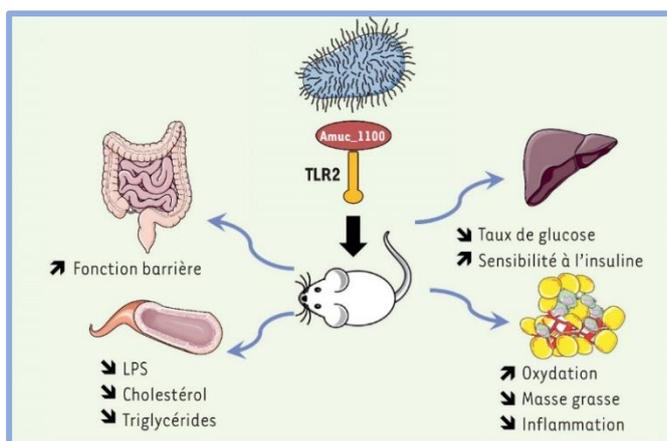


Figure 5 montre l'action de la protéine Amuc_1100 sur un modèle in vivo. Elle stimule la fonction de barrière au niveau digestif réduisant l'absorption de certains composés comme LPS, cholestérol et triglycérides. Le résultat est une amélioration de la fonction biliopancréatique et une réduction de l'inflammation du tissu adipeux.

5.2. Les protéines, un nutriment pas comme les autres

5.2.1. Les protéines recombinantes

A mesure de la compréhension du niveau de blocage métabolique, la recherche et le développement de protéines recombinantes utilisées en génie génétique sont prometteuses de solution aux divers phénotypes d'obésités. Les obésités génétiques qui correspondent à moins de 10 % des obésités ne peuvent recourir à une chirurgie bariatrique car ce sont les récepteurs hypophysaires mutés ou manquants qui sont la cause d'une hyperphagie. La réduction mécanistique de l'absorption est impossible par les trop grandes sensations de faim et l'incapacité intellectuelle à une éducation nutritionnelle. Récemment, un autre phénotype remet en question le succès de la chirurgie bariatrique par un rebond de poids au-delà des deux ans. C'est grâce à la banque de donnée de l'association de l'échelle du génome le GWAS qu'un phénotype mondial est ressorti. Les individus porteur de ce phénotype représentent environ 14 % des obésités dans la population Européenne et jusqu'à 35 % dans la population obèse Japonaise [70]. Il s'agit du gène de la masse grasse associée à l'obésité appelée FTO. Ainsi, la technique de recombinaison pour sous exprimer une voie de signal ou pour la surexprimer reprend une place de choix dans les thérapies qu'elle propose pour au moins un quart des obésités dont l'étiologie est connue. Cette innovation fait appel au séquençage du génome. Grâce à la technique de polymérisation en chaîne et de la retranscriptase inverses (RT-qPCR), on peut réaliser pleins de fragment d'ADN. En ayant au préalable isolé un fragment de gène portant le code génétique qui fabriquera la protéine. On insert ce code dans un appareil cellulaire appelé plasmide qui est capable de répliquer de l'ADN. De surcroît, ce plasmide porte une résistance à un antibiotique. On injecte ce plasmide dans une bactérie et on fait pousser les futures colonies sur une gélose avec antibiotique. Les bactéries qui auront bien intégré le plasmide avec le gène d'intérêt seront celles qui auront une résistance à l'antibiotique. Celles qui n'auront pas intégré le plasmide avec le gène d'intérêt seront éliminées comme (cf. figure 8 : étape du clonage bactérien dans le but de produire une protéine humaine). Ce sont donc des clones bactériens qui vont fabriquer les protéines manquantes aux individus dont le génome n'a pas réussi à transcrire la portion de gène. La fabrication de Leptine recombinante suit ce schéma. C'est une hormone humaine donnée à Escherichia coli pour être fabriquer. Cette protéine a permis aux individus porteur de mutation sur le gène de la Leptine ou de son récepteur de pouvoir capter un signal de remplissage des adipocytes et d'activer les cellules hypothalamiques de satiété par la voie des leptines.

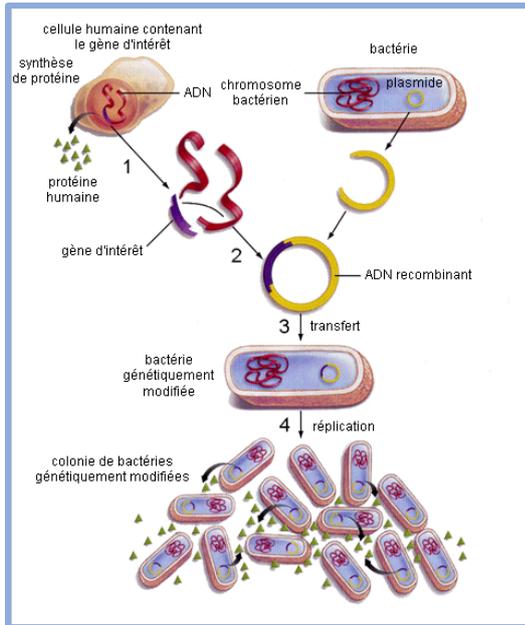


Figure 6 technique de clonage de gène par une bactérie. 1. On prélève le gène d'intérêt chez l'homme et le plasmide chez une bactérie 2. On ouvre le plasmide par des enzymes et on insert le gène 3. On transfecte une bactérie 4. La bactérie ayant le plasmide est mise en culture 5. Les bactéries filles produiront la protéine.

Inversement, les protéines liants les acides gras appelées FABP4 et 5 qui servent à la mise en stockage des lipides dans les adipocytes ont été étudiées pour être sous exprimées. Une enzyme oligopeptidase appelées ATS-9R a été synthétisée pour véhiculer des séquences d'Acide Ribonucléique (ARN) de ces deux protéines au travers du récepteur appelée Prohibitine. L'expression des ARN messager des deux protéines FABP4 et FABP5 directement dans le tissu adipeux vont être mis en silence et le stockage des gouttelettes lipidiques ne pourra pas se réaliser (cf. figure 9 : effet de l'oligopeptide sur le double répression de gènes) [71]. Cette technique ouvre des perspectives de thérapie pour un large panel d'obésité car elle focalise l'action au cœur même du tissu adipeux.

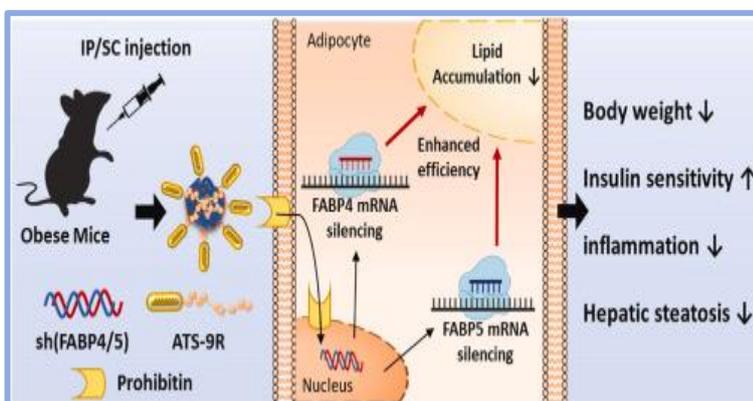


Figure 7 Injection d'oligopeptide de synthèse réduisant l'accès aux récepteurs cellulaires. La cellule ne synthétise plus les protéines qui véhiculent les matières grasses. Résultat : baisse de poids, sensibilité à l'insuline retrouvée, diminution de l'inflammation.

5.2.2. Les peptides chimiques

Enfin, dernier traitement en date du 17 janvier 2022 en France, l'injection de Setmélanotide a reçu une autorisation de mise sur le marché avancée par la HAS. C'est un peptide produit par synthèse en phase solide. Cette technique chimique consistant à associer des acides aminés pour former une structure primaire. L'assemblage en peptide a été étudiée pour voir le potentiel d'action produite par celle-ci. Les propriétés de ce peptides sont de s'arrimer au protéines transmembranaires des mélanocytes du noyau arqué dans l'hypothalamus. En se couplant aux protéines transmembranaires, le peptide permet de libérer à l'intérieur de ces mélanocytes, des médiateurs chimiques mimant les signaux de satiété. L'injection de Setmélanotide remplace la pro-opiomélanocortine absente lors de mutation génétique du gène POMC ou du gène LEPR. Ainsi, les individus voient leurs sensations de faim baisser et leur prise alimentaire aller de pair. Cette nouvelle thérapeutique est ouvert aux enfants dès 6 ans chez qui on a diagnostiqué une mutation génétique précise [72]. Des effets indésirables atypiques sont un brunissement de la peau et une activité sexuelle plus importante. Dans les effets indésirables plus classiques on retrouve une inflammation au site d'injection, des nausées, des diarrhées et des vomissements qui peuvent être évités en augmentant la dose progressivement. La variation de la corpulence des individus a été mis en regard avec la courbe de vie initiale. Après 1 an de traitement on voit une amélioration de l'excédent de poids comme donnée dans cette étude (cf. figure 10 : mesures anthropométriques de patients avant et après injection de Setmélanotide).

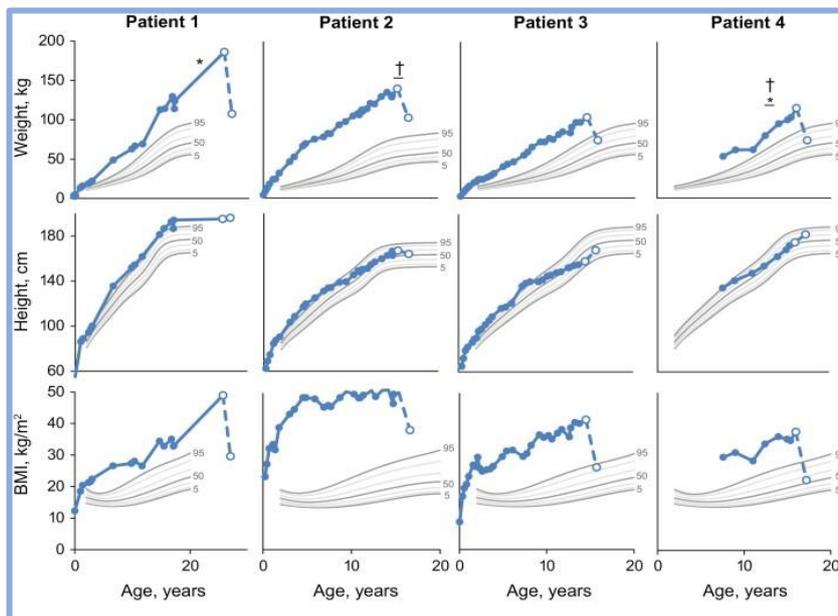


Figure 8 variation du poids, de la taille et de l'IMC avant et après injection de Setmélanotide.

* tentative de régime, ± pratique d'une activité physique,

- données métriques avant injection,
- données métriques après injection.

6. Conclusion générale

Le caractère exponentiel de l'obésité en est à un stade épidémique où il n'est pas rare de voir dans les pays émergents des problèmes d'obésité se surajouter à de la dénutrition. Cette pathologie souffre de multiples étiologies, celle de n'avoir su que trop s'adapter à l'environnement et aux conditions de vie favorable mais également d'en avoir subi des mutations épigénétiques. De ce fait, au fondement même de cette maladie, causes et conséquences divergent. La réponse d'une observance draconienne d'un régime amaigrissant et d'une activité physique intense n'ont eu pour effet que de décourager certains patients voire d'aggraver la santé d'autres. Plus qu'un impératif à perdre du poids, l'adoption d'un mode de vie sain avec une alimentation de qualité est plus approprié pour ce type de pathologie. Encore faut-il pouvoir y accéder. En France, le système de soin offre une qualité de prise en charge d'un point de vue médical et chirurgical à la pointe des dernières avancées dans ces spécialités. Or, il faut à la personne arriver à un stade d'IMC de grade sévère pour être pris en charge ou de commencer à déclencher des comorbidités. Quant aux prises en charges primaires, celles qui devraient accompagner le patient tout au long de son parcours médical ne sont pas incluses. On sait aujourd'hui que l'obésité est une maladie inflammatoire au même titre qu'une allergie. Quand l'allergie se soigne en préventif, l'obésité n'en est pas encore à cette réflexion. Beaucoup considère encore qu'elle est moins importante qu'une hypertension et qu'une simple discipline alimentaire peut solutionner l'origine du problème. La recherche développe des outils de dépistage pour mettre en lumière un potentiel risque grâce aux biomarqueurs liés à l'inflammation du tissu adipeux. Ce qui permettra à terme de ne plus se servir de l'IMC comme dépistage ou comme référentiel pour un traitement. Dès lors, la délivrance de certaine thérapie réservée à une pathologie pourrait être prescrite si des marqueurs mettaient en évidence des facteurs de risques. Concernant les traitements médicamenteux, depuis les amphétamines agissant en coup faim interdit en France jusqu'à la GLP-1, les traitements pharmaceutiques sont voués à cibler de mieux en mieux les troubles liés à l'obésité. De même, les chirurgies bariatriques en réponse à l'obésité sévère se réajustent au fur et à mesure des progrès de la technique et des découvertes de nouvelles biotechnologies. L'objectif serait de mimer les effets de la chirurgie tout en étant réversible et garder indemne un tube digestif fonctionnel. Par ailleurs, les thérapies se voudront de plus en plus personnalisées à l'image des prises en charge dans l'obésité monogénique par la génie génétique. Actuellement, des protéines recombinantes voient le jour pour soigner des mutations dans des voies clefs de l'homéostasie énergétique. Il faut y voir une avancée pour toutes les obésités, mêmes pour lesquelles cette technique est pour le moment proscrite. L'enrichissement de données dans les banques de gènes de type GWAS permettra à terme de signaler les gènes impliqués dans les obésités et pouvoir adapter des thérapies soient en sous exprimant les médiateurs intracellulaires soit en les sur exprimant voire en les remplaçant par des molécules de synthèse. La coordination de soin est primordiale dans cette épidémie mondiale. Elle doit prendre en compte les phénomènes dus à la globalisation comme le brassage génétique des populations ou l'accès à tel ou tel environnement impactant le génome et ainsi prévoir l'apparition de nouveaux phénotypes d'obésité. Des modèles prédictifs de sélection de gène permettrait d'anticiper et de préparer des thérapies à moins que naturellement, certaines mutations finissent par être sélectionnées négativement [74]. « Le passé doit conseiller l'avenir », citation de Sénèque dans les lettres à Lucilius.

7. Références et bibliographies

- [1] 'Obesity and overweight' (2021). Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Accessed: 17 May 2022).
- [2] Finkelstein, E.A. et al. (2012) 'Obesity and Severe Obesity Forecasts Through 2030', *American Journal of Preventive Medicine*, 42(6), pp. 563–570. doi:[10.1016/j.amepre.2011.10.026](https://doi.org/10.1016/j.amepre.2011.10.026).
- [3] Bouchard, C. (2021) 'Genetics of Obesity: What We Have Learned Over Decades of Research', *Obesity*, 29(5), pp. 802–820. doi:[10.1002/oby.23116](https://doi.org/10.1002/oby.23116).
- [4] Detournay, B. (2021) 'Le coût de l'obésité en France', *Médecine des Maladies Métaboliques*, 15(4), pp. 413–417. doi:[10.1016/j.mmm.2021.03.002](https://doi.org/10.1016/j.mmm.2021.03.002).
- [5] Baxter, J. et al. (2019) 'Updates on Monogenic Obesity in a Multifactorial Disease', *Obesity Surgery*, 29(12), pp. 4077–4083. doi:[10.1007/s11695-019-04200-z](https://doi.org/10.1007/s11695-019-04200-z).
- [6] Qasim, A. et al. (2018) 'On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations', *Obesity Reviews*, 19(2), pp. 121–149. doi:[10.1111/obr.12625](https://doi.org/10.1111/obr.12625).
- [7] Heinonen, S. et al. (2020) 'White adipose tissue mitochondrial metabolism in health and in obesity', *Obesity Reviews*, 21(2), p. e12958. doi:[10.1111/obr.12958](https://doi.org/10.1111/obr.12958).
- [8] Ong, L.J.Y. et al. (2020) 'Quantitative Image-Based Cell Viability (QuantICV) Assay for Microfluidic 3D Tissue Culture Applications', *Micromachines*, 11(7), p. 669. doi:[10.3390/mi11070669](https://doi.org/10.3390/mi11070669).
- [9] Schlienger, J.-L. (2022) 'La variabilité pondérale est-elle un marqueur de risque cardio-métabolique ?', *Médecine des Maladies Métaboliques*, 16(1), pp. 32–39. doi:[10.1016/j.mmm.2021.11.004](https://doi.org/10.1016/j.mmm.2021.11.004).
- [10] Aveyard, P. et al. (2016) 'Screening and brief intervention for obesity in primary care: a parallel, two-arm, randomised trial', *The Lancet*, 388(10059), pp. 2492–2500. doi:[10.1016/S0140-6736\(16\)31893-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31893-1).
- [11] Guy-grand, B. (2003) 'De l'obésité aux obésités : des concepts aux pratiques', *undefined* [Preprint]. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/De-l%27ob%C3%A9sit%C3%A9s-aux-ob%C3%A9sit%C3%A9s-%3A-des-concepts-aux-Guy-grand/d632f955c4ff2ace650b2519690cabf3d110b9dc> (Accessed: 17 May 2022).

- [12] Scheen, A.J. (2021) 'Médicaments anti-obésité : leçons des échecs pour l'avenir', *Médecine des Maladies Métaboliques*, 15(8), pp. 734–743. doi:[10.1016/j.mmm.2021.10.012](https://doi.org/10.1016/j.mmm.2021.10.012).
- [12] Courbage, S., Poitou, C. and Dubern, B. (2021) 'Rôle de la génétique et de l'épigénétique dans l'obésité de l'enfant et de l'adolescent', *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* [Preprint]. doi:[10.1016/j.neurenf.2021.08.004](https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2021.08.004).
- [13] Esnaud, R. et al. (2021) 'Exercice, activité physique et obésité', *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 13(1), pp. 1S121-1S123. doi:[10.1016/S1877-1203\(21\)00074-4](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(21)00074-4).
- [14] Gagnayre, R. (2020) 'La psychologie de la santé à l'appui de l'éducation thérapeutique', *Pratiques Psychologiques*, 26(2), pp. 85–88. doi:[10.1016/j.prps.2020.02.001](https://doi.org/10.1016/j.prps.2020.02.001).
- [15] Wabitsch, M. et al. (2022) 'Understanding the Patient Experience of Hunger and Improved Quality of Life with Setmelanotide Treatment in POMC and LEPR Deficiencies', *Advances in Therapy*, 39(4), pp. 1772–1783. doi:[10.1007/s12325-022-02059-8](https://doi.org/10.1007/s12325-022-02059-8).
- [16] Xu, Y. and Liu, Y. (2021) 'Metabolomics to Study the Therapeutic Value of Natural Compounds to Treat Obesity', in. doi:[10.1016/b978-0-08-100596-5.22885-0](https://doi.org/10.1016/b978-0-08-100596-5.22885-0).
- [17] Alligier, M. and Laville, M. (2021) 'Chapitre 114 - Phénotypage clinique et personnalisation de la médecine des obésités', in Lecerf, J.-M. et al. (eds) *Les Obésités*. Paris: Elsevier Masson, pp. 651–655. doi:[10.1016/B978-2-294-76753-1.00114-4](https://doi.org/10.1016/B978-2-294-76753-1.00114-4).
- [18] Carraz, J. (2017) '8 - Discours diététique et régimes', in Carraz, J. (ed.) *Comprendre et Traiter L'obésité*. Paris: Elsevier Masson, pp. 125–152. doi:[10.1016/B978-2-294-75253-7.00008-7](https://doi.org/10.1016/B978-2-294-75253-7.00008-7).
- [19] Monnier, L., Colette, C. and Piperno, M. (2013) 'L'échec des régimes amaigrissants. Une fatalité prévisible ? Pourquoi ?' doi:[10.1016/S1957-2557\(13\)70509-1](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(13)70509-1).
- [20] Carneiro, L. et al. (2015) 'O22 Dérégulation du contrôle du métabolisme en réponse à une infusion cérébrale de corps cétoniques', *Diabetes & Metabolism*, 41, pp. A6–A7. doi:[10.1016/S1262-3636\(15\)30022-7](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(15)30022-7).
- [21] Masson, E. (2008) *Physiopathologie et sémiologie de l'arrêt de nutrition et d'hydratation*, EM-Consulte. Available at: <https://www.em-consulte.com/article/193756/resume/physiopathologie-et-semiologie-de-larret-de-nutrit> (Accessed: 17 May 2022).
- [22] Morell, P. and Fiszman, S. (2017) 'Revisiting the role of protein-induced satiation and satiety', *Food Hydrocolloids*, 68, pp. 199–210. doi:[10.1016/j.foodhyd.2016.08.003](https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2016.08.003).

- [23] Schlienger, J.-L. (2015) 'Revue critique des régimes amaigrissants populaires', *Médecine des Maladies Métaboliques*, 9(5), pp. 514–520. doi:[10.1016/S1957-2557\(15\)30206-6](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(15)30206-6).
- [24] Pivois, L. *et al.* (2012) 'Comparaison de la mesure de la dépense énergétique de repos par calorimétrie indirecte à plusieurs formules de la littérature ainsi qu'aux niveaux énergétiques de régime proposés par le bilan diététique dans une cohorte de patients obèses', *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 47(3), pp. 139–146. doi:[10.1016/j.cnd.2011.12.001](https://doi.org/10.1016/j.cnd.2011.12.001).
- [25] médicale Inserm, I. national de la santé et de la recherche (2011) 'Activité physique : Contextes et effets sur la santé'. Available at: <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/6809> (Accessed: 7 June 2022).
- [26] Lecerf, J.-M. (2013) 'Obésité. Pourquoi les régimes échouent-ils?', *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 27(2), pp. 74–81. doi:[10.1016/j.nupar.2012.10.014](https://doi.org/10.1016/j.nupar.2012.10.014).
- [27] Paumard, C. (2014) 'Les bénéfices de l'activité physique dans les pathologies chroniques', *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*, 14(82), pp. 201–208. doi:[10.1016/j.npg.2013.12.005](https://doi.org/10.1016/j.npg.2013.12.005).
- [28] Sigal, R.J. *et al.* (2013) 'Activité physique et diabète', *Canadian Journal of Diabetes*, 37, pp. S403–S408. doi:[10.1016/j.jcid.2013.07.047](https://doi.org/10.1016/j.jcid.2013.07.047).
- [29] Lecerf, J.-M. (2013) 'Obésité. Pourquoi les régimes échouent-ils?', *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 27(2), pp. 74–81. doi:[10.1016/j.nupar.2012.10.014](https://doi.org/10.1016/j.nupar.2012.10.014).
- [30] Brun, J.F. *et al.* (2021) 'La potentiation tardive de l'insulinosécrétion mesurée lors d'un repas test favorise-elle les hypoglycémies réactionnelles?', *Annales d'Endocrinologie*, 82(5), p. 354. doi:[10.1016/j.ando.2021.08.278](https://doi.org/10.1016/j.ando.2021.08.278).
- [31] Musso, S. (2013) 'Activité physique et chirurgie bariatrique', *Diabète et Obésité*, 8, pp. 71-73.
- [32] Benveniste, D. (2021) 'Apport de la Pleine Conscience dans la rééducation du comportement alimentaire des patients souffrant d'obésité', *Médecine des Maladies Métaboliques*, 15(8), pp. 763–768. doi:[10.1016/j.mmm.2021.10.013](https://doi.org/10.1016/j.mmm.2021.10.013).
- [33] Sanahuja, A. and Houari, M. (2012) 'Traumatisme sexuel et obésité chez l'adolescente', *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 60(2), pp. 114–119. doi:[10.1016/j.neurenf.2011.11.006](https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2011.11.006).
- [34] Shapiro, E. (2012) 'EMDR and early psychological intervention following trauma', *European Review of Applied Psychology*, 62(4), pp. 241–251. doi:[10.1016/j.erap.2012.09.003](https://doi.org/10.1016/j.erap.2012.09.003).

- [35] Olié, J.P. *et al.* (2022) 'Rapport 22-01. Psychothérapies : une nécessaire organisation de l'offre', *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 206(4), pp. 450–456. doi:[10.1016/j.banm.2022.02.007](https://doi.org/10.1016/j.banm.2022.02.007).
- [36] Fleckenstein, A.E. *et al.* (2007) 'New Insights into the Mechanism of Action of Amphetamines', *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47(1), pp. 681–698. doi:[10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105140](https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105140).
- [37] Georg, Thieme, Verlag, Stuttgart, '*Hormone and Metabolic Research 1971*'(1971): Vol 3 Index. Available at: http://archive.org/details/sim_hormone-and-metabolic-research_1971_3_index (Accessed: 17 May 2022).
- [38] Anand, B.K. and Pillai, R.V. (1967) 'Activity of single neurones in the hypothalamic feeding centres: effect of gastric distension', *The Journal of Physiology*, 192(1), pp. 63–77. doi:[10.1113/jphysiol.1967.sp008288](https://doi.org/10.1113/jphysiol.1967.sp008288).
- [39] Faure, S. (2014) 'Médicaments de l'obésité', *Actualités Pharmaceutiques*, 53(532), pp. 53–55. doi:[10.1016/j.actpha.2013.10.035](https://doi.org/10.1016/j.actpha.2013.10.035).
- [40] Schlienger, J.-L. (2015) 'Du gras prestigieux au gras honteux : histoire médicale de l'obésité', *Médecine des Maladies Métaboliques*, 9(6), pp. 625–631. doi:[10.1016/S1957-2557\(15\)30235-2](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(15)30235-2).
- [41] Phan, F. and Andreelli, F. (2021) 'Doubles-agonistes, tri-agonistes et multi-agonistes incrétines/glucagon', *Médecine des Maladies Métaboliques*, 15(8), pp. 744–752. doi:[10.1016/j.mmm.2021.10.010](https://doi.org/10.1016/j.mmm.2021.10.010).
- [42] Faure, S. (2017) 'Les inhibiteurs des alpha-glucosidases', *Actualités Pharmaceutiques*, 56(571, Supplement), pp. 18–20. doi:[10.1016/j.actpha.2017.09.021](https://doi.org/10.1016/j.actpha.2017.09.021).
- [43] Braeckmans, M. *et al.* (2022) 'Orlistat disposition in the human jejunum and the effect of lipolysis inhibition on bile salt concentrations and composition', *International Journal of Pharmaceutics*, 621, p. 121807. doi:[10.1016/j.ijpharm.2022.121807](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121807).
- [44] Bouillot, J.-L. (2021) 'Chapitre 93 - Techniques actuelles de chirurgie bariatrique', in Lecerf, J.-M. *et al.* (eds) *Les Obésités*. Paris: Elsevier Masson, pp. 527–532. doi:<https://doi.org/10.1016/B978-2-294-76753-1.00093-X>.
- [45] 'Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte' (2009) *Haute Autorité de Santé*. Available at: https://www.has-sante.fr/jcms/c_765529/fr/obesite-prise-en-charge-chirurgicale-chez-l-adulte (Accessed: 17 May 2022).

- [46] Emmanuelli, J. Maymil, V. Naves, P. Thuong, C.-T. (2018) 'Situation de la chirurgie de l'obésité'. Available at: <https://www.igas.gouv.fr/spip.php?article704> (Accessed: 17 May 2022).
- [47] Brunaud, L. *et al.* (2018) 'Les techniques chirurgicales bariatriques', *La Presse Médicale*, 47(5), pp. 447–452. doi:[10.1016/j.lpm.2018.03.022](https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.03.022).
- [48] Rivière, P. (2019) 'Diététique et chirurgie bariatrique : principes de la prise en charge nutritionnelle des patients', *Médecine des Maladies Métaboliques*, 13(8), pp. 654–659. doi:[10.1016/S1957-2557\(19\)30207-X](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(19)30207-X).
- [49] Bhandari, M. *et al.* (2019) 'Standardization of Bariatric Metabolic Procedures: World Consensus Meeting Statement', *Obesity Surgery*, 29(4), pp. 309–345. doi:[10.1007/s11695-019-04032-x](https://doi.org/10.1007/s11695-019-04032-x).
- [50] Shirin, H. *et al.* (2019) 'Safety, tolerability and efficacy of a novel self-use biodegradable device for management of obesity', *Obesity Science & Practice*, 5(4), pp. 376–382. doi:[10.1002/osp4.343](https://doi.org/10.1002/osp4.343).
- [51] Bastin, M. and Andreelli, F. (2019) 'Quelles tendances pour les techniques mini-invasives de chirurgie bariatrique ?', *Médecine des Maladies Métaboliques*, 13(8), pp. 687–690. doi:[10.1016/S1957-2557\(19\)30211-1](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(19)30211-1).
- [52] Junien, C. *et al.* (2020) 'Obésité et perte de poids maternelle chez la souris : effets métaboliques olfactifs et épigénétiques sur la descendance mâle et femelle', *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 204(9), pp. 1077–1087. doi:[10.1016/j.banm.2020.09.042](https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.09.042).
- [53] Collden, G. *et al.* (2015) 'Neonatal overnutrition causes early alterations in the central response to peripheral ghrelin', *Molecular Metabolism*, 4(1), pp. 15–24. doi:[10.1016/j.molmet.2014.10.003](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.10.003).
- [54] Ceasrine, A.M. and Bilbo, S.D. (2022) 'Dietary fat: a potent microglial influencer', *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 33(3), pp. 196–205. doi:[10.1016/j.tem.2021.12.005](https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.12.005).
- [55] Grün, F. and Blumberg, B. (2007) 'Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis', *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 8(2), pp. 161–171. doi:[10.1007/s11154-007-9049-x](https://doi.org/10.1007/s11154-007-9049-x).
- [56] Blandin, A. and Le Lay, S. (2020) 'Exosomes, vésicules extracellulaires et dialogue inter-organes', *Médecine des Maladies Métaboliques*, 14(3), pp. 250–257. doi:[10.1016/j.mmm.2020.01.013](https://doi.org/10.1016/j.mmm.2020.01.013).
- [57] Stelzer, I. *et al.* (2012) 'Link between leptin and interleukin-6 levels in the initial phase of obesity related inflammation', *Translational Research*, 159(2), pp. 118–124. doi:[10.1016/j.trsl.2011.10.001](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2011.10.001).
- [58] Schlienger, J.-L. and Monnier, L. (2021) 'Si l'histoire de la leptine nous était contée : de la parabiose à son codage moléculaire', *Médecine des Maladies Métaboliques*, 15(1), pp. 123–130. doi:[10.1016/j.mmm.2020.10.019](https://doi.org/10.1016/j.mmm.2020.10.019).

- [59] Florent, V., Baroncini, M. and Prevot, V. (2017) 'Tanycytes hypothalamiques, barrière hématoencéphalique et rôle dans la régulation de l'homéostasie énergétique', *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 52(1), pp. 26–32. doi:[10.1016/j.cnd.2016.10.001](https://doi.org/10.1016/j.cnd.2016.10.001).
- [60] Duquesnoy, M. *et al.* (2020) 'Récepteur MC4R : actualités de la recherche dans l'obésité et potentiels développements thérapeutiques', *Médecine des Maladies Métaboliques*, 14(7), pp. 632–638. doi:[10.1016/j.mmm.2020.07.002](https://doi.org/10.1016/j.mmm.2020.07.002).
- [61] Le Beyec-Le Bihan, J. *et al.* (2019) 'Fréquence des mutations des gènes de la voie leptine/mélanocortines dans l'obésité sévère', *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 33(1), pp. 19–20. doi:[10.1016/j.nupar.2019.01.251](https://doi.org/10.1016/j.nupar.2019.01.251).
- [62] Tang, C. *et al.* (2021) 'Protective and ameliorating effects of probiotics against diet-induced obesity: A review', *Food Research International*, 147, p. 110490. doi:[10.1016/j.foodres.2021.110490](https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110490).
- [63] Yamashiro, Y. (2017) 'Gut Microbiota in Health and Disease', *Annals of Nutrition and Metabolism*, 71(3–4), pp. 242–246. doi:[10.1159/000481627](https://doi.org/10.1159/000481627).
- [64] Le Goaziou, P. (2021) 'Non-exposition au microbiote vaginal lors de la naissance par césarienne et surpoids', *Sages-Femmes*, 20(3), pp. 51–54. doi:[10.1016/j.sagf.2021.03.012](https://doi.org/10.1016/j.sagf.2021.03.012).
- [65] Layuk, N., Sinrang, A.W. and Asad, S. (2021) 'Early initiation of breastfeeding and gut microbiota of neonates: A literature review', *Medicina Clínica Práctica*, 4, p. 100222. doi:[10.1016/j.mcpsp.2021.100222](https://doi.org/10.1016/j.mcpsp.2021.100222).
- [66] Morau, E. *et al.* (2012) 'Césarienne, allaitement et douleur', *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, 16(4), pp. 206–212. doi:[10.1016/j.pratan.2012.06.004](https://doi.org/10.1016/j.pratan.2012.06.004).
- [67] Korpela, K. *et al.* (2020) 'Maternal Fecal Microbiota Transplantation in Cesarean-Born Infants Rapidly Restores Normal Gut Microbial Development: A Proof-of-Concept Study', *Cell*, 183(2), pp. 324–334.e5. doi:[10.1016/j.cell.2020.08.047](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.047).
- [68] Plovier, H. and Cani, P.D. (2017) 'Akkermansia muciniphila, une bactérie pour lutter contre le syndrome métabolique - Optimisation des effets bénéfiques et évaluation de la sûreté chez l'homme', *médecine/sciences*, 33(4), pp. 373–375. doi:[10.1051/medsci/20173304002](https://doi.org/10.1051/medsci/20173304002).
- [69] Belzer, C., De, V.W.M. and Cani, P.D. (2016) 'Utilisation D'un Polypeptide Pour Accomplir Une Signalisation Immunitaire Et/Ou Influencer La Fonction De Barrière Intestinale Et/Ou Moduler Un État Métabolique'. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/074184294/publication/WO2016177797A1?q=WO2016177797A1>.

- [70] Rodrigues, G.K. *et al.* (2015) 'A single FTO gene variant rs9939609 is associated with body weight evolution in a multiethnic extremely obese population that underwent bariatric surgery', *Nutrition*, 31(11), pp. 1344–1350. doi:[10.1016/j.nut.2015.05.020](https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.05.020).
- [71] Chung, J.Y. *et al.* (2021) 'White adipocyte-targeted dual gene silencing of FABP4/5 for anti-obesity, anti-inflammation and reversal of insulin resistance: Efficacy and comparison of administration routes', *Biomaterials*, 279, p. 121209. doi:[10.1016/j.biomaterials.2021.121209](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121209).
- [72] Haws, R.M. *et al.* (2021) 'The efficacy and safety of setmelanotide in individuals with Bardet-Biedl syndrome or Alström syndrome: Phase 3 trial design', *Contemporary Clinical Trials Communications*, 22, p. 100780. doi:[10.1016/j.conctc.2021.100780](https://doi.org/10.1016/j.conctc.2021.100780).
- [73] Wabitsch, M. *et al.* (2022) 'Natural History of Obesity Due to POMC, PCSK1, and LEPR Deficiency and the Impact of Setmelanotide', *Journal of the Endocrine Society*, 6(6), p. bvac057. doi:[10.1210/jendso/bvac057](https://doi.org/10.1210/jendso/bvac057).
- [74] Mata, X., Renaud, G., Mollereau, C. (2019). 'The repertoire of family A-peptide GPCRs in archaic hominins'. *Peptides* 122, 170154. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.170154>.